Of 73

PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

"SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO"
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE Nº** 10-10634

54. **TÍTULO** **SULFONAMIDAS COMO MODULADORES DE TRPM8.**

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 333/36

71. **SOLICITANTE** **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**

DOMICILIO Beerse, Bélgica.

74. **APODERADO** DILIA MARIA RODRIGUEZ D´ALEMAN

22. **BOGOTÁ, D.C.**

18-02-2010

No Facil -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-010634- -00000-0000
Fecha: 2010-02-02 15:30:53 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 373 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 880

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

[x] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[x] Capitulo I [ ] Capitulo II

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.** Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica. Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica. Lugar de Constitución : Bélgica Teléfono: Fax: E-mail	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** [ ] **NIT** [ ] **C.E.** [ ] **Otro** [ ] **Número**
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: DILIA MARIA RODRIGUEZ D´ALEMAN Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6 Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889 E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [x] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] **Número** 41.654.882 **T.P** 20824 CSJ
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: **VER HOJA ANEXA** Dirección: Nacionalidad o domicilio:	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2008/070425** Fecha **18 de julio de 2008**

Publicación Internacional No. **WO 2009/012430 A1** Fecha **22 de enero de 2009**

6 TITULO (54) **SULFONAMIDAS COMO MODULADORES DE TRPM8.**

7 Clasificación Internacional (51) C07D 333/36

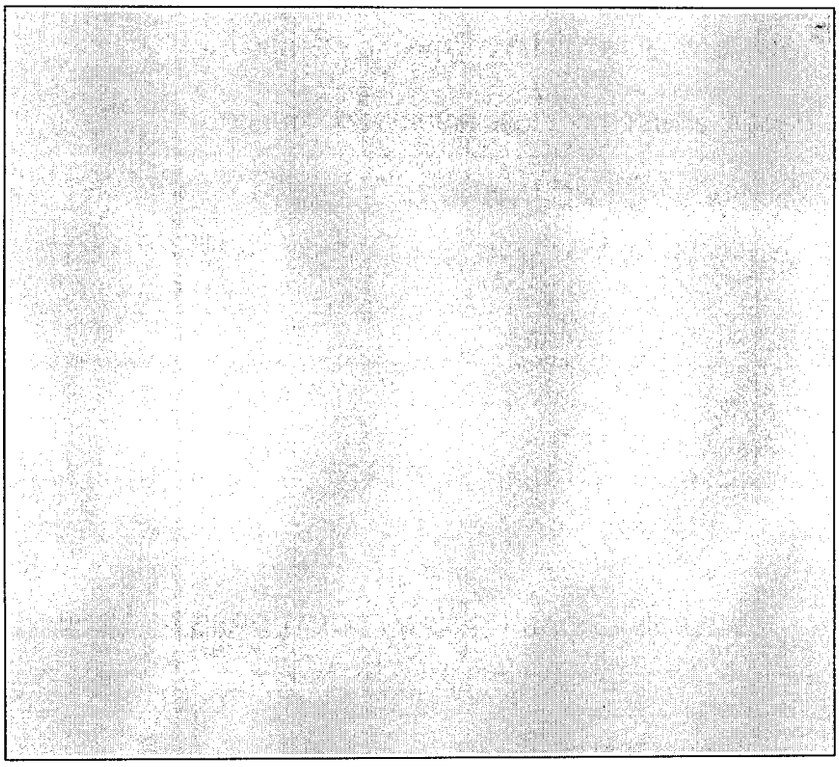
8 Prioridad SI [x] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	Estados Unidos de América	**18 de julio de 2007**	60/950.456

9 Comprobante de pago No. **10-1,451 // 10-1,452 // 10-1,453 // 10-1,454 // 10-1,472 // 10-1,612 // 10-1,659 // 10-1,660 // 10-1,702** **Fecha** **Todos de 6 de enero de 2010.**

10 ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- [x] Poderes si fuere el caso
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso copia de contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- [ ] Arte final 12 X 12 .
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- [x] Otros *Opinión escrita. * Notificación de la corrección del nombre de un inventor.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: DILIA MARIA RODRIGUEZ D´ALEMAN

FIRMA: _____

C.C. 41.654.882 **T.P. 20824** CSJ

As. P-2445

ANEXOS

INVENTORES

1.) BRANUM, Shawn T.
(Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., 1000 Route 202, PO Box 300, Raritan, New Jersey 08869, Estados Unidos de América);

2.) COLBURN, Raymond W.
(Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., Welsh & McKean Roads, PO Box 776, Spring House, Pennsylvania 19477, Estados Unidos de América);

3.) DAX, Scott L.
(3 Quail Drive, Landenberg, Pennsylvania 19350, Estados Unidos de América);

4.) FLORES, Christopher M.
(Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., Welsh & McKean Roads, PO Box 776, Spring House, Pennsylvania 19477, Estados Unidos de América);

5.) JETTER, Michele C.
(3036 Brambling Lane, Norristown, Pennsylvania 19403, Estados Unidos de América);

6.) LIU, Yi
(Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.,Welsh & McKean Roads, PO Box 776, Spring House, Pennsylvania 19477, Estados Unidos de América);

7.) LUDOVICI, Donald
(Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.,Welsh & McKean Roads, PO Box 776, Spring House, Pennsylvania 19477, Estados Unidos de América);

8.) MACIELAG, Mark J.
(Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., Cedarbrook Corporate Center, 8 Clark Drive, Granbury, New Jersey 08512, Estados Unidos de América);

9.) MATTHEWS, Jay M.
(Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.,Welsh & McKean Roads, PO Box 776, Spring House, Pennsylvania 19477, Estados Unidos de América);

10.) MCNALLY, James J.
(Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.,Welsh & McKean Roads, PO Box 776, Spring House, Pennsylvania 19477, Estados Unidos de América);

11.) REANY, Laura M.
(Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.,Welsh & McKean Roads, PO Box 776, Spring House, Pennsylvania 19477, Estados Unidos de América);

12.) RUSSELL, Ronald K.
(Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., 1000 Route 202, South, OMP Building, Raritan, New Jersey 08869, Estados Unidos de América);

13.) QIN, Ning
(Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.,Welsh & McKean Roads, PO Box 776, Spring House, Pennsylvania 19477, Estados Unidos de América);

14.) TELEHA, Christopher
(Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.,Welsh & McKean Roads, PO Box 776, Spring House, Pennsylvania 19477, Estados Unidos de América);

15.) WELLS, Kenneth M.
(Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., 1000 Route 202, PO Box 300, Raritan, New Jersey 08869, Estados Unidos de América);

16.) YOUELLS, Scott C.
(Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.,Welsh & McKean Roads, PO Box 776, Spring House, Pennsylvania 19477, Estados Unidos de América);

17.) YOUNGMAN, Mark A.
(Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.,Welsh & McKean Roads, PO Box 776, Spring House, Pennsylvania 19477, Estados Unidos de América).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 1,451
FECHA : ENERO 6 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-010634- -00000-0000

Fecha: 2010-02-02 15:30:53 Dep: 2020 DIR.NULVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 880

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBCONSIGNACION		BANCO DE BOGOTA	062754387	175684121	06/01/2010	100.325,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85	EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	464,000.00
			TOTAL : $	464,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

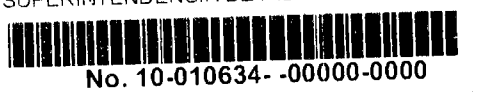
P-245
4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 1,452
FECHA : ENERO 6 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-010634- -00000-0000

Fecha: 2010-02-02 15:30:53 Dep: 2020 DIR.NULVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 880

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBCONSIGNACION		BANCO DE BOGOTA	062754387	175684121	06/01/2010	100.325.000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85	EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	464,000.00
			TOTAL : $	464.000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 1,453
FECHA : ENERO 6 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-010634- -00000-0000
Fecha: 2010-02-02 15:30:53 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Lve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 880

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	175684121	06/01/2010	100,325,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85	EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	464,000.00
			TOTAL : $	464,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 1,454
FECHA : ENERO 6 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-010634- -00000-0000

Fecha: 2010-02-02 15:30:53 Dep: 2020 DIR NULVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 880

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175684121	06/01/2010	100.325.000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN		464.000.00
		TOTAL :	$	464.000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 1,472
FECHA : ENERO 6 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-010634- -00000-0000

Fecha. 2010-02-02 15:30:53 Dep. 2020 DIR.NULVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 880

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175684121	06/01/2010	100.325,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	325,000.00
		TOTAL : $	325,000.00

SON: TRESCIENTOS VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-010634- -00000-0000

Fecha: 2010-02-02 15:30:53 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 880

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 1.612
FECHA : ENERO 6 DE 2010

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175684121	06/01/2010	100.325,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54	INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	26.000.00
			TOTAL : $	26.000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 1.659
FECHA : ENERO 6 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-010634- -00000-0000
Fecha: 2010-02-02 15:30:53 Dep: 2020 DIR.NULVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 880

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBCONSIGNACION		BANCO DE BOGOTA	062754387	175684121	06/01/2010	100.325.000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00
		TOTAL : $	5.000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 1,660
FECHA : ENERO 6 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-010634- -00000-0000
Fecha: 2010-02-02 15:30:53 Dep: 2020 DIR.NULVASCR
Tra: 11 PATENTES Y II Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act: 411 PRESENTACION Folios: 880

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175684121	06/01/2010	100.325.000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS		5,000.00
		TOTAL :	$	5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

11

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 1,702
FECHA : ENERO 6 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-010634- -00000-0000
Fecha: 2010-02-02 15:30:53 Dep: 2020 DIR.NULVASCR
Tra: 11 PATENTE1YII Eve: 378 FASENACIONAL1
Act: 411 PRESENTACION Folios: 880

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175684121	06/01/2010	100,325,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
		TOTAL : $	1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
   AMANDA LIN HAYNES
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
   NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
   AMANDA LIN HAYNES, NOTARY

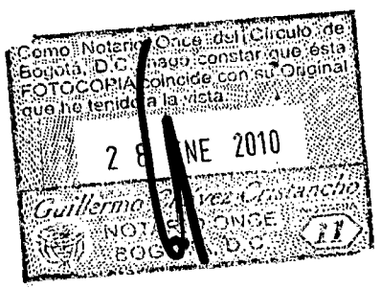
CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 24TH DAY OF JUNE 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A367051
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE





Certificate Number: 1146991910
Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTP_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jcp



Clarke, Modet & Cº
COLOMBIA

COLOMBIA

Carrera 11 Nº 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6131066 -Fax: (57 1) 6530324-Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de JANSSEN PHARMACEUTICA NV

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en **Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.**

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CAPO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) represente ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella) .
5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posición de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned PETER L HERRIDGE

legal representative(s) of de JANSSEN PHARMACEUTICA NV

an organization existing under the laws of BELGIUM

and in present execution of it: business activity, domiciled **Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium.**

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CAPO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellation, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above- mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
5) To register domain names before the competent entity.
6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation rebated object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
7) To ratify or not the officious agency.
8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at NEW BRUNSWICK, NJ USA

on this 27TH day of MAY of 2009

Firma / signature

PETER L HERRIDGE, POWER OF ATTORNEY

Como Notario Once del Círculo de Bogotá D.C. hago constar que ésta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista

28 ENE 2010

Guillermo Chaves Castancho NOTARIO ONCE DEL C.C.

CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los días del mes de de , el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado _____ _____ firmó de su puño y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de_____ de la persona jurídica de de JANSSEN PHARMACEUTICA NV

_____

4. La citada persona jurídica con sede en **Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium,** está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.

6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

AMANDA LIN HAYNES
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 10/20/2012

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los días del mes de de , el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____ _____ firmó en su presencia el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

_____
Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA O POR APOSTILLA

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 27 day of MAY , 2009 the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. PETER L HERRIDGE
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled in NEW BRUNSWICK, NJ USA act his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of POWER OF ATTORNEY of the juridical JANSSEN PHARMACEUTICA NV

_____

4. The mentioned juridical person with place of **Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium,** is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.

_____
Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this day of the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

of legal age and domiciled at_____ _____ signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

_____
Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished , 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL OR BY APOSTILLE.

Como Notario Once del Circulo de Bogotá D.C. hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista

28 ENE 2010

Guillermo [illegible] Camacho
NOTARIO ONCE
BOGOTA D.C.

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la **APOSTILLA** No. **A-367051** de 24 de junio de 2009 expedida en Estados Unidos de América (Nueva Jersey) correspondiente a un documento de poder y una certificación notarial en inglés con su correspondiente traducción al español (razón por la cual no se hace su traducción), otorgado a la sociedad **JANSSEN PHARMACEUTICA NV.**, domiciliada en Beerse, Bélgica

---

Documento de poder firmado el 27 de mayo de 2009 por Peter L. Herridge, con poder de Abogado.

Sello notarial: Amanda Lin Haynes, Notario Público de Nueva Jersey, comisión termina el 10/28/2013.

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

2. Este documento público ha sido firmado por AMANDA LIN HAYNES

3. Actuando en su calidad de Notario Público de Nueva Jersey

4. Lleva el sello/estampilla de AMANDA LIN HAYNES, notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey

6. El 24 de junio de 2009

7. Por P. David Rousseau, Tesorero de Nueva Jersey

8. Certificado No. A367051

9. Sello/Estampilla: El Gran Sello del Estado de Nueva Jersey

JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

Como Notario Once del Circulo de Bogotá D.C., hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista
28 ENE 2010
Guillermo Cortés Cristancho
NOTARIO ONCE ESTAMPA
BOGOTÁ D.C.

10. Firma: Firma ilegible

Número de certificado: 1146991910

Verifique este certificado en línea:

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor - Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

Como Notaria Única del Círculo de Bogotá, D.C., doy constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista

28 ENE 2010

Guillermo León Cespedes
NOTARIA ONCE
BOGOTÁ D.C.
NOTARIA 11

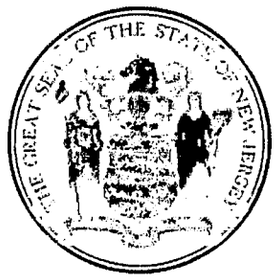
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
   GERALDINE A BAILEY
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
   NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
   GERALDINE A BAILEY, NOTARY

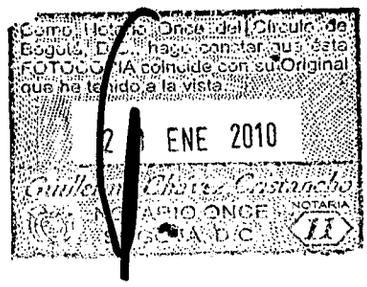
CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 13TH DAY OF JULY 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A368604
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE





Certificate Number: 1148251010
Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTF_StandingCert/JCP/Verify_Cert.jcp



CERTIFICATION

I certify that **Peter L. Herridge, Power of Attorney** of **Janssen Pharmaceutica NV**, a corporation existing, duly organized and complying with its corporate purposes in conformity with the laws of **Belgium**, whose home office is located in **Beerse, Belgium**. I further certify that said individual is duly authorized to sign any and all instruments in his capacity as officer of the company and that the purposes for which are within the scope of the objects or activities of said corporation.

Sworn to and subscribed
before me this
1st day of Dec, 20 09

GERALDINE A. BAILEY
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 1/14/2014

Esta certificación notarial debe ser llenada en su totalidad y legalizarse por Apostilla
This notarial certification must be filled in completely and be legalized by Apostille

Como Notario Once del Circulo de Bogotá D.C. hago constar que ésta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista.
8 ENE 2010
Guillermo Chaves Cardenas NOTARIO ONCE BOGOTA D.C. NOTARIA II

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la **APOSTILLA** No. **A-36S604** de 13 de julio de 2009 expedida en Estados Unidos de América (Nueva Jersey) correspondiente a una certificación notarial relacionada con la sociedad **JANSSEN PHARMACEUTICA.**, domiciliada en Beerse, Bélgica.

CERTIFICACIÓN

Yo certifico que Peter L. Herridge, con Poder de Abogado de Janssen Pharmaceutica NV, una sociedad existente, debidamente constituida y cumpliendo con sus objetos corporativos de acuerdo con las leyes de Bélgica, cuya casa matriz está localizada en Beerse, Bélgica. Además certifico que dicho individuo está debidamente autorizado para firmar cualquier y todos los instrumentos en su capacidad como funcionario de la sociedad y que los propósitos para los cuales están dentro del espectro de los objetivos o actividades de dicha sociedad.

Firmado: Firma ilegible

Sello: Juramentado y suscrito ante mí este día 10 de julio de 2009.

Firmado: Geraldine A. Bailey, notario público de Nueva Jersey, comisión termina 1/14/2014.

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

Como Notaria Única del Círculo de Bogotá, D.C., hago constar que ésta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista.
28 ENE 2010
Guillermo Chávez Cristancho
NOTARIO ONCE
BOGOTÁ, D.C.
NOTARIA 11

2. Este documento público ha sido firmado por GEPLADINE A. BAILEY

3. Actuando en su calidad de Notario Público de Nueva Jersey

4. Lleva el sello/estampilla de GEPLADINE A. BAILEY, notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey

6. El 13 de julio de 2009

7. Por P. David Rousseau, Tesorero de Nueva Jersey

8. Certificado No. A368604

9. Sello/Estampilla: El Gran Sello del Estado de Nueva Jersey

10. Firma: Firma ilegible

Número de certificado: 1148251010

Verifique este certificado en línea:

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

JIMENA ESCOBAR

JIMENA [illegible]
Traductor Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

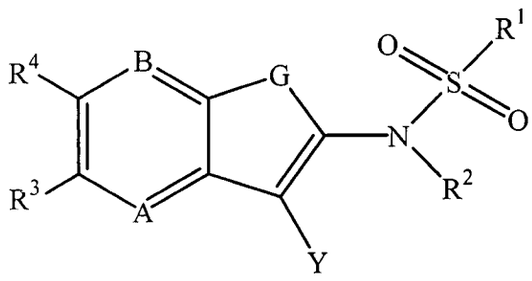
Como Notario Once del Círculo de Bogotá, D.C. hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista

28 ENE 2010

Guillermo [illegible] Cristancho
NOTARIO ONCE
BOGOTÁ D.C.

Resumen

Se describen compuestos, composiciones y métodos para tratar varias enfermedades, síndromes, afecciones y trastornos, incluso el dolor. Tales compuestos están representados por la Fórmula (I) de la siguiente forma:



(I)

en donde A, B, G, Y, R^1, R^2, R^3 y R^4 se definen en la presente.

SULFONAMIDAS COMO MODULADORES DE TRPM8

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a sulfonamidas que actúan como moduladores del receptor TRPM8. La presente invención también se refiere a procesos para la preparación de sulfonamidas y a su uso en el tratamiento de varias enfermedades, síndromes y trastornos, incluso aquellos provocados por dolor inflamatorio o neuropático, intolerancia al frío o alodinia frente al frío, dolor vascular periférico, picazón, incontinencia urinaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión pulmonar y ansiedad, incluso otros trastornos relacionados con el estrés y combinaciones de éstos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los canales del potencial transitorio del receptor (TRP, por sus siglas en inglés) son canales no selectivos de cationes que se activan por una gran variedad de estímulos. Hasta la fecha se han identificado numerosos miembros de la familia del canal iónico, incluso el receptor sensible al frío y al mentol, también denominado TRPM8 (McKemy D.D. y otros, *Nature* 2002, 416(6876), 52-58). Colectivamente, los canales TRP y los receptores del tipo TRP relacionados implican responsividad sensorial frente a todo el continuo de la exposición térmica, respondiendo selectivamente a temperaturas umbrales que varían desde el calor nocivo hasta el frío nocivo, así como a ciertos químicos que imitan estas sensaciones. Específicamente, el TRPM8 es conocido por ser estimulado por temperaturas de frescas a frías así como por agentes químicos

como el mentol y la icilina, los que podrían ser responsables por la sensación terapéutica refrescante que provocan estos agentes.

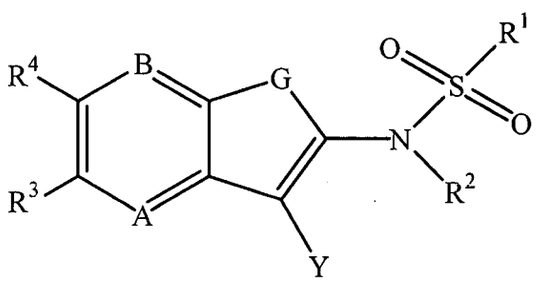
El TRPM8 se ubica en las neuronas nociceptivas primarias (fibras A-delta y C) y también es modulado por señales del segundo mensajero mediadas por inflamación (Abe, J. y *otros.*, *Neurosci Lett* 2006, 397(1-2), 140-144; Premkumar, L.S. y *otros.*, *J. Neurosci*, 2005, 25(49), 11322-11329). La localización del TRPM8 en las fibras A-delta y C puede proporcionar la base de una sensibilidad fría anormal en condiciones patológicas donde estas neuronas se hallan alteradas, provocando dolor, con frecuencia de una naturaleza urente (Kobayashi, K. y *otros.*, *J Comp Neurol*, 2005, 493(4), 596-606; Roza, C. y *otros*, *Pain*, 2006, 120(1-2), 24-35; y Xing, H. y *otros.*, *J Neurophysiol*, 2006, 95(2), 1221-30). La intolerancia al frío y las sensaciones de calor paradójicas inducidas por el enfriamiento químico o térmico se asocian estrechamente con síntomas observados en una amplia gama de trastornos clínicos y de esta forma constituye una razón fundamental para el desarrollo de los moduladores TRPM8 como agentes novedosos antihiperalgésicos o antialodínicos. El TRPM8 también es conocido por expresarse en el cerebro, los pulmones, la vejiga, el tracto gastrointestinal, los vasos sanguíneos, la próstata y las células inmunológicas, proporcionando de ese modo la posibilidad de una modulación terapéutica en una amplia gama de dolencias.

La solicitud de patente internacional WO 2006/040136 A1 de Bayer Healthcare AG describe supuestamente a los derivados de 4-benciloxi-fenilmetilamida como antagonistas del receptor-1 (CMR-1) sensible al mentol y al frío para el tratamiento de trastornos urológicos. La solicitud de patente internacional WO

2006/040103 A1 de Bayer Healthcare AG supuestamente describe métodos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades o trastornos respiratorios. Las solicitudes de patente internacional WO 2007/017092A1, WO 2007/017093A1 y WO 2007/017094A1, de Bayer Healthcare AG, supuestamente describen a derivados del benciloxifenilmetilo carbamato, amida del ácido 2-benciloxibenzoico sustituido y amida del ácido 4-benciloxibenzoico para el tratamiento de enfermedades asociadas con el receptor sensible al mentol y al frío (CMR), también conocido como TRPM8. Existe necesidad en la materia de contar con antagonistas de TRPM8 que puedan ser utilizados para tratar una enfermedad, síndrome, o afección en un mamífero en el cual la enfermedad, síndrome, o afección esté afectada por la modulación de los receptores TRPM8, tal como el dolor, las enfermedades que provocan dicho dolor y la disfunción pulmonar o vascular.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona, *entre otros*, compuestos de Fórmula (I)



(I)

en donde

A es CR^5 o N;

B es CR^6 o N; con la condición de que A y B sean $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente, cuando G es $S(O)_2$;

G es S o $S(O_2)$;

Y es

(i) H;

(ii) isopropenilo;

(iii) el C_{1-6} alquilcarbonilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 1 a 3 fluoro sustituyentes;

(iv) C_{3-6} cicloalquilcarbonilo;

(v) el fenilcarbonilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, fluoro, o cloro;

(vi) el fenilcarbonilo está sustituido con trifluorometilo y opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado de trifluorometilo, cloro, fluoro, o C_{1-4} alquilo;

(vii) el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de cloro, fluoro, bromo, trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, hidroxi, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, amino, C_{1-3} alquilamino, o di(C_{1-3})alquilamino;

(viii) el heteroarilo benzofusionado está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, fluoro, bromo, trifluorometilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, amino, C_{1-3} alquilamino, o di(C_{1-3})alquilamino;

(ix) bromo;

(x) cloro;

(xi) fluoro;

(xii) yodo;

(xiii) ciano;

(xiv) formilo;

(xv) el $_{1-6}$ alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, fluoro, o cloro;

(xvi) C(OH)(C_{1-3} alquilo)2;

(xvii) C_{3-6} cicloalquilo;

(xviii) el C_{1-2} alquilo está sustituido con 1 sustituyente seleccionado independientemente de C_{1-4} alcoxicarbonilo, ciano, C_{1-3} alquiltio, C_{1-4} alcoxi, o NR^7R^8, en donde R^7 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilcarbonilo, o C_{1-3} alquilsulfonilo y R^8 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo; o R^7 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un

anillo de 5 ó 6 miembros que contiene un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

(xix) C_{1-4} alcoxicarbonilo;

(xx) C_{1-3} alcoxi;

(xxi) hidroxi;

(xxii) el C_{6-10} arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, fluoro, bromo, C_{1-4} alcoxi, hidroxi, C_{1-3} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, amino, C_{1-2} alquilamino, di(C_{1-2})alquilamino, o C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes halógeno; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de C_{1-3} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, amino, C_{1-2} alquilamino, di(C_{1-2})alquilamino y C_{1-6} alquilo sustituido con uno a tres sustituyentes halógeno;

(xxiii) NR^9R^{10} donde R^9 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilcarbonilo, o C_{1-3} alquilsulfonilo y R^{10} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo, o R^9 y R^{10} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene, opcionalmente, un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y en donde dicho anillo de 5 ó 6 miembros está sustituido opcionalmente con un sustituyente C_{1-4} alquilo; con la

condición de que cuando G es S y R^{10} es hidrógeno, R^9 sea diferente de hidrógeno y C_{1-4} alquilo;

(xxiv) aminocarbonilo;

(xxv) metilaminocarbonilo;

(xxvi) dimetilaminocarbonilo; o

(xxvii) arilohidroxi(C_{1-3})alquilo;

R^1 es

(i) CF_3;

(ii) el C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de C_{1-3} alquilsulfonilo, C_{1-4} alcoxicarbonilo, formilo, hidroxi, carboxi, trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-3} alquiltio, bromo, ciano, R^{11}, o R^{12};

(iii) arilo(C_{1-2} alquilo), en donde el anillo del grupo arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, o carboxi; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de trifluorometilo, C_{1-4} alcoxicarbonilo y carboxi;

(iv) heteroaril(C1-6 alquilo), en donde el grupo heteroarilo está unido a través de un heteroátomo de nitrógeno y se selecciona de imidazolilo, triazolilo, o tetrazolilo; y en donde el grupo imidazolilo está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente

seleccionado de C_{1-4} alquilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, carboxi, aminometilo, metilamino-metilo, o dimetilamino-metilo; e imidazolilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente adicional seleccionado de C_{1-4} alquilo, fluoro, o cloro;

(v) C_{3-6} cicloalquilo o ciclohexilo sustituido en la posición 4 con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de ciano, C_{1-4} alcoxicarbonilo, carboxi, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3} alquil)aminocarbonilo, amino-metilo, metilamino-metilo, dimetilamino-metilo, R^{11} y R^{12};

(vi) C_{5-6}cicloalquilo benzo-fusionado unido a la porción benzo del sistema de anillos y en donde la porción C_{5-6}cicloalquilo de C_{5-6}cicloalquilo benzo-fusionado está opcionalmente sustituida con amino, (C_{1-3}alquil)amino, o di(C_{1-3}alquil)amino;

(vii) fenilo sustituido con 3- o 4-imidazolilo, en donde el punto de unión del imidazolilo es a través de un heteroátomo de nitrógeno; y en donde el imidazolilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de C_{1-3} alquilo, 2-ciano, cloro, bromo, amino-C_{1-2} alquilo, (C_{1-2} alquil)amino-C_{1-2} alquilo y di(C_{1-2} alquil)amino- C_{1-2} alquilo; en donde di(C_{1-3} alquilo) se toma opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual está unido para formar un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene,

opcionalmente, un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y en donde el anillo formado por di(C_{1-3} alquil)amino está opcionalmente sustituido con C_{1-3}alquilo; con la condición de que no más de uno de los sustituyentes sea amino-C_{1-2} alquilo, (C_{1-2} alquil)amino-C_{1-2} alquilo, o di(C_{1-2} alquil)amino- C_{1-2} alquilo;

(viii) el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de C1-4 alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes cloro o fluoro o un sustituyente hidroxi, cloro, fluoro, bromo, C_{1-4} alcoxi, trifluorometoxi, 3- o 4- feniloxi, 3- o 4- heteroariloxi, en donde el anillo heteroarilo es un anillo de 6 miembros que contiene miembros del anillo de carbono y 1 ó 2 miembros del anillo de heteroátomos de nitrógeno, C_{1-3} alquilsulfonilo, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, hidroxi, carboxi, ciano, nitro, 3- o 4- heteroarilo, en donde dicho heteroarilo es diferente de imidazolilo, C1-3 alquilcarbonilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminocarbonilo, C_{1-3} alquilsulfonilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminosulfonilo, P(O)(OC_{1-3} alquilo)$_2$, P(O)$(OH)_2$, SO_3H, C(O)NHOH, C(=N)NH_2, C(=NOH)NH_2, C(=N(metilcarboniloxi))NH_2, o SO_2NH_2; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del

grupo que consiste de trifluorometoxi, 3- o 4- feniloxi sustituido, 3- o 4- heteroariloxi, C_{1-3} alquilsulfonilo, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, carboxi, ciano, 3- o 4- heteroarilo, C1-3 alquilcarbonilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminocarbonilo, C_{1-3} alquilsulfonilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminosulfonilo y P(O)(OC_{1-3} alquilo)$_2$ y no más de uno de los sustituyentes se seleccione del grupo que consiste de – P(O)$(OH)_2$, -SO_3H, carboxi, C(O)NHOH, C(=N)NH_2, C(=NOH)NH_2, C(=N(C_{1-3}alquilcarboniloxi))NH_2 y -SO_2NH_2; en donde el feniloxi está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de metilo y fluoro;

y en donde el sustituyente heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de C_{1-3} alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino, cloro, bromo, carboxi, C_{1-2} alcoxicarbonilo, C_{1-2} alcoxicarbonilmetilo, carboximetilo, amino-C_{1-2} alquilo, (C_{1-2} alquil)amino-C_{1-2} alquilo y di(C_{1-2} alquil)amino- C_{1-2} alquilo; con la condición de que no más de uno de los sustituyentes esté seleccionado del grupo que consiste de carboxi, C_{1-2} alcoxicarbonilo, C_{1-2} alcoxicarbonilmetilo,

carboximetilo, amino-C_{1-2} alquilo, (C_{1-2} alquil)amino-C_{1-2} alquilo y di(C_{1-2} alquil)amino- C_{1-2} alquilo;

(ix) naftilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, cloro, fluoro, bromo, C_{1-4} alcoxicarbonilo y carboxi;

(x) C_{6-10} arilo sustituido con fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de cloro, fluoro, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, carboxi, hidroxi, o C_{1-3} alquilo;

(xi) fenilo sustituido con R^{11} o R^{12} en la posición 3 ó 4; y opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado de fluoro, cloro, o C_{1-3} alquilo;

(xii) piridin-3-ilo sustituido en un átomo de carbono que no sea el adyacente al carbono que porta $S(O)_2$ con un sustituyente seleccionado de *N*-imidazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, R^{11}, o R^{12}; en donde piridin-3-ilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente adicional seleccionado de fluoro, cloro, o C_{1-3} alquilo; y además en donde el grupo *N*-imidazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y los grupos oxadiazolilo y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente, el(los) sustituyente(s) están independientemente seleccionado(s) del grupo que consiste de C_{1-4} alquilo, trifluorometilo, ciano, amino, metilamino, dimetilamino, cloro, bromo, carboxi, C_{1-2} alcoxicarbonilo, C_{1-2}

alcoxicarbonilmetilo, carboximetilo, amino-C_{1-2} alquilo, (C_{1-2} alquil)amino-C_{1-2} alquilo y di(C_{1-2} alquil)amino- C_{1-2} alquilo; con la condición de que no más de uno de los sustituyentes esté seleccionado del grupo que consiste de carboxi, C_{1-2} alcoxicarbonilo, C_{1-2} alcoxicarbonilmetilo, carboximetilo, trifluorometilo, ciano, amino-C_{1-2} alquilo, (C_{1-2} alquil)amino-C_{1-2} alquilo y di(C_{1-2} alquil)amino- C_{1-2} alquilo;

(xiii) imidazolilo sustituido con R^{11} o R^{12}; y el imidazolilo está opcionalmente sustituido en un heteroátomo de nitrógeno con C_{1-4} alquilo;

(xiv) un anillo seleccionado de fenilo o piridin-3-ilo, en donde dicho anillo está sustituido con $NR^{15}R^{16}$; en donde R^{15} es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilcarbonilo, trifluorometilcarbonilo, trifluorometilsulfonilo, C_{3-6} cicloalquilsulfonilo, o C_{1-3} alquilsulfonilo; y R^{16} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo; o R^{15} y R^{16} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene, opcionalmente, un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes oxo; y en donde el anillo formado por $NR^{15}R^{16}$ está opcionalmente sustituido con C_{1-3}alquilo, C_{1-2} alcoxicarbonilo, o carboxi; y en donde dicho fenilo está

opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, hidroxi, fluoro, cloro y bromo;

(xv) fenilo sustituido con $C(O)NR^{17}R^{18}$, en donde R^{17} es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilcarbonilo, pirrolidin-3-ilo, o C_{1-3} alquilsulfonilo; y R^{18} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo; o R^{17} y R^{18} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene, opcionalmente, un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con C_1alquilo;

(xvi) fenilo sustituido con 4 ó 5 fluoro sustituyentes;

(xvii) fenilo sustituido en la posición 4 con $-Q-C(R^xR^y)-(CH_2)_{0-1}CO_2H$, en donde Q es un enlace u O; y en donde R^x y R^y son independientemente hidrógeno o metilo; o R^x y R^y se toman junto con el átomo de carbono al cual están ambos unidos para formar un anillo ciclopropilo;

(xviii) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-4} alquilo, cloro, fluoro, bromo, trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, oxo, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, carboxi, amino, C_{1-3} alquilamino, di(C_{1-3})alquilamino, morfolin-4-ilo, o

heteroarilo; en donde el grupo heteroarilo está sustituido opcional e independientemente con uno a dos sustituyentes seleccionado del grupo que consiste de C_{1-3} alquilo, trifluorometilo, fluoro y cloro; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de trifluorometilo C_{1-4} alcoxi, oxo, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, carboxi, amino, C_{1-3} alquilamino y di(C_{1-3})alquilamino;

(xix) heteroarilo benzo-fusionado está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, cloro, fluoro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, oxo, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, carboxi, amino, C_{1-3} alquilamino, o di(C_{1-3})alquilamino; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, oxo, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, carboxi, amino, C_{1-3} alquilamino y di(C_{1-3})alquilamino; y el heteroarilo benzo-fusionado está opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno con C_{1-3} alquilo;

(xx) heterociclo benzo-fusionado está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de trifluorometilo, C_{1-3} alquilcarbonilo, C_{1-}

$_4$ alquilo, C_{1-4} alcoxi, trifluorometilcarbonilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxi, oxo, carboxi, o C_{1-4} alcoxicarbonilo; de forma tal que cuando el heterociclo benzo-fusionado está sustituido en el anillo heterocíclico, los sustituyentes en el anillo heterocíclico se seleccionan de oxo, hidroxi, C_{1-4} alquilo, o trifluorometilcarbonilo; con la condición de que no más de un sustituyente sea trifluorometilcarbonilo; y con la condición de que cuando el heterociclo benzo-fusionado está sustituido con trifluorometilcarbonilo, por lo menos uno de los miembros del anillo del heterociclo es un heteroátomo de nitrógeno y el punto de unión al sustituyente trifluorometilcarbonilo es a través del heteroátomo de nitrógeno;

(xxi) amino;

(xxii) C_{1-6} alquilamino; o

(xxiii) di(C_{1-6} alquil)amino;

R^2 es

(i) C_{3-6} cicloalquilo;

(ii) C_{1-2} alquilo sustituido con adamantilo o norbornanilo;

(iii) el C_{1-6} alquilo está sustituido con dos grupos C6-10 arilo, en donde uno de dichos grupos arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, fluoro, bromo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi está opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro

sustituyentes, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, trifluorometilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminocarbonilo, C_{1-3} alquilsulfonilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, nitro, amino, C_{1-3} alquilamino, di(C_{1-3})alquilamino, o C1-3 alquilcarbonilo; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de C_{1-4} alcoxi sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, trifluorometilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminocarbonilo, C_{1-3} alquilsulfonilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, nitro, amino, C_{1-3} alquilamino, di(C_{1-3})alquilamino y C1-3 alquilcarbonilo; y el otro de dichos grupos arilo está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de cloro, fluoro, bromo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi está opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, trifluorometilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminocarbonilo, C_{1-3} alquilsulfonilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, nitro, amino, C_{1-3} alquilamino, di(C_{1-3})alquilamino, o C1-3 alquilcarbonilo;

(iv) el C_{1-6} alquilo está sustituido con un grupo C_{6-10} arilo y, opcionalmente, un sustituyente adicional seleccionado de hidroxi u oxo, en donde dicho grupo C_{6-10} arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de cloro, fluoro, bromo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi está opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, trifluorometiltio, ciano, trifluorometilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminocarbonilo, C_{1-3} alquilsulfonilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, nitro, amino, C_{1-3} alquilamino, di(C_{1-3})alquilamino, o C_{1-3} alquilcarbonilo; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de C_{1-4} alcoxi sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, trifluorometiltio, ciano, trifluorometilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminocarbonilo, C_{1-3} alquilsulfonilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, nitro, amino, C_{1-3} alquilamino, di(C_{1-3})alquilamino y C_{1-3} alquilcarbonilo;

(v) el C_{1-6} alquilo está sustituido con fenilo, en donde el fenilo está sustituido con 4 ó 5 fluoro sustituyentes; o el fenilo está sustituido con metoxi y de 3 a 4 fluoro sustituyentes;

(vi) el C_{1-6} alquilo está sustituido con un grupo heteroarilo y, opcionalmente, un sustituyente adicional seleccionado de oxo o hidroxi, en donde dicho grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro sustituyentes o 1 sustituyente seleccionado de cloro, bromo, trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, o C_{1-4} alquilo;

(vii) el C_{1-6} alquilo está sustituido con un grupo heteroarilo benzo-fusionado y opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado de entre oxo o hidroxi, en donde dicho grupo heteroarilo benzo-fusionado está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de cloro, fluoro, bromo, trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, o C_{1-4} alquilo;

(viii) el C_{1-6} alquilo está sustituido con un grupo heterociclo, en donde dicho grupo heterociclo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxicarbonilo, oxo, o hidroxi; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de oxo e hidroxi;

(ix) el C_{1-6} alquilo está sustituido con benzo[1,3]dioxo-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, o 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo; o

(x) C_{2-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de ciano, trifluorometilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfonilo, amino, C_{1-3} alquilamino, di(C_{1-3})alquilamino, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, fluoro, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxicarbonilo, C_{1-4} alcoxicarbonilamino, hidroxi, P(O)(OC_{1-3})$_2$, C_{3-6} cicloalquiloxi, C_{3-4} cicloalquilo, o C_{5-8} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, oxo y C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o hidroxi; con la condición de que no más de uno de los sustituyentes en el C_{1-4} alquilo de C_{5-8} cicloalquilo sustituido C_{1-4} alquilo sea hidroxi y no más de dos de los sustituyentes en el C_{5-8} cicloalquilo sea oxo;

R^3 es

(i) hidrógeno,

(ii) C_{1-6} alquilo,

(iii) trifluorometilo,

(iv) C_{1-4} alcoxi,

(v) bromo,

(vi) cloro,

(vii) fluoro, o

(viii) hidroxi;

R^4 es

(i) hidrógeno,

(ii) fluoro,

(iii) cloro, o

(iv) metilo;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es

(i) hidrógeno,

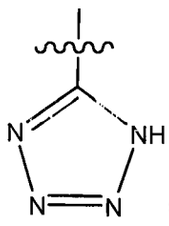
(ii) fluoro,

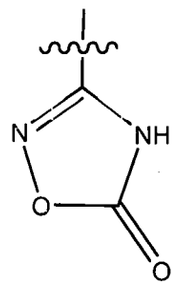
(iii) cloro,

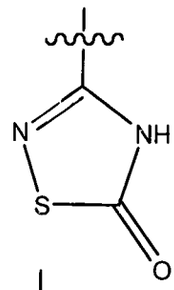
(iv) metoxi, o

(v) metilo;

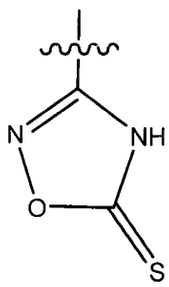
R^{11} se selecciona de

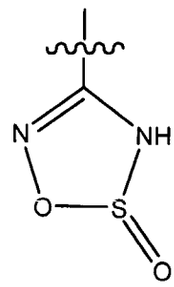


,


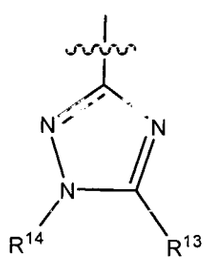
,


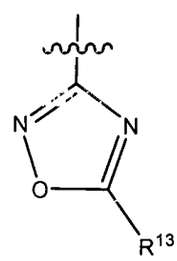
,



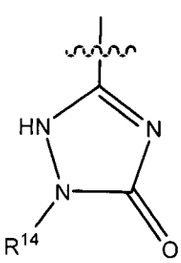
, o


R^{12} se selecciona de



,


, o



en donde R^{13} es H, -C_{1-4} alquilo, -$CH_2CO_2CH_3$, -$CH_2NH(C_{1-3}$alquilo), -CH_2 $N(C_{1-3}$alquilo)$_2$, o -CH_2CO_2H; y R^{14} es -C_{6-10} aril, -C_{1-6} alquilo, -C_{1-3} alquilo-OH, o -C_{1-3}alquilCO_2H;

con la condición de que cuando R^1 es C_{6-10} arilo, en donde C_{6-10} arilo es fenilo, sustituido con carboxi en la posición 2, Y no sea hidrógeno;

con la condición de que cuando R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con por lo menos un sustituyente $P(O)(OCH_3)_2$, R^1 es C_{6-10} arilo está opcionalmente sustituido;

con la condición de que cuando R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con por lo menos un sustituyente C_{1-6} alcoxicarbonilo, R^1 es C_{6-10} arilo está opcionalmente sustituido;

con la condición de que cuando Y es fenilo no sustituido y R^1 es etilo, R^2 no sea 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo;

con la condición de que cuando R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con un heterociclo no sustituido que comprende por lo menos un heteroátomo de nitrógeno, el punto de unión al grupo pendiente sea a través de un heteroátomo de nitrógeno;

con la condición de que cuando R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido o no sustituido, R^1 sea diferente de fenilo sustituido en la posición 3 con R^{11} o R^{12};

con la condición de que la Fórmula (I) sea diferente de

un compuesto en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-cianofenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es octahidro-quinolizin-1-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es 1-hidroxietilo, R^1 es 2,2,2-trifluoroetilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-piperazin-1-ilcarbonilfenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es metilcarbonilamino, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es H, R^1 es 3-aminocarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es metilaminocarbonilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es $S(O_2)$, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es H, R1 es 4-(5-tioxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es 4-metil-piperazin-1-ilcarbonilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(1-hidroxietil)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es dimetilaminometilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es H, R^1 es 3-cianofenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R2 es 3-fluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-carboxifenilo, R2 es 2-fluoroetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-carboxifenilo, R2 es 3-fluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6; y

un compuesto en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R2 es 2-fluoroetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es $S(O_2)$, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es H, R1 es 3-(1H-tetrazol-5-il)fenilo, R2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

y enantiómeros, diastereómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

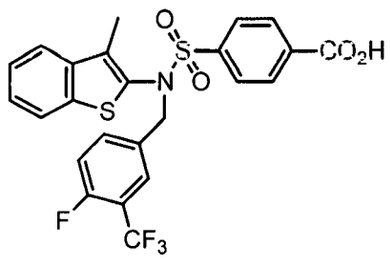
La presente invención también proporciona, *entre otros,* una composición farmacéutica que comprende, consiste y/o consiste esencialmente en un portador farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente

aceptable, y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

También se proporcionan procesos para realizar una composición farmacéutica que comprenden, consisten y/o consisten esencialmente en mezclar un compuesto de Fórmula 1 y un portador farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable.

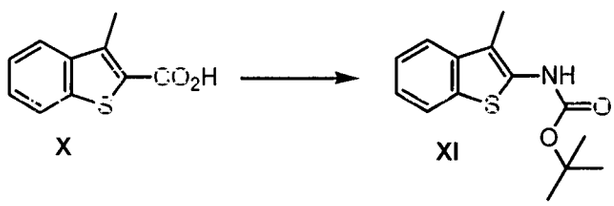
La presente invención también proporciona, *entre otros,* métodos para tratar o aliviar un trastorno modulado por TRPM8 en un sujeto, incluso un mamífero y/o un ser humano en el cual la enfermedad, síndrome o afección se ve afectada por la modulación de los receptores TRPM8, tal como el dolor, las enfermedades que derivan en dicho dolor y la disfunción vascular o pulmonar utilizando un compuesto de Fórmula (I). En particular, los métodos de la presente invención están orientados a tratar o aliviar un trastorno modulado por el receptor TRPM8, incluso dolor inflamatorio, intolerancia al frío, o alodinia frente al frío, dolor vascular periférico, picazón, incontinencia urinaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar y ansiedad, incluso otros trastornos relacionados con el estrés, utilizando un compuesto de Fórmula (I).

La presente invención también se refiere, *entre otros,* a métodos para producir los compuestos instantáneos y composiciones farmacéuticas y medicamentos de éstos. Un proceso incluido en el campo de la presente invención incluye el siguiente proceso para la preparación del Compuesto 306



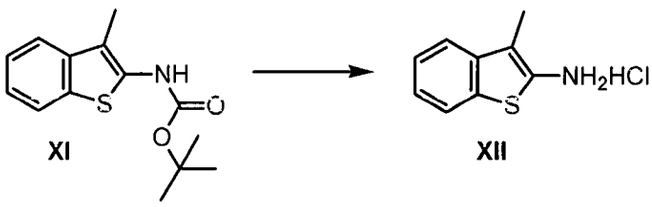
Compuesto 306

Comprende, consiste y/o consiste esencialmente en



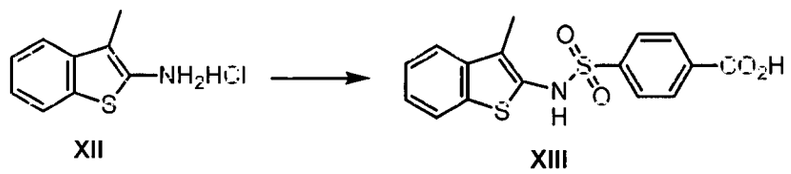
X XI

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula X con alcohol *t*-butílico y una amina terciaria; en un solvente orgánico; seguido de la adición de una mezcla de difenilfosforilazida en un solvente orgánico; a una temperatura de aproximadamente 110 °C; para dar un compuesto de Fórmula XI;



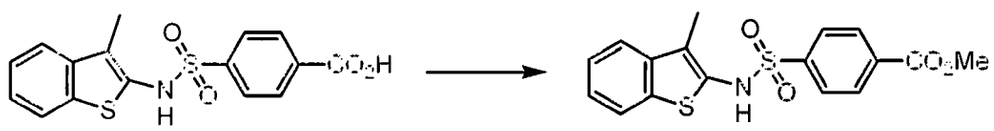
XI XII

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XI con un ácido mineral o un ácido orgánico; puro o en un solvente orgánico; a una temperatura de aproximadamente 21 °C hasta aproximadamente 22 °C; para dar un compuesto de Fórmula XII;



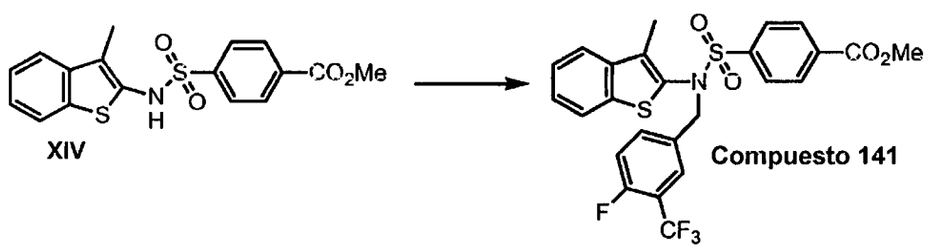
XII XIII

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XII con ácido 4-(clorosulfonil)benzoico; en un solvente orgánico; a una temperatura de aproximadamente 21 °C hasta aproximadamente 22 °C; para dar un compuesto de Fórmula XIII;



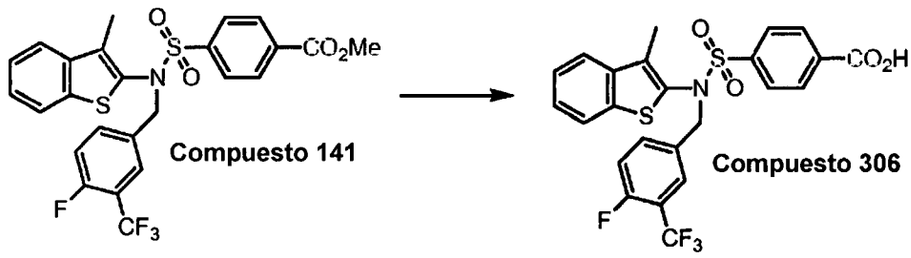
XIII XIV

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XIII en presencia de metanol; seguido por la adición de ácido sulfúrico; a una temperatura de aproximadamente 64 °C hasta aproximadamente 65 °C; para dar un compuesto de Fórmula XIV;



XIV Compuesto 141

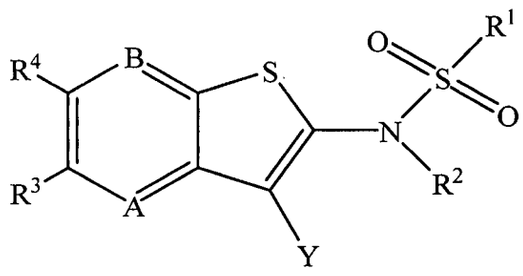
hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XIV en un solvente orgánico; en presencia de una base inorgánica; seguido por la adición de 4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil bromuro; a una temperatura de aproximadamente 21 °C hasta aproximadamente 22 °C; para dar el Compuesto 141;



tratar el Compuesto 141 con un hidróxido de metal; puro o en un solvente orgánico; a una temperatura de aproximadamente 64 °C hasta aproximadamente 66 °C; para dar el Compuesto 306.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES ILUSTRATIVAS

La presente invención proporciona, *entre otros*, compuestos de Fórmula (I)



(I)

en donde

A es CR^5 o N;

B es CR^6 o N;

Y es

(i) H;

(ii) el C_{1-6} alquilcarbonilo está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente cloro o de 1 a 3 fluoro sustituyentes;

(iii) C_{3-6} cicloalquilcarbonilo;

(iv) el fenilcarbonilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, fluoro, o cloro;

(v) el fenilcarbonilo está sustituido con trifluorometilo y, opcionalmente, un sustituyente adicional seleccionado de trifluorometilo, cloro, fluoro, o C_{1-4} alquilo;

(vi) el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de cloro, fluoro, bromo, trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, hidroxi, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, amino, C_{1-3} alquilamino, o di(C_{1-3})alquilamino;

(vii) el heteroarilo benzofusionado está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, fluoro, bromo, trifluorometilo, C_{1-}

$_4$ alquilo, C_{1-4} alcoxi, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, amino, C_{1-3} alquilamino, o di(C_{1-3})alquilamino;

(viii) bromo;

(ix) cloro;

(x) fluoro;

(xi) yodo;

(xii) ciano;

(xiii) formilo;

(xiv) el C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, fluoro, o cloro;

(xv) C(OH)(C_{1-3} alquilo)$_2$;

(xvi) C_{3-6} cicloalquilo;

(xvii) el C_{1-6} alquilo está sustituido con 1 sustituyente seleccionado independientemente de C_{1-4} alcoxicarbonilo, ciano, C_{1-3} alquiltio, C_{1-4} alcoxi, o NR7R8, en donde R^7 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilcarbonilo, o C_{1-3} alquilsulfonilo y R^8 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo; o R^7 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

(xviii) C_{1-4} alcoxicarbonilo;

(xix) C_{1-3} alcoxi;

(xx) hidroxi;

(xxi) el C_{6-10} arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, fluoro, bromo, C_{1-4} alcoxi, hidroxi, C_{1-3} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, amino, C_{1-2} alquilamino, di(C_{1-2})alquilamino, o el C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido de uno a tres sustituyentes halógenos; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de C_{1-3} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, amino, C_{1-2} alquilamino, di(C_{1-2})alquilamino y C_{1-6} alquilo sustituido con uno a tres sustituyentes halógeno;

(xxii) NR^9R^{10}, en donde R^9 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilcarbonilo, o C_{1-3} alquilsulfonilo y R^{10} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo, o R^9 y R^{10} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene, opcionalmente, un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; o

(xxiii) arilohidroxi(C_{1-3})alquilo;

R^1 es

(i) el C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de C_{1-3} alquilsulfonilo, C_{1-4} alcoxicarbonilo, hidroxi, carboxi, trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-3} alquiltio, o ciano;

(ii) aril(C_{1-2} alquilo), en donde el anillo del grupo arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, o carboxi; con la condición de que no más de dos sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de trifluorometilo, C_{1-4} alcoxicarbonilo y carboxi;

(iii) heteroaril(C_{1-2} alquilo), en donde el anillo del grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, o carboxi;

(iv) C_{3-8} cicloalquilo;

(v) el C_{6-10} arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes cloro o fluoro, cloro, fluoro, bromo, C_{1-4} alcoxi, feniloxi, heteroariloxi, en donde el anillo heteroarilo es un anillo de 6 miembros que contiene miembros del anillo de carbono y 1 ó 2 miembros del anillo que son heteroátomos de nitrógeno, C_{1-3} alquilsulfonilo, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, hidroxi, carboxi, ciano, heteroarilo, C_{1-3} alquilcarbonilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminocarbonilo,

$P(O)(OC_{1-3}$ alquilo$)_2$, $P(O)(OH)_2$, SO_3H, C(O)NHOH, o SO_2NH_2; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes esté seleccionado del grupo que consiste de feniloxi, heteroariloxi, C_{1-3} alquilsulfonilo, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, carboxi, ciano, heteroarilo, C_{1-3} alquilcarbonilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminocarbonilo y $P(O)(OC_{1-3}$ alquilo$)_2$ y no más de dos de los sustituyentes esté seleccionado del grupo que consiste de – $P(O)(OH)_2$, $-SO_3H$, carboxi, C(O)NHOH y $-SO_2NH_2$;

(vi) C_{6-10} arilo sustituido con fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de cloro, fluoro, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, carboxi, hidroxi, o C_{1-3} alquilo;

(vii) el fenilo está sustituido con R^{11} o R^{12} en la posición 3 ó 4; y opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado de fluoro, cloro, o C_{1-3} alquilo;

(viii) fenilo sustituido con 4 ó 5 fluoro sustituyentes;

(ix) el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, cloro, fluoro, bromo, trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, oxo, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, carboxi, amino, C_{1-3} alquilamino, o di(C_{1-3})alquilamino; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de trifluorometilo, C_{1-4}

alcoxi, oxo, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, carboxi, amino, C_{1-3} alquilamino y di(C_{1-3})alquilamino;

(x) el heteroarilo benzo-fusionado está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, cloro, fluoro, bromo, trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, oxo, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, carboxi, amino, C_{1-3} alquilamino, o di(C_{1-3})alquilamino; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, oxo, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, carboxi, amino, C_{1-3} alquilamino y di(C_{1-3})alquilamino;

(xi) el heterociclo benzo-fusionado está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de trifluorometilo, C_{1-3} alquilcarbonilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, trifluorometilcarbonilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxi, oxo, carboxi, o C_{1-4} alcoxicarbonilo; de forma tal que cuando el heterociclo benzo-fusionado está sustituido en el anillo heterocíclico, los sustituyentes en el anillo heterocíclico se seleccionan de oxo, hidroxi, C_{1-4} alquilo, o trifluorometilcarbonilo; con la condición de que no más de un sustituyente sea trifluorometilcarbonilo; y con la condición de que cuando el heterociclo benzo-fusionado esté sustituido

con trifluorometilcarbonilo, por lo menos uno de los miembros del anillo del heterociclo sea un heteroátomo de nitrógeno y el punto de unión al sustituyente trifluorometilcarbonilo sea a través del heteroátomo de nitrógeno;

(xii) amino;

(xiii) C_{1-6} alquilamino; o

(xiv) di(C_{1-6} alquil)amino;

R^2 es

(i) C_{3-6} cicloalquilo;

(ii) C_{1-2} alquilo sustituido con adamantilo;

(iii) el C_{1-6} alquilo está sustituido con dos grupos C_{6-10} arilo, en donde uno de dichos grupos arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, fluoro, bromo, C1-4 alquilo, el C_{1-4} alcoxi está opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, trifluorometilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminocarbonilo, C_{1-3} alquilsulfonilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, nitro, amino, C_{1-3} alquilamino, di(C_{1-3})alquilamino, o C1-3 alquilcarbonilo; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de C_{1-4} alcoxi sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio,

ciano, trifluorometilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminocarbonilo, C_{1-3} alquilsulfonilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, nitro, amino, C_{1-3} alquilamino, di(C_{1-3})alquilamino y C1-3 alquilcarbonilo; y el otro de dichos grupos arilo está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de cloro, fluoro, bromo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi está opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, trifluorometilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminocarbonilo, C_{1-3} alquilsulfonilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, nitro, amino, C_{1-3} alquilamino, di(C_{1-3})alquilamino, o C_{1-3} alquilcarbonilo;

(iv) el C_{1-6} alquilo está sustituido con un grupo C_{6-10} arilo y opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado de hidroxi u oxo, en donde dicho grupo C_{6-10} arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, fluoro, bromo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi está opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, trifluorometilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminocarbonilo, C_{1-3} alquilsulfonilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro

sustituyentes, nitro, amino, C_{1-3} alquilamino, di(C_{1-3})alquilamino, o C_{1-3} alquilcarbonilo; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de C_{1-4} alcoxi sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, trifluorometilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminocarbonilo, C_{1-3} alquilsulfonilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, nitro, amino, C_{1-3} alquilamino, di(C_{1-3})alquilamino y C_{1-3} alquilcarbonilo;

(v) el C_{1-6} alquilo está sustituido con un grupo heteroarilo y opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado de oxo o hidroxi, en donde dicho grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de cloro, fluoro, bromo, trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, o C_{1-4} alquilo;

(vi) el C_{1-6} alquilo está sustituido con un grupo heteroarilo benzo-fusionado y opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado entre oxo o hidroxi, en donde dicho grupo heteroarilo benzo-fusionado está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de cloro, fluoro, bromo, trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, o C_{1-4} alquilo;

(vii) el C_{1-6} alquilo está sustituido con un grupo heterociclo, en donde dicho grupo heterociclo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxicarbonilo, oxo, o hidroxi; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de oxo e hidroxi; o

(viii) el C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de ciano, trifluorometilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfonilo, amino, C_{1-3} alquilamino, di(C_{1-3})alquilamino, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, fluoro, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxicarbonilo, C_{1-4} alcoxicarbonilamino, hidroxi, P(O)(OC_{1-3})$_2$, C_{3-4} cicloalquilo, o C_{5-8} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, oxo y C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o hidroxi; con la condición de que no más de uno de los sustituyentes en el C_{1-4} alquilo de C_{1-4} alquilo sustituido C_{5-8} cicloalquilo sea hidroxi y no más de dos de los sustituyentes en el C_{5-8} cicloalquilo sean oxo;

R^3 es

(i) hidrógeno,

(ii) C_{1-6} alquilo,

(iii) trifluorometilo,

(iv) C_{1-4} alcoxi,

(v) bromo,

(vi) cloro,

(vii) fluoro, o

(viii) hidroxi;

R^4 es

(i) hidrógeno,

(ii) fluoro,

(iii) cloro, o

(iv) metilo;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es

(i) hidrógeno,

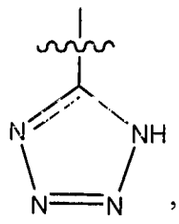
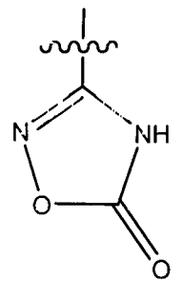
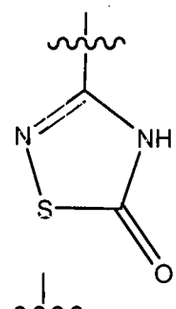
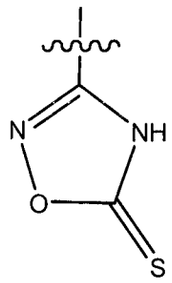
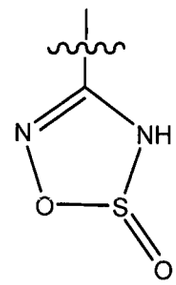
(ii) fluoro,

(iii) cloro,

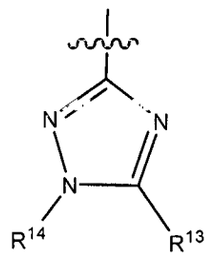
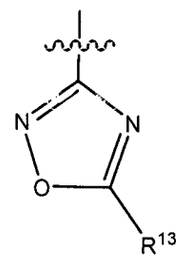
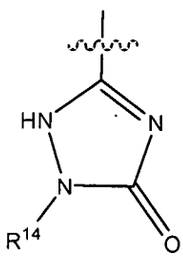
(iv) metoxi, o

(v) metilo;

R^{11} se selecciona de





, o


R^{12} se selecciona de


,

, o


en donde R^{13} es H, -C_{1-4} alquilo, -$CH_2CO_2CH_3$, o -CH_2CO_2H; y R^{14} es -C_{6-10} aril, -C_{1-6} alquilo, -C_{1-3} alquil-OH, o -C_{1-3}alquilCO_2H;

con la condición de que cuando R^1 es C_{6-10} arilo, en donde C_{6-10} arilo es fenilo, sustituido con carboxi en la posición 2, Y no sea hidrógeno;

con la condición de que cuando R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con por lo menos un sustituyente $P(O)(OCH_3)_2$,R^1 es C_{6-10} arilo está opcionalmente sustituido;

con la condición de que cuando R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con por lo menos un sustituyente C_{1-6} alcoxicarbonilo, R^1 es C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido;

con la condición de que cuando Y es fenilo no sustituido y R^1 es etilo, R^2 no sea 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo;

con la condición de que cuando R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con un heterociclo no sustituido que comprende por lo menos un heteroátomo de nitrógeno, el punto de unión al grupo pendiente sea a través de un heteroátomo de nitrógeno;

y enantiómeros, diastereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

Tal como se utiliza en la presente, con referencia a los sustituyentes, el término "independientemente" significa que cuando es posible más de un sustituyente, los sustituyentes puede ser iguales o diferentes entre sí.

Tal como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "alquilo", ya se utilice solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a cadenas de carbono rectas o ramificadas que tienen de 1 a 8 átomos de carbono. Por lo tanto, los números designados de átomos de carbono (p. ej., C_{1-8}) se refieren independientemente al número de átomos de carbono en un radical alquilo, o al radical alquilo de un sustituyente mayor que contiene alquilo. En los

grupos sustituyentes con múltiples grupos alquilo tal como (C_{1-6}alquilo)$_2$amino- los grupos C_{1-6}alquilo de dialquilamino pueden ser iguales o diferentes.

Tal como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo, en donde el término "alquilo" es según se definió anteriormente.

Tal como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, los términos "alquenilo" y "alquinilo" se refieren a cadenas de carbono rectas o ramificadas que tienen 2 o más átomos de carbono, en donde un cadena alquenilo contiene por lo menos un enlace doble y una cadena alquinilo contiene por lo menos un enlace triple.

Tal como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburo monocíclicos o policíclicos, saturados o parcialmente saturados de 3 a 14 átomos de carbono. Ejemplos de dichos anillos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y adamantilo.

Tal como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "heterociclo" se refiere a un sistema de anillos monocíclicos o bicíclicos no aromáticos que presentan de 3 a 10 miembros anulares y que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de N, O y S. Se incluye dentro del término heterociclo a un anillo cíclico no aromático de 5 a 7 miembros en el cual 1 ó 2 miembros son nitrógeno, o un anillo cíclico no aromático de 5 a 7 miembros en el que cero, uno o dos miembros son nitrógeno y hasta dos miembros son oxígeno o azufre y por

lo menos un miembro debe ser nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde, opcionalmente, el anillo contiene de cero a un enlace no saturado y, opcionalmente, cuando el anillo tiene de 6 o 7 miembros, éste contiene hasta dos enlaces no saturados. Los miembros del anillo que son átomos de carbono que forman un anillo heterociclo pueden estar completamente saturados o parcialmente saturados. El término "heterociclo" también incluye dos grupos heterocicloalquilo monocíclicos de 5 miembros en puente para formar un anillo bicíclico. Dichos grupos no se consideran como totalmente aromáticos y no se hace referencia a ellos como grupos heteroarilo. Cuando un heterociclo es bicíclico, ambos anillos del heterociclo son no aromáticos y por lo menos uno de los anillos contiene un miembro del anillo de heteroátomos. Los ejemplos de grupos de heterociclos incluyen y no se limitan a, pirrolinilo (incluso 2*H*-pirrol, 2-pirrolinilo o 3-pirrolinilo), pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperazinilo. A menos que se indique lo contrario, el heterociclo está unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que derive en una estructura estable.

Como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "heterociclo benzo-fusionado" se refiere a un anillo heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros fusionado a un anillo benceno. El anillo heterociclo contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de N, O y S. Los miembros del anillo que son átomos de carbono que forman el anillo heterociclo pueden estar totalmente saturados o

parcialmente saturados. El anillo heterociclo benzo-fusionado está unido al grupo colgante en un átomo de carbono del anillo benceno.

Tal como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "arilo" se refiere a un anillo monocícilo o bicíclico aromático, no saturado, de 6 a 10 miembros de carbono. Los ejemplos de anillos de arilo incluyen fenilo y naftalenilo.

Tal como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos, bicíclicos o monocíclicos que tiene de 5 a 10 miembros del anillo y que contiene átomos de carbono de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de N, O y S. Se incluye dentro del término heteroarilo a anillos aromáticos de 5 ó 6 miembros, en donde el anillo consiste en átomos de carbono y tiene por lo menos un miembro que es un heteroátomo. Los heteroátomos adecuados incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. En el caso de anillos de cinco miembros, el anillo de heteroarilo contiene, preferentemente, un miembro de nitrógeno, oxígeno o azufre y, además, hasta tres nitrógenos adicionales. En el caso de los anillos de 6 miembros, el anillo heteroarilo contiene, preferentemente, de uno a tres átomos de nitrógeno. Para el caso en donde el anillo de 6 miembros tiene tres nitrógenos, como máximo dos átomos de nitrógeno son adyacentes. Cuando un heteroarilo es bicíclico, por lo menos un heteroátomo está presente en cada anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. A menos que se

indique lo contrario, el heteroarilo está unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que derive en una estructura estable.

Tal como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "heteroarilo benzo-fusionado" se refiere a un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros fusionado a un anillo benceno. El anillo heteroarilo contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de N, O y S. Los ejemplos de grupos heteroarilo con los anillos benceno opcionalmente fusionados incluyen indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y quinazolinilo. A menos que se indique lo contrario, el heteroarilo benzo-fusionado está unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que derive en una estructura estable.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "formilo" se refiere al grupo –C(=O)H.

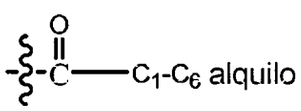
Tal como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "alquilsulfonilo," se refiere al grupo $-S(O)_2-R'$ donde R' es un grupo alquilo tal como se definió previamente.

Tal como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "alquilsulfanilo," se refiere al grupo -SR' donde R' es un grupo alquilo tal como se definió previamente.

El término "oxo" se refiere al grupo (=O).

Siempre que el término "alquilo" o "arilo" o la raíz de cualquiera de ambos aparecen en el nombre de un sustituyente (*p. ej.*, arilalquilo, alquilamino) el nombre debe interpretarse para incluir aquellas limitaciones mencionadas anteriormente para "alquilo" y "arilo." Los números designados de átomos de carbono (p. ej., C_1-C_6) se refieren, independientemente, al número de átomos de carbono en un radical alquilo, un radical arilo, o en el radical alquilo de un sustituyente mayor en el que aparece alquilo como prefijo. Para los sustituyentes alquilo y alcoxi, los números designados de átomos de carbono incluyen todos los miembros independientes incluidos dentro del rango especificado. Por ejemplo C_{1-6} alquilo incluiría metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo individualmente así como a sub-combinaciones de éstos (p. ej., C_{1-2}, C_{1-3}, C_{1-4}, C_{1-5}, C_{2-6}, C_{3-6}, C_{4-6}, C_{5-6}, C_{2-5}, etc.).

En general, de acuerdo con las reglas de nomenclatura estándar utilizadas a lo largo de este descubrimiento, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe primero seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Así, por ejemplo, un sustituyente "C_1-C_6 alquilcarbonilo" se refiere a un grupo de fórmula:



Tal como se utiliza en la presente, el término "R" en el estereocentro se refiere a que el estereocentro es puramente de la configuración *R* tal como se define en la materia; de la misma forma, el término "S" significa que el estereocentro

es puramente de la configuración *S*. Tal como se utiliza en la presente, los términos "*R" o "*S" en un estereocentro se utilizan para determinar que el estereocentro de una configuración pura pero desconocida. Tal como se utiliza en la presente, el término "RS" se refiere a un estereocentro que existe como una mezcla de las configuraciones *R*- y *S*-. De forma similar, los términos "*RS" o "*SR" se refieren a un estereocentro que existe como una mezcla de las configuraciones *R*- y *S* y es de configuración desconocida, con respecto a otro estereocentro dentro de la molécula.

Los compuestos que contienen un estereocentro dibujado sin marca de enlace estéreo son una mezcla de dos enantiómeros. Los compuestos que contienen dos estereocentros, ambos dibujados sin la marca de enlace estéreo, son una mezcla de cuatro diastereómeros. Los compuestos con dos estereocentros ambos designados como "RS" y dibujados con marca de enlace estéreo constituyen una mezcla de dos componentes con esteroquímica relativa desconocida. Los compuestos con dos estereocentros ambos marcados "*RS" y dibujados con enlaces estéreos son una mezcla de dos componentes con estereoquímica relativa desconocida. Los estereocentros no marcados y dibujados sin enlace estéreo son una mezcla de las configuraciones *R*- y *S*-. Para los estereocentros no marcados dibujados con enlaces estéreos la estereoquímica absoluta es según se ilustró.

A menos que se indique lo contrario, se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en cualquier otra parte de dicha molécula. Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos

de Fórmula (I) pueden ser seleccionados por cualquier persona con destreza ordinaria en la materia a fin de proporcionar compuestos que sean químicamente estables y puedan ser fácilmente sintetizados mediante técnicas conocidas en la materia así como por aquellos métodos que se presentan en la presente.

El término "sujeto", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un animal, preferentemente, un mamífero, con mayor preferencia, un ser humano que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento

El término "cantidad terapéuticamente efectiva", tal como se utiliza aquí, se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano buscada por el investigador, veterinario, médico, u otro clínico, que incluye el alivio o el alivio parcial de los síntomas de la enfermedad, síndrome, afección, o trastorno que está siendo tratado.

Tal como se utiliza aquí, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los componentes especificados en cantidades terapéuticamente efectivas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente de las combinaciones de los componentes especificados en las cantidades especificadas.

Para los propósitos de la presente invención, el término "antagonista" se utiliza para referirse a un compuesto capaz de producir, dependiendo de las circunstancias, un antagonismo funcional de un canal iónico, incluso, pero sin limitarse a, antagonistas competitivos, antagonistas no competitivos, agonistas insensibilizantes y agonistas parciales.

Para los propósitos de la presente invención, el término "hipersensibilidad inflamatoria" se utiliza para hacer referencia a una afección que se caracteriza por uno o más rasgos distintivos de la inflamación, incluso edema, eritema, hipertermia y dolor, y/o por una respuesta fisiológica o patofisiológica exagerada a uno o más tipos de estímulo, incluso estimulación térmica, mecánica y/o química.

Para los propósitos de la presente invención, el término "modulado por TRPM8" se utiliza para hacer referencia a la condición de estar afectado por la modulación del receptor TRPM8, incluso, pero sin limitarse a, el estado de estar mediado por el receptor TRPM8.

Los compuestos de la presente invención incluyen a aquellos en donde:

a) A es CR^5;

b) A es N; con la condición de que A no sea N cuando G es $S(O_2)$;

c) B es CR^6;

d) B es N; con la condición de que B no sea N cuando G es $S(O_2)$;

e) A es CR^5 y B es CR^6;

f) A es CR^5 y B es CH;

g) A es N y B es CR^6; con la condición de que A no sea N cuando G es $S(O_2)$;

h) A es N y B es CH; con la condición de que A no sea N cuando G es $S(O_2)$;

i) B es N y A es CR^5; con la condición de que B no sea N cuando G es $S(O_2)$;

j) G es S;

k) G es $S(O_2)$; y A y B son $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente;

l) Y es H;

m) Y es isopropenilo;

n) Y es C_{1-6} alquilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 sustituyente cloro o de 1 a 3 fluoro sustituyentes;

o) Y es C_{3-6} cicloalquilcarbonilo;

p) Y es fenilcarbonilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, fluoro, o cloro;

q) Y es fenilcarbonilo sustituido con trifluorometilo y opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado de trifluorometilo, cloro, fluoro, o C_{1-4} alquilo;

r) Y es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, fluoro, bromo, trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, hidroxi, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, amino, C_{1-3} alquilamino, o di(C_{1-3})alquilamino;

s) Y es heteroarilo benzo-fusionado con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, fluoro, bromo, trifluorometilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, amino, C_{1-3} alquilamino, o di(C_{1-3})alquilamino;

t) Y es bromo;

u) Y es cloro;

v) Y es fluoro;

w) Y es yodo;

x) Y es ciano;

y) Y es formilo;

z) Y es C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, fluoro, o cloro;

aa) Y es $C(OH)(C_{1-3}$ alquilo$)_2$;

bb) Y es C_{3-6} cicloalquilo;

cc) Y es C_{1-2} alquilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado independientemente de C_{1-4} alcoxicarbonilo, ciano, C_{1-3} alquiltio, C_{1-4} alcoxi, o NR7R8, en donde R^7 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilcarbonilo, o C_{1-3} alquilsulfonilo y R^8 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo; o R^7 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene, opcionalmente, un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

dd) Y es C_{1-4} alcoxicarbonilo;

ee) Y es C_{1-3} alcoxi;

ff) Y es hidroxi;

gg) Y es C_{6-10} arilo, opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, fluoro, bromo, C_{1-4}

alcoxi, hidroxi, C_{1-3} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, amino, C_{1-2} alquilamino, di(C_{1-2})alquilamino, o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes halógeno; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de C_{1-3} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, amino, C_{1-2} alquilamino, di(C_{1-2})alquilamino y C_{1-6} alquilo sustituido con uno a tres sustituyentes halógeno;

hh) Y es NR^9R^{10}, en donde R^9 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilcarbonilo, o C_{1-3} alquilsulfonilo y R^{10} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo, o R^9 y R^{10} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene, opcionalmente, un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y en donde dicho anillo de 5 ó 6 miembros está opcionalmente sustituido con un sustituyente C_{1-4} alquilo; con la condición de que cuando G es S y R^{10} es hidrógeno, R^9 es diferente de hidrógeno y C_{1-4} alquilo;

ii) Y es aminocarbonilo;

jj) Y es metilaminocarbonilo;

kk) Y es dimetilaminocarbonilo;

ll) Y es arilhidroxi(C_{1-3})alquilo;

mm) Y es hidrógeno; isopropenilo; pirimidinilo; tienilo; bromo; cloro; fluoro; yodo; ciano; formilo; aminocarbonilo; metilaminocarbonilo; dimetilaminocarbonilo; C_{1-6} alquilcarbonilo; C_{3-6} cicloalquilo; C_{1-3} alcoxi; C_{1-2} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados

independientemente de hidroxi, C_{1-4} alcoxi, fluoro, cloro, o NR^7R^8, en donde R^7 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} carbonilo, o C_{1-3} alquilsulfonilo y R^8 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo o R^7 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene, opcionalmente, un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxigeno, o azufre; NR^9R^{10}, en donde R9 es C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilcarbonilo, o C_{1-3} alquilsulfonilo y R^{10} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo, o R^9 y R^{10} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5 ó 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxigeno, o azufre; y en donde dicho anillo de 5 ó 6 miembros está opcionalmente sustituido con un C_{1-4} alquilo sustituyente; con la condición de que cuando G es S y R^{10} es hidrógeno, R^9 es diferente de hidrógeno y C1-4 alquilo; o C_{6-10} arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de cloro, fluoro, o bromo; o Y es metilamino o dimetilamino cuando G es $S(O)_2$;

nn) Y es hidrógeno, isopropenilo, formilo, metilo, isopropilo, trifluorometilo, metoxi, cloro, acetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 1-metoxietilo, 1-hidroxi-1-metil-etilo, metilamino-metilo, dimetilamino-metilo, *n*-propilamino-metilo, pirrolidin-1-ilmetilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, piperazin-1-il; ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilcarbonilo,

metansulfonilamino, bromo, ciano, pirimidin-5-ilo, tien-3-ilo, 2-fluorofenilo, o 4-fluorofenilo; o Y es metilamino o dimetilamino cuando G es $S(O)_2$;

oo) Y es hidrógeno, metilo, isopropilo, isopropenilo, trifluorometilo, metoxi, cloro, acetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 1-metoxietilo, 1-hidroxi-1-metil-etilo, metilamino-metilo, dimetilamino-metilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilcarbonilo, o bromo; o Y es dimetilamino cuando G es SO_2;

pp) R^1 es C_{6-10} arilo, en donde cuando C_{6-10} arilo es fenilo sustituido con carboxi en la posición 2, Y es cloro;

qq) R^1 es CF_3;

rr) R^1 es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de C_{1-3} alquilsulfonilo, C_{1-4} alcoxicarbonilo, formilo, hidroxi, carboxi, trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-3} alquiltio, bromo, ciano, R^{11}, o R^{12};

ss) R^1 es aril(C_{1-2} alquilo), en donde el anillo del grupo arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, o carboxi; con la condición de que no más de dos sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de trifluorometilo, C_{1-4} alcoxicarbonilo y carboxi;

tt) R^1 es heteroaril(C_{1-6} alquilo), en donde el grupo heteroarilo está unido a través de un heteroátomo de nitrógeno y se selecciona de imidazolilo, triazolilo, o tetrazolilo; en donde el grupo imidazolilo

está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de C_{1-4} alquilo, trifluorometilo, hidroxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, carboxi, aminometilo, metilamino-metilo, o dimetilamino-metilo; e imidazolilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente adicional seleccionado de fluoro y cloro;

uu) R^1 es C_{3-8} cicloalquilo no sustituido o ciclohexilo sustituido en la posición 4 con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de ciano, C_{1-4} alcoxicarbonilo, carboxi, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3} alquil)aminocarbonilo, aminometilo, metilamino-metilo, dimetilamino-metilo, R^{11} y R^{12};

vv) R^1 es C_{5-6}cicloalquilo benzo-fusionado unido en la porción benzo del sistema de anillos y en donde la porción C_{5-6}cicloalquilo de C_{5-6}cicloalquilo benzo-fusionado está opcionalmente sustituida con amino, metilamino, o dimetilamino;

ww) fenilo sustituido con 3- o 4-imidazolilo, en donde el punto de unión del imidazolilo es a través de un heteroátomo de nitrógeno; y en donde el imidazolilo está opcional e independientemente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de C_{1-3} alquilo, 2-ciano, cloro, bromo, amino-C_{1-2} alquilo, (C_{1-2} alquil)amino-C_{1-2} alquilo y di(C_{1-2} alquil)amino- C_{1-2} alquilo; en donde di(C_{1-3} alquilo) se toma opcionalmente junto al átomo de nitrógeno al cual está unido para formar un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene, opcionalmente, un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o

azufre; y en donde el anillo formado por di(C_{1-3} alquil)amino está opcionalmente sustituido con C_{1-3}alquilo; con la condición de que no más de uno de los sustituyentes sea amino-C_{1-2} alquilo, (C_{1-2} alquil)amino-C_{1-2} alquilo, o di(C_{1-2} alquil)amino- C_{1-2} alquilo;

xx) R1 es C_{6-10} arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de C1-4 alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes cloro o fluoro, cloro, fluoro, bromo, C_{1-4} alcoxi, feniloxi, heteroariloxi, en donde el anillo heteroarilo es un anillo de 6 miembros que contiene miembros del anillo de carbono y 1 ó 2 miembros del anillo de heteroátomos de nitrógeno, C_{1-3} alquilsulfonilo, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, hidroxi, carboxi, ciano, heteroarilo, C1-3 alquilcarbonilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminocarbonilo, P(O)(OC_{1-3} alquilo)$_2$, P(O)$(OH)_2$, SO_3H, C(O)NHOH, o SO_2NH_2; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de feniloxi, heteroariloxi, C_{1-3} alquilsulfonilo, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, hidroxi, carboxi, ciano, heteroarilo, C1-3 alquilcarbonilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminocarbonilo y P(O)(OC_{1-3} alquilo)$_2$ y no más de uno de los sustituyentes se selecciona del grupo que consiste de – P(O)$(OH)_2$, -SO_3H, -C(O)NHOH y -SO_2NH_2;

yy) R^1 es fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de C1-4 alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes cloro o fluoro o un

sustituyente hidroxi, cloro, fluoro, bromo, C_{1-4} alcoxi, triflúorometoxi, 3- o 4- feniloxi, 3- o 4-heteroariloxi, en donde el anillo heteroarilo es un anillo de 6 miembros que contiene miembros del anillo de carbono y 1 ó 2 miembros del anillo de heteroátomos de nitrógeno, C_{1-3} alquilsulfonilo, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, hidroxi, carboxi, ciano, nitro, 3- o 4-heteroarilo, C1-3 alquilcarbonilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminocarbonilo, C_{1-3} alquilsulfonilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminosulfonilo, P(O)(OC_{1-3} alquilo)2, P(O)$(OH)_2$, SO_3H, C(O)NHOH, C(=N)NH_2, C(=NOH)NH_2, C(=N(metilcarboniloxi))NH_2, o SO_2NH_2; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de trifluorometoxi, 3- o 4-feniloxi, 3- o 4-heteroariloxi, C_{1-3} alquilsulfonilo, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, carboxi, ciano, 3- o 4-heteroarilo, en donde el heteroarilo es diferente de imidazolilo, C1-3 alquilcarbonilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminocarbonilo, C_{1-3} alquilsulfonilaminocarbonilo y P(O)(OC_{1-3} alquilo)2 y no más de uno de los sustituyentes se seleccione del grupo que consiste de – P(O)$(OH)_2$, -SO_3H, carboxi, C(O)NHOH, C(=N)NH_2, C(=NOH)NH_2, C(=N(C_{1-3}alquilcarboniloxi))NH_2 y -SO_2NH_2; en donde el feniloxi está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de metilo y fluoro;

y en donde el sustituyente heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno a dos sustituyentes

seleccionados del grupo que consiste de C_{1-4} alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino, cloro, bromo, carboxi, C_{1-2} alcoxicarbonilo, C_{1-2} alcoxicarbonilmetil, carboximetilo, amino-C_{1-2} alquilo, (C_{1-2} alquil)amino-C_{1-2} alquilo y di(C_{1-2} alquil)amino-C_{1-2} alquilo; con la condición de que no más de uno de los sustituyentes esté seleccionado del grupo que consiste de carboxi, C_{1-2} alcoxicarbonilo, C_{1-2} alcoxicarbonilmetil, carboximetil, amino-C_{1-2} alquilo, (C_{1-2} alquil)amino-C_{1-2} alquilo y di(C_{1-2} alquil)amino- C_{1-2} alquilo;

zz) R^1 es naftilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, cloro, fluoro, bromo, C_{1-4} alcoxicarbonilo y carboxi;

aaa) R^1 es C_{6-10} arilo sustituido con fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados de cloro, fluoro, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, carboxi, hidroxi, amino, di(C_{1-3})alquilamino, C_{1-3} alquilamino, o C_{1-3} alquilo;

bbb) R^1 es un anillo seleccionado de indanilo o tetralinilo, en donde dicho anillo está unido vía un átomo de carbono no saturado y la porción saturada del anillo está sustituida con amino, (C_{1-3} alquil)amino, o di(C_{1-3} alquil)amino;

ccc) R1 es fenilo sustituido con R^{11} o R^{12} en la posición 3 ó 4; y fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente adicional seleccionado de fluoro, cloro, o C_{1-3} alquilo;

ddd) R^1 es piridin-3-ilo sustituido en un átomo de carbono que no sea el adyacente al carbono que porta $S(O)_2$ con un sustituyente seleccionado de *N*-imidazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, R^{11}, o R^{12}; en donde piridin-3-ilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente adicional seleccionado de fluoro, cloro, o C_{1-3} alquilo; y además en donde el grupo *N*-imidazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y los grupos oxadiazolilo y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente, dicho(s) sustituyente(s) están seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste de C_{1-4} alquilo, trifluorometilo, ciano, amino, metilamino, dimetilamino, cloro, bromo, carboxi, C_{1-2} alcoxicarbonilo, C_{1-2} alcoxicarbonilmetil, carboximetilo, amino-C_{1-2} alquilo, (C_{1-2} alquil)amino-C_{1-2} alquilo y di(C_{1-2} alquil)amino- C_{1-2} alquilo; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de carboxi, C_{1-2} alcoxicarbonilo, C_{1-2} alcoxicarbonilmetil, carboximetilo, trifluorometilo, ciano, amino-C_{1-2} alquilo, (C_{1-2} alquil)amino-C_{1-2} alquilo y di(C_{1-2} alquil)amino- C_{1-2} alquilo;

eee) R^1 es imidazolilo sustituido con R^{11} o R^{12}; el imidazolilo está opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno con C_{1-4} alquilo;

fff) R^1 es un anillo seleccionado de fenilo o piridin-3-ilo, en donde dicho anillo está sustituido con $NR^{15}R^{16}$; en donde R^{15} es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilcarbonilo, trifluorometilcarbonilo, trifluorometilsulfonilo, C_{3-6} cicloalquilsulfonil, o C_{1-3} alquilsulfonilo; y R^{16} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo; o R^{15} y R^{16} se toman junto con el átomo de

nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes oxo; y en donde el anillo formado por $NR^{15}R^{16}$ está opcionalmente sustituido con C_{1-3}alquilo, C_{1-2} alcoxicarbonilo, o carboxi; y en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, hidroxi, fluoro, cloro y bromo;

ggg) R^1 es fenilo sustituido con $C(O)NR^{17}R^{18}$, en donde R^{17} es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilcarbonilo, pirrolidin-3-ilo, o C_{1-3} alquilsulfonilo; y R^{18} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo; o R^{17} y R^{18} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con C_{1-3}alquilo;

hhh) R^1 es fenilo sustituido con 4 ó 5 fluoro sustituyentes;

iii) R^1 es fenilo sustituido en la posición 4 con $-Q-C(R^xR^y)-(CH_2)_{0-1}CO_2H$, en donde Q es un enlace u O; y en donde R^x y R^y son independientemente hidrógeno o metilo; o R^x y R^y se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo de ciclopropilo;

jjj) R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, cloro,

fluoro, bromo, trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, oxo, hidroxi, C1-4 alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, carboxi, amino, C_{1-3} alquilamino, o di(C_{1-3})alquilamino; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, oxo, hidroxi, C1-4 alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, carboxi, amino, C_{1-3} alquilamino y di(C_{1-3})alquilamino;

kkk) R^1 es heteroarilo benzo-fusionado opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, cloro, fluoro, bromo, trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, oxo, hidroxi, C1-4 alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, carboxi, amino, C_{1-3} alquilamino, o di(C_{1-3})alquilamino; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, oxo, hidroxi, C1-4 alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, carboxi, amino, C_{1-3} alquilamino y di(C_{1-3})alquilamino;

lll) R^1 es heterociclo benzo-fusionado opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de trifluorometilo, C_{1-3} alquilcarbonilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, trifluorometilcarbonilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxi, oxo, carboxi, o C_{1-4} alcoxicarbonil; de forma tal que cuando el heterociclo benzo-fusionado está sustituido en el anillo heterocíclico, los sustituyentes en el anillo heterocíclico se seleccionan de oxo, hidroxi, C_{1-4} alquilo, o trifluorometilcarbonilo; con la condición de que no más de un sustituyente sea trifluorometilcarbonilo; y con la condición de que cuando el

heterociclo benzo-fusionado esté sustituido con trifluorometilcarbonilo, al menos uno de los miembros del anillo del heterociclo sea un heteroátomo de nitrógeno y el punto de unión al sustituyente trifluorometilcarbonilo sea a través del heteroátomo de nitrógeno;

mmm) R^1 es amino;

nnn) R^1 es C_{1-6} alquilamino;

ooo) R^1 es di(C_{1-6} alquil)amino;

ppp) R^1 es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo que consiste de C_{1-3} alquilsulfonilo, C_{1-3} alcoxicarbonilo, hidroxi, carboxi, formilo, trifluorometilo, bromo y un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con C_{1-4} alquilo, aminometilo, metilamino-metilo, o dimetilamino-metilo;

qqq) R^1 es metilo, etilo, propilo, butilo, fenilmetilo, carboximetilo, metoxicarbonilmetilo, 2-(metoxicarbonil)etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-bromoetilo, 2-hidroxietilo, 2-formiloetilo, 2-carboxietilo, 3-bromopropilo, 3-hidroxipropilo, 3-(metoxicarbonil)propilo, 3-(imidazol-1-il)propilo, 4-(imidazol-1-il)butilo, 3-hidroxi-3-metil-butilo, 4-bromobutilo, 4-hidroxibutilo, 4-(4-metil-piperazin-1-il)butil, 4-hidroxi-4-metilpentilo, o metansulfonilmetilo;

rrr) R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, 3- o 4-heteroarilo, 3- o 4-feniloxi, 3- o 4-heteroariloxi, C_{1-3} alquilsulfonilaminocarbonil, di(C_{1-3})alquilaminosulfonil, C(=NOH)NH_2,

C(O)NHOH, C(C=N(metilcarboniloxi))NH_2, aminocarbonilo, C_{1-4} alquilo sustituido con uno a tres sustituyentes cloro o fluoro o un sustituyente hidroxi, C_{1-3} alquilcarbonilo, C_{1-3} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alcoxi, o carboxi; en donde el feniloxi está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de metilo y fluoro;

sss) R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente hidroxi, hidroxi, fluoro, bromo, ciano, nitro, tiadazolilo, pirazol-1-ilo, 2-metil-pirimidin-4-ilo, oxazol-5-ilo, 1*H*-tetrazol-5-ilo, 2*H*-tetrazol-5-ilo, 1*H*-tetrazol-5-ilo, 3- o 4-feniloxi, 3- o 4-piridiniloxi, metansulfonilaminocarbonilo, di(metil)aminosulfonilo, C(=NOH)NH_2, C(O)NHOH, C(C=N(metilcarboniloxi))NH_2, trifluorometilo, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metoxi, o carboxi; en donde el feniloxi está opcionalmente sustituido con un sustituyente fluoro;

ttt) R^1 es fenilo sustituido con R^{11} o R^{12} en la posición 3 ó 4; y opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado de fluoro, cloro, o C_{1-3} alquilo;

uuu) R^1 es fenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2,5-dibromofenilo, 4-bromofenilo, 4-nitrofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenilo, fenilo, 4-hidroxi-3-fluorofenilo, 4-[1,2,3]tiadiazol-4-ilfenilo, 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)fenilo, 4-(5-oxo-4,5-dihidro-

[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)fenilo, 4-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)fenilo, 4-(1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilo, 3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)fenilo, 3-fenoxifenilo, 3-fluoro-4-(fenilmetoxi)fenilo, 3-fluoro-4-(4-fluorofenilmetoxi)fenilo, 4-piridin-3-iloxifenilo, 4-piridin-4-iloxifenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 4-perfluorometilfenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 4-metilcarbonilfenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 2-metoxicarbonilfenilo, 3-dimetilaminosulfonilfenilo, 4-(metansulfonilaminocarbonil)fenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-aminocarbonilo, 4-carboxifenilo, 3-carboxifenilo, 2-carboxifenilo, 4-(2-dimetilaminometil-imidazol-1-il)fenilo, 4-(*N*-hidroxi-acetamidinilo)fenilo, 4-hidroxiaminocarbonilfenilo, 4-(N-(metilcarboniloxi)acetamidinilo)fenilo, 4-(pirazol-1-il)fenilo, 3-(2-metil-pirimidin-4-il)fenilo, 4-(oxazol-5-il)fenilo, 3-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, 3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenilo, 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, o 3-metoxifenil;

vvv) R^1 es 2-aminoindan-5-ilo;

www) R^1 es piridin-3-ilo sustituido con 5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo ó 1*H*-tetrazol-5-ilo;

xxx) R^1 es un anillo seleccionado de fenilo o piridin-3-ilo, en donde dicho anillo está sustituido con $NR^{15}R^{16}$; en donde R^{15} es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, metilcarbonilo, trifluorometilcarbonilo, ciclopropilsulfonilo, o C_{1-3} alquilsulfonilo; y R^{16} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo; o R^{15} y R^{16} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar morfolin-

4-ilo, piperazin-1-ilo, piperadin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, o pirrolidin-1-ilo; y en donde el anillo formado por $NR^{15}R^{16}$ está opcionalmente sustituido con C_{1-3}alquilo; y en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido uno a dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste de metoxi, hidroxi, cloro y bromo;

yyy) R^1 es fenilo sustituido con $C(O)NR^{17}R^{18}$, en donde R^{17} es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, pirrolidin-3-ilo, o C_{1-3} alquilsulfonilo; y R^{18} es hidrógeno; o R^{17} y R^{18} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar 4-metil-piperazin-1-ilo;

zzz) R^1 es piridinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-ilo, tienilo, imidazolilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, benzoxazinilo, tiadiazolilo, furanilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzimidazolilo, pirimidinilo, o furanilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alcoxi, hidroxi, oxo, cloro, bromo, trifluorometilo, C_{1-3} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, di(C_{1-3})alquilamino, o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de 1*H*-tetrazol-5-ilo, isoxazolilo y pirazolilo; en donde el heteroarilo que sea diferente de tetrazol-5-ilo está opcional e independientemente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de C_{1-3} alquilo, cloro y trifluorometilo; con la condición de que no más de

dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de hidroxi, heteroarilo y oxo;

aaaa) R^1 es piridinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-ilo, tienili, imidazolilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, furanilo, isoquinolinilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, o pirimidinilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-3} alquilo, metoxi, hidroxi, oxo, cloro, bromo, trifluorometilo, metoxicarbonilo, carboxi, metiltio, dimetilamino, o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de 1*H*-tetrazol-5-ilo, isoxazolilo y pirazolili; en donde el heteroarilo diferente de tetrazol-5-ilo está opcional e independientemente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de C_{1-3} alquilo, cloro y trifluorometilo; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de hidroxi, heteroarilo y oxo;

bbbb) R^1 es tetrahidroisoquinolinilo, dihidrobenzoxazinilo, tetrahidropirimidinilo, o dihidrobenzoxazolili, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, trifluorometilcarbonilo, u oxo; con la condición de que no más de un sustituyente sea trifluorometilcarbonilo y el punto de unión al sustituyente trifluorometilcarbonilo sea a través de un heteroátomo de nitrógeno;

cccc) R^1 es 1-metil-1*H*-imidazol-4-ilo, piridin-3-ilo, 6-(1*H*-tetrazol-5-il)piridin-3-ilo, 2-cloropiridin-3-ilo, 6-cloropiridin-3-ilo, 6-dimetilaminopiridin-3-ilo, 2-dimetilaminopiridin-3-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 2-metoxipiridin-3-ilo, 5-bromo-6-cloropiridin-3-ilo, 5,6-dicloropiridin-3-ilo, 6-metiltiopiridin-3-ilo, 2-metiltiopiridin-3-ilo, quinoxalin-5-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, 4-carboxitien-2-ilo, 5-carboxi-3-metil-tien-2-ilo, 5-(5-trifluorometilo-isoxazol-3-il)-tien-2-ilo, 5-(2-metil-5-trifluorometilo-2*H*-pirazol-3-il)-tien-2-ilo, 6-cloro-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-ilo, benzo[*b*]tiofen-2-ilo, quinolin-8-ilo, 8-metoxiquinolin-5-ilo, isoquinolin-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzimidazol-2-ilo, 1-metilbenzimidazol-2-ilo, 5-cloro-1-metil-benzimidazol-2-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, 2,4-dihidroxi-6-metilpirimidin-5-ilo, 2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilo, 2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-ilo, 2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-ilo, 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-ilo, 1-metil-3-trifluorometilo-1*H*-pirazol-4-ilo, 5-metoxicarbonilfuran-2-ilo, 5-carboxifuran-2-ilo, 2,4-dimetil-tiazol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilo, o 2-cloropiridin-5-ilo;

dddd) R^1 es 1-metil-1*H*-imidazol-4-ilo, piridin-3-ilo, 6-(1*H*-tetrazol-5-il)piridin-3-ilo, 2-cloropiridin-3-ilo, 2-cloropiridin-5-ilo, 6-cloropiridin-3-ilo, 6-dimetilaminopiridin-3-ilo, 2-dimetilaminopiridin-3-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 2-metoxipiridin-3-ilo, 5-bromo-6-cloropiridin-3-ilo, 5,6-dicloropiridin-3-ilo, 6-metiltiopiridin-3-ilo, quinoxalin-5-ilo, tien-2-ilo,

tien-3-ilo, 4-carboxitien-2-ilo, 5-carboxi-3-metil-tien-2-ilo, 6-cloro-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-ilo, benzo[*b*]tiofen-2-ilo, quinolin-8-ilo, 8-metoxiquinolin-5-ilo, isoquinolin-5-ilo, 2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzimidazol-2-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, 2,4-dihidroxi-6-metilpirimidin-5-ilo, 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-ilo, 1-metil-3-trifluorometilo-1*H*-pirazol-4-ilo, 5-metoxicarbonilfuran-2-ilo, 2,4-dimetil-tiazol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilo, o 2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilo;

eeee) R^1 es tienilo opcionalmente e independientemente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de metilo o carboxi; imidazolilo opcionalmente sustituido con 1 sustituyente metilo; piridinilo opcionalmente sustituido con 1*H*-tetrazol-5-ilo, dimetilamino, cloro, metoxi, o metiltio y está opcionalmente sustituido con un sustituyente bromo o cloro adicional; furanilo opcionalmente sustituido con 1 sustituyente metoxicarbonilo; quinolinilo opcionalmente sustituido con 1 sustituyente metoxi; isoquinolinilo; benzotiofenil; imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-ilo opcionalmente sustituido con 1 sustituyente cloro; benzotiazolilo; benzimidazol-2-ilo; dihidrobenzoxazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente oxo; dihidrobenzoxazinilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de metilo u oxo; pirimidinilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de oxo o

hidroxi; tetrahidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido en un heteroátomo de nitrógeno con un sustituyente trifluorometilcarbonilo; o pirazolilio opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de metilo o trifluorometilo con la condición de que no más de un sustituyente sea trifluorometilo;

ffff) R^1 es amino, metilamino, o dimetilamino;

gggg) R^2 es C_{1-2} alquilo sustituido con adamantilo;

hhhh) R2 es C1-6 alquilo sustituido con dos grupos C_{6-10} arilo, en donde uno de dichos grupos arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, fluoro, bromo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, trifluorometilo, aminocarbonilo, C1-3 alquilaminocarbonilo, di(C1-3)alquilaminocarbonilo, C_{1-3} alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, nitro, amino, C_{1-3} alquilamino, di(C_{1-3})alquilamino, o C_{1-3} alquilcarbonilo; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de C1-4 alcoxi sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, trifluorometilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminocarbonilo, C_{1-3} alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, nitro, amino, C_{1-3} alquilamino, di(C_{1-3})alquilamino y C_{1-3} alquilcarbonilo; y el otro de dichos grupos arilo está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente

seleccionado de cloro, fluoro, bromo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, trifluorometilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminocarbonilo, C_{1-3} alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, nitro, amino, C_{1-3} alquilamino, di(C_{1-3})alquilamino, o C_{1-3} alquilcarbonilo;

iiii) R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con un grupo C_{6-10} arilo y opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado de hidroxi u oxo, en donde dicho grupo C_{6-10} arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, fluoro, bromo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, trifluorometiltio, ciano, trifluorometilo, aminocarbonilo, C1-3 alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminocarbonilo, C_{1-3} alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, nitro, amino, C_{1-3} alquilamino, di(C_{1-3})alquilamino, o C_{1-3} alquilcarbonilo; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de C_{1-4} alcoxi sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, trifluorometiltio, ciano, trifluorometilo, aminocarbonilo, C1-3 alquilaminocarbonilo, di(C1-3)alquilaminocarbonilo, C_{1-3} alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, nitro, amino, C_{1-3} alquilamino, di(C_{1-3})alquilamino y C_{1-3} alquilcarbonilo;

jjjj) R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con fenilo, en donde fenilo está sustituido con 4 ó 5 fluoro sustituyentes; o fenilo está sustituido con metoxi y de 3 a 4 fluoro sustituyentes;

kkkk) R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con un grupo heteroarilo y opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado de oxo o hidroxi, en donde dicho grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro sustituyentes o 1 sustituyente seleccionado de cloro, bromo, trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, hidroxi, C1-4 alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, o C_{1-4} alquilo;

llll) R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con un grupo heteroarilo benzo-fusionado y opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado de oxo o hidroxi, en donde dicho grupo heteroarilo benzo-fusionado está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de cloro, fluoro, bromo, trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, o C_{1-4} alquilo;

mmmm) R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con un grupo heterociclo, en donde dicho grupo heterociclo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxicarbonilo, oxo, o hidroxi; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de oxo e hidroxi;

nnnn) R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, o 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo;

oooo) R^2 es C_{2-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de ciano, trifluorometilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfonilo, amino, C_{1-3} alquilamino, di(C_{1-3})alquilamino, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, fluoro, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxicarbonilo, C_{1-4} alcoxicarbonilamino, hidroxi, $P(O)(OC_{1-3})_2$, C_{3-6} cicloalquiloxi, C_{3-4} cicloalquil, o C_{5-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, oxo y C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o hidroxi; con la condición de que no más de uno de los sustituyentes en el C_{1-4} alquilo de C_{5-8} cicloalquilo sustituido C_{1-4} alquilo sea hidroxi y no más de dos de los sustituyentes en el C_{5-8} cicloalquilo sea oxo;

pppp) R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

qqqq) R^2 es ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, 2-(ciclopropil)etilo, o ciclohexilmetilo;

rrrr) R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado de pirrolidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, o piperidinilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxicarbonilo, o oxo; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes sea oxo;

ssss) R^2 es 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etilo, (N-ter-butoxicarbonilpirrolidinilo)metilo (2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-etilo, morfolin-4-il-etilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, 2-(piperidin-1-il)etilo, 2-(morpholin-4-il)etilo, (N-ter-butoxicarbonilpirrolidinilo)metilo 5-oxo-pirrolidin-2-ilmetilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, (N-ter-butoxicarbonilpirrolidinilo)metilo 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il) etil, 2-(piperidin-1-il)etilo, 5-oxo-pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-2-ilmetilo, o piperidin-4-ilmetilo;

tttt) R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, C_{1-3} alquiltio, trifluorometiltio, C_{1-3} alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonil, di(C_{1-3}) alquilaminocarbonil, C_{1-4} alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, cloro, fluoro, bromo, hidroxi, o nitro con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, C_{1-3} alquiltio, trifluorometiltio, C_{1-3} alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonil, di(C_{1-3}) alquilaminocarbonil; C_{1-4} alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes y nitro;

uuuu) R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de metoxi, fluoro, nitro, trifluorometoxi,

trifluorometilo, metiltio, trifluorometiltio, metoxicarbonilo, metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, metilo, cloro, bromo, o hidroxi;

vvvv) R^2 es 3-metoxifenilmetilo, 4-metoxifenilmetilo, 2-fluorofenilmetilo, 3-fluorofenilmetilo, 4-fluorofenilmetilo, 3,4,5-trifluorofenilmetilo, 3,4-difluorofenilmetilo, 2-nitrofenilmetilo, 2-trifluorometoxifenilmetilo, 3-trifluorometoxifenilmetilo, 4-trifluorometoxifenilmetilo, 4-difluorometoxifenilmetilo, 4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenilmetilo, fenilmetilo, 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, 4-fluoro-2-trifluorometilfenilmetilo, 2-metilfenilmetilo, 3-metilfenilmetilo, 2,5-diclorofenilmetilo, 3-cloro-4-fluorofenilmetilo, 4-cloro-3-fluorofenilmetilo, 2-(fenil)etilo, 4-clorofenilmetilo, 2-metoxifenilmetilo, 5-bromo-2-metoxifenilmetilo, 3-metoxifenilmetilo, 4-fluoro-3-metoxifenilmetilo, 2-bromo-5-metoxifenilmetilo, 4-metoxi-3-bromofenilmetilo, 3-nitrofenilmetilo, 3-metoxicarbonilfenilmetilo, 4-metoxicarbonilfenilmetilo, 4-trifluorometiltiofenilmetilo, 4-trifluorometilsulfonilfenilmetilo, o 3-hidroxifenilmetilo;

wwww) R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado de piridinilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, o quinolinilo; en donde dicho piridinilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro sustituyentes o 1 sustituyente seleccionado de cloro, bromo, trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, hidroxi, C1-4 alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, o C_{1-4} alquilo;

xxxx) R^2 es quinolin-8-ilmetilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, piridin-2-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, 2,3,6-trifluoro-piridin-4-ilmetilo o 2-fluoro-piridin-4-ilmetilo;

yyyy) R^2 es C_{1-2} alquilo sustituido con adamantilo; o R^2 es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-6} alcoxi; C_{1-4} alcoxicarbonilamino; di(C_{1-3})alquilamino; C_{1-6} alquilsulfonilo; C_{1-6} alquiltio; fluoro; C_{2-6} alquenil; C_{1-6} alcoxicarbonil; hidroxi; trifluorometilo; C_{2-6} alquinil; C_{1-6} alquilcarbonilo; $P(O)(OC_{1-3})_2$; C_{3-6} cicloalquiloxi; o amino;

zzzz) R^2 es etilo, 2-(terbutoxi)etilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, alilo, 2-(ter-butoxicarbonilamino)etilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-(metansulfonil)etilo, 2-(metoxicarbonil)-2(*R*)-metiletilo, 2-(metoxicarbonil)-2(*S*)-metiletilo, 2-(metilsulfanil)etilo, metoxicarbonilmetilo, 2-metoxietilo, 3-metoxi-3-metil-butilo, 3,3,3,-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 5,5,5-trifluoropentilo, pent-3-inilo, 2-fluoroetilo, 3-fluoropropilo, 2,2-difluoroetilo, 2-ciclohexiloxi-etilo, 2-t-butoxietilo, 3-t-butoxipropilo, 5- (etoxicarbonil)pentilo, 2(*R*),3-dihidroxipropilo, 2(*S*)-metoxicarbonil-2-metiletilo, 2(*R*)-metoxicarbonil-2-metiletilo, o 3-(metilcarbonil)propilo;

a5) R^3 es hidrógeno;

b5) R^3 es C_{1-6} alquilo;

c5) R^3 es trifluorometilo;

d5) R^3 es C_{1-4} alcoxi;

e5) R^3 es bromo;

f5) R^3 es cloro;

g5) R^3 es fluoro;

h5) R^3 es hidroxi;

i5) R^4 es hidrógeno;

j5) R^4 es fluoro;

k5) R^4 es cloro;

l5) R^4 es metilo;

m5) R^5 es hidrógeno;

n5) R^6 es hidrógeno,

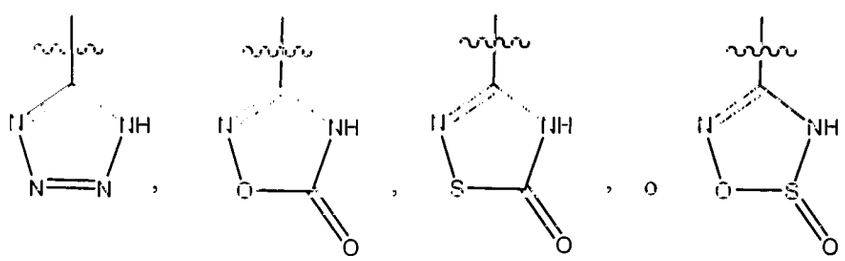
o5) R^6 es fluoro,

p5) R^6 es cloro,

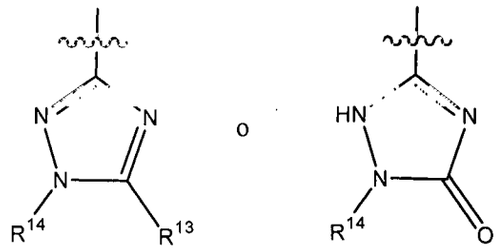
q5) R^6 es metoxi,

r5) R^6 es metilo;

s5) R^{11} se selecciona de



t5) R^{12} se selecciona de



en donde R^{13} es H, -C_{1-4} alquilo, -$CH_2NH(C_{1-3}$alquilo), -$CH_2NH(C_{1-3}$alquilo)$_2$, o -CH_2CO_2H; y R^{14} es -C_{1-2} alquilo, -C_{1-3} alquil-OH, o -C_{1-3}alquilCO_2H;

y cualquier combinación de las modalidades a) hasta t5) que se presentaron anteriormente, siempre que se entienda que se excluyan las combinaciones en las cuales se combinen diferentes modalidades de éste sustituyente; y con la condición de que cuando R^1 es C_{6-10} arilo, en donde C_{6-10} arilo es fenilo, sustituido con carboxi en la posición 2, Y no sea hidrógeno; cuando R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con al menos un sustituyente $P(O)(OCH_3)_2$, R^1 sea C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido; cuando R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con al menos un sustituyente C_{1-6} alcoxicarbonilo, R^1 sea C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido; cuando Y es fenilo no sustituido y R^1 es etilo, R^2 no sea 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo; cuando R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con un heterociclo no sustituido que comprende al menos un heteroátomo de nitrógeno, el punto de unión al grupo colgante es a través de un heteroátomo de nitrógeno; cuando R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido o no sustituido, R^1 es diferente de fenilo sustituido en la posición 3 con R^{11} o R^{12};

con la condición de que la Fórmula (I) es diferente de un compuesto seleccionado del grupo que consiste de

un compuesto en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-cianofenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es octahidro-quinolizin-1-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es 1-hidroxietilo, R^1 es 2,2,2-trifluoroetilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-piperazin-1-ilcarbonilfenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es metilcarbonilamino, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es H, R^1 es 3-aminocarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es metilaminocarbonilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es $S(O_2)$, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(5-tioxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es 4-metil-piperazin-1-ilcarbonilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(1-hidroxietil)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es dimetilaminometilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es H, R^1 es 3-cianofenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3-fluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2-fluoroetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3-fluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6; y

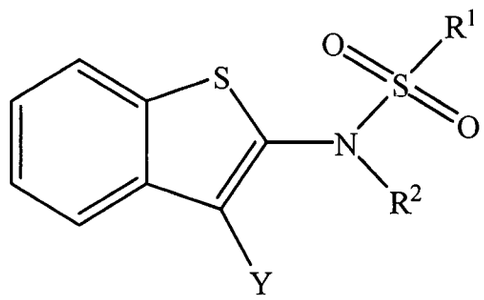
un compuesto en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2-fluoroetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es $S(O_2)$, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es H, R^1 es 3-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

y enantiómeros, diastereómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

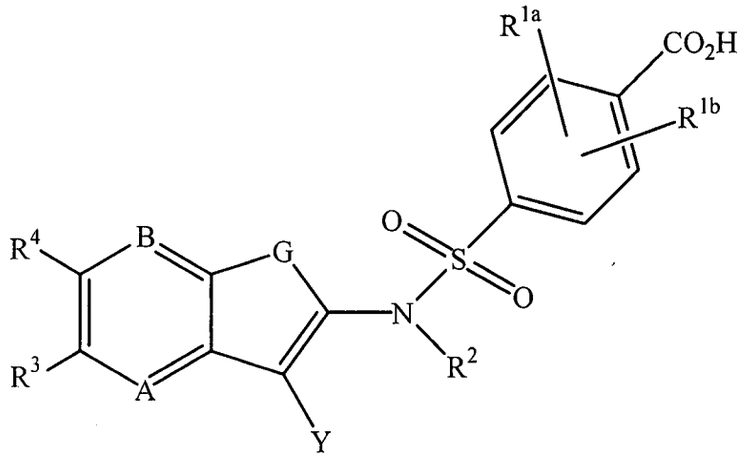
Los compuestos de Fórmula (I) incluyen compuestos de Fórmula (II)



(II)

en donde Y, R^1 y R^2 son como se definen en la presente; y enantiómeros, diastereómeros, racematos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

Los compuestos de Fórmula (I) incluyen compuestos de Fórmula (III)



(III)

en donde A, B, G, Y y R^2 son como se definen en la presente;

R^{1a} y R^{1b} se seleccionan del grupo que consiste de

a) 2-metilo y H;

b) 2-fluoro e hidrógeno;

c) 3-fluoro e hidrógeno;

d) 3-metilo e hidrógeno;

e) 3-fluoro y 5-fluoro;

f) 2-fluoro y 5-fluoro;

g) 2-cloro e hidrógeno;

h) 3-cloro e hidrógeno;

i) 2-cloro y 6-cloro;

j) 2-trifluorometilo e hidrógeno;

k) 3-trifluorometilo e hidrógeno;

l) 3-trifluorometoxi e hidrógeno; y

m) 3-ciano e hidrógeno;

y enantiómeros, diastereómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) seleccionado de:

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metiletilo, c es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es adamant-1-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es hidroximetilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-etilo, R^1 es metilo R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es adamant-1-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxietilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es ciclohexilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es hidroximetilo, R^1 es fenilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxietilo, R^1 es fenilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es etil, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazine-7-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es hidroximetilo, R_1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxietilo, R_1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-hidroxifenilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es etilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-metoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es tien-2-ilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es acetilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es tien-2-ilo, R^2 es 4-trifluorometilo-3-fluorofenilmetilo R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-[1,2,3]thiadiazol-4-il-fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es hidroximetilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es formilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2-(*ter*-butoxi)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 3-metilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 4-metoxi-3-bromofenilmetilo R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es tien-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es tien-2-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(piperidin-1-il)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es 3-fluorofenilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-etilo, R^1 es metilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 3-metoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es fenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxietilo, R^1 es etilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es tien-3-ilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es 4-hidroxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es etilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es 3-hidroxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es quinolin-8-ilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es acetilo, R^1 es fenilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es tien-3-ilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 tien-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es tien-2-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(morfolin-4-il)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es acetilo, R^1 es metilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es hidroximetilo, R^1 es metilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es 3-metoxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(*ter*-butoxi)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-fenoxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es dimetilamino, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es 2-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-hidroxifenilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es etilo, R^2 es 2-(*ter*-butoxi)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es hidroximetilo, R^1 es etilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es 3-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es 2-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-fluorofenilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es formilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es *n*-hexilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 3-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es fenilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 3-fenilpropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es fenilo, R^2 es 2-feniletilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-fluorofenilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(*ter*-butoxi)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es dimetilamino, R^2 es 2-(*ter*-butoxi)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es fenilo, R^2 es 4-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es 4-metoxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es ciano, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 3-nitrofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es fenilo, R^2 es 4-clorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(metoxicarbonil)-2(*R*)-metiletilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 2-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es fenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 2-fluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es formilo, R^1 es etilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es quinolin-6-ilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es formilo, R^1 es metilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 2(*S*)-metoxicarbonil-2-metiletilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es etilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 5-(etoxicarbonil)pentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es pirimidin-5-ilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es formilo, R^1 es fenilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 4-clorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es metilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es hidroximetilo, R^1 es metilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es ciclopropilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3 y R^4 son hidrógeno, R^6 es hidrógeno, A es N y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es fenilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3 y R^4 son hidrógeno, R^6 es hidrógeno, A es N y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es piridin-2-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 2(*R*)-metoxicarbonil-2-metiletilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es 3-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(metilsulfanil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es acetilo, R^1 es etilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(*ter*-butoxi)etilo R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es quinolin-3-ilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es 1-metil-1*H*-imidazol-4-ilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es dimetilamino, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es formilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 1-metil-1*H*-imidazol-4-ilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es metilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es benzotiazol-6-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 2-metoxietilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es ciclopropilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2,4-dimetil-tiazol-5-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-(metoxicarbonil)etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(metoxicarbonil)-2(*S*)-metiletilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 2-metoxietilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es *n*-propilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es quinolin-8-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-metoxi-3-fluorofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 etilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 2-nitrofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-metoxifenilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es isoquinolin-5-ilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es 3-hidroxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-metoxifenilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es fenilo, R^2 es (N-*ter*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es acetilo, R^1 es metilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-cloropiridin-5-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es piridin-3-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es dimetilamino, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo R^1 es tien-3-ilo, R^2 es quinolin-6-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es quinolin-6-ilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 2-feniletilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-cloropiridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es tien-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(fenil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(morfolin-4-il)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2,4-dihidroxi-6-metil-pirimidin-5-ilo, R^2es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es fenilo, R^2 es 3-fluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es 4-hidroxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 3-(metilcarbonil)propilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-metoxifenilmetilo R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es fenilo, R^2 es ciclohexilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es 3-hidroxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(piperidin-1-il)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es formilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es etilo, R^2 es ciclopropilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es metoxicarbonilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 4-metoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo R^1 es isoquinolin-5-ilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo R^1 es quinolin-8-ilo, R^2 es quinolin-8-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es formilo, R^1 es metilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo R^1 es isoquinolin-5-ilo, R^2 es quinolin-8-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 1-metil-1*H*-imidazol-4-ilo, R^2es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 3-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es etil, R^2 es 2-(*ter*-butoxi)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es 3-fluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es acetilo, R^1 es etilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es fenilo, R^2es alilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R^2 es 2-metilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 2-metoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2-metoxietilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es *n*-butilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es quinolin-6-ilo, R^2 es quinolin-8-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxietil, R^1 es etilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es metoxicarbonilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 2,2-difluoroetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es pent-3-inilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2-(morfolin-4-il)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es dimetilamino, R^2 es ciclopropilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es fenilo, R_2 es 2,2-difluoroetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es 3-metoxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es fenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es piridin-4-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es piridin-2-ilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es 3-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 3-fluorofenilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es ciclohexilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(metilsulfanil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es etilo, R^2 es (*N-ter*-butoxicarbonilpirrolidin-2-il)metilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es metilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(*ter*-butoxicarbonilamino)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 5-bromo-2-metoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es 2-metilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es metansulfonilmetilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es etilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 2-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es fenilo, R^2 es quinolin-8-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, $R^1{}_1$ es fenilo, R^2 es 2-bromo-5-metoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es 2-nitrofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es 2-fluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es etilo, R^2 es ciclopropilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(morfolin-4-il)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxietilo, R^1 es etilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2,2-difluoroetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1es fenilo, R^2 es 3-metilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es ciclohexilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es *n*-propilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es 3-nitrofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4 y R^5 son hidrógeno, A es CR^5 y B es N;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R^2 es 3-metoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es 2-feniletilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es benzo[*b*]tiofen-2-ilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es 4-clorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es 4-metoxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es ciclopropilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es (N-*ter*-butoxicarbonilpirrolidin-2-il)metilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(metansulfonil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es etilo, R^2 es 2,2-difluoroetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxietilo, R^1 es etilo, R^2 es 2-(*ter*-butoxi)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(dimetilamino)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es *n*-butilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es alilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es 2-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 1-metil-1*H*-imidazol-4-ilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es N-metilpirrolidin-2(*S*)-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es 3-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es 2-metoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es piridin-2-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(dimetilfosfo)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es ciclohexilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(metilsulfanil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R^2 es piridin-3-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es 4-metoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(dimetilamino)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es metilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1es etilo, R^2 es 2,2-difluoroetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es fenilo, R^2 es (N-*ter*-butoxicarbonilpirrolidin-2-il)metilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 1-metil-1*H*-imidazol-4-ilo, R^2 es quinolin-8-ilo metilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(metansulfonil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es fenilo, R^2 es 2-aminoetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es etilo, R^2 es pent-3-inilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es etilo, R^2 es 2-(metilsulfanil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es dimetilamino, R^2 es 2,2-difluoroetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es amino, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxietilo, R^1 es etilo, R^2 es ciclopropilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es acetilo, R^1 es etilo, R^2 es 2-(*ter*-butoxi)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es amino, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es 3-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es tien-3-ilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-metoxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 2-fluorofenilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 2-oxo-pirrolidin-5(*R*)-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 2-oxo-pirrolidin-5(*S*)-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es acetilo, R^1 es etilo, R^2 es ciclopropilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es amino, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es 2-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es etilo, R^2 es 2-metoxietilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es etilo, R^2 es 2-(morfolin-4-il)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es 2-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3 es hidrógeno, R^4 es metoxi, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxietilo, R^1 es etilo, R^2 es 2-(morfolin-4-il)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es etilo, R^2 es 2-oxo-pirrolidin-5(*S*)-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es acetilo, R^1 es etilo, R^2 es 2-(morfolin-4-il)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 4-fluorofenilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es 4-trifluorometilfenilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es piridin-4-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es fenilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3 es hidrógeno, R^4 es Cl, R^5 es hidrógeno, R^6 es metoxi, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4 y R^5 son hidrógeno, R^6 es metoxi, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es benzo[*b*]tiofen-2-ilo, R^2 es quinolin-8-il metilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-trifluorometilfenilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 2(*R*),3-dihidroxipropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es fenilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4 y R^5 son hidrógeno, R^6 es metoxi, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es fenilmetilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6; o

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R1 es amino, R^2 es ciclopropilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es amino, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 3-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-metilcarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es metilamino, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 2-cloropiridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 6-cloro-piridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-metilcarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es dimetilamino, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es dimetilamino, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 2-cloropiridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 6-cloro-piridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 2-cloropiridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es 3-fluoro-4-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es 3-cloro-6-fluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es trifluorometilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 5-(2-metil-5-trifluorometil-2*H*-pirazol-3-il)-tien-2-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 5-metoxicarbonil-furan-2-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 1-metilo-3-trifluorometil-1*H*-pirazol-4-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 5-(5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tien-2-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 5-bromo-6-cloropiridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 5,6-dicloropiridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(pirazol-1-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(oxazol-5-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-etilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-cloro-4-metilcarbonilamino-fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 6-cloro-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 6-cloro-piridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-metilcarbonilfenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es dimetilamino-metilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilamino-metilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es n-propilamino-metilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es pirrolidin-1-ilmetilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es metansulfonil-metilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-metilcarbonilfenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-metilcarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-(2-metil-pirimidin-4-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-(2-metil-pirimidin-4-il)fenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 8-metoxiquinolin-5-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 8-metoxiquinolin-5-ilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-metoxipiridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-dimetilaminopiridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 6-metoxipiridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 6-dimetilaminopiridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es metansulfonil-metilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es metilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es metilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es metilo, R^2 es ciclopropilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es metilo, R^2 es 2-*t*-butoxietilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es metilo, R^2 es 3,4-difluoro-fenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es metilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es metilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 3-cianofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R1 es 4-piridin-4-iloxifenilo, R2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-piridin-3-iloxifenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^4 es fluoro, R^3, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^4 es fluoro, R^3, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-metiltio-piridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 6-metiltiopiridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es 3-metoxicarbonilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es 4-metoxicarbonilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es pirrolidin-1-ilmetilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es metilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es piridin-3-ilo, R2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-cianofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-metilcarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es propilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es pentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es hexilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3-t-butoxipropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es ciclopropilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2-*t*-butoxietilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es propilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es 3-metoxicarbonilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es 4-metoxicarbonilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4,4,4-trifluoro-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-cianofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^4 es fluoro, R^3, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-aminocarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-aminocarbonilfenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 3-t-butoxipropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilamino-metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es dimetilamino-metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es formilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es dimetilamino-metilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metoxi, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metoxi, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^4 es fluoro, R^3, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^4 es fluoro, R^3, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es H, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es bromo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es H, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es bromo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es metoxi, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es metoxi, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es ciclobutilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es ciclopentilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es tetrahidropiran-4-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2-dimetilamino-etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-dimetilaminofenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R1 es 4-pirrolidin-1-ilfenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-morfolin-4-il-fenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrogeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(1-metil-piperazin-4-il)fenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-dimetilaminopiridin-3-ilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(1H-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es n-butilo, R^4 es fluoro, R^3, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es isobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2-ciclohexiloxi-etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3-metoxi-3-metil-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es dimetilaminocarbonilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilaminocarbonilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es aminocarbonilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es metilcarbonilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 3-dimetilaminosulfonilfenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 3-dimetilaminosulfonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es 1-hidroxi-etilo, R^1 es fenilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es aminocarbonilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilaminocarbonilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es dimetilaminocarbonilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es aminocarbonilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es dimetilaminocarbonilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)fenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(*N*-hidroxi-acetamidinil)fenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(*N*-(metilcarboniloxi)acetamidinil)fenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(*N*-hidroxi-acetamidinil)fenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es ciclopropilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es ciclopropilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(5-tioxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(*N*-hidroxi-acetamidinil)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)fenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)fenilo, R^2 es n-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es fenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3-cloro-4-fluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-difluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-metanosulfonilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es pentafluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-trifluorometilsulfonilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es piridin-2-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-nitrofenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-aminofenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilamino, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es ciclopentilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es ciclopentilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(metanosulfonilamino)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metanosulfonilamino, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilamino, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-carboxietilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenilo, R^2 es 4,4,4-trifluoro-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3,4,5-trifluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

n compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2-fluoro-5-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2,5-diclorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-cloro-3-fluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-2-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6; $_6$

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3,4-dimetoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-trifluorometiltiofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxitien-2-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 5-carboxi-3-metiltien-2-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 5-carboxifuran-2-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es metilamino, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es metilamino, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1*S**-hidroxi-etilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1*R**--hidroxi-etilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es dimetilamino, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-cianofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es isopropilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es isopropilo, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-cianofenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-cianofenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-cianofenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-cianofenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es metilamino, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es metilamino, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(hidroxiaminocarbonil)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^4 es trifluorometilo, R^3, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es *n*-butilo, R^4 es trifluorometilo, R^3, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(morfolin-4-il)fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-dimetilaminofenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-dimetilaminofenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-morfolin-4-il-fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es isopropilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es isopropilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es isopropilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es isopropilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es isopropilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es isopropilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 3-cianofenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 3-cianofenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 3-cianofenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 3-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es bromo, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 3-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-aminofenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-amino-3-cloro-fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-aminofenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-amino-3-bromofenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxi-2-fluorofenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxi-2-fluorofenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxi-2-fluorofenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxi-2-fluorofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxi-2-fluorofenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)-fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-(metoxicarbonil)etilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-(metoxicarbonil)etilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-(metoxicarbonil)etilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-(metoxicarbonil)etilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-carboxietilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-carboxietilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-carboxietilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)-fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(metanosulfonilaminocarbonil)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-carboxi-2-fluorofenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-carboxi-2-fluorofenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es dimetilamino, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es metilamino, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es 4-metil-piperazin-1-ilo, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es amino, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es piperazin-1-ilo, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es metilamino, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es 4-metil-piperazin-1-ilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-aminofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-amino-3-bromofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-metanosulfonilaminofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-aminofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(metanosulfonilamino)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(metanosulfonilamino)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 3-bromo-4-(metanosulfonilamino)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es trifluorometilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es trifluorometilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es trifluorometilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es trifluorometilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-aminofenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-amino-3-cloro-fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-aminofenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2,2,2-trifluoroetilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2,2,2-trifluoroetilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2,2,2-trifluoroetilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2,2,2-trifluoroetilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2,2,2-trifluoroetilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es ciclopropilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es ciclopropilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(metanosulfonilamino)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(metanosulfonilamino)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-metanosulfonilaminofenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(metanosulfonilamino)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(metanosulfonilamino)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 3,5-dicloro-4-(metanosulfonilamino)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 3,5-dicloro-4-(metanosulfonilamino)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 3-bromo-4-(metanosulfonilamino)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-carboxi-2-fluorofenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-carboxi-2-fluorofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-metilaminofenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-dimetilaminofenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-metilaminofenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 3-cloro-4-metilaminofenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 3-bromo-4-metilaminofenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-metilaminofenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-trifluorometilcarbonilaminofenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-trifluorometilcarbonilaminofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es ciclobutilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 2,2,2-trifluoroetilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es ciclobutilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-hidroxipropilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^5, R^4 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(2-dimetilaminometil-imidazol-1-il)fenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 2,2,2-trifluoroetilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 2,2,2-trifluoroetilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es hidroximetilo, R^1 es 2,2,2-trifluoroetilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es metilamino, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxi-2-fluorofenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxi-2-fluorofenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxi-2-fluorofenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxi-2-fluorofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 3-metanosulfonilaminofenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;$_6$

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 3-(metanosulfonilamino)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 3-(metanosulfonilamino)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(metanosulfonilamino)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(metanosulfonilamino)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(ciclopropilsulfonilamino)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(ciclopropilsulfonilamino)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 1*H*-benzimidazol-2-ilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es quinoxalin-5-ilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 1-metil-benzimidazol-2-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es quinoxalin-5-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-formiletilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-hidroxi-3-metil-butilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 1*H*-benzimidazol-2-ilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 5-cloro-1-metil-benzimidazol-2-ilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 1*H*-benzimidazol-2-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 1*H*-benzimidazol-2-ilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es 4-fluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es fenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es 3-cloro-4-fluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es 4-fluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es fenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es 3-cloro-4-fluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-dimetilaminofenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-dietilaminofenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(tiomorfolin-4-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(morfolin-4-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(piperazin-1-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-metanosulfonilamino-2-metoxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-metanosulfonilamino-2-metoxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 1-metil-benzimidazol-2-ilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 1-metil-benzimidazol-2-ilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-amino-indan-5-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-dimetilaminofenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(tiomorfolin-4-il)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(morfolin-4-il)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(piperidin-1-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(piperidin-1-il)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es ciclopropilo, R^1 es 4-(metoxicarbonil)fenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es ciclobutilo, R^1 es 4-(metoxicarbonil)fenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es ciclopropilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es ciclobutilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-(metoxicarbonil)propilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-hidroxibutilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-hidroxi-4-metilpentilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-(metoxicarbonil)etilo, R^2 es 3-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es metoxicarbonilmetilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-carboxietilo, R^2 es 3-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-hidroxi-3-metil-butilo, R^2 es 3-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-hidroxipropilo, R^2 es 3-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-carboxipropilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 5-cloro-2-metoxi-4-(metanosulfonilamino)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-metilo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es isopropenilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-bromopropilo, R^2 es 3-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es ciclopropilo, R^2 es 3-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-bromobutilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-cianofenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-cianofenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxi-3-fluorofenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxi-3-fluorofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es etilo, R^2 es 2-fluoro-3-metoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-(imidazol-1-il)propilo, R^2 es 3-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(imidazol-1-il)butilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 2-hidroxi-4-(metanosulfonilamino)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metiletilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(pirrolidin-3*S*-ilaminocarbonil)-fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(pirrolidin-3*R*-ilaminocarbonil)-fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 6-dimetilaminopiridin-3-ilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 6-dimetilaminopiridin-3-ilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;6

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 6-morfolin-4-il-piridin-3-ilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 6-dimetilaminopiridin-3-ilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 6-morfolin-4-il-piridin-3-ilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es metoxicarbonilmetilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es carboximetilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-hidroxietilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-metoxicarboniletilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-carboxietilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-hidroxi-3-metil-butilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-bromoetilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 6-morfolin-4-il-piridin-3-ilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-dimetilaminofenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(morfolin-4-il)fenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es etilo, R^2 es 2,4,5-trifluoro-3-metoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es isopropenilo, R^1 es etilo, R^2 es 2,4,5-trifluoro-3-metoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 6-(1*H*-tetrazol-5-il)piridin-3-ilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 6-(1*H*-tetrazol-5-il)piridin-3-ilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 6-(1*H*-tetrazol-5-il)piridin-3-ilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 6-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)piridin-3-ilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 6-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridin-3-ilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 6-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)piridin-3-ilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4 y R^5 son hidrógeno, A es CR^5 y B es N;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 3-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4 y R^5 son hidrógeno, A es CR^5 y B es N;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4 y R^5 son hidrógeno, A es CR^5 y B es N;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 3-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4 y R^5 son hidrógeno, A es CR^5 y B es N;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es 3-fluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 2-fluoroetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 3-fluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es hidroximetilo, R^1 es fenilo, R^2 es 3-fluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxietilo, R^1 es fenilo, R^2 es 3-fluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-metoxietilo, R^1 es fenilo, R^2 es 3-fluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 3-fluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3-fluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3,4-difluorofenilo, R^2 es fenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3,4-difluorofenilo, R^2 es 4-fluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxietilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-metoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-metoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es etilo, R^2 es 2-fluoropiridin-4-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metiletilo, R^1 es fenilo, R^2 es 3-fluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3,4-difluorofenilo, R^2 es 3-fluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metoximetilo, R^1 es fenilo, R^2 es 3-fluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es fenilo, R^2 es 3-fluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es hidroximetilo, R^1 es 2,5-dibromofenilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxietilo, R^1 es etilo, R^2 es 2-fluoropiridin-4-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metiletilo, R^1 es etilo, R^2 es 2-fluoropiridin-4-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-metoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metiletilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-metoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-metoxietilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es etilo, R^2 es 2,3,5-trifluoro-piridin-4-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3,4-difluorofenilo, R^2 es 2-fluoroetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 3-fluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 2-fluoroetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es 2-fluoroetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-fluoro-4-(4-fluorofenilmetoxi)fenilo, R^2 es 4-fluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-fluoro-4-(fenilmetoxi)fenilo, R^2 es fenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es etilo, R^2 es 2-fluoropiridin-4-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

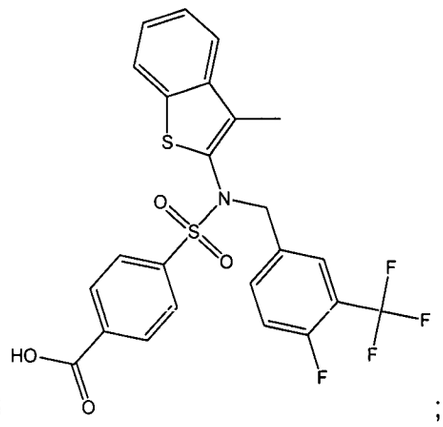
un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es etilo, R^2 es 2-fluoropiridin-4-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

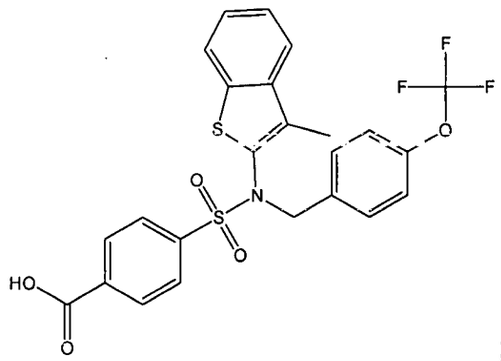
un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es *n*-butilamino, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

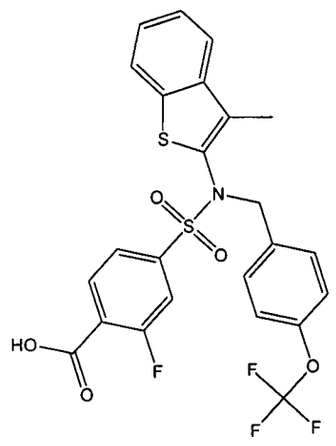
un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es *n*-butilamino, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

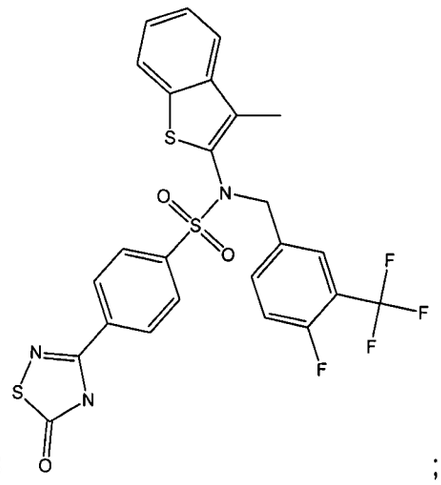
o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

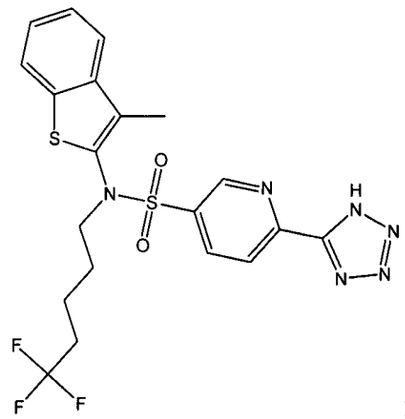
Otra modalidad de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde los compuestos tienen una fórmula seleccionada del grupo que consiste de

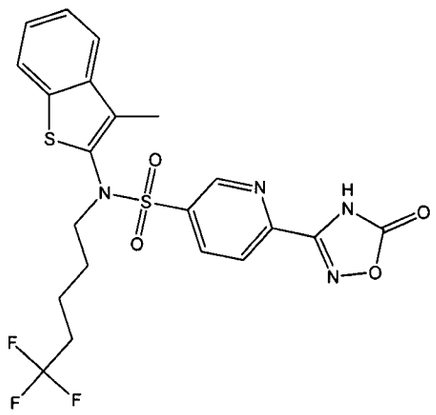
a) **Compuesto 306**  ;

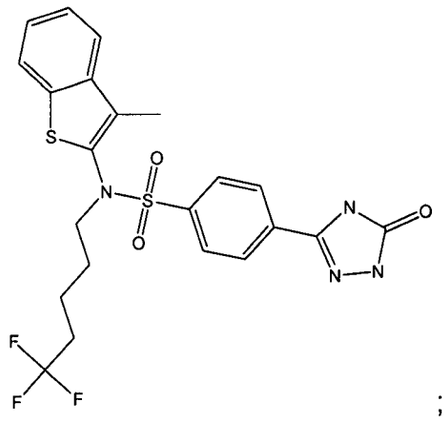
b) **Compuesto 496**  ;

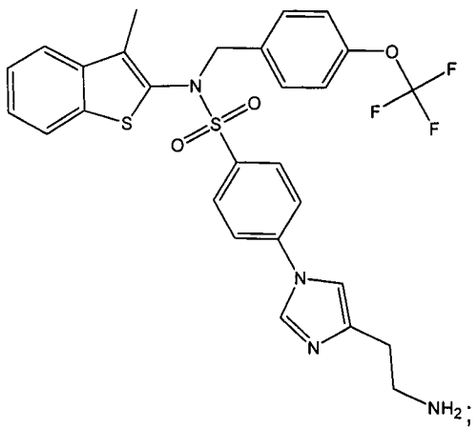
c) **Compuesto 777**  ;

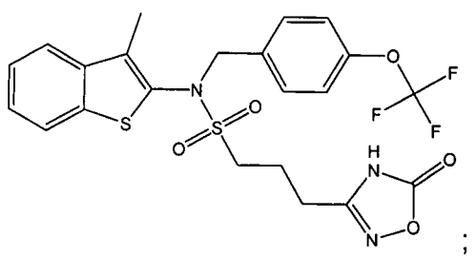
d) **Compuesto 788**  ;

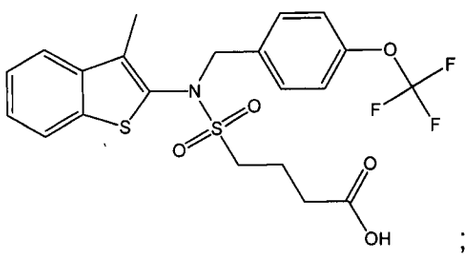
e) **Compuesto 810**  ;

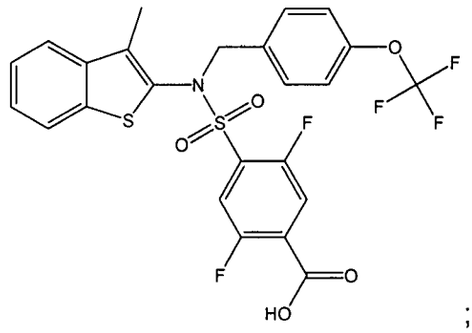
f) **Compuesto 813**  ;

g) **Compuesto 815**  ;

h)  ;

i)  ;

j)  ; y

k)  ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Para uso en medicina, las sales de los compuestos de Fórmula (I) hacen referencia a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de los compuestos de Fórmula (I) o de las sales farmacéuticamente aceptables de éstos. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de Fórmula (I) incluyen sales de adición ácida que pueden, por ejemplo, formarse al mezclar una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, allí donde los compuestos de Fórmula (I) portan una porción ácida, las sales farmacéuticamente aceptables y adecuadas de éstos, pueden incluir sales de metal alcalinas, tal como sales de sodio o potasio; sales de metal alcalinotérreo, tal como sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, tal como sales de amonio cuaternarias. De esta forma, las sales farmacéuticamente aceptables que resultan representativas incluyen acetato, benzenesulfonato, benzoato,

bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, clorato, clavulanato, citrato, dihidroclorato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio con N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro y valerato.

Los ácidos y las bases representativas que se pueden usar para preparar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos que incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido alcanfórico, ácido (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido α-oxoglutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico,

ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebaico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico; y bases que incluyen amoníaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolin, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

Modalidades de la presente invención incluyen profármacos de los compuestos de Fórmula (I). En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* al compuesto requerido. De esta forma, en los métodos para tratar o prevenir modalidades de la presente invención, el término "que administra" abarca el tratamiento o la prevención de las diferentes enfermedades, afecciones, síndromes y trastornos que se describen con el compuesto específicamente revelado o con un compuesto que puede no ser específicamente revelado, pero que se convierte *in vivo* en el compuesto especificado luego de la administración a un paciente. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen por ejemplo en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Donde los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, los mismos pueden existir por consiguiente como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que todos los isómeros de ese tipo y sus mezclas se encuentran comprendidos dentro del alcance de la presente invención. Adicionalmente, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales tienen el propósitos de ser incluidos en la presente invención. Adicionalmente, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes y tales solvatos también pretenden encontrarse comprendidos dentro del alcance de esta invención. El experto en la materia entenderá que el término compuesto tal como se utiliza en la presente, pretende incluir compuestos solvatados de Fórmula I.

Donde los procesos para la preparación de los compuestos de acuerdo con ciertas modalidades de la invención dan lugar a la mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales como cromatografía preparatoria. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o se pueden preparar enantiómeros individuales ya sea por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, ser resueltos en sus enantiómeros componentes mediante técnicas estándar, tal como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-l-tartárico seguido por la cristalización y regeneración fraccional de la base libre. Los compuestos pueden también ser resueltos por formación de ésteres o

amidas diastereoméricos, seguido por separación cromatográfica y extracción del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden ser resueltos mediante la utilización de una columna quiral HPLC.

Una modalidad de la presente invención se refiere a una composición, incluyendo una composición farmacéutica, que comprende, consiste, y/o consiste esencialmente en el (+)-enantiómero de un compuesto de Fórmula (I), en donde dicha composición es sustancialmente libre del (-)-isómero de dicho compuesto. En el presente contexto, sustancialmente libre significa menos que aproximadamente 25 %, preferentemente menos que aproximadamente 10 %, más preferentemente menos que aproximadamente 5 %, aun más preferentemente menos que aproximadamente 2 % y aun más preferentemente menos que aproximadamente 1 % del (-)-isómero calculado como.

$$\%\,(+)\text{ - enantiómero} = \frac{(\textit{masa}\,(+)\text{ - enantiómero})}{(\textit{masa}\,(+)\text{ - enantiómero}) + (\textit{masa}\,(-)\text{ - enantiómero})} \times 100$$

Otra modalidad de la presente invención es una composición, incluyendo una composición farmacéutica, que comprende, consiste, y/o consiste esencialmente en el (-)-enantiómero de un compuesto de Fórmula (I), en donde dicha composición es sustancialmente libre del (+)-isómero de dicho compuesto. En el presente contexto, sustancialmente libre significa menos que aproximadamente 25 %, preferentemente menos que aproximadamente 10 %, más preferentemente menos que aproximadamente 5 %, aun más preferentemente

menos que aproximadamente 2 % y aun más preferentemente menos que aproximadamente 1 % del (+)-isómero calculado como.

$$\% \text{ (–) - enantiómero} = \frac{(\textit{masa} \text{ (–) - enantiómero})}{(\textit{masa} \text{ (+) - enantiómero}) + (\textit{masa} \text{ (–) - enantiómero})} \times 100$$

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de las diversas modalidades de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. Esto se puede lograr mediante grupos de protección convencionales, tales como los que se describen en *Protective Groups in Organic Chemistry, Second Edition*, J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition,* John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores pueden ser extraídos en una etapa conveniente posterior utilizando métodos conocidos en la materia.

Si bien los compuestos de las modalidades de la presente invención (incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables) pueden administrarse solos, generalmente se habrán de administrar en mezclas con un portador farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable seleccionado con respecto a la vía de administración que se pretende utilizar y a la práctica farmacéutica o veterinaria estándar. Así, modalidades particulares de la presente invención se

refieren a composiciones farmacéuticas y veterinarias que comprenden compuestos de Fórmula (I) y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, excipiente farmacéuticamente aceptable y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

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

Las formas de dosificación orales sólidas, como comprimidos o cápsulas, que contienen los compuestos de la presente invención pueden administrarse en al menos una forma de dosificación por vez, según resulte apropiado. También resulta posible administrar los compuestos en formulaciones de liberación sostenida.

Formas orales adicionales en las que se pueden administrar los compuestos de la presente invención pueden ser elixires, soluciones, jarabes y suspensiones; cada uno conteniendo opcionalmente agentes saborizantes y agentes colorantes.

Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar por inhalación (intratraqueal o intranasal) o en la forma de un supositorio o pesario, o se pueden aplicar tópicamente en la forma de una loción, solución, crema, ungüento, o polvo. Por ejemplo, se pueden incorporar en una crema que comprende, consiste y/o consiste esencialmente en una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina líquida. También se pueden incorporar, en una concentración de entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 10 % en peso de la crema, a un ungüento que comprende, consiste y/o consiste esencialmente en una cera blanca o parafina blanda blanca junto con cualquier estabilizador o

conservante según sea requerido. Una forma alternativa de administración incluye la administración transdérmica utilizando un parche dérmico o transdérmico.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención (así como los compuestos de la presente invención solos) pueden también inyectarse parenteralmente, por ejemplo intracavernosamente, intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente, intradérmicamente o intratecalmente. En este caso, las composiciones también incluirán al menos uno entre un portador adecuado, un excipiente adecuado y un diluyente adecuado.

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

Para la administración sublingual o bucal, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser administradas en la forma de comprimidos o pastillas, que pueden formularse de manera convencional.

A modo de ejemplo, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos uno de los compuestos de Fórmula (I) como componente activo se pueden preparar mezclando el o los compuestos con un portador farmacéuticamente aceptable, un diluyente farmacéuticamente aceptable y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable de acuerdo con técnicas convencionales para la formulación de compuestos. El portador, excipiente y diluyente puede tomar una variedad de formas, dependiendo de la vía de administración deseada (p. ej., oral, parenteral, etc.). De este modo, en las preparaciones orales líquidas, tales como suspensiones,

jarabes, elixires y soluciones, los portadores adecuados, excipientes y diluyentes incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; para las preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, los portadores, excipientes y diluyentes adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden estar opcionalmente recubiertas con sustancias, tales como azúcares, o pueden estar recubiertas entéricamente con el fin de modular el principal sitio de absorción y desintegración. Para la administración parenteral, el portador, excipiente y diluyente incluirá generalmente agua estéril y se podrán agregar otros ingredientes para aumentar la solubilidad y la conservación de la composición. También se pueden preparar suspensiones o soluciones inyectables, utilizando portadores acuosos junto con aditivos apropiados, tales como solubilizantes y conservantes.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica de éste incluye un rango de dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 3000 mg, en particular de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg o, más particularmente, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg de ingrediente activo en un régimen de aproximadamente 1 a 4 veces por día para un ser humano promedio de 70 kg; si bien será evidente para un experto en la materia que la cantidad terapéuticamente efectiva para los compuestos activos de la invención habrá de variar según las enfermedades, síndromes, afecciones y trastornos que estén siendo tratados.

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

Ventajosamente, un compuesto de la Fórmula (I) puede administrarse en una única dosis diaria, o la dosis total diaria se puede administrar en dosis divididas en dos, tres y cuatro veces al día.

Las dosis óptimas de un compuesto de Fórmula (I) a ser administradas pueden ser fácilmente determinadas y variarán de acuerdo con el compuesto particular utilizado, el modo de administración, la fuerza de la preparación y el avance de la enfermedad, síndrome, afección, o trastorno. Además, los factores asociados con el sujeto en particular que está siendo tratado, incluso la edad del sujeto, su peso, dieta y el tiempo de la administración derivarán en la necesidad de ajustar la dosis para lograr un nivel terapéutico apropiado. Las dosificaciones anteriores son por lo tanto ejemplares de casos promedio. Pueden existir, por supuesto, instancias individuales en donde corresponda utilizar mayores o menores rangos de dosificación y esto queda comprendido dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar en cualquiera de las composiciones y regímenes de dosificación que anteceden o mediante aquellas composiciones y regímenes de dosificación que se establecen en la

materia siempre que se requiera el uso de un compuesto de Fórmula (I) para un sujeto que lo necesita.

Como antagonistas del canal iónico TRPM8, los compuestos de Fórmula (I) son útiles en métodos para tratar y prevenir una enfermedad, síndrome, afección o trastorno en un sujeto, incluyendo un animal, un mamífero y un ser humano, en el que la enfermedad, síndrome, afección, o trastorno está afectado por la modulación de los receptores TRPM8. Dichos métodos comprenden, consisten y consisten esencialmente en el paso de administrar a un sujeto, que incluye un animal, un mamífero y un ser humano que necesita dicho tratamiento o prevención, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal o solvato de Fórmula (I). En particular, los compuestos de Fórmula (I) son útiles para prevenir o tratar el dolor o las enfermedades, síndromes, condiciones o trastornos que causan dicho dolor o disfunción pulmonar o vascular. Más particularmente, los compuestos de la Fórmula (I) son útiles para prevenir o tratar el dolor inflamatorio, las afecciones de hipersensibilidad inflamatoria, el dolor neuropático, la ansiedad, la depresión y la enfermedad cardiovascular agravada por el frío, incluyendo la enfermedad vascular periférica, la hipertensión vascular, la hipertensión pulmonar, la enfermedad de Reynaud y la enfermedad de las arterias coronarias, mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I).

Ejemplos de dolor inflamatorio incluyen dolor debido a una enfermedad, afección, o trastorno o un estado de dolor que incluye enfermedad intestinal

inflamatoria, dolor visceral, migraña, dolor post-operatorio, osteoartritis, artritis reumatoidea, dolor de espalda, dolor lumbar, dolor en las articulaciones, dolor abdominal, dolor en el pecho, parto, enfermedades musculoesqueléticas, enfermedades de la piel, dolor de muelas, piresis, quemaduras, quemaduras de sol, picaduras de víbora, picadura de víbora venenosa, picadura de arañas, picaduras de insectos, vejiga neurogénica, cistitis intersticial, infección del tracto urinario, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, picazón, eczema, faringitis, mucositis, enteritis, síndrome del intestino irritable, colecistitis, pancreatitis, síndrome del dolor post-mastectomía, dolor menstrual, endometriosis, cefalea por sinusopatía, cefalea tensional o aracnoiditis.

Un tipo de dolor inflamatorio es la hiperalgesia inflamatoria, que puede además distinguirse como una hiperalgesia somática inflamatoria o una hiperalgesia visceral inflamatoria. La hiperalgesia somática inflamatoria se puede caracterizar por la presencia de un estado hiperalgésico inflamatorio en el que existe una hipersensibilidad a los estímulos térmicos, mecánicos y/o químicos. La hiperalgesia visceral inflamatoria también se puede caracterizar por la presencia de un estado hiperalgésico inflamatorio, en el que existe una mayor irritabilidad visceral.

Los ejemplos de hiperalgesia inflamatoria incluyen una enfermedad, síndrome, afección o estado de dolor, incluso inflamación, osteoartritis, artritis reumatoidea, dolor de espalda, dolor en las articulaciones, dolor abdominal, enfermedades musculoesqueléticas, enfermedades de la piel, dolor post-operatorio, cefaleas, dolor de dientes, dolor de muelas, quemaduras, quemaduras de sol, picaduras de insectos, vejiga neurogénica, incontinencia urinaria, cistitis intersticial, infección del

tracto urinario, tos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, picazón, eczema, faringitis, enteritis, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Chron, o colitis ulcerosa.

Una modalidad de la presente invención se refiere a un método para tratar la hiperalgesia somática inflamatoria en la que existe una hipersensibilidad a los estímulos térmicos, mecánicos y/o químicos, que comprende el paso de administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal o solvato de Fórmula (I).

Otra modalidad de la presente invención se refiere a un método para tratar la hiperalgesia visceral inflamatoria en la que existe una mayor irritabilidad visceral, que comprende, consiste, y/o consiste esencialmente en el paso de administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal o solvato de Fórmula (I).

Otra modalidad de la presente invención se refiere a un método para tratar la alodinia neuropática al frío en la que existe una hipersensibilidad a los estímulos al frío, que comprende, consiste, y/o consiste esencialmente en el paso de administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal o solvato de Fórmula (I).

Ejemplos de una afección de hipersensibilidad inflamatoria incluyen incontinencia urinaria, hipertrofia prostática benigna, tos, asma, rinitis e hipersensibilidad nasal, picazón, dermatitis de contacto/ o alergia dérmica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los ejemplos de dolor neuropático incluyen dolor debido a una enfermedad, síndrome, afección, trastorno o estado de dolor, incluso cáncer, un trastorno neurológico, cirugía de columna vertebral o nervios periféricos, un tumor cerebral, una lesión traumática del cerebro (TBI, por sus siglas en inglés), trauma de la espina dorsal, síndrome de dolor crónico, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, una neuralgia, lupus, sarcoidosis, neuropatía periférica, neuropatía periférica bilateral, neuropatía diabética, dolor central, neuropatías asociadas con lesión de la espina dorsal, apoplejía, ALS, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, neuritis ciática, neuralgia mandibular, neuritis periférica, polineuritis, dolor en muñón, dolor en miembro fantasma, fractura ósea, dolor neuropático oral, dolor de Charcot, síndrome doloroso regional complejo tipo I y II (CRPS I/II), radiculopatía, síndrome de Guillain-Barre, meralgia parestésica, síndrome de boca ardiente, neuritis óptica, neuritis post-febril, neuritis migratoria, neuritis segmentaria, neuritis de Gombault, neuronitis, neuralgia cervicobraquial, neuralgia craneal, neuralgia geniculada, neuralgia glosofaríngea, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática, neuralgia intercostal, neuralgia mamaria, neuralgia de Morton, neuralgia nasociliar, neuralgia occipital, neuralgia roja, neuralgia de Sluder, neuralgia espleno-palatina, neuralgia supraorbital, vulvodinia o neuralgia vidiana.

Un tipo de dolor neuropático es la alodinia neuropática en el frío, la cual se puede caracterizar por la presencia de un estado alodínico asociado con una neuropatía en el que se registra una hipersensibilidad a los estímulos al frío. Ejemplos de alodinia neuropática al frío incluyen alodinia debida a una enfermedad, afección, síndrome, trastorno o estado de dolor, incluyendo dolor

neuropático (neuralgia), dolor que deriva de cirugía o trauma de columna vertebral o nervios periféricos, lesión cerebral traumática (TBI), neuralgia del trigémino, neuralgia post-herpética, causalgia, neuropatía periférica, neuropatía diabética, dolor central, apoplejía, neuritis periférica, polineuritis, síndrome doloroso regional complejo tipo I y II (CRPS I/II), o radiculopatía.

Los ejemplos de ansiedad incluyen ansiedad social, trastorno de estrés post-traumático, fobias, fobia social, fobias especiales, trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad de separación, o trastorno de ansiedad generalizado.

Los ejemplos de depresión incluyen depresión mayor, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional, depresión post-natal, depresión maníaca o depresión bipolar.

MÉTODOS DE SÍNTESIS GENERALES

Los compuestos representativos de la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos de síntesis generales que se describen a continuación y se ilustran en los esquemas más abajo. Dado que los esquemas son una ilustración, la invención no debería interpretarse como limitada por las reacciones químicas específicas y condiciones específicas descritas en los esquemas y ejemplos. Los diversos materiales iniciales utilizados en los esquemas se encuentran disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos que son bien conocidos por los expertos en la materia. Las variables son según se definen en la presente y se encuentran dentro de las habilidades características de los expertos en la materia.

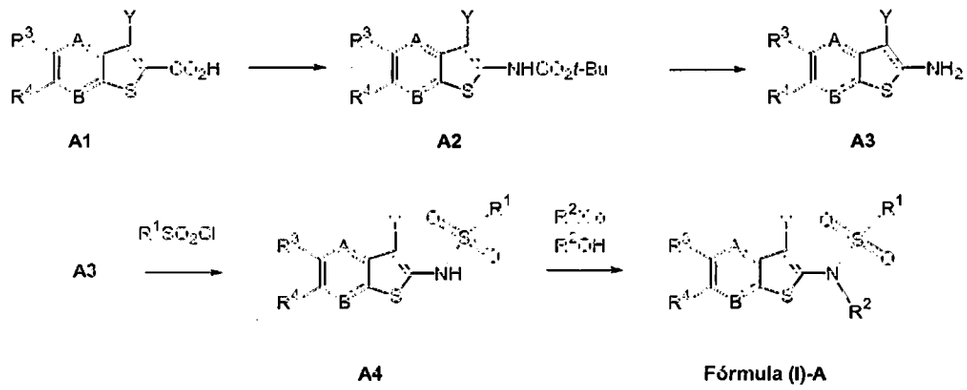
Las abreviaturas utilizadas en la presente memoria descriptiva, particularmente los esquemas y ejemplos, son como sigue a continuación:

AcCl	cloruro de acetilo
AcOH	ácido acético glacial
Bn o Bzl	bencilo
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DEAD	dietil azodicarboxilato
DIEA	diisopropil-etil amina
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPA	difenilfosforil azida
EDC	clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
ESI	ionización por electrorrociado
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
h	hora
HATU	2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uranio hexafluorofosfato metanaminio
HBTU	*O*-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametil uronio hexafluorofosfato
HEK	riñón embrionario humano
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
LHMDS	litio bis(trimetilsili)amida
mCPBA	ácido *meta*-cloroperbenzoico
Me	metilo
MeOH	metanol
MHz	megahertz
min	minutos
MS	espectroscopía de masa
NaHMDS	sodio bis(trimetilsili)amida
NBS	*N*-bromosuccinimida
NCS	*N*-clorosuccinimida
NMR	resonancia magnética nuclear
NT	no ensayado
PCC	clorocromato de piridinio

Ph	fenilo
Pd/C	paladio en carbón activado
$Pd_2(dba)$	[tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0)]
Ph_3P	trifenilfosfina
PPA	ácido polifosfórico
Ta	temperatura ambiente
TCDI	1,1'-tiocarbonildiimidazol
TEA/ Et_3N	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano
TMSCN	trimetilsil cianuro

El esquema A ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-A**, en donde A y B son $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente; G es S; Y es hidrógeno, alquilo, cloro, trifluorometilo, C_{1-3} alcoxi, C_{3-6} cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heteroarilo benzo-fusionado; y R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen en la presente.

Esquema A

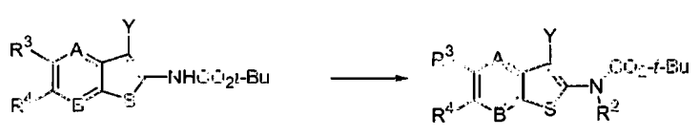


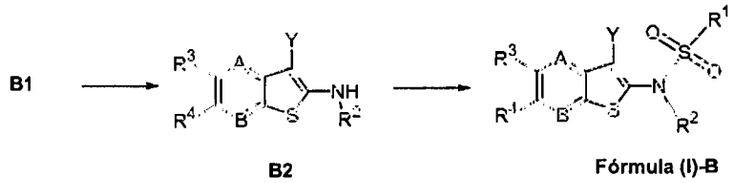
Un compuesto de la Fórmula **A1** se encuentra disponible en el mercado o puede prepararse por métodos conocidos en la literatura científica. Un compuesto de la

Fórmula **A1** se puede convertir en un compuesto de la Fórmula **A2** al utilizar difenilfosforil azida, *terc*-butanol y una base orgánica. Un compuesto de la Fórmula **A2** se puede convertir en la correspondiente amina, un compuesto de la Fórmula **A3**, por la acción de HCl u otro ácido mineral, o por la acción de un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético. Un compuesto de Fórmula **A3** se puede tratar con cloruro de sulfonilo sustituido apropiadamente en presencia de una base y, opcionalmente, en presencia de un solvente orgánico aprótico, para producir un compuesto de Fórmula **A4**. Un compuesto de Fórmula **A4** se puede tratar con una base tal como hidruro de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, *n*-butillitio o *terc*-butóxido de potasio seguido por alquilación con un compuesto de Fórmula $\mathbf{R^2X}$, en donde X es un grupo saliente tal como bromo, cloro, yodo, tosilato, mesilato y similares, para dar un compuesto de Fórmula **(I)-A**. Alternativamente, un compuesto de Fórmula **A4** se puede tratar con una triarilfosfina tal como trifenilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, tri-2-furilfosfina y similares; un dialquilo de C_{1-6} azodicarboxilato tal como dietilo, diisopropilo, o di-*t*-butil-azodicarboxilato y similares; y un alcohol sustituido apropiadamente, $\mathbf{R^2OH}$, para dar un compuesto de Fórmula **(I)-A**.

El esquema B ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula (I)-B, en donde A y B son $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente; G es S; Y es hidrógeno, alquilo o cloro; y R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen en la presente.

Esquema B

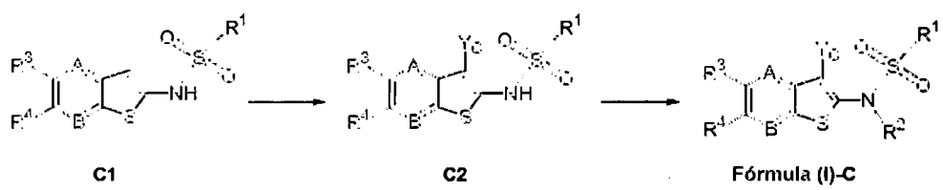




Un compuesto A de Fórmula **A2** se puede tratar con una base tal como hidruro de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, *n*-butillitio o *terc*-butóxido de potasio seguido por alquilación con un compuesto de fórmula, $\mathbf{R^2X}$, en donde X es un grupo saliente tal como bromo, cloro, yodo, tosilato o mesilato, para dar un compuesto de Fórmula **B1**. Un compuesto de Fórmula **B1** se puede convertir en la amina correspondiente, un compuesto de Fórmula **B2**, por la acción de HCl u otro ácido mineral o por la acción de un ácido orgánico, tal como ácido trifluoacético. Un compuesto de Fórmula **B2** se puede tratar con cloruro de sulfonilo sustituido apropiadamente o anhídrido trifluorometilsulfónico en presencia de una base para dar un compuesto de Fórmula **(I)-B**.

El esquema C ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-C**, en donde Y_C es cloro bromo, o yodo; A y B son $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente; G es S; y R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen en la presente.

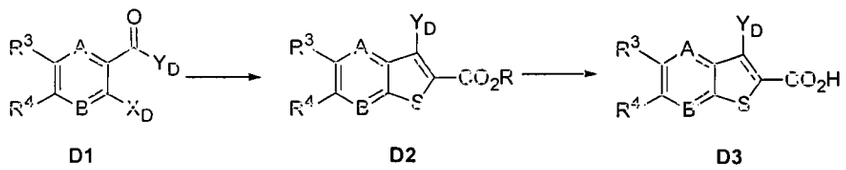
Esquema C



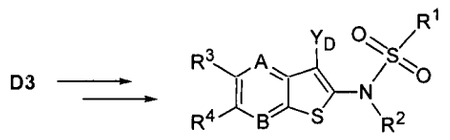
Un compuesto de Fórmula **C1** preparado utilizando la química descrita en el esquema A puede convertirse en un compuesto de Fórmula **C2**, en donde Y_C es cloro, bromo o yodo, por la acción de reactivos apropiados. Por ejemplo, el tratamiento de un compuesto de Fórmula **C1** con *N*-clorosuccinimida, cloro, o cloruro de sulfurilo proporciona un compuesto de Fórmula **C2**, en donde Y_C es cloro; de forma similar, el tratamiento de un compuesto de Fórmula **C1** con *N*-bromosuccinimida o bromo proporciona un compuesto de Fórmula **C2**, en donde Y_C es bromo; y el tratamiento con *N*-yodosuccinimida o yodo proporciona un compuesto de Fórmula **C2**, en donde Y_C es yodo. Un compuesto de Fórmula **C2** se puede tratar con una base tal como hidruro de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, *n*-butillitio o *terc*-butóxido de potasio seguido por alquilación con un compuesto de Fórmula $\mathbf{R^2X}$, en donde X es un grupo saliente, tal como bromo, cloro, yodo, tosilato, mesilato y similares, para dar un compuesto de Fórmula **(I)-C**. Alternativamente, un compuesto de Fórmula **C2** se puede tratar con una triarilfosfina tal como trifenilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, tri-2-furilfosfina y similares; un dialquilo C_{1-6} azodicarboxilato tal como dietil, diisopropil y di-*t*-butil-azodicarboxilato y similares; y un alcohol sustituido apropiadamente, $\mathbf{R^2OH}$, para dar un compuesto de Fórmula **(I)-C**.

El esquema D ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-D**, en donde G es S; Y_D es hidrógeno o alquilo; y A, B, R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

Esquema D



D1 D2 D3

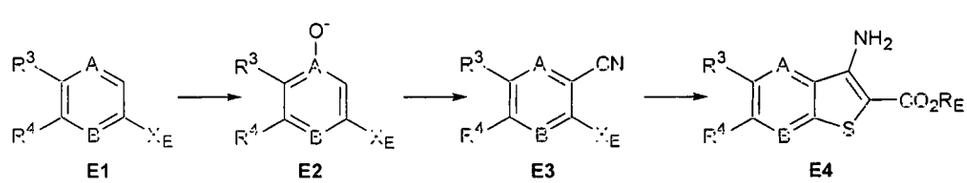


Fórmula (I)-D

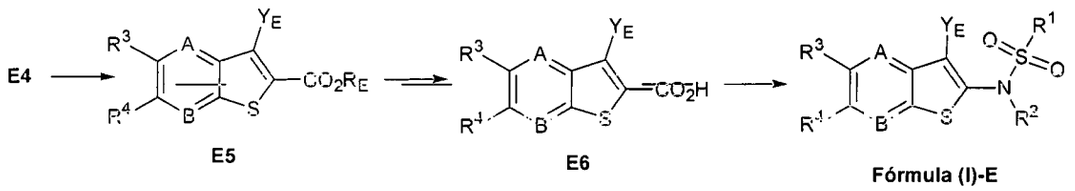
Un compuesto de Fórmula **D1** se encuentra disponible en el mercado o puede prepararse por métodos conocidos en la literatura científica. Un compuesto de Fórmula **D1**, en donde X_D es cloro o fluoro y Y_D es hidrógeno o alquilo, puede hacerse reaccionar con un tioglicolato R-sustituido (en donde R es C_{1-6}alquilo) en presencia de una base para dar un compuesto de Fórmula **D2**, que puede saponificarse para un compuesto de Fórmula **D3** utilizando química convencional conocida por los expertos en la materia. Para convertir un compuesto de Fórmula **D3** en compuestos de Fórmula **(I)-D** se pueden usar los métodos de síntesis descritos en el esquema A.

El esquema E ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-E**, en donde Y_E es cloro o bromo; A es nitrógeno, B es C(R^6); G es S; y R^1, R^2, R^3, R^4 y R^6 son como se definen en la presente.

Esquema E



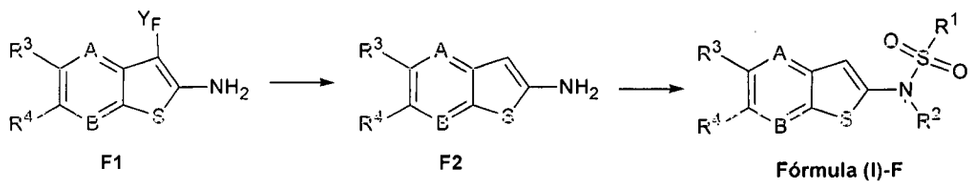
E1 E2 E3 E4



Un compuesto de la Fórmula **E1**, en donde X_E es un grupo saliente adecuado tal como bromo, cloro, yodo, tosilato, mesilato, o similares, se encuentra disponible en el mercado o puede prepararse por métodos conocidos descritos en la literatura científica. Un compuesto de Fórmula **E1** se puede tratar con un agente oxidante adecuado, tal como peróxido, ácido peracético o ácido meta-cloroperbenzoico, por medio de los métodos conocidos por un experto en la materia, para dar un compuesto de Fórmula **E2**. Para convertir un compuesto de Fórmula **E2** en un compuesto de Fórmula **E3** se puede usar cianuro de trimetilsililo en presencia de una base. Un compuesto de Fórmula **E3** se puede hacer reaccionar con un tioglicolato sustituido con (R_E), en donde R_E es C_{1-6}alquilo, en presencia de una base para dar un compuesto de Fórmula E4. Un compuesto de Fórmula **E4** se puede tratar con nitrito sódico o nitrito potásico en presencia de cloruro de cobre (I) y cloruro de hidrógeno para dar un compuesto de Fórmula **E5**, en donde Y_E es cloro; o en presencia de bromuro de cobre (I) y bromuro de hidrógeno para dar un compuesto de Fórmula **E5**, en donde Y_E es bromo. Un compuesto de la Fórmula **E5** puede saponificarse al ácido carboxílico correspondiente de un compuesto de Fórmula **E6** al utilizar química convencional conocida por los expertos en la materia. Para convertir un compuesto de Fórmula **E6** en un compuesto de Fórmula **(I)-E** se puede usar la química descrita en el esquema A.

El esquema F ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-F**, en donde A es nitrógeno, B es C(R^6); G es S; Y es hidrógeno; y R^1, R^2, R^3, R^4 y R^6 son como se definen en la presente.

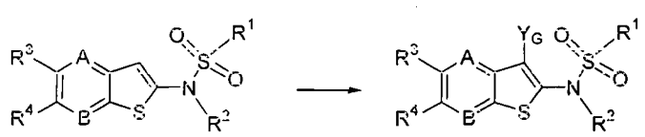
Esquema F



Un compuesto de Fórmula **F1** (en donde Y_F es cloro o bromo) se puede preparar a partir de un compuesto de Fórmula **E6** por medio de los métodos de síntesis descritos en la presente para convertir un compuesto de Fórmula **A1** en un compuesto de Fórmula **A3**. Un compuesto de Fórmula **F1** se puede convertir en un compuesto de Fórmula **F2** por la acción de un catalizador de paladio, en presencia de gas hidrógeno o de una fuente de hidrógeno tal como 1,3-ciclohexadieno o formiato amónico. Para convertir un compuesto de Fórmula **F2** en un compuesto de Fórmula **(I)-F** se puede usar la química descrita en el esquema A.

El esquema G ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-G**, en donde Y_G es bromo, cloro o yodo; G es S; y A, B, R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

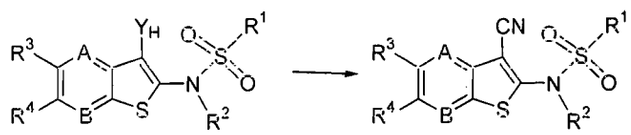
Esquema G



Un compuesto de Fórmula **G1** se puede convertir en un compuesto de Fórmula **(I)-G** por la acción de reactivos tales como *N*-clorosuccinimida, cloro o cloruro de sulfurilo para dar un compuesto de Fórmula **(I)-G**, en donde Y_G es cloro. De la misma forma, un compuesto de Fórmula **(I)-G**, en donde Y_G es bromo, puede obtenerse por la acción de *N*-bromosuccinimida o bromo; y un compuesto de Fórmula **(I)-G**, en donde Y_G es yodo, puede obtenerse por la acción de *N*-yodosuccinimida o yodo.

El esquema H ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-H**, en donde G es S; Y es ciano y A, B, R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

Esquema H

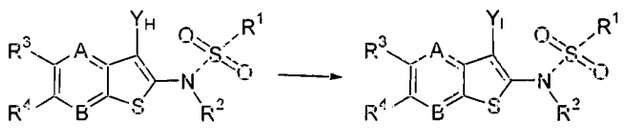


H1 **Fórmula (I)-H**

Un compuesto de Fórmula **H1**, en donde Y_H es bromo o yodo se puede hacer reaccionar con cianuro de cobre(I) para dar un compuesto de Fórmula **(I)-H**.

El esquema I ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-I**, en donde G es S; Y_I es un arilo, heteroarilo o heteroarilo benzofusionado sustituido tal como se define en la presente; y A, B, R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la Fórmula (I).

Esquema I

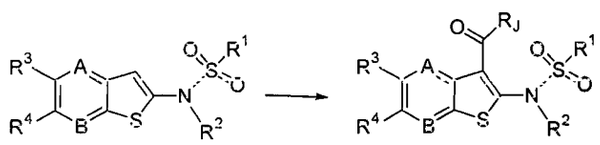


H1 **Fórmula (I)-I**

Un compuesto de Fórmula **H1**, en donde Y_H es bromo o yodo, se puede tratar con un ácido o éster heteroarilborónico fusionado con arilo, heteroarilo o benzo sustituido apropiadamente, en presencia de un catalizador de paladio y una base tal como carbonato de cesio, bicarbonato de sodio, fluoruro de potasio y similares, para dar un compuesto de Fórmula **(I)-I**.

El esquema J ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-J**, en donde A y B son $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente; G es S; R_J es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6} o arilo; R^1 y R^2 son diferentes de heteroarilo con contenido de nitrógeno y en donde R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen en la presente. Un experto en la materia reconocerá que se pueden requerir pasos convencionales de protección y desprotección para ciertos grupos químicos de R_1 y R_2 que son sensibles a las condiciones de reacción descritas en el Esquema J.

Esquema J

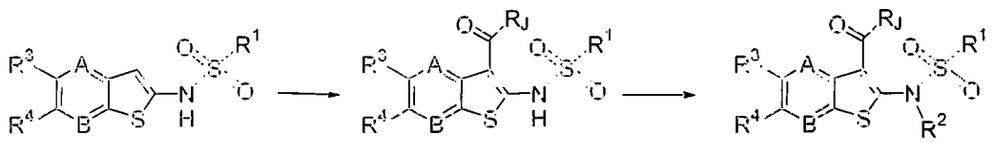


J1 **Fórmula (I)-J**

Un compuesto de Fórmula **J1**, preparado al utilizar la química descrita en el esquema C, puede convertirse en un compuesto de Fórmula **(I)-J** por la acción de un cloruro de ácido R_J-sustituido y un ácido de Lewis, tal como cloruro de estaño(IV) o cloruro de aluminio(III) u otros reactivos y métodos conocidos por los expertos en la materia.

El esquema K ilustra una vía alternativa para los compuestos de Fórmula **(I)-J**, en donde A y B son $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente; G es S; R_J es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} o arilo; R^1 y R^2 son diferentes del heteroarilo con contenido de nitrógeno; y en donde R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen en la presente.

Esquema K



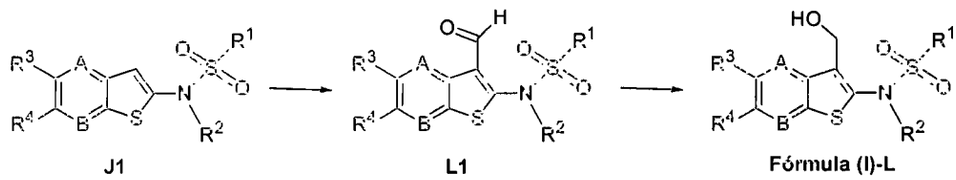
C1 **K1** **Fórmula (I)-J**

Un compuesto de Fórmula **C1** se puede tratar con un cloruro ácido sustituido con R_J y un ácido de Lewis tal como cloruro de estaño(IV) o cloruro de aluminio(III), para dar un producto de Fórmula **K1**. Un compuesto de Fórmula **K1** se puede tratar con una base, tal como hidruro de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, *n*-butillitio o *terc*-butóxido de potasio, seguido por alquilación con un compuesto de Fórmula $\mathbf{R^2X}$, definido en la presente, para dar un compuesto de Fórmula **(I)-J**. Alternativamente, un compuesto de Fórmula **K1** se puede tratar con una triarilfosfina tal como trifenilfosfina, tri-o-

tolilfosfina, tri-2-furilfosfina y similares; un dialquilo C_{1-6} azodicarboxilato tal como dietil, diisopropil o di-*t*-butil-azodicarboxilato y similares; y un alcohol sustituido apropiadamente, **R^2OH**, para dar un compuesto de Fórmula **(I)-J**.

El esquema L ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-L**, en donde A y B son $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente; G es S; R^1 y R^2 son diferentes de heteroarilo con contenido de nitrógeno; y R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen en la presente. Un experto en la materia reconocerá que se pueden requerir pasos convencionales de protección y desprotección para ciertos grupos químicos de R_1 y R_2 que son sensibles a las condiciones de reacción descritas en el Esquema L.

Esquema L

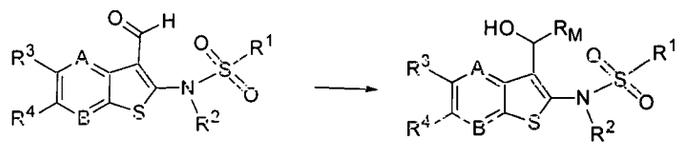


Un compuesto de Fórmula **J1** se puede tratar con éter metílico de diclorometilo y un ácido de Lewis tal como cloruro de titanio(IV), para dar un compuesto de Fórmula **L1**. Para convertir un compuesto de Fórmula **L1** en un compuesto de Fórmula **(I)-L** se puede usar un agente reductor tal como borano, borohidruro de sodio, borohidruro de litio y similares, para reducir un aldehído a un alcohol.

El esquema M ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-M**, en donde R_M es alquilo C_{1-5} o arilo de C_{6-10}; A y B son $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente; G es S; R^1 y R^2 son diferentes de heteroarilo con contenido de

nitrógeno; y R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen en la presente. Un experto en la materia reconocerá que se pueden requerir pasos convencionales de protección y desprotección para ciertos grupos químicos de R^1 y R^2 que son sensibles a las condiciones de reacción descritas en el Esquema M.

Esquema M

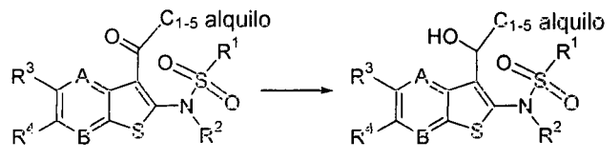


L1 **Fórmula (I)-M**

Un compuesto de Fórmula **L1** puede tratarse con un compuesto metal-alquilo, tal como bromuro de C_{1-5}alquilmagnesio, cloruro de C_{1-5}alquilzinc o C_{1-5}alquillitio, para dar un compuesto de Fórmula **(I)-M**, en donde R_M es alquilo de C_{1-5}. De forma similar, un compuesto de Fórmula **L1** puede tratarse con una compuesto metal-arilo, tal como bromuro de C_{6-10}arilmagnesio, cloruro de C_{6-10}arilzinc o C_{6-10}arilitio, para dar un compuesto de Fórmula **(I)-M**, en donde R_M es C_{6-10}aril.

El esquema N ilustra una vía alternativa para los compuestos de Fórmula **(I)-M**, en donde R_M es C_{1-5}alquil. En la Fórmula **(I)-N**, A y B son $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente; G es S; R^1 y R^2 son diferentes de heteroarilo con contenido de nitrógeno; y R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen en la presente. Un experto en la materia reconocerá que se pueden requerir pasos convencionales de protección y desprotección para ciertos grupos químicos de R_1 y R_2 que son sensibles a las condiciones de reacción descritas en el Esquema N.

Esquema N

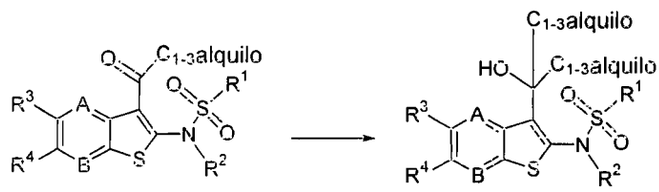


N1 Fórmula (I)-N

Un compuesto de Fórmula **N1** puede convertirse en un compuesto de Fórmula **(I)-N** al utilizar reactivos tales como borano, borohidruro de sodio, borohidruro de litio y similares, para efectuar la reducción de una cetona a un alcohol.

El esquema O ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-O**, en donde A y B son $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente; G es S; R^1 y R^2 son diferentes de heteroarilo con contenido de nitrógeno; y R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen en la presente. Un experto en la materia reconocerá que se pueden requerir pasos convencionales de protección y desprotección para ciertos grupos químicos de R^1 y R^2 que son sensibles a las condiciones de reacción descritas en el Esquema O.

Esquema O

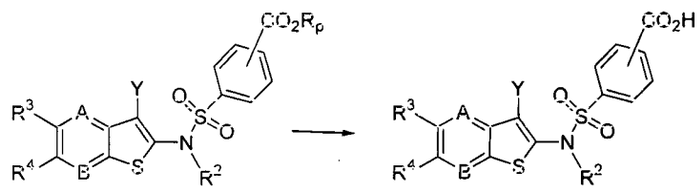


O1 Fórmula (I)-O

Un compuesto de Fórmula **O1** se puede tratar con un compuesto alquilo C_{1-3} de metal, tal como bromuro de alquilo C_{1-3} magnesio, cloruro de alquilo C_{1-3} zinc o alquilo C_{1-3} litio, para dar un compuesto de Fórmula **(I)-O**.

El esquema P ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-P**, en donde G es S; y Y, A, B, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

Esquema P

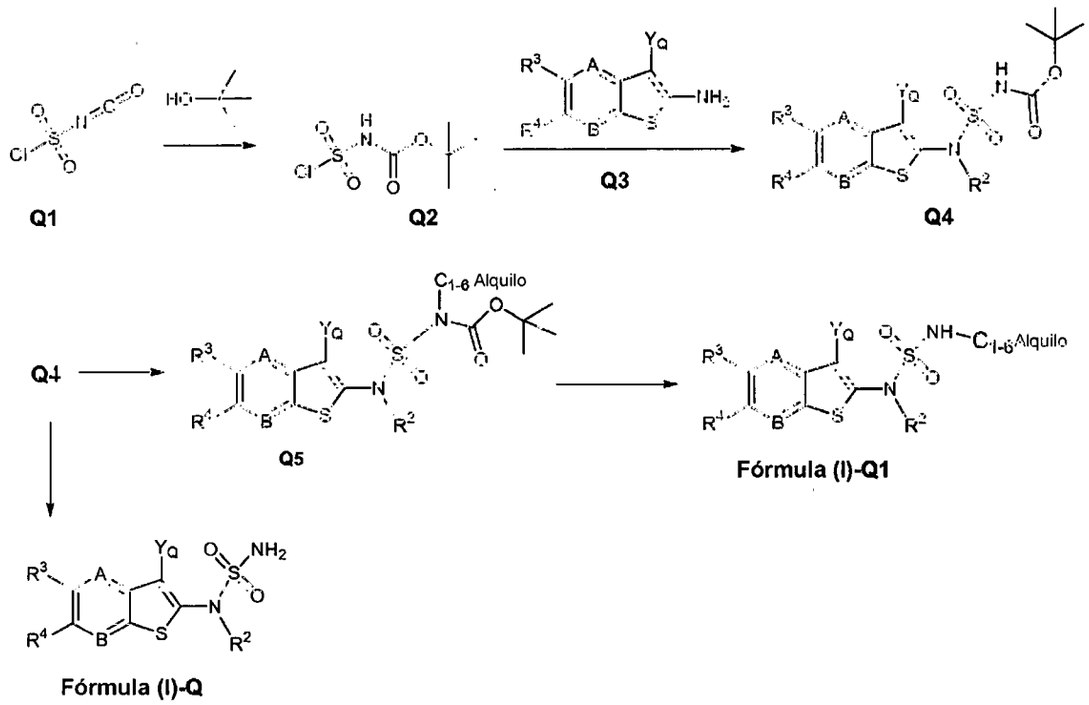


P1 **Fórmula (I)-P**

Un compuesto de Fórmula **P1** (en donde R_p es C_{1-4} alquilo) puede prepararse al utilizar la química descrita en el esquema A. Un compuesto de la Fórmula **P1** puede convertirse en un compuesto de la Fórmula **(I)-P** por la acción de agentes tales como hidróxido, ácido clorhídrico, yoduro de trimetilsilil, u otros reactivos y condiciones conocidas por los expertos en la materia, para efectuar la conversión de ésteres en ácidos carboxílicos.

El esquema Q ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-Q** y Fórmula **(I)-Q1**, en donde Y_Q es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cloro; G es S; y A, B, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

Esquema Q

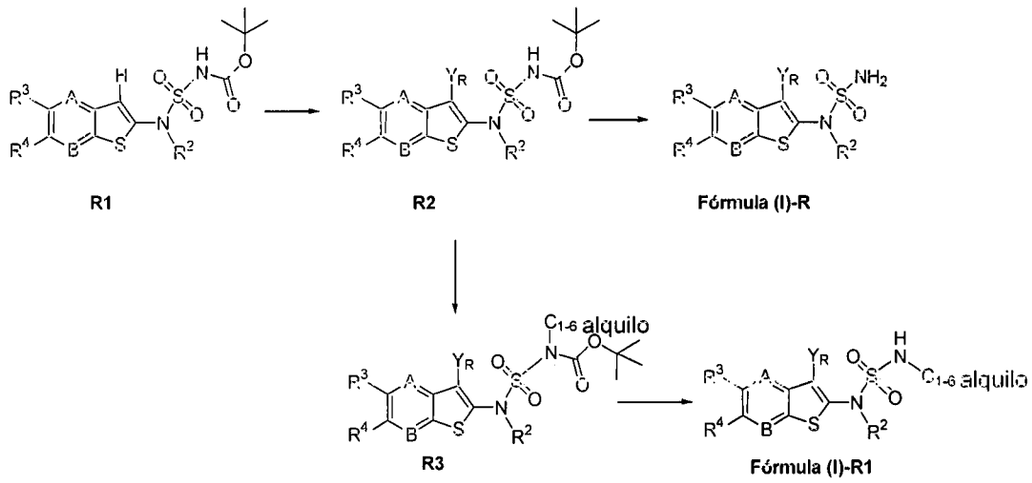


El isocianato de clorosulfonilo, compuesto **Q1**, se puede tratar con *terc*-butanol para dar un compuesto **Q2** que se puede hacer reaccionar con un compuesto de Fórmula **Q3** para dar un compuesto de Fórmula **Q4**. Un compuesto de Fórmula **Q4** se puede convertir en la amina correspondiente, un compuesto de Fórmula **(I)-Q**, por la acción del HCl u otro ácido mineral o por la acción de un ácido orgánico, tal como ácido trifluoacético. La alquilación de un compuesto de Fórmula **Q4** al utilizar un agente de alquilación convencional tal como C_{1-6}alquil haluro o C_{1-6}alquil tosilato, en presencia de una base tal como hidruro de sodio, proporciona un compuesto de Fórmula **Q5** que, luego de la amino-desprotección, proporciona un compuesto de Fórmula **(I)-Q1**.

El esquema **R** ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-R** y Fórmula **(I)-R1**, en donde Y_R es cloro, bromo o yodo; G es S; R^1 es amino o C_1.

$_6$ alquilamino, respectivamente; y A, B, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

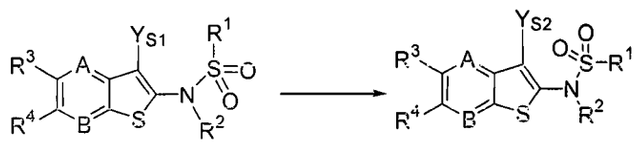
Esquema R



Para convertir un compuesto de Fórmula **R1** en un compuesto de Fórmula **R2**, en donde Y_R es cloro, bromo o yodo se puede usar la química descrita en el esquema C para convertir un compuesto de Fórmula **C1** en un compuesto de Fórmula **C2**. Para convertir un compuesto de Fórmula **R2** en un compuesto de Fórmula (I)-R se puede usar la química descrita en el esquema Q para la conversión de un compuesto de Fórmula **Q4** en un compuesto de Fórmula **(I)-Q**. Un compuesto de Fórmula **R2** se puede alquilar en las condiciones y con los agentes de alquilación convencionales tales como haluro de alquilo C_{1-6} en presencia de TEA o piridina para dar un compuesto de Fórmula **R3**. La extracción posterior del grupo protector de amino como se describió en la presente da un compuesto de Fórmula **(I)-R1**.

El esquema S ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-S**, en donde Y_{S2} es C_{1-3}dialquilamino, o un heterociclo de 5 ó 6 miembros con 1 a 2 nitrógenos, en donde el punto de unión es a través de un átomo de nitrógeno; G es S; y A, B, R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

Esquema S

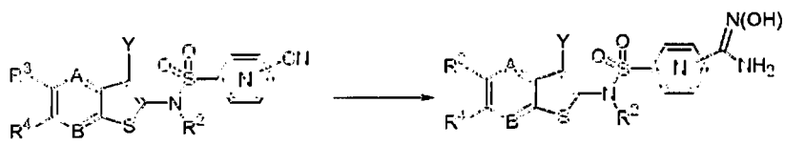


S1 **Fórmula (I)-S**

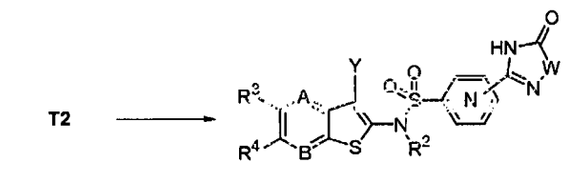
Un compuesto de Fórmula **S1**, en donde Y_{S1} es bromo o yodo se puede convertir en un compuesto de Fórmula **(I)-S** por la acción de una amina apropiadamente sustituida, en presencia de un catalizador de paladio y una base.

El esquema **T** ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-T**, en donde W es O o S; G es S; y A, B, Y, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

Esquema T



T1 **T2**



Fórmula (I)-T

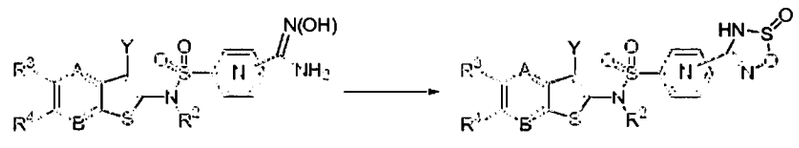


= fenilo o piridin-3-il

Un compuesto de Fórmula **T1** se puede tratar con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base terciaria, tal como trietilamina, para dar un compuesto de Fórmula **T2**. Un compuesto de Fórmula **T2** se puede convertir en un compuesto de Fórmula **(I)-T** por la reacción de 1,1'-tiocarbonildiimidazol (W = S) o 1,1'-carbonildiimidazol (W = O).

El esquema U ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-U**, en donde G es S; y A, B, Y, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

Esquema U



T2 **Fórmula (I)-U**

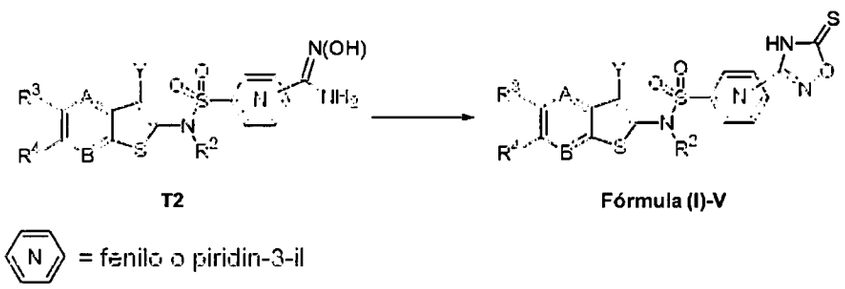


= fenilo o piridin-3-il

Un compuesto de Fórmula **T2** se puede tratar con cloruro de tionilo en presencia de una base no nucleofílica, tal como piridina, para dar un compuesto de Fórmula **(I)-U**.

El esquema **V** ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-V**, en donde G es S; y A, B, Y, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

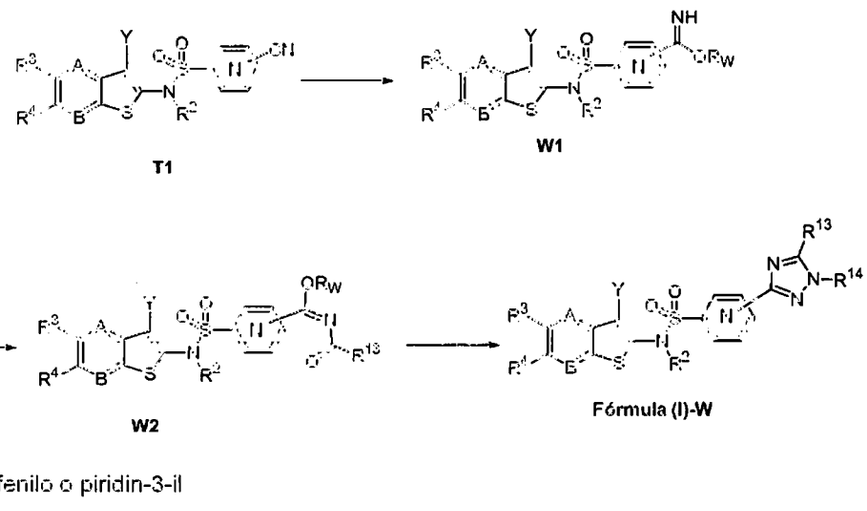
Esquema V



Un compuesto de Fórmula **T2** se puede tratar con una base, tal como hidruro de sodio, en presencia de un disulfuro de carbono, para dar un compuesto de Fórmula **(I)-V**.

El esquema W ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-W**, en donde G es S; y A, B, Y, R^2, R^3, R^4, R^{13} y R^{14} son como se definen en la presente.

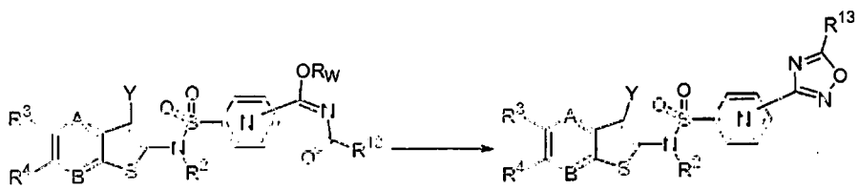
Esquema W



Un compuesto de Fórmula **T1** se puede convertir en un compuesto de Fórmula **W1**, en donde R_W es metilo o etilo por medio del tratamiento de un compuesto de Fórmula **T1** con un alcohol, tal como metanol o etanol, en presencia de ácido clorhídrico. Un compuesto de Fórmula **W1** se puede tratar con una base, tal como trietilamina, en presencia de cloruro ácido sustituido con R^{13}, para dar un compuesto de Fórmula **W2**. El tratamiento de un compuesto de Fórmula **W2** con una hidrazina sustituida con R^{14} puede dar un compuesto de Fórmula **(I)-W**.

El esquema X ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-X**, en donde G es S; y A, B, Y, R^2, R^3, R^4 y R^{13} son como se definen en la presente.

Esquema X



W2 **Fórmula (I)-X**

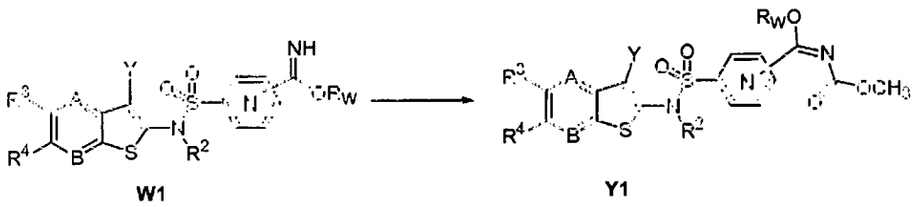


= fenilo o piridin-3-il

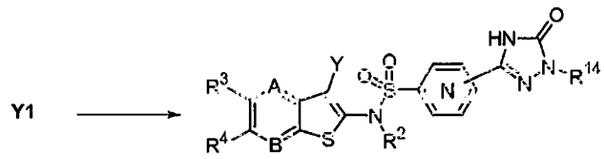
Un compuesto de Fórmula **W2** se puede tratar con una base, tal como metóxido de sodio y en presencia de clorhidrato de hidroxilamina, para dar un compuesto de Fórmula **(I)-X**.

El esquema Y ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-Y**, en donde G es S; y A, B, Y, R^2, R^3, R^4 y R^{14} son como se definen en la presente.

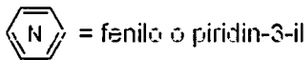
Esquema Y



W1 Y1



Fórmula (I)-Y



Un compuesto de Fórmula **W1** se puede tratar con 2,4,6-trimetilpiridina, en presencia de cloroformiato de metilo, para dar un compuesto de Fórmula **Y1**. El tratamiento de un compuesto de Fórmula **Y1** con una hidrazina sustituida con R^{14} puede dar un compuesto de Fórmula **(I)-Y**.

El esquema Z ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-Z**, en donde R^3 es un sustituyente según se define en la presente, el cual es diferente de bromo; G es S; y A, B, R^1, R^2 y R^4 son como se definen en la presente.

Esquema Z

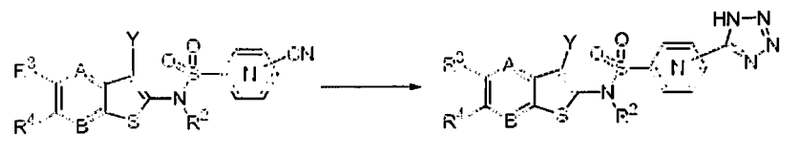


Z1 Fórmula (I)-Z

Un compuesto de la Fórmula **Z1** puede prepararse de acuerdo con la química descrita en el esquema A. Un compuesto de Fórmula **Z1**, en donde Y_Z es bromo o yodo, se puede hacer reaccionar con alquilo C_{1-4} litio, seguido por el tratamiento con un reactivo de fluoración electrofílico, tal como $FClO_3$ o *N*-fluorobencenosulfonamida, para dar un compuesto de Fórmula **(I)-Z**.

El esquema AA ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-AA**, en donde G es S; y A, B, Y, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

Esquema AA

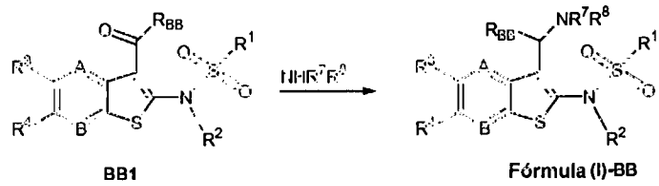


= fenilo o piridin-3-il

Un compuesto de Fórmula **T1** se puede tratar con azida sódica, en presencia de cloruro de amonio o clorhidrato de trietilamina, para dar un compuesto de Fórmula **(I)-AA**.

El esquema BB ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-BB**, en donde A y B son $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente; G es S; Y es alquilo C_{1-2} sustituido con NR^7R^8; y R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

Esquema BB

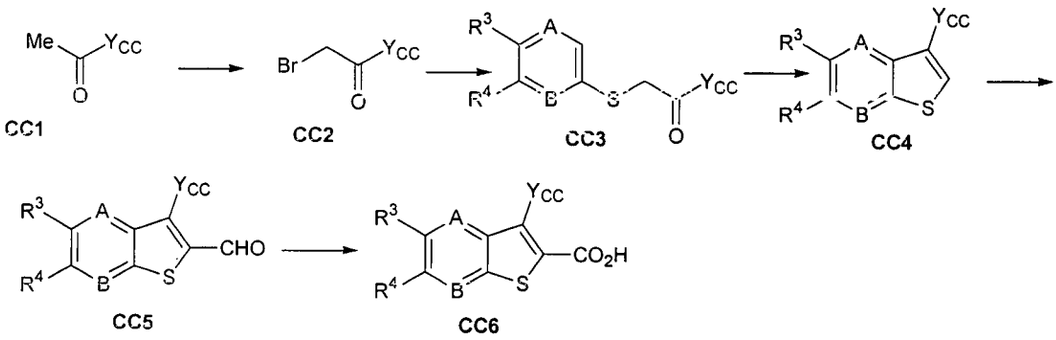


R_{BB} es H o Me

Un compuesto de Fórmula **BB1** (R_{BB} es hidrógeno o metilo) se puede hacer reaccionar con una amina de Fórmula **NHR^7R^8** (en donde R^7 es diferente de C_{1-3} alquilcarbonilo y C_{1-3} alquilsulfonilo y R^8 es C_{1-4} alquilo) en presencia de una fuente de hidruro tal como borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio y similares, en un solvente orgánico para dar un compuesto de Fórmula **(I)-BB**. Un compuesto de Fórmula **(I)-BB**, en donde R^7 es hidrógeno se puede tratar en presencia de una base, opcionalmente, en presencia de un solvente orgánico, con un agente acilante sustituido apropiadamente, tal como cloruro ácido de C_{1-3} alquilo o con un agente sulfonilante sustituido apropiadamente, para dar el compuesto correspondiente de la presente invención, en donde R^7 es C_{1-3} alquilcarbonilo o C_{1-3} alquilsulfonilo, respectivamente.

El esquema CC ilustra una vía para la síntesis de intermediarios de Fórmula **CC6**, en donde A y B son $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente; G es S; Y_{CC} es C_{1-6} alquilo; y R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

Esquema CC

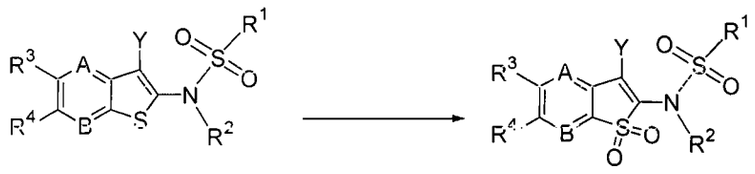


Un compuesto de la Fórmula **CC1** se encuentra disponible en el mercado o puede prepararse por métodos conocidos en la literatura científica. Un compuesto de Fórmula **CC1** puede convertirse en un bromuro de metilo de la Fórmula **CC2** por la acción del bromuro en metanol. El bromuro de un compuesto de Fórmula **CC2** puede pasar por una reacción de desplazamiento nucleofílico con un tiol sustituido apropiadamente, en presencia de una base, para dar un compuesto de Fórmula **CC3** que posteriormente se puede ciclizar en presencia de PPA, opcionalmente en un solvente orgánico, tal como clorobenceno, para dar un compuesto de Fórmula **CC4**. La desprotonación con una base organometálica tal como *n*-butillitio seguida de la adición de DMF da un aldehído de Fórmula **CC5**. El grupo aldehído se puede oxidar en presencia de un agente oxidante fuerte tal como permanganato potásico para dar un ácido carboxílico de Fórmula **CC6**, que se puede convertir en un compuesto de Fórmula general **(I)** por medio de los métodos de síntesis descritos en el esquema A.

El esquema DD ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-DD**, en donde A y B son $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente; G es $S(O_2)$; R^1 es

diferente de un sustituyente sustituido con C_{1-3} alquiltio; y Y, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

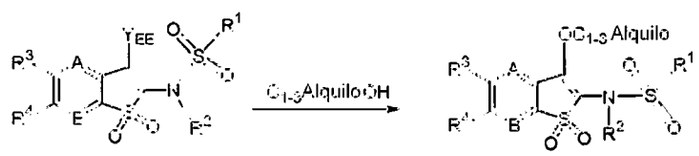
Esquema DD



DD1 **Fórmula (I)-DD**

Un compuesto de la Fórmula **DD1** puede prepararse por los métodos de síntesis descritos en la presente. Un compuesto de Fórmula **DD1** se puede tratar con un agente oxidante tal como mCPBA, oxona, ácido peracético y similares, en un solvente orgánico tal como cloroformo, para dar un compuesto de Fórmula **(I)-DD**. El esquema EE ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-EE**, en donde A y B son $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente; G es $S(O_2)$; Y es C_{1-3} alcoxi; y R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

Esquema EE

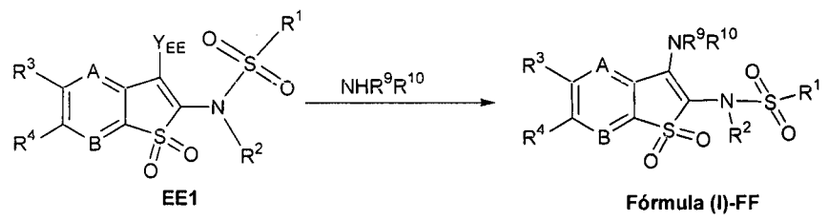


EE1 **Fórmula (I)-EE**

Un compuesto de Fórmula **EE1**, en donde Y_{EE} es cloro, bromo, o yodo, puede tratarse con una base nucleofílica fuerte tal como un hidruro de sodio, un alcóxido inferior, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, DBU y similares; en presencia de un solvente C_{1-3}alcohólico; para dar el compuesto correspondiente de Fórmula **(I)-EE**, en donde Y es un grupo C_{1-3}alcoxi.

El Esquema FF ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-FF**, en donde A y B son $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente; G es $S(O_2)$; Y es NR^9R^{10}; R^1 es diferente de C_{1-6} alquilo sustituido con bromo; y R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

Esquema FF



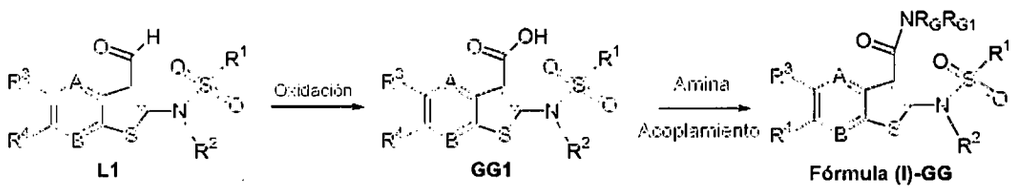
EE1 **Fórmula (I)-FF**

Un compuesto de Fórmula **EE1** se puede tratar con una amina sustituida apropiadamente de Fórmula **NHR^9R^{10}** (en donde R^9 es diferente de C_{1-3} alquilcarbonilo y C_{1-3} alquilsulfonilo y R^{10} es C_{1-4} alquilo) en un solvente orgánico aprótico para dar un compuesto de Fórmula **(I)-FF**. Un compuesto de Fórmula **(I)-FF**, en donde R^9 es hidrógeno puede tratarse en presencia de una base, opcionalmente, en presencia de un solvente orgánico, con un agente acilante apropiadamente sustituido tal como un cloruro de ácido C_{1-3}alquilo, o con un agente de sulfonilación apropiadamente sustituido, para dar el

compuesto correspondiente de la presente invención, en donde R^9 es C_{1-3} alquilcarbonilo o C_{1-3} alquilsulfonilo, respectivamente.

El esquema GG ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-GG**, en donde A y B son $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente; G es S; R^1 y R^2 son diferentes de heteroarilo con contenido de nitrógeno; R_G y R_{G1} son independientemente hidrógeno o metilo de forma tal que Y sea aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, o dimetilaminocarbonilo; y R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

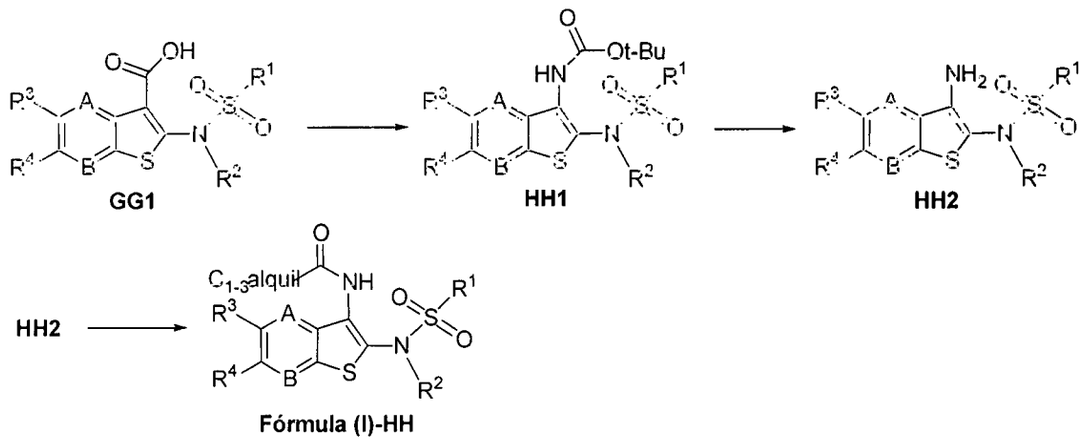
Esquema GG



Un compuesto de Fórmula **L1**, en donde Y es formilo puede convertirse en un ácido carboxílico de la Fórmula **GG1** por la acción de un agente oxidante tal como permanganato de potasio. El tratamiento de un compuesto de Fórmula **GG1** con una amina de Fórmula $\mathbf{NHR_GR_{G1}}$ en presencia de un agente de acoplamiento tal como HBTU, DCC, HATU y similares y una amina terciaria tal como diisopropiletilamina, en un solvente aprótico, da una amida de Fórmula **(I)-GG**.

El esquema HH ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-HH**, en donde A y B son $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente; G es S; Y es NR^9R^{10}, R^9 es C_{1-3} alquilcarbonilo o C_{1-3} alquilsulfonilo y R^{10} es hidrógeno.

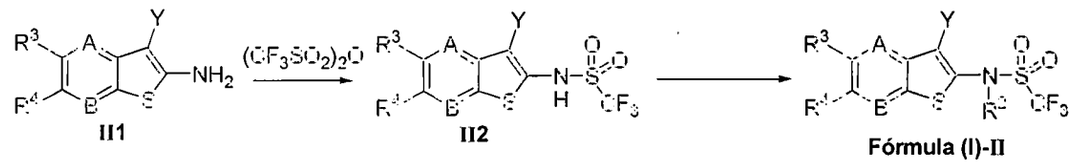
Esquema HH



Un compuesto de Fórmula **GG1** se puede tratar con DPPA y *t*BuOH en presencia de una amina terciaria, tal como DIEA, para dar un *t*-butilo carbamato de Fórmula **HH1**. La amina correspondiente de Fórmula **HH2** se puede preparar mediante el tratamiento con un ácido mineral tal como HCl en dioxano. El grupo amino de un compuesto de Fórmula **HH2** se puede acilar con un anhídrido o cloruro ácido sustituido con C_{1-3} alquilo para dar un compuesto de Fórmula **(I)-HH**. El posterior tratamiento con otro agente alquilante C_{1-3} convencional puede proporcionar compuestos de la presente invención, en donde R^{10} es C_{1-3}alquilo. De la misma forma, un compuesto de Fórmula **HH2** puede tratarse con un agente de sulfonilación apropiadamente sustituido para dar el compuesto correspondiente de la presente invención, en donde R^9 es C_{1-3} alquilsulfonilo, respectivamente.

El esquema II ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-II**, en donde A y B son C(R^5) y C(R^6), respectivamente; G es S; R^1 es CF_3; y Y, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

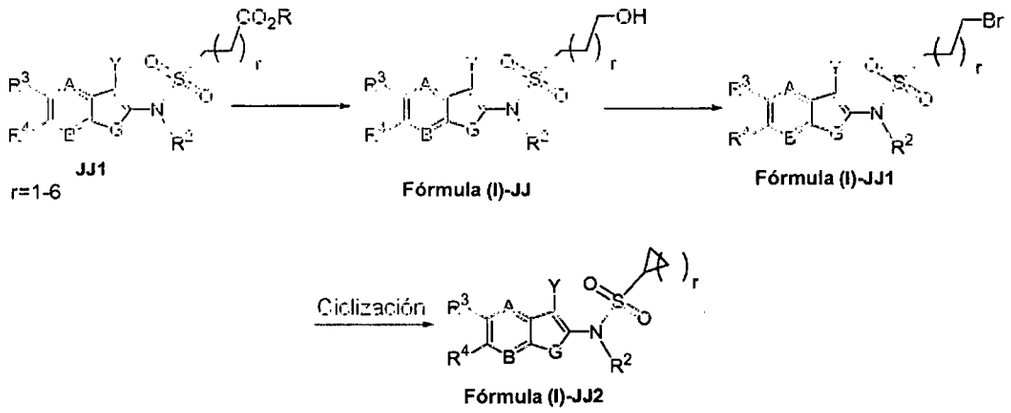
Esquema II



Un compuesto de Fórmula **II1** puede convertirse en un compuesto de Fórmula **II2** por la acción de trifluorometansulfónico anhídrido y una amina terciaria seguido por el tratamiento con hidróxido. Un compuesto de Fórmula **II2** se puede tratar con una base, tal como hidruro de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, *n*-butillitio o *terc*-butóxido de potasio, seguida por alquilación con un compuesto de Fórmula $\mathbf{R^2X}$, en donde X es un grupo saliente, tal como bromo, cloro, yodo, tosilato, mesilato y similares, para dar un compuesto de Fórmula (I)-II. Alternativamente, un compuesto de Fórmula **II2** se puede tratar con una triarilfosfina, tal como trifenilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, tri-2-furilfosfina y similares; un dialquilo de C_{1-6} azodicarboxilato, tal como dietil, diisopropil o di-*t*-butil-azodicarboxilato y similares; y un alcohol sustituido apropiadamente, $\mathbf{R^2OH}$, para dar un compuesto de Fórmula **(I)-II**.

El esquema JJ ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-JJ**, en donde R^1 es C_{1-6} alquilo sustituido con hidroxi; Fórmula **(I)-JJ1**, en donde R^1 es C_{1-6} alquilo sustituido con bromo; y Fórmula **(I)-JJ2**, en donde R^1 es C_{3-8} cicloalquilo no sustituido; A y B son $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente; y G, Y, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

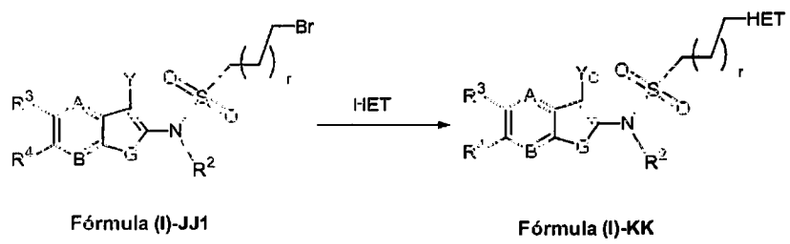
Esquema JJ



Un compuesto de Fórmula **JJ1** (en donde R es C_{1-4} alquilo) se puede preparar de conformidad con los métodos de síntesis descritos en el esquema A, con un agente alquilante de Fórmula **R^2X** o **R^2OH** sustituido apropiadamente. Un compuesto de Fórmula **JJ1** puede convertirse en su correspondiente alcohol de Fórmula **(I)-JJ** por la acción de un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio y similares. El alcohol de Fórmula **(I)-JJ** puede tratarse con un agente de bromination tal como bromuro de tionilo; tribromuro de fósforo; tetrabromuro de carbono en presencia de una triarilfosfina tal como trifenilfosfina, tri-o-tolilfosfina, tri-2-furilfosfina; y similares, para dar un bromuro de Fórmula **(I)-JJ1**, en donde R^1 es C_{1-6} alquilo sustituido con bromo. El tratamiento con una base tal como imidazolida de sodio, DBU, terc-butóxido de potasio y LDA, proporciona un producto ciclado de Fórmula **(I)-JJ2**, en donde R^1 es C_{3-8} cicloalquilo no sustituido.

El esquema **KK** ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-JJ**, en donde R^1 es C_{1-6} alquilo sustituido con un heteroarilo según se define en la presente, en donde el punto de unión es un átomo de nitrógeno; A y B son $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente; y G, Y, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

Esquema KK

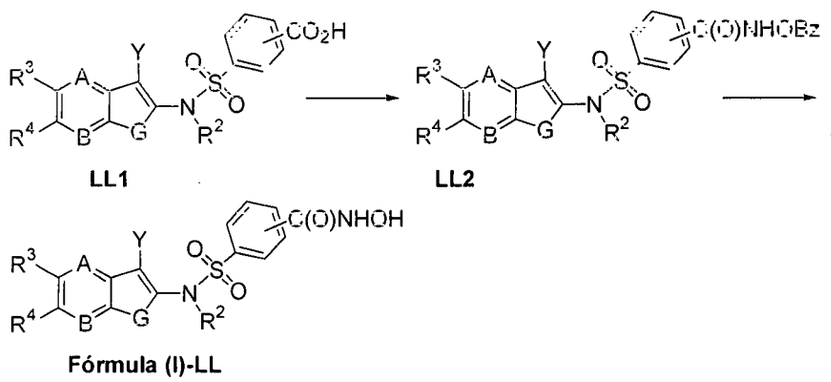


Fórmula (I)-JJ1 Fórmula (I)-KK

Un bromuro de Fórmula **(I)-JJ1** puede ser desplazado por un heteroarilo (HET) que contiene NH de 5 a 6 miembros en un solvente orgánico para dar un compuesto de Fórmula **(I)-KK**.

El esquema LL ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-LL**, en donde R^1 es fenilo no sustituido con C(O)NHOH; y G, A, B, Y, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente. Un experto en la materia reconocerá que se pueden requerir pasos convencionales adicionales de protección y desprotección para ciertos grupos químicos de Y que son sensibles a las condiciones de reacción descritas en el Esquema LL.

Esquema LL



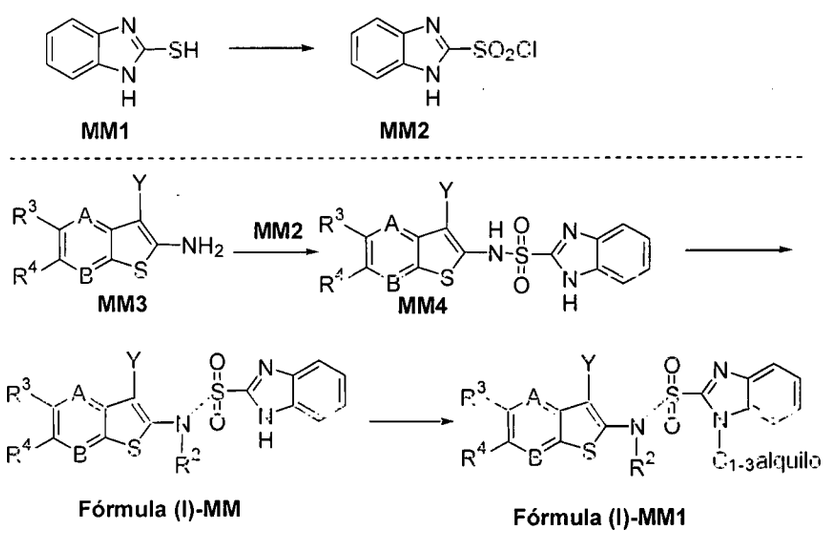
LL1 LL2

Fórmula (I)-LL

Un compuesto de Fórmula **LL1** se puede tratar con *O*-bencilhidroxilamina en presencia de un agente de acoplamiento tal como EDC, HATU, HBTU y similares, para dar un compuesto de Fórmula **LL2**. La eliminación del grupo bencilo por medio de la acción del tribromuro de boro o TFA en un solvente orgánico, tal como DCM, o con un catalizador de paladio en presencia de una fuente de hidrógeno, tal como gas hidrógeno, da un compuesto de Fórmula **(I)-LL**.

El esquema MM ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-MM**, en donde R^1 es heteroarilo; y Fórmula **(I)-MM1**, en donde R^1 es un heteroarilo benzo-fusionado en un átomo de nitrógeno dentro del anillo con C_{1-3}alquilo; G es S; e Y, A, B, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

Esquema MM



Un compuesto de Fórmula **MM1** se encuentra disponible en el mercado o puede prepararse por métodos conocidos tales como los que se describen en la literatura

científica. Un compuesto de Fórmula **MM1** puede convertirse en un intermediario útil de la Fórmula **MM2** por la acción del ácido acético acuoso y el gas de cloro. Un compuesto de Fórmula **MM3** se puede sulfonilar con un cloruro de sulfonilo de Fórmula **MM2** para dar un compuesto de Fórmula **MM4**. El grupo R^2 de la presente invención se puede incorporar tal como se describió anteriormente en la presente para dar un compuesto de Fórmula **(I)-MM**. El tratamiento de un compuesto de Fórmula **(I)-MM** con una base tal como DBU en presencia de un agente alquilante tal como C_{1-3} alquilo haluro o dimetilsulfato en DMF proporciona un compuesto metilado de la Fórmula **(I)-MM1** de la presente invención.

El esquema NN ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-NN**, en donde G es S; Y_{NN} es bromo, cloro, yodo; y A, B, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

Esquema NN



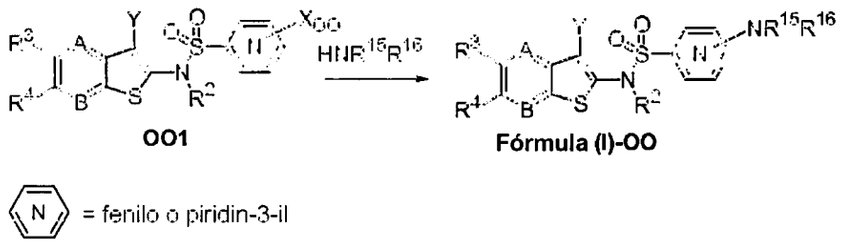
Fórmula (I)-U **Fórmula (I)-NN**

Un compuesto de Fórmula **(I)-U** se puede tratar con *N*-clorosuccinimida o cloro para dar un compuesto de Fórmula **(I)-NN**, en donde Y_{NN} es cloro. De la misma forma, un compuesto de Fórmula **(I)-NN**, en donde Y_{NN} es bromo puede proporcionarse por la acción de *N*-bromosuccinimida o bromo; y un compuesto

de Fórmula **(I)-NN**, en donde Y_{NN} es yodo puede proporcionarse por la acción de *N*-yodosuccinimida o yodo.

El esquema OO ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-OO**, en donde G es S; R^1 es un anillos seleccionado a partir de fenilo o piridin-3-ilo, en donde dicho anillo está sustituido con $NR^{15}R^{16}$, en donde $NR^{15}R^{16}$ es diferente de NH_2; y A, B, Y, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

Esquema OO



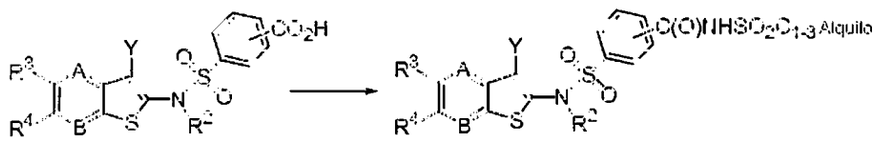
Un compuesto de Fórmula **OO1** (en donde X_{oo} es un grupo saliente reactivo tal como fluoro, cloro, o bromo) puede prepararse de acuerdo con los métodos de síntesis que se describen en la presente. Un compuesto de Fórmula **OO1** se puede tratar con una amina cíclica o acíclica de Fórmula **$HNR^{15}R^{16}$** en condiciones básicas, en presencia de un catalizador de paladio tal como Pd_2(dba) y un ligando apropiado tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, para dar un compuesto de Fórmula **(I)-OO**.

El esquema PP ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-PP**, en donde G es S; R^1 es fenilo sustituido con $C(O)NR^{17}R^{18}$, en donde R^{17} es

C_{1-3} alquilsulfonilo y R^{18} es hidrógeno; y A, B, Y, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

Un experto en la materia reconocerá que se pueden requerir pasos convencionales adicionales de protección y desprotección para ciertos grupos químicos de Y que son sensibles a las condiciones de reacción descritas en el Esquema PP.

Esquema PP

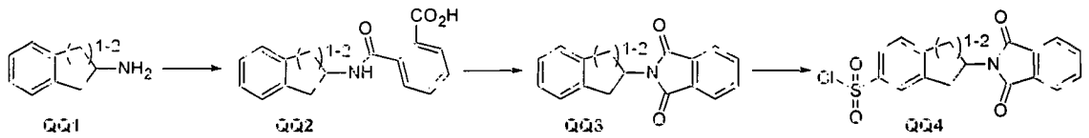


Fórmula (I)-P **Fórmula (I)-PP**

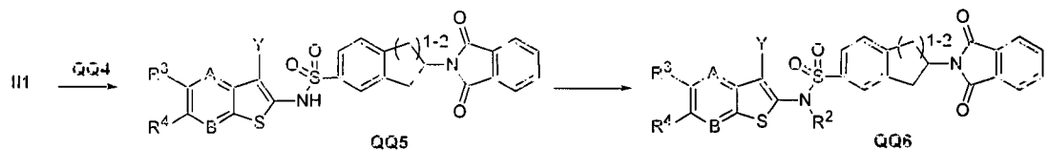
Un compuesto de Fórmula **(I)-P** se puede tratar con el agente de acoplamiento CDI, seguido por la adición de alquilsulfonamida C_{1-3} en presencia de DBU y dimetilaminopiridina para dar un compuesto de Fórmula **(I)-PP**.

El esquema QQ ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-QQ**, en donde G es S; R^1 es un anillo seleccionado a partir de indanilo o tetralinilo, en donde dicho anillo se encuentra ligado mediante un átomo de carbono no saturado y la porción no saturada del anillo está sustituida con un grupo amino, alquilamino, o dialquilamino; y A, B, Y, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

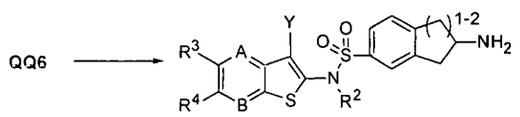
Esquema QQ



QQ1 QQ2 QQ3 QQ4



QQ5 QQ6



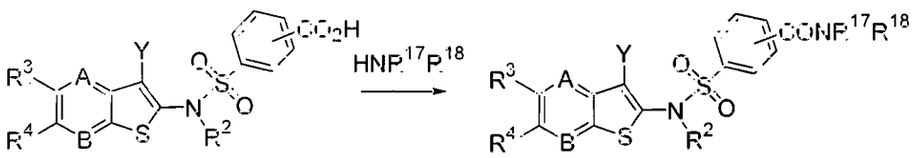
Fórmula (I)-QQ

Un compuesto de Fórmula **QQ1** se encuentra disponible en el mercado o se puede preparar por métodos conocidos tales como los que se describen en la literatura científica. Un compuesto de Fórmula **QQ1** puede tratarse con un anhídrido ftálico para dar un compuesto de Fórmula **QQ2**, que puede convertirse en un compuesto de Fórmula **QQ3** por la acción de DMF y DMAP. Un compuesto de Fórmula **QQ3** se puede tratar con ácido clorosulfónico para dar un compuesto de Fórmula **QQ4**. Un compuesto de Fórmula **II1** se puede sulfonilar con un compuesto de Fórmula **QQ4** en presencia de una base orgánica aprótica, tal como piridina, para dar un compuesto de Fórmula **QQ5**. Un compuesto de Fórmula **QQ5** se puede alquilar tal como se describió en la presente para incorporar el grupo R^2 y formar un compuesto de Fórmula **QQ6**. El tratamiento del grupo ftalimido de un compuesto de Fórmula **QQ6** con hidrazina en metanol da un compuesto de Fórmula **(I)-QQ**.

El esquema RR ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula (I)-RR, en donde G es S; R^1 es fenilo sustituido con $C(O)NR^{17}R^{18}$; y A, B, Y, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

Un experto en la materia reconocerá que se pueden requerir pasos convencionales adicionales de protección y desprotección para ciertos grupos químicos de Y que son sensibles a las condiciones de reacción descritas en el Esquema RR.

Esquema RR

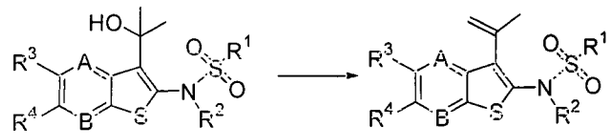


Fórmula (I)-P **Fórmula (I)-RR**

Un compuesto de Fórmula **(I)-P** se puede acoplar con una amina de Fórmula **$HNR^{17}R^{18}$**, en donde R^{17} y R^{18} son como se definen en la presente, en presencia de un agente de acoplamiento tal como HATU, DCC y similares y una amina terciaria tal como DIEA, para dar un compuesto de Fórmula **(I)-RR**.

Un esquema SS ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-SS**, en donde G es S; Y es isopropenilo; y A, B, R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

Esquema SS

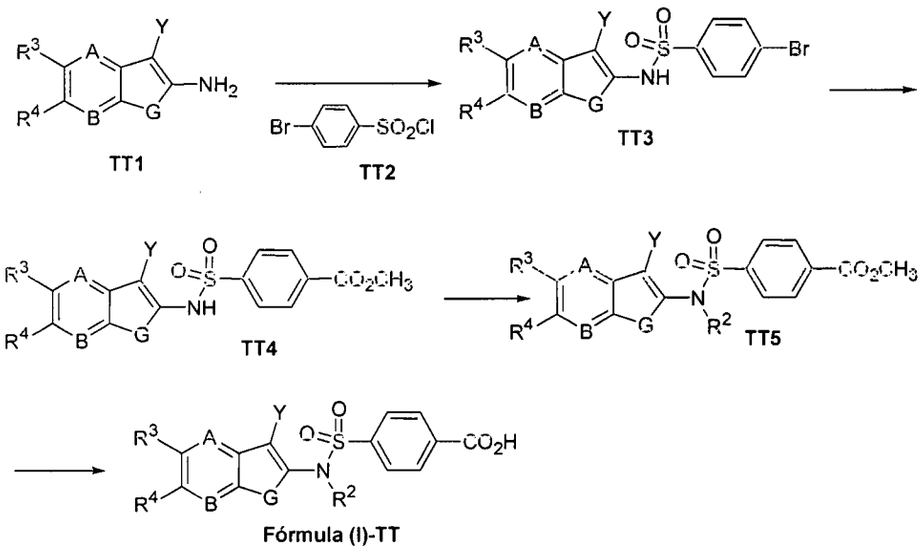


SS1 Fórmula (I)-SS

Un compuesto de Fórmula **SS1** se puede tratar con una solución de un ácido mineral tal como HCl, o un ácido orgánico tal como ácido trifluoacético, para dar un compuesto deshidratado de Fórmula **(I)-SS**.

El esquema TT ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-TT**, en donde Y es diferente de bromo o yodo; R^1 es fenilo sustituido con carboxi; R^2 es diferente de un bromuro aromático; y A, B, G, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

Esquema TT

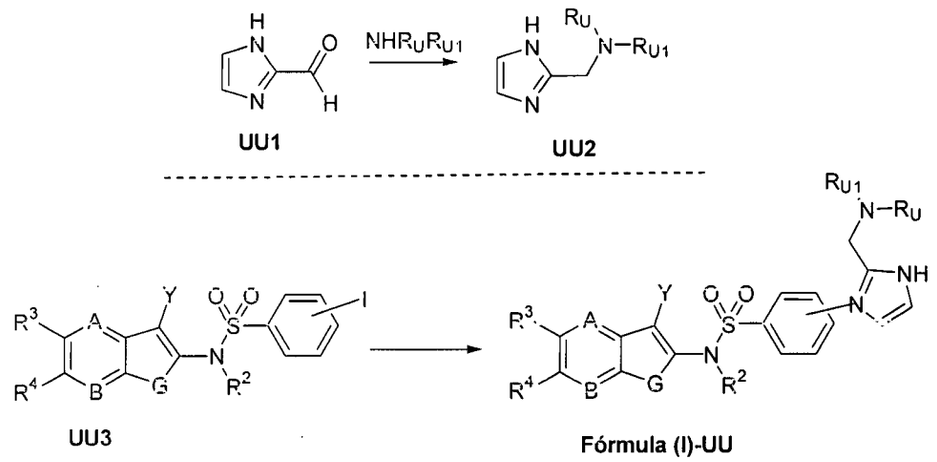


Fórmula (I)-TT

Un compuesto de la Fórmula **TT1** puede prepararse mediante la utilización de los métodos de síntesis descritos en la presente. Un compuesto de Fórmula **TT1** se puede sulfonilar con un cloruro de fenilsulfonilo sustituido con bromo de Fórmula **TT2** en presencia de una base tal como piridina o DIEA para dar un compuesto de Fórmula **TT3**. Un compuesto de Fórmula **TT3** se puede convertir en su éster correspondiente de la Fórmula **TT4** por la acción de monóxido de carbono en presencia de un catalizador de paladio y un solvente alcohólico, tal como metanol. Un compuesto de Fórmula **TT4** se puede alquilar con un agente de alquilación sustituido con R^2 apropiado tal como se describe en la presente para dar un compuesto de Fórmula **TT5** el cual, luego de la saponificación con hidróxido, proporciona un ácido carboxílico de Fórmula **(I)-TT**.

El esquema UU ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-UU**, en donde R^1 es fenilo sustituido en la posición 3- o 4- con imidazolilo sustituido con un sustituyente aminometilo, metilamino-metilo, o dimetilamino-metilo; R_U y R_{U1} son independientemente hidrógeno o metilo; y A, B, G, Y, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

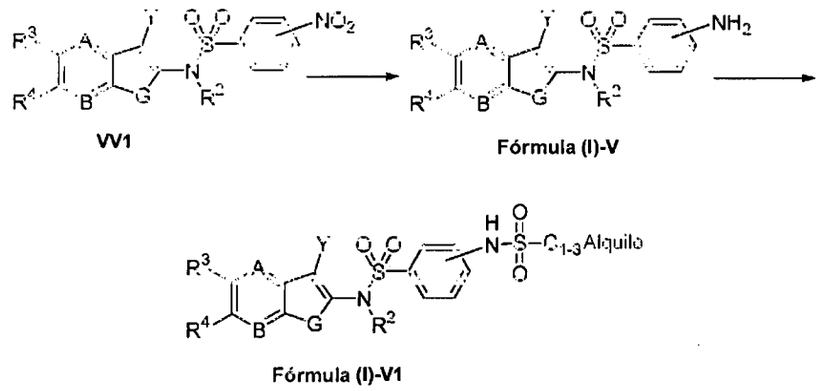
Esquema UU



Un compuesto de Fórmula **UU1** se encuentra disponible en el mercado o puede prepararse por métodos conocidos tales como los que se describen en la literatura científica. Un compuesto de Fórmula **UU1** se puede tratar con una amina de Fórmula $\mathbf{NHR_UR_{U1}}$ en presencia de una fuente de hidruro tal como borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio y similares, en un solvente alcohólico tal como metanol para dar un compuesto de Fórmula **UU2**. Un compuesto sustituido con 3 ó 4-yodo de Fórmula **UU3** se puede preparar mediante los métodos de síntesis descritos en la presente. Un compuesto de Fórmula **UU3** se puede acoplar con un compuesto de Fórmula **UU2** en presencia de un catalizador, tal como yoduro de cobre, en un solvente orgánico tal como DMSO y una base tal como K_2CO_3 para dar un compuesto de Fórmula **(I)-UU**.

El esquema VV ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-VV**, en donde R^1 es fenilo sustituido con $NR^{15}R^{16}$, en donde R^{15} es hidrógeno o C_{1-3}alquilsulfonilo; y R^{16} es según se definió; y A, B, G, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

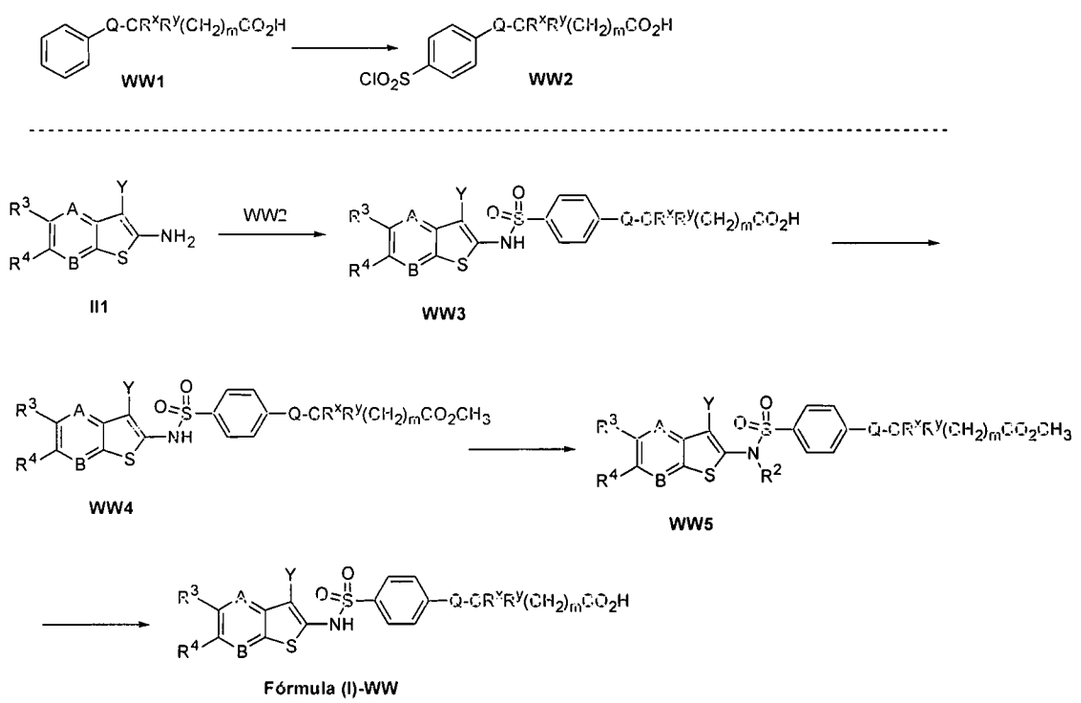
Esquema VV



Un compuesto de Fórmula **VV1** se encuentra disponible en el mercado o puede prepararse por métodos conocidos tales como los que se describen en la literatura científica. La reducción del grupo nitro de un compuesto de Fórmula **VV1** se puede lograr por varios métodos convencionales, por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio en una atmósfera de gas hidrógeno en un solvente alcohólico, tal como metanol, o por la acción de hierro metálico en presencia de un reactivo o solvente acídico tal como ácido clorhídrico o ácido acético, o por medio del uso de cloruro de zinc y de amonio en metanol y agua, para dar la anilina correspondiente de Fórmula **(I)-V**. Un compuesto de Fórmula **(I)-V** se puede sulfonilar con un cloruro de sulfonilo sustituido apropiadamente en presencia de una base tal como piridina, DIEA y similares, para dar un compuesto de Fórmula **(I)-V1**. Para alquilar los compuestos de las fórmulas **(I)-V** y **(I)-V1** se pueden usar agentes de alquilación C_{1-3} convencionales para dar compuestos de la invención, en donde R^{16} es un grupo alquilo.

El esquema WW ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-WW**, en donde A y B son $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente; G es S; R^x y R^y son ambos hidrógeno o se toman junto con el átomo de carbono al cual están ambos unidos para formar un anillo ciclopropilo; Q es un enlace; m es 0 o 1; y Y, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

Esquema WW

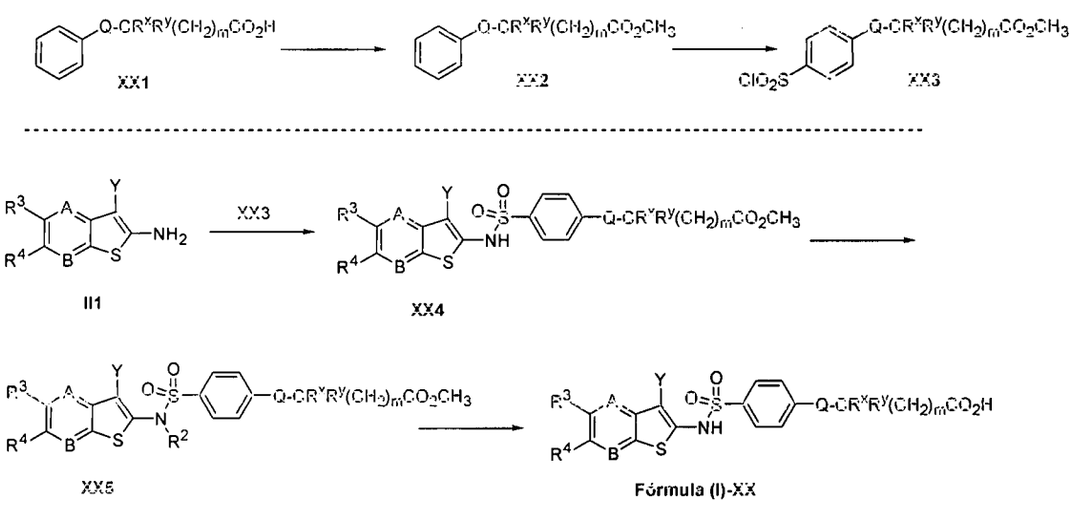


Un compuesto de Fórmula **WW1** se encuentra disponible en el mercado o puede prepararse por métodos conocidos tales como los que se describen en la literatura científica. Un compuesto de Fórmula **WW1** puede convertirse en un compuesto de Fórmula **WW2** al utilizar ácido clorosulfónico, con o sin solvente orgánico. Un compuesto de Fórmula **II1** se puede sulfonilar con un cloruro de sulfonilo de

Fórmula **WW2** para dar un compuesto de Fórmula **WW3**. Un compuesto de Fórmula **WW3** se puede convertir en un éster metílico mediante el tratamiento con un reactivo tal como diazometano, ácido sulfúrico concentrado en metanol y similares, para dar un compuesto de Fórmula **WW4**. El grupo R^2 de la presente invención se puede incorporar como se describió anteriormente en la presente para dar un compuesto de Fórmula **WW5**. Un compuesto de Fórmula **WW5** se puede convertir al ácido carboxílico correspondiente, un compuesto de Fórmula **(I)-WW**, por la acción de agentes tales como hidróxido, ácido clorhídrico, yoduro de trimetilsililo u otros reactivos y condiciones conocidas por los expertos en la materia, para realizar la conversión de ésteres en ácidos carboxílicos.

El esquema XX ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-XX**, en donde A y B son $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente; G es S; R^xR^y son cada uno metilo; Q es un enlace; m es 0 o 1; y Y, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

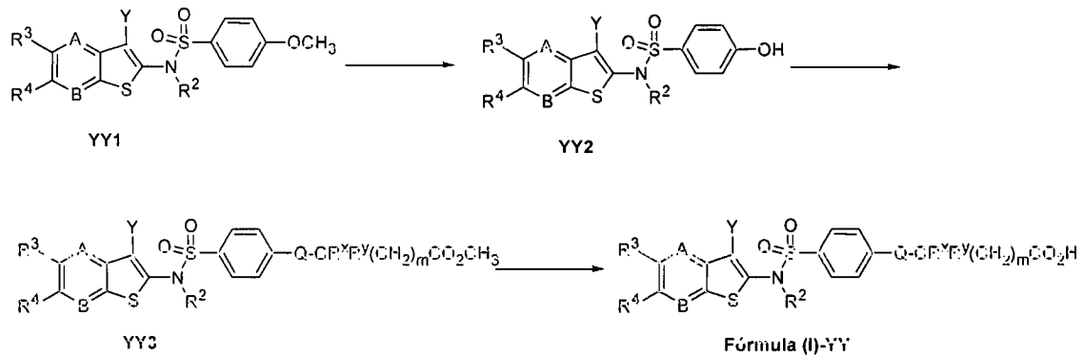
Esquema XX



Un compuesto de la Fórmula **XX1** se encuentra disponible en el mercado o puede prepararse por métodos conocidos tales como los que se describen en la literatura científica. Un compuesto de Fórmula **XX1** se puede convertir en un compuesto de Fórmula **XX2** por medio del tratamiento con un reactivo tal como diazometano, ácido sulfúrico concentrado en metanol y similares, para dar un compuesto de Fórmula **XX2**. Para convertir un compuesto de Fórmula **XX2** en un compuesto de Fórmula **XX3** se puede usar ácido clorosulfónico, con o sin un solvente orgánico. Un compuesto de Fórmula **II1** se puede sulfonilar con un cloruro de sulfonilo de Fórmula **XX3** para dar un compuesto de Fórmula **XX4**. El grupo R^2 de la presente invención se puede incorporar como se describió anteriormente en la presente para dar un compuesto de Fórmula **XX5**. Un compuesto de Fórmula **XX5** se puede convertir en el ácido carboxílico correspondiente, un compuesto de Fórmula **(I)- XX**, por la acción de agentes tales como hidróxido, ácido clorhídrico, yoduro de trimetilsililo u otros reactivos y condiciones conocidas para un experto en la materia, para realizar la conversión de ésteres en ácidos carboxílicos.

El esquema YY ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-YY**, en donde A y B son $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente; G es S; R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno o metilo; o R^x y R^y se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo de ciclopropilo; Q es oxígeno; m es 0 o 1; y Y, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

Esquema YY

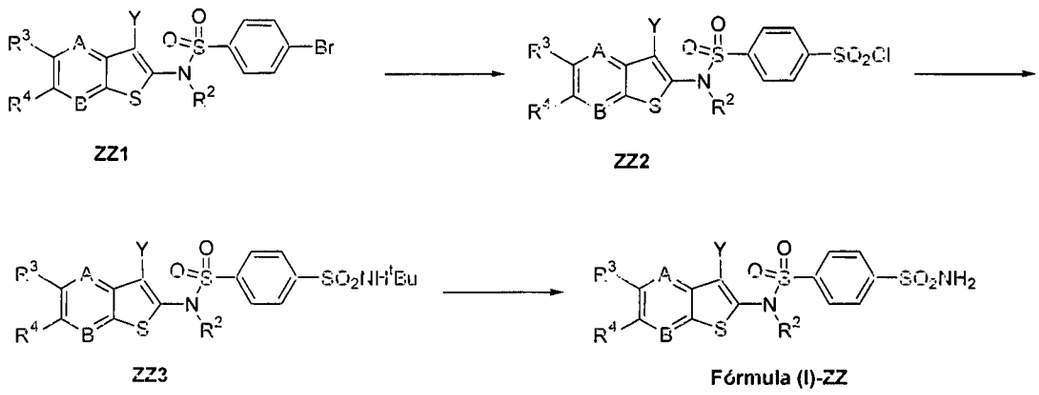


YY1 YY2 YY3 Fórmula (I)-YY

Un compuesto de Fórmula **YY1** de la presente invención puede prepararse según se describió previamente en la presente. Un compuesto de Fórmula **YY1** puede convertirse en un compuesto de Fórmula **YY2** por su tratamiento con tribromuro de boro en diclorometano. Un compuesto de Fórmula **YY2** se puede alquilar con un agente de alquilación tal como bromoacetato de metilo, 2-bromoisobutirato de metilo y similares, en presencia de una base, tal como carbonato de cesio o carbonato de potasio, en un solvente tal como DMF, THF o DMSO para dar un compuesto de Fórmula **YY3**. Un compuesto de Fórmula **YY3** se puede convertir en el ácido carboxílico correspondiente, un compuesto de Fórmula **(I)-YY**, por la acción de reactivos tales como hidróxido, ácido clorhídrico, yoduro de trimetilsililo u otros reactivos y condiciones conocidas por los expertos en la materia, para realizar la conversión de ésteres en ácidos carboxílicos.

El esquema ZZ ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-ZZ**, en donde A y B son $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente; G es S; y Y, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

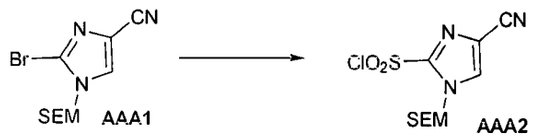
Esquema ZZ



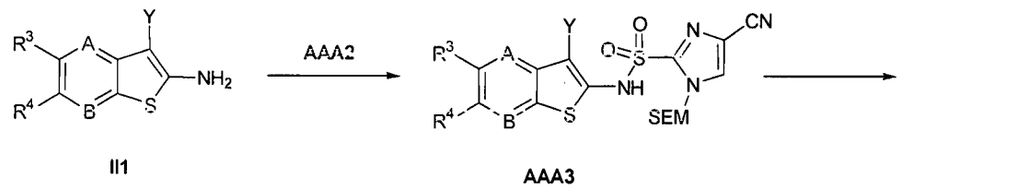
Un compuesto de Fórmula **ZZ1** de la presente invención puede prepararse según se describió previamente en la presente. Un compuesto de Fórmula **ZZ1** se puede tratar con una base, tal como *n*-butillitio y dióxido de azufre, seguida por el tratamiento con *n*-clorosuccinimida, en un solvente tal como THF, para dar un compuesto de Fórmula **ZZ2**. Un compuesto de Fórmula **ZZ2** se puede convertir en una sulfonamida protegida de Fórmula **ZZ3** por medio del tratamiento con *terc*-butilamina. La desprotección del amino de un compuesto de Fórmula **ZZ3** por medio de la química convencional conocida por los expertos en la materia proporciona un compuesto de Fórmula **(I)-ZZ**.

El esquema AAA ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-AAA**, en donde A y B son $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente; G es S; R^1 es imidazolilo sustituido con R^{11} o R^{12}; y Y, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

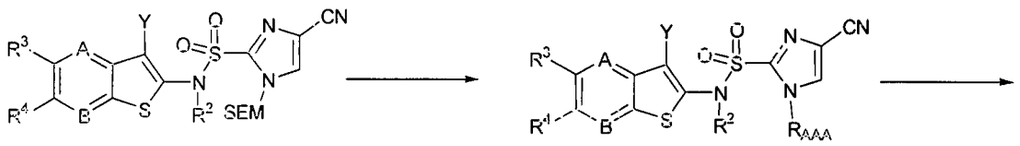
Esquema AAA



AAA1 AAA2

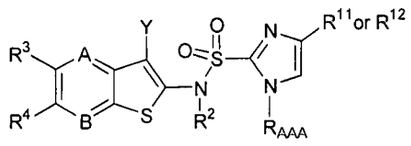


II1 AAA3



AAA4 AAA5

R_{AAA} = H or C_{1-3} Alquilo



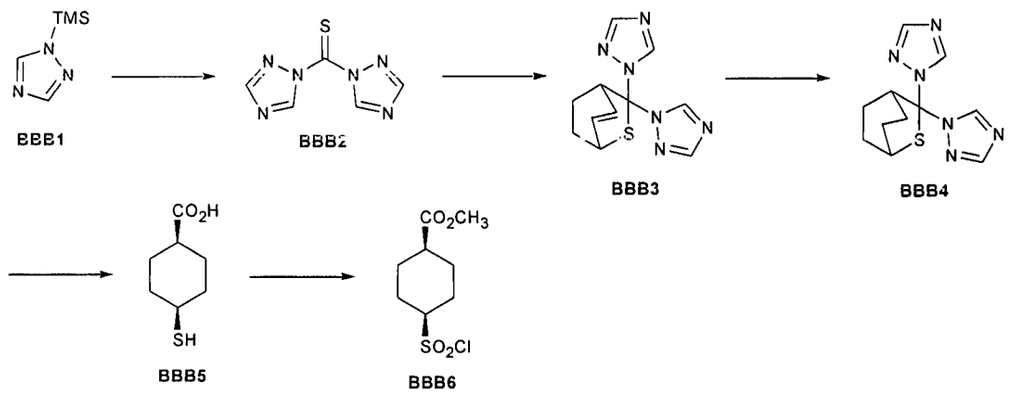
Fórmula (I)-AAA

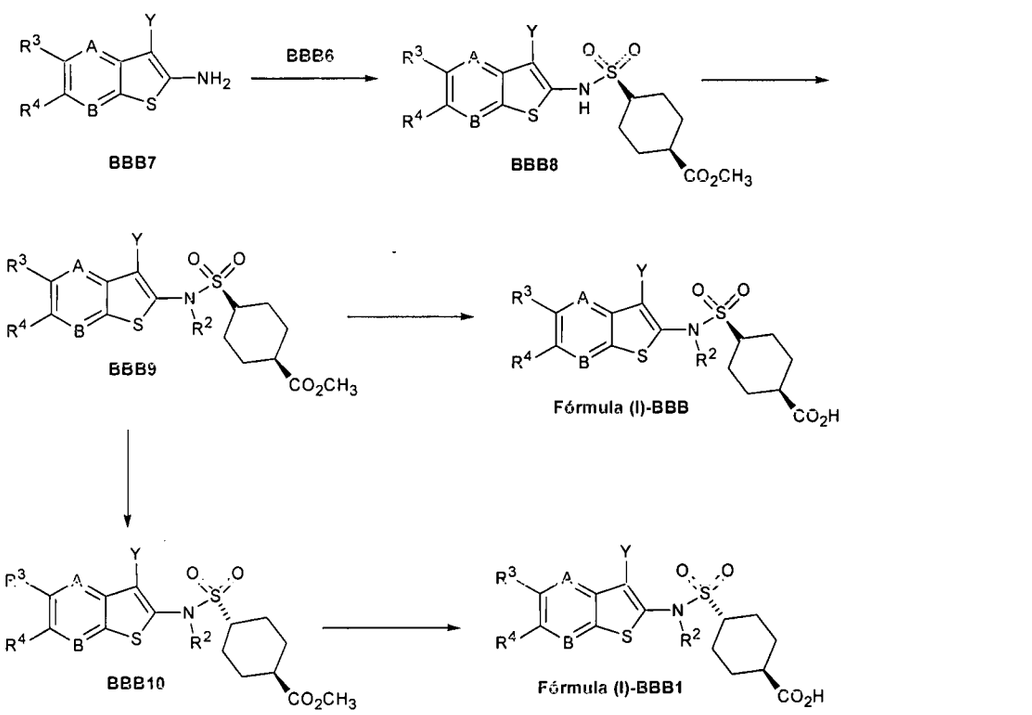
Un compuesto de Fórmula **AAA1** se puede preparar por métodos conocidos, tales como los descritos en la literatura científica (patente WO 2007/124369). Un compuesto de Fórmula **AAA1** se puede tratar con un haluro de alquilmagnesio tal como cloruro de etil-magnesio y un agente de sulfonación tal como dióxido de azufre, seguido por el tratamiento con un agente de cloración tal como *N*-clorosuccinimida, en un solvente tal como THF, para dar un compuesto de Fórmula **AAA2**. Un compuesto de Fórmula **II1** se puede sulfonilar con un cloruro de sulfonilo de Fórmula **AAA2** para dar un compuesto de Fórmula **AAA3**. El grupo R^2 de la presente invención se puede incorporar como se describió anteriormente en la presente para dar un compuesto de Fórmula **AAA4**. La desprotección del

amino de un compuesto de Fórmula **AAA4** por medio de la química convencional conocida por los expertos en la materia proporciona un compuesto de Fórmula **AAA5**, en donde R_{AAA} es hidrógeno. Un compuesto de Fórmula **AAA5** puede convertirse en un compuesto de Fórmula **(I)-AAA** al utilizar la química que se describió previamente en la presente. Alternativamente, un compuesto de **AAA5**, en donde R_{AAA} es hidrógeno puede alquilarse para formar un compuesto de Fórmula **AAA5**, en donde R_{AAA} es C_{1-3} alquilo, mediante el tratamiento con una base tal como DBU o carbonato de potasio; y un electrófilo tal como yodo(C_{1-3})alcano o dimetil sulfato; en un solvato tal como DMF. Un compuesto de Fórmula **AAA5**, en donde R_{AAA} es C_{1-3} alquilo puede convertirse en un compuesto de Fórmula **(I)-AAA** al utilizar la química previamente descrita en la presente.

El esquema BBB ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-BBB**, en donde A y B son $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente; G es S; R^1 es ciclohexilo sustituido en la posición 4- con un sustituyente seleccionado de C_{1-4} alcoxicarbonil o carboxi; e Y, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

Esquema BBB



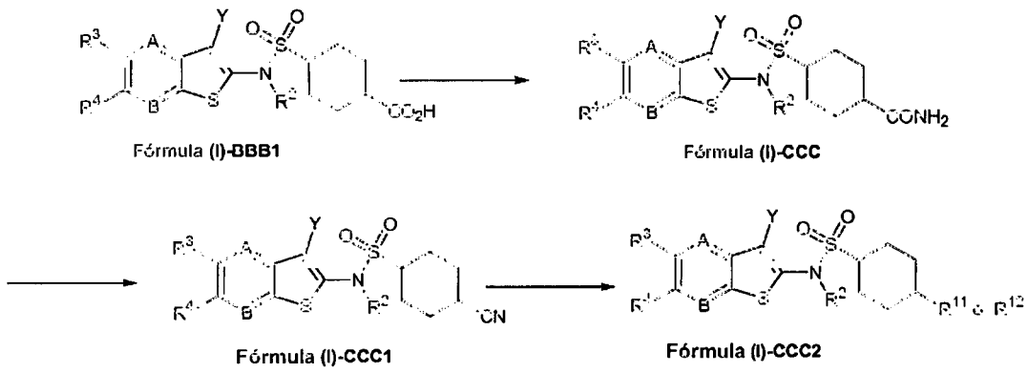


Un compuesto de Fórmula **BBB6** se puede preparar por métodos conocidos, tales como los descritos en la literatura científica (Can. J. Chem., 64(16), 1986, 2184). Un compuesto de Fórmula **BBB1** puede tratarse con tiofosgeno en un solvente aprótico no polar, tal como tetracloruro de carbono (J. Org. Chem. 43 (2), 1978, 337-339), para dar un compuesto de Fórmula **BBB2**. Un compuesto de Fórmula

BBB2 se puede tratar con ciclohexa-1,3-dieno en un solvente, tal como benceno (J. Org. Chem. 45, 1980, 3713-3716), para dar un compuesto de Fórmula **BBB3**. La reducción del grupo alquenilo de Fórmula **BBB3** se puede realizar con un catalizador, tal como paladio y una fuente de hidrógeno en un solvente, tal como acetato de etilo, para dar un compuesto de Fórmula **BBB4**. Un compuesto de Fórmula **BBB4** se puede tratar con un catalizador ácido, tal como ácido sulfúrico, en metanol para dar un compuesto de Fórmula **BBB5**. Un compuesto de Fórmula **BBB5** se puede tratar con gas de cloro en solventes apropiados tales como ácido acético-agua o diclorometano-agua para dar un compuesto de Fórmula **BBB6**. Un compuesto de Fórmula **BBB7** se puede sulfonilar con un cloruro de sulfonilo de Fórmula **BBB6** para dar un compuesto de Fórmula **BBB8**. Un compuesto de Fórmula **BBB8** se puede convertir en un compuesto de Fórmula **(I)-BBB** por medio de la química descrita anteriormente en la presente. Un compuesto de Fórmula **BBB9** se puede tratar con hidróxido para epimerizar de manera efectiva un estereocentro del anillo de ciclohexilo y obtener una mezcla de estereoisómeros de Fórmula **BBB10**. La saponificación de los ésteres por medio de la química descrita en la presente produce los compuestos de Fórmula **(I)-BBB1**. Los estereoisómeros puros de Fórmula **BBB10** o **(I)-BBB1** se pueden aislar por medio de técnicas cromatográficas convencionales.

El esquema CCC ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-CCC**, en donde A y B son $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente; G es S; R^1 es ciclohexilo sustituido en la posición 4- con un sustituyente seleccionado a partir de ciano, aminocarbonilo, R^{11}, o R^{12}; y Y, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

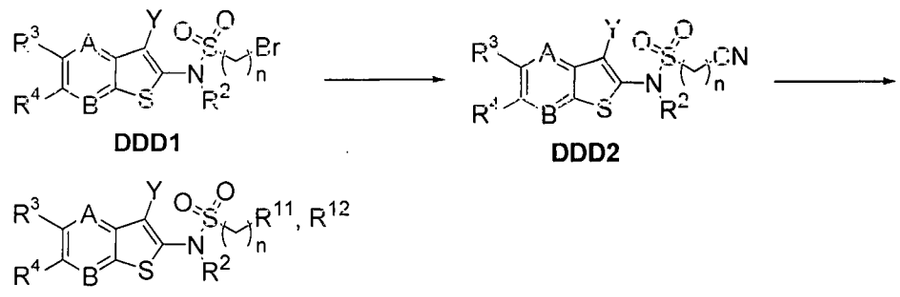
Esquema CCC



Un compuesto de Fórmula **(I)-BBB1** puede convertirse en un compuesto de Fórmula **(I)-CCC** por la acción de un reactivo tal como HBTU, CDI o HATU, seguido por la adición de amoníaco gaseoso. Un compuesto de Fórmula **(I)-CCC** puede convertirse en un compuesto de Fórmula **(I)-CCC1** por la acción de reactivos tales como anhídrido trifluoroacético en piridina; en un solvente tal como diclorometano. El grupo ciano de un compuesto de Fórmula **(I)-CCC1** puede convertirse en los grupos R^{11} y R^{12} de la presente invención, al utilizar los métodos de síntesis que se describen en los esquemas anteriores para dar un compuesto de Fórmula **(I)-CCC2**.

El esquema DDD ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-DDD**, en donde A y B son $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente; G es S; R^1 es R^{11} o R^{12}; e Y, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

Esquema DDD



DDD1 **DDD2**

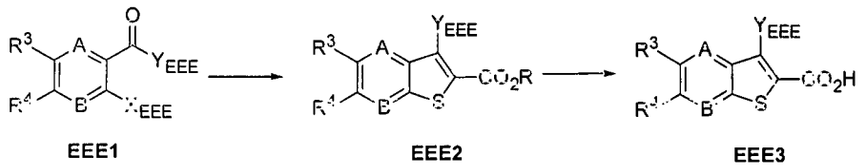
Fórmula (I)-DDD

n=1-6

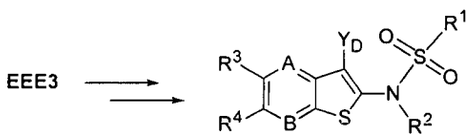
Un compuesto de Fórmula **DDD1** puede prepararse al utilizar la química descrita previamente en la presente. Un compuesto de Fórmula **DDD1** puede convertirse en un compuesto de Fórmula **DDD2** al utilizar cianuro de sodio y un solvente aprótico polar tal como DMF o DMSO. El grupo ciano de un compuesto de Fórmula **DDD2** se puede convertir en grupos R^{11} y R^{12} de la presente invención por medio de métodos de síntesis descritos en los esquemas anteriores para dar un compuesto de Fórmula **(I)-DDD**.

El esquema EEE ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-EEE**, en donde A y B son $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente; G es S; Y_{EEE} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo de C_{3-8}, o trifluorometilo; y R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

Esquema EEE



EEE1 EEE2 EEE3

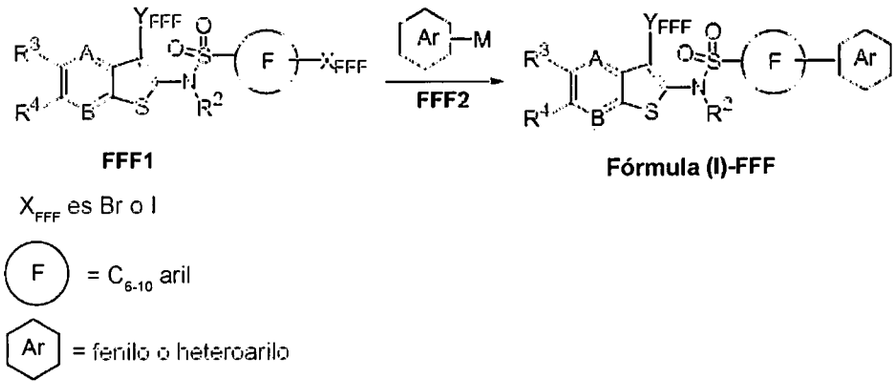


Fórmula (I)-EEE

Un compuesto de Fórmula **EEE1** se encuentra disponible en el mercado o puede prepararse por métodos conocidos tales como los que se describen en la literatura científica. Un compuesto de la Fórmula **EEE1**, en donde X_{EEE} es cloro o fluoro puede hacerse reaccionar con tioglicolato R-sustituido (en donde R es C_{1-6}alquilo) en presencia de una base para dar un compuesto de la Fórmula **EEE2**, que puede saponificarse para dar un compuesto de la Fórmula **EEE3** al utilizar la química convencional conocida por los expertos en la materia. Para convertir un compuesto de Fórmula **EEE3** en compuestos de Fórmula **(I)-EEE** se pueden usar los métodos de síntesis descritos en el esquema A.

El esquema FFF ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-FFF**, en donde Y_{FFF} es diferente de bromo o yodo; G es S; y R^1 es C_{6-10}aril sustituido con un fenilo opcionalmente sustituido; o R^1 es fenilo sustituido con un heteroarilo; R^2 es un sustituyente que no incluye ni bromo ni yodo; R^3 es diferente de bromo; y R^4 y R^6 son como se definen en la presente.

Esquema FFF



X_{FFF} es Br o I

F = C_{6-10} aril

Ar = fenilo o heteroarilo

Un compuesto de Fórmula **FFF1**, en donde X_{FFF} es bromo o yodo puede luego prepararse de acuerdo con la química descrita en la presente. Un compuesto de Fórmula **FFF1** puede acoplarse con un ácido aril borónico adecuadamente sustituido, aril trialquilsilano, reactivo estaño arilo y similares de Fórmula **FFF2** (en donde M es la funcionalidad reactiva de acoplamiento) por una variedad de reacciones de acoplamiento que son bien conocidas por los expertos en la materia, tal como una reacción de Suzuki (acoplamiento cruzado catalizado por paladio). La reacción se pude realizar en presencia o ausencia de ligandos adicionales para paladio; en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio o carbonato de sodio; en un solvente orgánico tal como etanol, THF, DMF, tolueno y similares. Una persona con experiencia en la materia reconocerá que en algunas instancias puede resultar favorable invertir los pares del acoplamiento de forma tal que el anillo G porte la funcionalidad reactiva del acoplamiento M y el anillo HET de la Fórmula **FFF2** porte al haluro X_{FFF}.

El esquema GGG ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-GGG**, en donde Y_{GGG} es diferente de bromo o yodo; G es S; y R^1 es heteroarilo

sustituido con un fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; R^2 es un sustituyente que no incluye ni bromo ni yodo; R^3 es diferente de bromo; y R^4 y R^6 son como se definen en la presente.

Esquema GGG



GGG1 **Fórmula (I)-GGG**

X_{GGG} es Br o I

G = heteroarilo

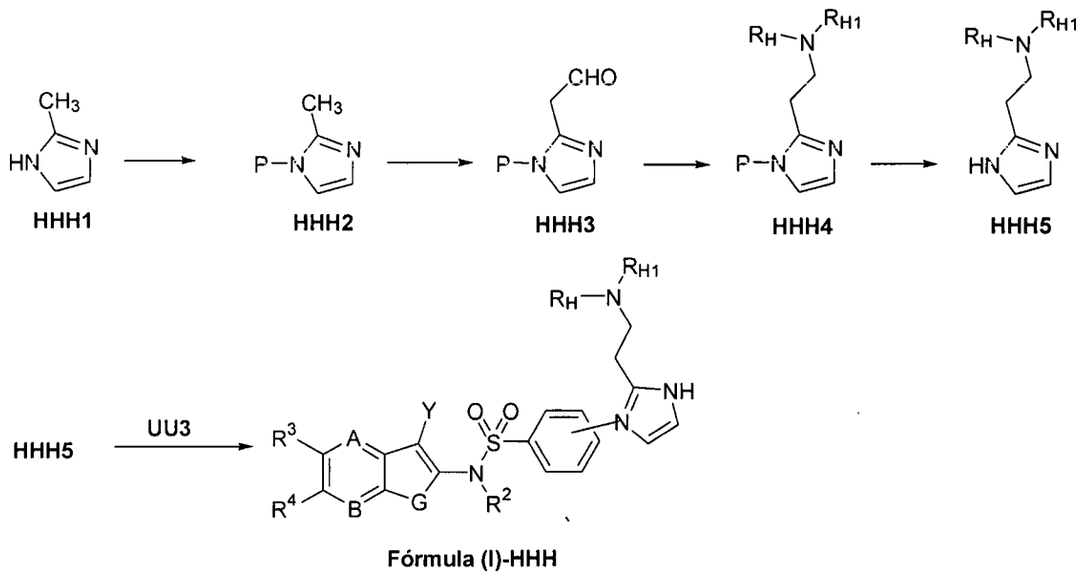
HET = heteroarilo

Un compuesto de Fórmula **GGG1**, en donde X_{GGG} es bromo o yodo puede entonces prepararse de acuerdo con la química descrita en la presente. Un compuesto de Fórmula **GGG1** puede acoplarse con un heteroarilo adecuadamente sustituido, ácido borónico, heteroaril trialquilsilano, heteroaril reactivo de estaño y similares de Fórmula **GGG2** (en donde M es la funcionalidad reactiva de acoplamiento) por una variedad de reacciones de acoplamiento que son bien conocidas por aquellos versados en la materia, tal como un reacción de Suzuki (acoplamiento cruzado catalizado por paladio). La reacción se pude realizar en presencia o ausencia de ligandos adicionales para paladio; en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio o carbonato de sodio; en un solvente orgánico tal como etanol, THF, DMF,

tolueno y similares. Una persona con experiencia en la materia reconocerá que en algunas instancias puede resultar favorable invertir los pares del acoplamiento de forma tal que el anillo G porte la funcionalidad reactiva del acoplamiento M y el anillo HET de la Fórmula **GGG2** porte al haluro X_{GGG}.

El esquema HHH ilustra una vía para la síntesis de compuestos de Fórmula **(I)-HHH**, en donde R^1 es fenilo sustituido en la posición 3- o 4- con imidazolilo sustituido con un sustituyente 2-aminoetilo, 2-(C_{1-2} alquilamino)etilo, o 2-(di(C_{1-2} alquilo)amino)etilo; R_H y R_{H1} son independientemente hidrógeno o C_{1-2} alquilo; o R_H y R_{H1} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y, en donde el anillo formado por di(C_{1-2} alquil)amino está opcionalmente sustituido con C_{1-3}alquilo; y A, B, G, Y, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

Esquema HHH



Un compuesto de Fórmula **HHH1** se encuentra disponible en el mercado o puede prepararse por métodos conocidos tales como los que se describen en la literatura científica. El heteroátomo de nitrógeno de un compuesto de Fórmula **HHH1** se puede proteger con un grupo protector (P) apropiado tal como un grupo tritilo, para dar un compuesto de Fórmula **HHH2**. Un compuesto de Fórmula **HHH2** se puede tratar con una base fuerte, tal como *n*-butillitio seguida de la adición de etilcloroformiato en un solvente aprótico orgánico para dar un aldehído de Fórmula **HHH3** (*Synlett* 1999, núm. 12, 1875-1878). Un compuesto de Fórmula **HHH3** se puede tratar por medio de alquilación reductora con una amina de Fórmula $\mathbf{NHR_HR_{H1}}$ en presencia de una fuente de hidruro, tal como borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio y similares, en un solvente alcohólico, tal como metanol, para dar un compuesto de Fórmula **HHH4**. La eliminación convencional del grupo protector de nitrógeno da un compuesto de Fórmula **HHH5**. Un compuesto de Fórmula **UU3** se puede acoplar con un compuesto de Fórmula **HHH5** en un solvente orgánico tal como DMSO y una base tal como K_2CO_3 para dar un compuesto de Fórmula **(I)-HHH**.

Los compuestos de Fórmula (I) que son quirales pueden separarse en sus enantiómeros por cromatografía en una fase estacionaria quiral. Alternativamente, los compuestos básicos o ácidos y los intermediarios de los compuestos de la presente invención pueden convertirse en sales diastereoméricas por su mezcla con una base o un ácido quiral, respectivamente y resolverse en sus enantiómeros por cristalización fraccional.

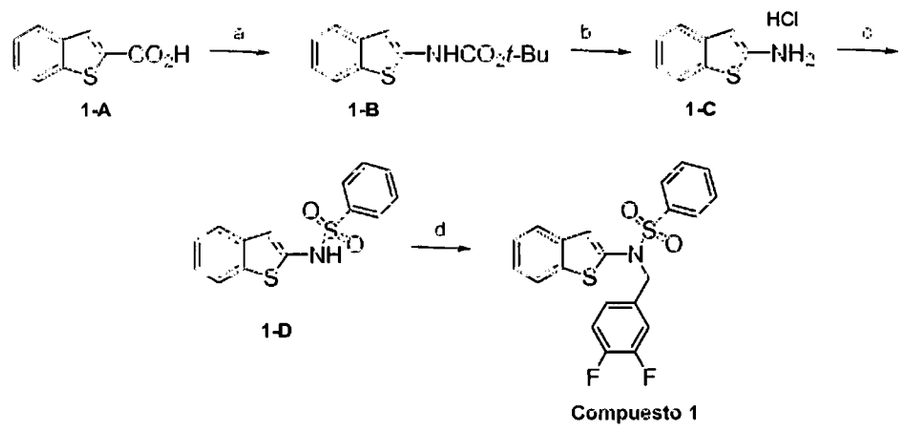
Se prefiere generalmente que el respectivo producto correspondiente a cada paso del proceso se separare de los otros componentes de la mezcla de reacción y se someta a purificación previo a su utilización como material inicial en un paso posterior. Las técnicas de separación incluyen típicamente evaporación, extracción, precipitación y filtración. Las técnicas de purificación incluyen típicamente la cromatografía en columna (Still, W. C. y otros, *J. Org. Chem.* 1978, *43*, 2921), cromatografía de capa fina, cristalización y destilación. Las estructuras de los productos finales, intermediarios y materiales iniciales se confirman por métodos espectroscópicos, espectrométricos y analíticos, incluso resonancia magnética nuclear (NMR), espectrometría de masa (MS) y cromatografía líquida (HPLC). En las descripciones para la preparación de los compuestos de esta invención, etil éter, tetrahidrofurano y dioxano son ejemplos comunes de un solvente etéreo; benceno, tolueno, hexanos y heptanos son solventes hidrocarburo típicos y el diclorometano y dicloroetano son representativos de solventes hidrocarburo halogenados. En aquellos casos en que el producto se aísla como sal de adición de ácido, la base libre puede obtenerse por técnicas conocidas por los expertos en la materia. En aquellos casos en que el producto se aísla como una sal de adición de ácido, la sal puede contener uno o más equivalentes del ácido. Los enantiómeros de los compuestos de la presente invención pueden separarse al utilizar HPLC quiral.

Ejemplos específicos

Los reactivos se obtuvieron de fuentes comerciales. Los microanálisis se llevaron a cabo en Quantitative Technologies, Inc., Whitehouse, New Jersey y se expresan

en porcentaje en peso de cada elemento por peso molecular total. Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) para los átomos de hidrógeno se midieron en el solvente indicado con (TMS) como estándar interno en un espectrómetro Bruker Avance (300, 400, o 500 MHz). Los valores se expresaron en partes por millón a partir del TMS. Los espectros de masa (MS) se determinaron en un espectrómetro Micromass Platform LC o un espectrómetro Agilent 1100 serie LC/MSD al utilizar una técnica de electrorrociado. A menos que se indique lo contrario, los materiales utilizados en los ejemplos se obtuvieron de proveedores comerciales fácilmente accesibles o se sintetizaron por métodos estándar conocidos por los expertos en la materia de la síntesis química. Los grupos de sustituyentes, que varían entre los diferentes ejemplos, son hidrógeno a menos que se indique lo contrario. Cuando las reacciones se llevaron a cabo en un reactor de microondas, se utilizó un Personal Chemistry Smith Synthesizer™.

Ejemplo 1



a) DPPA, DIEA, *t*-BuOH; b) HCl, dioxano; c) cloruro de bencensulfonil, piridina; d) NaH, 3,4-difluorobencil bromuro, DMF.

Éster terc-butílico del ácido benzo[*b*]tiofen-2-il-carbámico (1-B). Una solución del compuesto 1-A (14,4 g, 80,6 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (15,5 ml, 88,6 mmol) y difenilfosforilazida (20,8 ml, 96,7 mmol) en *t*-butanol (150 ml) se calentó a reflujo durante 8 h. El solvente se evaporó *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice y se eluyó con diclorometano para dar el compuesto **1-B** como un sólido incoloro (18,9 g, 94 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,50 (s, 9H), 6,78 (s, 1H), 7,16 (d de d, 1H), 7,27 (d of d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 10,70 (br s, 1H); MS: *m/z* 250,2 (MH^+).

Clorhidrato de benzo[*b*]tiofen-2-ilamina (1-C). El compuesto **1-B** (1,45 g, 5,81 mmol) se agregó a una solución de HCl en dioxano (4 N, 20 ml) y la mezcla se agitó a ta hasta que se consumió todo el material inicial La mezcla se diluyó con dietil éter, el producto se recogió por filtración y se lavó con dietil éter para dar el compuesto **1-C** como un sólido blancuzco (0,89 g, 83 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 6,43 (s, 1H), 6,8-7,2 (br s, 3H) superpuesto en 7,05 (m, 1H) y 7,20 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,66 (d, 1H); MS: *m/z* 150,1 (MH^+).

***N*-benzo[*b*]tiofen-2-il-bencenosulfonamida (1-D).** Se agregó cloruro de bencenosulfonilo (0,661 ml, 5,15 mmol) a una solución del compuesto **1-C** (0,87 g, 4,69 mmol) en piridina (10 ml) a 0 °C. Se extrajo el baño de hielo y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se evaporó *al vacío* y el residuo se dividió en 2 N HCl y diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el solvente *al vacío*. El residuo se

preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna rápida, al eluir con un gradiente de acetato de etilo (10-50 %) en heptano, para dar un compuesto **1-D** como un sólido incoloro (1,19 g, 88 %). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 6,96 (s, 1H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,55-7,66 (m, 3H), 7,84-7,88 (m, 2H); MS: *m/z* 290,1 (MH^+).

Compuesto 1

***N*-benzo[*b*]tiofen-2-il-*N*-(3,4-difluorobencil)-bencenosulfonamida**. Se agregó hidruro de sodio (60 % en aceite, 100 mg, 2,48 mmol) a una solución del compuesto **1-D** (655 mg, 2,26 mmol) en DMF (8 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 0 °C por 15 min. Se agregó 3,4-difluorobencilbromuro (0,318 ml, 2,48 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente hasta el otro día. Se agregó agua a la solución y el producto se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (3X), salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó *al vacío*. El residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía en columna rápida, se eluyó con un gradiente de acetato de etilo (0-40 %) en heptano, para dar el compuesto 1 como un sólido incoloro (570 mg, 61 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,74 (s, 2H), 7,00-7,10 (s superpuesta en m, 3H), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,26-7,36 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,62-7,67 (m, 3H), 7,73-7,78 (m, 2H); MS: *m/z* 416,1 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 1 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 2

***N*-(3,4-difluorobencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,02 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,82 (s, 2H), 7,10-7,17 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 4H), 7,63-7,68 (m, 1H), 7,79-7,84 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,00 (s, 1H); MS: *m/z* 434,26 (MH^+).

Compuesto 3

***N*-benzo[*b*]tiofen-2-il-*N*-(3-fluoro-bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 4,76 (s, 2H), 6,94-6,98 (m, 3H), 7,27-7,32 (m, 4H), 7,48-7,53 (d of d, 2H), 7,60-7,64 (m, 3H), 7,66-7,78 (m, 2H); MS: *m/z* 398,1 (MH^+).

Compuesto 4

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,81 (s, 2H), 7,10 (t, 2H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,67-7,72 (m, 3H), 7,82 (t, 1H), 7,90-7,97 (m, 3H); MS: *m/z* 432,1 (MH^+).

Compuesto 5

***N*-(3-clorobenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-quinolin-8-ilmetil-bencenosulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 5,56 (s, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,57 (t, 1H), 7,63-7,74 (m, 3H), 7,78-7,96 (m, 6H), 8,31 (d of d, 1H), 8,75 (d of d, 1H); MS: *m/z* 465,1 (MH^+).

Compuesto 6

***N*-(3-clorobenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxibencil)-bencenosulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,86 (s, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,40-7,51 (m, 4H), 7,67-7,72 (m, 3H), 7,80 (t, 1H), 7,90-7,97 (m, 3H); MS: *m/z* 498,1 (MH^+).

Compuesto 7

***N*-(3-Cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-bencenosulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,93 (s, 2H), 7,41-7,54 (m, 3H), 7,65-7,73 (m, 5H), 7,83 (t, 1H), 7,92-8,00 (m, 3H); MS: *m/z* 500,1 (MH^+).

Compuesto 8

***N*-(3-clorobenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometilbencil)-bencenosulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,94 (s, 2H), 7,46-7,60 (m, 4H), 7,66-7,72 (m, 5H), 7,83 (t, 1H), 7,91-7,99 (m, 3H); MS: *m/z* 482,1 (MH^+).

Compuesto 9

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-piridina-2-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 5,10 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,25-7,32 (m, 3H), 7,37-7,46 (m, 2H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,76-7,82 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,09-8,14 (m, 1H), 8,89 (d, 1H); MS: *m/z* 417,1 (MH^+).

Compuesto 10

***N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(quinolin-8-ilmetil)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,10 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 5,63 (s, 2H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,48-7,62 (m, 3H), 7,70-7,78 (m, 1H), 7,83-7,97 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,87 (d, 1H); MS: *m/z* 449,1 (MH^+).

Compuesto 11

***N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,96 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,85 (s, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,32-7,48 (m, 4H), 7,61-7,65 (m, 1H), 7,79-7,83 (m, 1H) 7,86 (s, 1H), 7,99 (s, 1H); MS: *m/z* 482,1 (MH^+).

Compuesto 12

***N*-(3,4-difluorobencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-piridin-3-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,98 (s, 3H), 4,81 (br s, 2H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,33-7,42 (m, 4H), 7,68-7,76 (m, 2H), 7,82-7,88 (m, 1H), 8,27-8,31 (m, 1H), 8,97 (d of d, 1H), 9,02 (d, 1H); MS: *m/z* 431,1 (MH^+).

Compuesto 13

***N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxibencil)-piridina-3-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,92 (s, 3H), 4,83 (br s, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,36-7,46 (m, 4H), 7,67-7,76 (m, 2H), 7,83-7,87 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,97 (d, 1H), 9,01 (d, 1H); MS: *m/z* 479,1 (MH^+).

Compuesto 14

***N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(quinolin-8-ilmetil)-piridin-3-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,83 (s, 3H), 5,51 (s, 2H), 7,29-7,38 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,70-7,80 (m, 3H), 7,90 (d, 1H), 8,34 (d, 2H), 8,80 (d, 1H), 8,97 (d, 1H), 9,02 (d, 1H); MS: *m/z* 446,1 (MH^+).

Compuesto 15

***N*-(3,4-difluorobencil)-*N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-tiofeno-3-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,99 (s, 3H), 4,76 (br s, 2H), 7,10-7,16 (m, 1H), 7,28-7,45 (m, 4H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,63-7,70 (m, 1H), 7,81-7,85 (m, 1H), 7,89-7,92 (m, 1H), 8,37-8,38 (m, 1H); MS: *m/z* 451,0 (MH^+).

Compuesto 16

***N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxibencil)-tiofeno-3-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,94 (s, 3H), 4,78 (br s, 2H), 7,12 (d, 1H),

7,21-7,41 (m, 4H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,64-7,68 (m, 1H), 7,82-7,85 (m, 1H), 7,89-7,92 (m, 1H), 8,37-8,38 (m, 1H); MS: *m/z* 484,0 (MH^+).

Compuesto 17

***N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(quinolin-8-ilmetil)-tiofeno-3-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,94 (s, 3H), 5,50 (s, 2H), 7,30-7,33 (m, 2H), 7,49-7,60 (m, 3H), 7,69-7,77 (m, 1H), 7,82-7,91 (m, 4H), 8,32-8,39 (m, 2H), 8,83-8,85 (m, 1H); MS: *m/z* 451,0 (MH^+).

Compuesto 18

***N*-(3,4-difluorobencil)-*N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-benzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,03 (s, 3H), 4,86 (br s, 2H), 7,14-7,20 (m, 1H), 7,30-7,47 (m, 3H), 7,54-7,75 (m, 3H), 7,82-7,87 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,26 (s, 1H); MS: *m/z* 486,1 (MH^+).

Compuesto 19

***N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(quinolin-8-ilmetil)-benzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,97 (s, 3H), 5,60 (s, 2H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,47-7,65 (m, 6H), 7,73-7,78 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,32 (d of d, 1H), 8,76-8,79 (m, 1H); MS: *m/z* 501,1 (MH^+).

Compuesto 20

***N*-(3,4-difluorobencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-quinolin-8-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,74 (s, 3H), 5,29 (br s, 2H), 5,55 (br s, 1H), 7,16-7,22 (m, 1H), 7,27-7,44 (m, 4H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,64-7,70 (m, 2H), 7,82-7,87 (m, 1H), 8,23 (d of d, 1H), 8,36-8,40 (m, 1H), 8,65-8,67 (m, 1H), 9,28-9,30 (m, 1H); MS: *m/z* 481,2 (MH^+).

Compuesto 21

***N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxibencil)-quinolina-8-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,70 (s, 3H), 5,32 (br s, 2H), 5,77 (br s, 1H), 7,26-7,35 (m, 4H), 7,44 (d, 2H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,62-7,69 (m, 2H), 7,83-7,87 (m, 1H), 8,22 (d of d, 1H), 8,38 (d of d, 1H), 8,66 (d of d, 1H), 9,28-9,33 (m, 1H); MS: *m/z* 529,2 (MH^+).

Compuesto 22

***N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(quinolin-8-ilmetil)-quinolina-8-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,64 (s, 3H), 6,06 (s, 2H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,58-7,69 (m, 3H), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,91-7,98 (m, 2H), 8,24-8,39 (m, 3H), 8,65-8,72 (m, 2H), 9,29-9,30 (m, 1H); MS: *m/z* 496,2 (MH^+).

Compuesto 23

***N*-(3-clorobenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-fluorobencil)-bencenosulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,85 (s, 2H), 7,04-7,15 (m, 2H), 7,27-7,37 (m, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,66-7,97 (m, 8H); MS: *m/z* 432,1 (MH^+).

Compuesto 24

***N*-(3-Cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,4-difluoro-bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,83 (s, 2H), 7,10-7,18 (m, 1H), 7,27-7,38 (m, 2H), 7,47-7,54 (m, 2H), 7,66-7,75 (m, 3H), 7,80-7,85 (m, 1H), 7,89-7,99 (m, 3H); MS: *m/z* 450,1 (MH^+).

Compuesto 25

***N*-(3,4-difluorobencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-metoxi-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,97 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,75 (br

s, 2H), 7,08-7,15 (m, 1H), 7,26-7,45 (m, 7H), 7,60 (t, 1H), 7,66-7,70 (m, 1H), 7,82-7,88 (m, 1H); MS: *m/z* 460,1 (MH^+).

Compuesto 26

***N*-(3,4-difluorobencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-metoxi-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,98 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,70 (br s, 2H), 7,08-7,21 (m, 3H), 7,26-7,41 (m, 4H), 7,65-7,70 (m, 1H), 7,77-7,85 (m, 3H); MS: *m/z* 460,2 (MH^+).

Compuesto 27

***N*-(3,4-difluorobencil)-*N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-isoquinolina-5-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,74 (s, 3H), 4,89 (br s, 2H), 7,06-7,13 (m, 1H), 7,24-7,42 (m, 4H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,75-7,80 (m, 1H), 7,88 (t, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,56-8,61 (m, 2H), 9,59 (s, 1H); MS: *m/z* 481,2 (MH^+).

Compuesto 28

***N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxibencil)-isoquinolina-5-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,76 (s, 3H), 6,03 (s, 2H), 7,25-7,72 (m), 8,25 (t, 1H), 8,76-8,92 (m, 4H), 10,47 (s, 1H); MS: *m/z* 529,1 (MH^+).

Compuesto 29

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(quinolin-8-ilmetil)-isoquinolin-5-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,47 (s, 3H), 5,54 (s, 2H), 7,27-7,52 (m, 5H), 7,60 (d, 1H), 7,72-7,76 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,01 (t, 1H), 8,30-8,35 (m, 1H), 8,61-8,68 (m, 3H), 8,71-8,76 (m, 2H), 9,87 (s, 1H); MS: *m/z* 496,2 (MH^+).

Compuesto 30

***N*-(3,4-difluorobencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-quinolin-6-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,97 (s, 3H), 4,85 (br s, 2H), 7,12-7,20 (m, 1H), 7,29-7,42 (m, 4H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,76-7,85 (m, 2H), 8,21 (d of d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,74-8,80 (m, 2H), 9,19-9,21 (m, 1H); MS: *m/z* 481,2 (MH^+).

Compuesto 31

***N*-(3-Metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)-quinolin-6-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,92 (s, 3H), 4,87 (s, 2H), 7,27-7,46 (m, 6H), 7,64-7,69 (m, 1H), 7,77-7,87 (m, 2H), 8,22 (d of d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,75-8,83 (m, 2H), 9,22 (d of d, 1H); MS: *m/z* 529,2 (MH^+).

Compuesto 32

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(quinolin-8-ilmetil)-quinolin-6-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,84 (s, 3H), 5,57 (s, 2H), 7,27-7,34 (m, 2H), 7,45-7,59 (m, 3H), 7,70-7,90 (m, 4H), 8,21 (d of d, 1H), 8,29 (d, 2H), 8,68-8,73 (m, 2H), 8,76 (d of d, 1H), 9,15 (d of d, 1H); MS: *m/z* 496,2 (MH^+).

Compuesto 33

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,4-difluoro-bencil)-piridin-3-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,94 (s, 2H), 7,17-7,25 (m, 2H), 7,30-7,44 (m, 4H), 7,68-7,77 (m, 2H), 7,80-7,87 (m, 1H), 8,21-8,26 (m, 1H), 8,94 (d of d, 1H), 8,98 (d, 1H); MS: *m/z* 417,0 (MH^+).

Compuesto 34

***N*-benzo[*b*]tiofen-2-il-*N*-(3,4-difluoro-bencil)-metansulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,28 (s, 3H), 4,19 (s, 2H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,31-7,45 (m, 5H), 7,73-7,78 (m, 1H), 7,82-7,89 (m, 1H); MS: *m/z* 354,1 (MH^+).

Compuesto 35

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-etanosulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,32 (t, 3H), 3,44 (q, 2H), 4,97 (s, 2H), 7,17-7,24 (m, 1H), 7,30-7,46 (m, 5H), 7,71-7,78 (m, 1H), 7,82-7,87 (m, 1H); MS: *m/z* 368,1 (MH^+).

Compuesto 36

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,4-difluoro-bencil)-propan-1-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,01 (t, 3H), 1,72-1,87 (m, 2H), 3,37-3,44 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 7,16-7,23 (m, 1H), 7,30-7,46 (m, 5H), 7,70-7,76 (m, 1H), 7,81-7,88 (m, 1H); MS: *m/z* 382,2 (MH^+).

Compuesto 37

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,4-difluoro-bencil)-butan-1-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0,892 (t, 3H), 1,35-1,48 (m, 2H), 1,67-1,79 (m, 2H), 3,40-3,45 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 7,16-7,23 (m, 1H), 7,30-7,45 (m, 5H), 7,71-7,77 (m, 1H), 7,82-7,88 (m, 1H); MS: *m/z* 396,1 (MH^+).

Compuesto 38

***N*-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-tiofen-2-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,01 (s, 3H), 4,87 (br s, 2H), 7,32-7,50 (m, 4H), 7,68-7,73 (m, 3H), 7,83-7,88 (m, 2H), 8,17 (d of d, 1H); MS: *m/z* 486,1 (MH^+).

Compuesto 39

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-*N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-piridina-3-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,97 (s, 3H), 4,92 (br s, 2H), 7,37-7,53 (m, 3H), 7,68-7,79 (m, 4H), 7,84-7,88 (m, 1H), 8,27-8,32 (m, 1H), 8,97-9,04 (m, 2H); MS: *m/z* 481,2 (MH^+).

Compuesto 40

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-etansulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,35 (t, 3H), 2,04 (s, 3H), 3,46 (q, 2H), 4,39 (s, 2H), 7,37-7,49 (m, 3H), 7,62-7,71 (m, 3H), 7,85-7,92 (m, 1H); MS: *m/z* 432,1 (MH^+).

Compuesto 41

***N*-(3,4-difluorobencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-etansulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,35 (t, 3H), 2,06 (s, 3H), 3,44 (q, 2H), 4,79 (s, 2H), 7,10-7,17 (m, 1H), 7,29-7,44 (m, 4H), 7,67-7,72 (m, 1H), 7,87-7,90 (m, 1H); MS: *m/z* 382,2 (MH^+).

Compuesto 42

***N*-(3-Metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)-etansulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,35 (t, 3H), 1,99 (s, 3H), 3,44 (q, 2H), 4,82 (s, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,36-7,43 (m, 4H), 7,65-7,70 (m, 1H), 7,86-7,90 (m, 1H); MS: *m/z* 430,2 (MH^+).

Compuesto 43

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-etanosulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,33 (t, 3H), 3,46 (q, 2H), 5,07 (s, 2H), 7,30-7,40 (m, 3H), 7,50 (t, 1H), 7,70-7,77 (m, 3H) y 7,83-7,88 (m, 1H); MS: *m/z* 418,0 (MH^+).

Compuesto 44

***N*-(3,4-difluorobencil)-*N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-N',N'-dimetilsulfamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,09 (s, 3H), 2,87 (s, 6H), 4,72 (s, 2H), 7,07-7,14 (m, 1H), 7,27-7,42 (m, 4H), 7,66-7,72 (m, 1H), 7,84-7,91 (m, 1H); MS: *m/z* 397,0 (MH^+).

Compuesto 45

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-metansulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,30 (s, 3H), 5,01 (s, 2H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,70-7,78 (m, 3H), 7,83-7,89 (m, 1H); MS: *m/z* 404,1 (MH^+).

Compuesto 46

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-cloro-bencil)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 4,76 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,21-7,32 (m, 6H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,61-7,66 (m, 3H), 7,76-7,80 (m, 2H); MS: *m/z* 414,0 (MH^+).

Compuesto 47

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-metoxi-bencil)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 3,71 (s, 3H), 4,90 (s, 2H), 6,76-6,78 (d, 1H), 6,86-6,90 (t, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,17-7,22 (m, 1H), 7,22-7,32 (m, 3H), 7,42-7,51 (m, 3H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,77-7,82 (d, 2H); MS: *m/z* 410,1 (MH^+).

Compuesto 48

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-metoxibencil)-bencenosulfonamida.** ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 3,74 (s, 3H), 4,78 (s, 2H), 6,75-6,78 (m, 1H), 6,88-6,91 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,59-7,64 (m, 3H), 7,76-7,78 (d, 2H); MS: *m/z* 410,1 (MH^+).

Compuesto 49

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-metoxibencil)-bencenosulfonamida.** ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 3,74 (s, 3H), 4,74 (s, 2H), 6,76-6,81 (d, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,21-7,31 (m, 4H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,59-7,65 (m, 3H), 7,76-7,80 (d, 2H); MS: *m/z* 410,1 (MH^+), 432,0 (MNa^+).

Compuesto 50

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-fluorobencil)-bencenosulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 4,92 (s, 2H), 6,92-6,97 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,19-7,31 (m, 3H), 7,48-7,53 (m, 3H), 7,60-7,65 (m, 3H), 7,77-7,81 (d, 2H); MS: *m/z* 398,1 (MH^+).

Compuesto 51

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-nitro-bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 4,89 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,46-7,54 (m, 3H), 7,62-7,68 (m, 3H), 7,74-7,79 (m, 3H), 8,05-8,19 (m, 2H); MS: *m/z* 425,1 (MH^+).

Compuesto 52

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(piridin-2-ilmetil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 5,17 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,26-7,32 (m, 3H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,60-7,67 (m, 2H), 7,77-7,79 (m, 2H), 7,87-7,89 (m, 1H), 7,94-7,98 (m, 1H), 8,59-8,61 (m, 1H); MS: *m/z* 381,0 (MH^+).

Compuesto 53

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(piridin-3-ilmetil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 4,97 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,52-7,57 (m, 3H), 7,63-7,71 (m, 3H), 7,76-7,83 (m, 3H), 8,48-8,49 (m, 1H), 8,75-8,76 (m, 1H), 8,83 (s, 1H); MS: *m/z* 381,0 (MH^+).

Compuesto 54

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(piridin-4-ilmetil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 5,02 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,33-7,37 (m, 2H), 7,53-7,57 (m, 2H), 7,63-7,71 (m, 3H), 7,76-7,78 (m, 2H), 7,84-7,88 (m, 2H), 8,81-8,84 (m, 2H); MS: *m/z* 381,0 (MH^+).

Compuesto 55

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-nitro-bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 5,29 (s, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,61-7,69 (m, 4H), 7,78-7,80 (m, 2H), 7,97-8,03 (m, 2H); MS: *m/z* 425,1 (MH^+).

Compuesto 56

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-trifluorometoxi-bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 4,93 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,23-7,30 (m, 4H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,59-7,66 (m, 4H), 7,78-7,79 (m, 2H); MS: *m/z* 464,1 (MH^+).

Compuesto 57

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-trifluorometoxi-bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 4,81 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,07-7,09 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,25-7,31 (m, 4H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,61-7,66 (m, 3H), 7,76-7,78 (m, 2H); MS: *m/z* 464,1 (MH^+).

Compuesto 58

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 4,80 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,10-7,12 (d, 2H), 7,28-32 (m, 2H), 7,35-7,37 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,61-7,65 (m, 3H), 7,75-7,77 (m, 2H); MS: *m/z* 464,0 (MH^+).

Compuesto 59

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 4,80 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,22-7,28 (m, 5H), 7,31-7,33 (m, 2H), 7,48-7,51 (m, 2H), 7,59-7,64 (m, 3H), 7,77-7,79 (m, 2H); MS: *m/z* 380,1 (MH^+).

Compuesto 60

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 3,82 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 6,72-6,78 (m, 1H), 6,89-6,94 (m, 1H), 6,98-6,99 (m, 2H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,61-7,64 (m, 3H), 7,76-7,78 (m, 2H); MS: *m/z* 428,1 (MH^+).

Compuesto 61

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-bencenosulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 4,80 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,08-7,14 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,49-7,55 (m, 5H), 7,63-7,68 (m, 3H), 7,75-7,77 (m, 2H); MS: *m/z* 466,0 (MH^+).

Compuesto 62

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-metil-bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,39 (s, 3H), 4,81 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,09-7,12 (m, 2H), 7,20-7,29 (m, 3H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,58-7,66 (m, 3H), 7,77-7,81 (d, 2H); MS: *m/z* 394,0 (MH^+).

Compuesto 63

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-metil-bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,25 (s, 3H), 4,76 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,02-7,04 (m, 1H), 7,09-7,16 (m, 3H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,59-7,64 (m, 3H), 7,76-7,78 (m, 2H); MS: *m/z* 394,0 (MH^+).

Compuesto 64

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-fluoro-4-metoxibencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,98 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,87 (s, 2H), 7,35-7,48 (m, 4H), 7,62-7,71 (m, 4H), 7,76-7,88 (m, 2H); MS: *m/z* 528,0 (MH^+), 550,0 (MNa^+).

Compuesto 65

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-benzotiazol-6-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,96 (s, 3H), 4,90 (s, 2H), 7,33-7,52 (m, 3H), 7,63-7,70 (m, 3H), 7,78-7,83 (m, 1H), 7,97-8,01 (m, 1H), 8,31-8,42 (d, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,77 (s, 1H); MS: *m/z* 537,0 (MH^+).

Compuesto 66

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,98 (s, 3H), 4,84 (s, 2H), 7,28-7,48 (m, 4H), 7,60-7,70 (m, 4H), 7,81-7,86 (m, 2H), 12,35 (s, 1H); MS: *m/z* 537,0 (MH^+).

Compuesto 67

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il))-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,97 (s, 3H), 4,79 (m, 4H), 7,20-7,23 (d, 1H), 7,29-7,51 (m, 4H), 7,61-7,72 (m, 3H), 7,81-7,90 (m, 1H), 10,91 (s, 1H); MS: *m/z* 551,1 (MH^+).

Compuesto 68

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-*N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazina-7-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,99 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 4,33-4,36 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 6,97-6,91 (d, 1H), 6,98-7,00 (m, 1H), 7,04-7,09 (m, 2H), 7,32-7,46 (m, 3H), 7,59-7,69 (m, 3H), 7,83-7,87 (m, 1H); MS: *m/z* 551,1 (MH^+).

Compuesto 69

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,98 (s, 3H),

4,92 (s, 2H), 7,34-7,51 (m, 3H), 7,65-7,71 (m, 3H), 7,82-7,85 (m, 1H), 8,04-8,06 (d, 2H), 8,44-8,47 (d, 2H), 9,92 (s, 1H); MS: *m/z* 564,0 (MH^+), 586,0 (MNa^+).

Compuesto 70

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-fenoxi-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,87 (s, 3H), 5,06 (s, 2H), 7,05-7,08 (d, 1H), 7,21-7,39 (m, 6H), 7,43-7,54 (m, 3H), 7,62-7,86 (m, 6H); MS: *m/z* 572,1 (MH^+).

Compuesto 71

***N*-(3-Metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-2-carbometoxipropansulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,01 (s, 3H), 2,82-2,89 (t, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,71-3,75 (t, 2H), 4,89 (s, 2H), 7,39-7,48 (m, 3H), 7,59-7,71 (m, 3H), 7,84-7,92 (m, 1H); MS: *m/z* 490,0 (MH^+), 512,0 (MNa^+).

Compuesto 72

***N*-(3-Metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-(2,4-dihidroxi-6-metil-pirimidin-5-il)sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,94 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 4,98 (s, 3H), 7,34-7,50 (m, 3H), 7,60-7,69 (m, 3H), 7,84-7,92 (m, 1H), 11,66 (s, 1H), 11,85 (s, 1H); MS: *m/z* 528,0 (MH^+).

Compuesto 73

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,94-1,96 (m, 3H), 3,02-3,09 (m, 2H), 3,80-3,90 (m, 2H), 4,76-4,90 (m, 4H), 7,34-7,53 (m, 4H), 7,60-7,69 (m, 5H), 7,82-7,85 (m, 1H), 7,96 (s, 1H); MS: *m/z* 631,0 (MH^+).

Compuesto 74

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,04 (s, 6H), 2,18 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,76 (s, 2H), 7,34-7,46 (m, 3H), 7,60-7,69 (m, 3H), 7,82-7,89 (m, 1H); MS: *m/z* 512,0 (MH^+).

Compuesto 75

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-2,4-dimetil-tiazol-5-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,04 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 4,83 (s, 2H), 7,35-7,51 (m, 3H), 7,63-7,75 (m, 3H), 7,88-7,92 (m, 1H); MS: *m/z* 515,0 (MH^+).

Compuesto 76

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-6-cloro-piridin-3-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,01 (s, 3H), 4,83 (s, 2H), 7,35-7,51 (m, 3H), 7,63-7,75 (m, 3H), 7,88-7,92 (m, 2H), 8,31-8,34 (m, 1H), 8,90 (d, 1H); MS: *m/z* 515,0 (MH^+).

Compuesto 77

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-2-cloro-piridin-3-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,02 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,45-7,75 (m, 5H), 7,82-7,85 (m, 1H), 8,26-8,32 (m, 1H), 8,72-8,77 (m, 1H); MS: *m/z* 515,0 (MH^+).

Compuesto 78

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-tiofeno-3-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,98 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,31-7,34 (m,

2H), 7,42-7,43 (m, 1H), 7,46-7,51 (m, 1H), 7,68-7,75 (m, 3H), 7,82-7,90 (m, 2H), 8,38-8,39 (m, 1H); MS: *m/z* 472,0 (MH^+).

Compuesto 462

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-3-*N'*, *N'*-dimetilsulfamoilbencenosulfonamida**. MS: *m/z* 573,2 (MH^+).

Compuesto 825

***N*-(bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3,4-difluoro-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,02 (s, 3H), 4,78 (br s, 2H), 7,28 (s, 5H), 7,41 (m, 3H), 7,62 (m, 2H), 7,72 (m, 2H); MS: *m/z* 452,0 (MNa^+).

Compuesto 826

***N*-(4-fluoro-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3,4-difluoro-bencensulfonamida**. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,02 (s, 3H), 4,72 (br s, 2H), 6,95 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,61 (m, 2H), 7,72 (m, 2H); MS: *m/z* 447,9 (MH^+), 470,0 (MNa^+).

Compuesto 828

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-etanosulfonamida**. MS: *m/z* 380,0 (MH^+), 402 (MNa^+).

Compuesto 829

***N*-(2-fluoro-piridin-4-ilmetil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-etansulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,42 (t, 3H), 2,12 (s, 3H), 3,23 (q, 2H), 4,79 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 8,12 (m, 1H); MS: *m/z* 365,0 (MH^+).

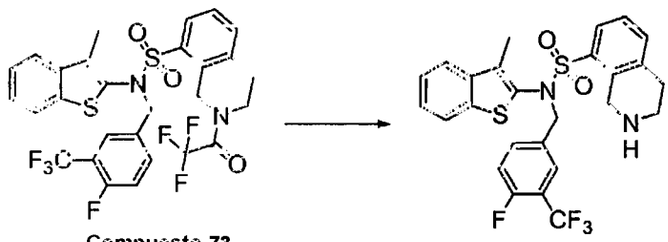
Compuesto 845

3-fluoro-*N*-(4-fluorobencil)-4-(4-fluorobenciloxi)-*N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-bencenosulfonamida. MS: *m/z* 554,0 (MH^+), 576,0 (MNa^+).

Compuesto 846

***N*-(bencil)-4-benciloxi-3-fluoro-*N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-bencenosulfonamida**. MS: *m/z* 540,0 (MNa^+).

Ejemplo 2



Compuesto **73** Compuesto **79**

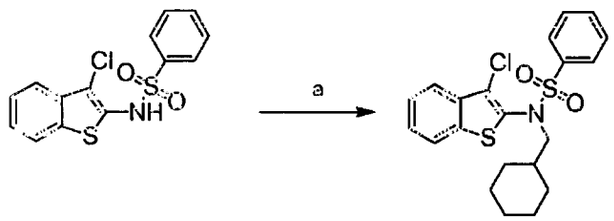
a) K_2CO_3, MeOH, H_2O.

Compuesto 79

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-sulfonamida**. El compuesto 73 (0,06 g; 0,095 mmol) se agregó a una solución de carbonato potásico (0,066 g; 0,48 mmol) en metanol y agua (2 ml / 2 ml) y la reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se dividió en acetato de etilo y agua, se separaron las capas, se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por HPLC semipreparado de fase reversa HPLC (Gemini, columna C_{18}; 100 x 30 mm

I.D.; 5 µ) al eludir con gradiente de MeCN-H_2O del 40 % al 60 % para dar un compuesto **79** como un aceite amarillo (0,035 g, 57 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,95 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,83 (m, 2H), 7,37-7,88 (m, 10H), 9,11 (s, 1H); MS: *m/z* 535,0 (MH^+).

Ejemplo 3



80-A **Compuesto 80**

a)Ph_3P, DEAD, ciclohexilmetanol, THF.

Compuesto 80

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclohexilmetil)-bencenosulfonamida**. Una solución de DEAD (0,260 g de solución al 40 % en peso en tolueno, 0,60 mmol) se agregó a trifenilfosfina (0,157 g, 0,60 mmol) disuelta en tetrahidrofurano seco (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos, a la cual se agregó el compuesto **80-A** (0,130 g, 0,40 mmol). Se agregó ciclohexil metanol (0,048 ml, 0,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó *al vacío*, se disolvió el residuo en 10 ml de diclorometano, se lavó con 10 ml de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó *al vacío*. Se purificó el producto por cromatografía en

columna rápida sobre sílice, al eludir con un gradiente de etil acetato-heptano (10-20 %) para dar el compuesto **80** como un sólido amarillo claro, (0,121 g, 72 %), ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0,88-1,0 (m, 2H), 1,14-1,27 (m, 3H), 1,30-1,37 (m, 1H), 1,38-1,44 (m, 2H), 1,45-1,48 (m, 1H), 1,62-1,87 (m, 2H), 3,47 (d, 2H), 7,41-7,52 (m, 4H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,70-7,73 (m, 1H), 7,74-7,82 (m, 3H); MS: *m/z* 420,1 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 3 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 81

***N*-(2-*ter*-butoxi-etil)-*N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,10 (s, 9H), 3,56 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 7,42-7,52 (m, 4H), 7,56-7,68 (m, 1H), 7,70-7,78 (m, 2H), 7,85-7,87 (d, 2H); MS: *m/z* 446,1 (MNa^+).

Compuesto 82

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etil]-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,06-2,16 (m, 2H), 2,48-2,53 (m, 2H), 3,49-3,73 (m, 2H), 3,87-3,91 (m, 2H), 7,44-7,81(m, 9H); MS: *m/z* 435,1 (MH^+).

Compuesto 83

***N*-(butil)-*N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0,85-0,90 (m, 3H), 1,34-1,55 (m, 4H), 3,62-3,67 (t, 2H), 7,43-7,53 (m, 4H), 7,60-7,68 (m, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,74-7,85 (m, 3H); MS: *m/z* 380,1 (MH^+).

Compuesto 84

***N*-(Alil)-*N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 4,28-4,31 (m, 2H), 5,08-5,18 (m, 2H), 5,80-5,91 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,52-7,63 (m, 2H), 7,64-7,87 (m, 5H); MS: *m/z* 364,0 (MH^+).

Compuesto 85

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(fenetil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,89-2,94 (m, 2H), 3,85-3,90 (m, 2H), 7,13-7,28 (m, 6H), 7,43-7,51 (m, 4H), 7,58-7,82 (m, 4H); MS: *m/z* 364,0 (MH^+).

Compuesto 86

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-[2-(carbo-*ter*-butoxiamino)etil]-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,38 (s, 9H), 3,28-3,32 (t, 2H), 3,75-3,79 (t, 2H), 5,03 (s, 1H, NH), 7,43-7,55 (m, 4H), 7,62-7,85 (m, 5H); MS: *m/z* 489,1 (MNa^+).

Compuesto 87

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,98 (s, 6H), 3,38-3,42 (t, 2H), 4,06-4,11 (t, 2H), 7,48-7,57 (m, 4H), 7,67-7,82 (m, 5H); MS: *m/z* 395,1 (MH^+).

Compuesto 88

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-metansulfonil-etil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 3,03 (s, 3H), 3,40-3,45 (t, 2H), 4,11-4,16 (m, 2H), 7,47-7,57 (m, 4H), 7,66-7,85 (m, 5H); MS: *m/z* 430,0 (MH^+).

Compuesto 89

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-{[1-(carbo-*ter*-butoxi)pirrolidin-2-il]-metil}-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,29 (s, 9H), 1,94-2,01 (m, 3H), 2,35

(bs, 1H), 3,35-3,36 (m, 2H), 3,61-3,82 (m, 3H), 7,39-7,54 (m, 4H), 7,59-7,71 (m, 2H), 7,75-7,81 (m, 3H); MS: *m/z* 407,1 (MH^+-BOC).

Compuesto 90

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-{[1-(carbo-*ter*-butoxi)piperidin-4-il]-metil}-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,58-1,65 (m, 5H), 1,73 (s, 9H), 3,52-3,54 (bd, 2H), 4,06-4,10 (bd, 2H), 7,44-7,53 (m, 4H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,70-7,77 (m, 1H), 7,78-7,81 (m, 3H); MS: *m/z* 543,2 (MNa^+).

Compuesto 91

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 3,37-3,44 (m, 4H), 3,61-3,66 (m, 2H), 3,85-3,89 (m, 2H), 7,43-7,53 (m, 4H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,70-7,83 (m, 4H); MS: *m/z* 436,4 (MH^+).

Compuesto 92

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-morfolin-4-il-etil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,39-2,42(m, 4H), 2,53-2,57 (m, 2H), 3,57-3,60 (m, 4H), 3,79-3,83 (m, 2H), 7,43-7,53 (m, 3H), 7,71-7,84(m, 3H), 7,85-7,86 (m, 2H); MS: *m/z* 437,1 (MH^+).

Compuesto 93

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-[2(*R*)-metil-2-carbometoxi-etil]-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,27(s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,61-2,68 (m, 1H), 3,42-4,17 (m, 5H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,42-7,62 (m, 2H), 7,64-7,78 (m, 5H); MS: *m/z* 404,1 (MH^+).

Compuesto 94

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-[2(*S*)-metil-2-carbometoxi-etil]-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,26 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,61-2,68 (m, 1H), 3,49 (s,3H), 3,58 (s, 2H), 7,33-7,42 (m, 2H), 7,42-7,61 (m, 2H), 7,62-7,78 (m, 5H); MS: *m/z* 404,1 (MH^+).

Compuesto 95

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-morfolin-4-il-etil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,36 (s, 3H), 2,41-2,51 (m, 6H), 3,57-3,74 (m, 6H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,48-7,61 (m, 2H), 7,62-7,66 (m, 3H), 7,69-7,81(m, 2H); MS: *m/z* 417,3 (MH^+).

Compuesto 96

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-piperidin-1-il-etil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,26-1,53 (m, 2H), 2,35 (m, 7H), 2,44-2,49 (t, 2H), 3,52-3,66 (m, 2H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,59-7,71 (m, 3H), 7,71-7,82 (m, 2H); MS: *m/z* 415,2 (MH^+).

Compuesto 97

***N*-(ciclopropilmetil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0,18-0,20 (m, 2H), 0,43-0,46 (m, 2H), 0,92-1,00 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 7,35-7,39 (m, 2H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,59-7,71 (m, 3H), 7,72-7,81(m, 2H); MS: *m/z* 358,2 (MH^+).

Compuesto 98

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-metilsulfanil-etil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,09 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,62-2,67 (m, 2H), 3,74 (bs, 2H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,60-7,72 (m, 3H), 7,78-7,82 (m, 2H); MS: *m/z* 378,1 (MH^+).

Compuesto 99

***N*-(2-metoxi-etil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,32 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,72 (bs, 2H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,46-7,54 (m, 2H), 7,59-7,73 (m, 3H), 7,79-7,83 (m, 2H); MS: *m/z* 362,1 (MH^+).

Compuesto 100

***N*-(2-*ter*-butoxi-etil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,10 (s, 9H), 2,30 (s, 3H), 3,46-3,50 (t, 2H), 3,71 (bs, 2H), 7,35-7,39 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,59-7,70 (m, 3H), 7,80-7,83 (m, 2H); MS: *m/z* 404,2 (MH^+),

Compuesto 101

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(carbometoxi-metil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,10 (s, 9H), 2,33 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,60-7,70 (m, 3H), 7,79-7,84 (m, 2H); MS: *m/z* 376,2 (MH^+).

Compuesto 102

***N*-(2,2-difluoro-etil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,30 (s, 3H), 3,88 (bs, 2H), 5,83-6,12 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,65-7,72 (m, 3H), 7,78-7,81 (m, 2H); MS: *m/z* 368,1 (MH^+).

Compuesto 103

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-{[1-(carbo-*ter*-butoxi)pirrolidin-2-il]-metil}-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,17-1,36 (m, 11H), 1,82-1,97 (m, 2H), 2,32-2,52 (m, 2H), 3,21-3,46 (m, 2H), 3,59-3,74 (m, 1H), 7,31-7,41 (m, 2H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,58-7,79 (m, 5H); MS: *m/z* 487,2 (MH^+).

Compuesto 104

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(fenetil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,31 (s, 3H), 2,82-2,89 (t, 2H), 3,66-3,93 (bs, 2H), 7,10-7,17 (m, 2H), 7,22-7,30 (m, 3H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,57-7,65 (m, 1H), 7,69-7,78 (m, 4H); MS: *m/z* 408,1 (MH^+).

Compuesto 105

***N*-(2-metoxi-etil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-etansulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,43-1,47 (t, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,23-3,31 (q, 2H), 3,84-3,88 (t, 2H), 7,38-7,41 (m, 2H), 7,69-7,75 (m, 2H); MS: *m/z* 314,1 (MH^+).

Compuesto 106

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-etansulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,43-1,48 (t, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,45-2,52 (m, 2H), 3,18-3,25 (q, 2H), 3,91-3,97 (m, 2H), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,70-7,78 (m, 2H); MS: *m/z* 352,2 (MH^+).

Compuesto 107

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(pent-3-inil)-etansulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,43-1,48 (t, 3H), 1,73-1,74 (t, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,19-3,27 (q, 2H), 3,78-3,83 (t, 2H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,69-7,75 (m, 2H); MS: *m/z* 322,2 (MH^+).

Compuesto 108

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-metilsulfanil-etil)-etansulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,43-1,48 (t, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,66-2,71 (t, 2H), 3,20-3,27 (m, 2H), 3,85-3,90 (t, 2H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,70-7,76 (m, 2H); MS: *m/z* 330,1 (MH^+).

Compuesto 109

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5-oxo-(*S*)-pirrolidin-2-ilmetil)-etansulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,42-1,47 (t, 3H), 2,31-2,37 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 3,17-3,24 (q, 2H), 3,76-3,85 (m, 3H), 5,73 (bs, 1H), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,70-7,76 (m, 2H); MS: *m/z* 353,1 (MH^+).

Compuesto 110

***N*-(2-*ter*-butoxi-etil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-etansulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,18 (s, 9H), 1,43-1,54 (q, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,28-3,35 (q, 2H), 3,48-3,52 (t, 2H), 3,80-3,84 (t, 2H), 5,73 (bs, 1H), 7,37-7,40 (m, 2H), 7,68-7,75 (m, 2H); MS: *m/z* 356,3 (MH^+).

Compuesto 111

***N*-(2,2-difluoro-etil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-etansulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,44-1,49 (t, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,22-3,35 (q, 2H), 3,95-4,06 (t, 2H), 5,78-6,18 (tt, 1H), 7,40-7,43 (m, 2H), 7,71-7,76 (m, 2H); MS: *m/z* 320,1 (MH^+).

Compuesto 112

***N*-(ciclopropilmetil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-etansulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0,00-0,35 (m, 2H), 0,24-0,30 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 1H), 1,19-1,24 (t, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,95-3,02 (q, 2H), 3,32-3,34 (td 2H), 7,15-7,19 (m, 2H), 7,48-7,54 (m, 2H); MS: *m/z* 310,2 (MH^+).

Compuesto 113

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-morfolin-4-il-etil)-etansulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,43-1,47 (t, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,46-2,54 (m, 4H), 3,24-3,33 (q, 2H), 3,65-3,69 (m, 4H), 3,78-3,84 (m, 2H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,69-7,76 (m, 2H); MS: *m/z* 369,1 (MH^+).

Compuesto 114

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-{[1-(carbo-*ter*-butoxi)pirrolidin-2-il]-metil}-etansulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,20-1,47 (m, 12H), 2,06-2,25 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 3,11-3,41 (m, 4H), 3,60-3,95 (m, 3H), 7,31-7,47 (m, 2H), 7,64-7,78 (m, 2H); MS: *m/z* 439,2 (MH^+).

Compuesto 115

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(fenetil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,83 (t, 2H), 3,89 (t, 2H), 7,19-7,25 (m, 4H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,58 (t, 2H), 7,66-7,74 (m, 3H), 7,77-7,81 (m, 1H), 7,85-7,90 (m, 1H); MS: *m/z* 394,2 (MH^+).

Compuesto 116

***N*-(Alil)-*N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencensulfonamida**. ^{1}H NMR-(DMSO-d_6): δ 4,32 (d, 2H), 5,15 (dd, 1H), 5,26 (dd, 1H), 5,75-5,86 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,62 (t, 2H), 7,71-7,79 (m, 4H), 7,82-7,87 (m, 1H); MS: *m/z* 330,1 (MH^+).

Compuesto 117

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0,85 (t, 3H), 1,34 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,61 (t, 2H), 7,70-7,75 (m, 3H), 7,76-7,80 (m, 1H), 7,83-7,88 (m, 1H); MS: *m/z* 346,1 (MH^+).

Compuesto 118

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclohexilmetil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0,90-1,02 (m, 2H), 1,03-1,17 (m, 3H), 1,38-1,49 (m, 1H), 1,54-1,60 (m, 1H), 1,61-1,68 (m, 2H), 1,69-1,77 (m, 2H), 3,47 (d, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,32-

7,39 (m, 2H), 7,60 (t, 2H), 7,68-7,74 (m, 3H), 7,75-7,80 (m, 1H), 7,83-7,87 (m, 1H); MS: *m/z* 386,2 (MH^+).

Compuesto 119

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclohexil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0,79-0,93 (m, 1H), 1,17-1,41 (m, 4H), 1,49 (br d, 1H), 1,64-1,77 (m, 4H), 4,06-4,16 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,64 (t, 2H), 7,69-7,76 (m, 1H), 7,81-7,91 (m, 4H); MS: *m/z* 372,1 (MH^+).

Compuesto 120

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-metilsulfanil-etil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,08 (s, 3H), 2,65 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,62 (t, 2H), 7,71-7,81 (m, 4H), 7,84-7,89 (m, 1H); MS: *m/z* 364,2 (MH^+).

Compuesto 121

***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-etansulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0,88 (t, 3H), 1,24 (t, 3H), 1,36 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 3,34 (q, 2H), 3,79 (t, 2H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,97-8,02 (m, 1H), 8,06-8,11 (m, 1H); MS: *m/z* 340,1 (MH^+).

Compuesto 122

***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropilmetil)-etansulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0,25-0,31 (m, 2H), 0,50-0,56 (m, 2H), 1,05-1,17 (m, 1H), 1,25 (t, 3H), 2,67 (s, 3H), 3,34 (q, 2H), 3,71 (d, 2H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,97-8,03 (m, 1H), 8,09-8,15 (m, 1H); MS: *m/z* 338,1 (MH^+).

Compuesto 123

***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-*ter*-butoxi-etil)-etansulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,09 (s, 9H), 1,27 (t, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,40 (q, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,93 (t, 2H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,97-8,03 (m, 1H), 8,13-8,18 (m, 1H); MS: *m/z* 384,1 (MH^+).

Compuesto 124

***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-morfolin-4-il-etil)-etanosulfonamida**. MS: *m/z* 397,2 (MH^+).

Compuesto 340

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-piridin-3-il-sulfonamida**. MS: *m/z* 347,2 (MH^+).

Compuesto 362

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*C*-metanosulfonil-metanosulfonamida**. MS: *m/z* 482,1 (MH^+).

Compuesto 363

***N*-(butil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-metanosulfonamida**. MS: *m/z* 298,0 (MH^+).

Compuesto 364

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-metanosulfonamida**. MS: *m/z* 338,0 (MH^+).

Compuesto 365

***N*-(ciclopropilmetil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-metanosulfonamida**. MS: *m/z* 296,0 (MH^+).

Compuesto 366

***N*-(2-*ter*-butoxi-etil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-metanosulfonamida**. MS: *m/z* 364,0 (MNa^+).

Compuesto 382

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-metanosulfonamida**. MS: *m/z* 284,0 (MH^+).

Compuesto 422

***N*-(butil)-*N*-(3-metoxi-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carbometoxibencenosulfonamida**. El compuesto 422 se preparó como un sólido a partir del Ejemplo 1, pasos A y B, para lo cual el ácido benzo[*b*]tiofen-2-carboxílico se sustituyó con ácido 3-metoxi-benzo[*b*]tiofen-2-carboxílico y a partir del Ejemplo 32, pasos E y F. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0,88 (t, 3H), 1,29-1,41 (m, 2H), 1,51-1,61 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,75-7,78 (m, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,17 (d, 2H); MS: *m/z* 434,1 (MH^+).

Compuesto 461

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-3-dimetilsulfamoil-bencenosulfonamida**. MS: *m/z* 493,0 (MH^+).

Compuesto 476

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-(bromo)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-bencenosulfonamida**. MS: *m/z* 464, 466(MH^+).

Compuesto 498

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-nitro-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-bencenosulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,43-2,62 (m, 2H), 3,87-3,96 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,35-7,46 (m, 2H), 7,67-7,80 (m, 2H), 7,91 (d, 2H), 8,34 (d, 2H).

Compuesto 564

***N*-(2-ciclopropil-etil)-*N*-(3-isopropil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida**. MS: *m/z* 458,1 (MH^+).

Compuesto 565

***N*-(3-isopropil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida**. MS: *m/z* 514,0 (MH^+).

Compuesto 628

***N*-(2-ciclopropil-etil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carbometoxi-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ -0,04-0,02 (m, 2H), 0,31-0,51 (m, 2H), 0,55-0,77 (m, 1H), 1,33-1,52 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 3,37-3,82 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 7,30-7,46 (m, 2H), 7,53-7,76 (m, 3H), 7,93 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,48 (s, 1H); MS: *m/z* 430,0 (MH^+).

Compuesto 629

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-4-carbometoxi-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,36 (s, 3H), 2,35-2,55 (m, 2H), 3,67-3,92 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,35-7,48 (m, 2H), 7,57-7,76 (m, 3H), 7,90-7,95 (m, 1H), 8,31-8,35 (m, 1H), 8,45-8,47 (m, 1H); MS: *m/z* 458,0 (MH^+).

Compuesto 630

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida**. MS: *m/z* 472,0 (MH^+).

Compuesto _631_

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-carbometoxi-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,40-1,57 (m, 2H), 1,58-1,76 (m, 2H),

2,13-2,34 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,49-2,52 (m, 2H), 3,42-3,82 (m, 2H), 7,68-7,89 (m, 5H), 8,21-8,34 (m, 2H), 8,44-8,45 (m, 1H); MS: *m/z* 486,0 (MH^+).

Compuesto 817

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-fluoro-propil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,02 (m, 2H), 3,78 (t, 2H), 4,55 (dt, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,69 (m, 4H); MS: *m/z* 350,0 (MH^+).

Compuesto 818

***N*-(2-fluoro-etil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,25 (s, 3H), 3,81 (br s, 2H), 4,38 (t, 1H), 4,48 (t, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,61 (m, 3H), 7,75 (m, 2H); MS: *m/z* 350,0 (MH^+).

Compuesto 819

***N*-(3-fluoro-propil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0,88 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,81-1,98 (m, 2H), 4,45 (dt, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,62 (m, 3H), 7,70 (m, 2H); MS: *m/z* 364,0 (MH^+), 386 (MNa^+).

Compuesto 823

***N*-(3-fluoro-propil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carbometoxi-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,85 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 3,78 (br s, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,52 (dt, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,84 (d, 2H), 8,17 (d, 2H); MS: *m/z* 422,0 (MH^+), 444 (MNa^+).

Compuesto 831

***N*-(3-fluoro-propil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3,4-difluoro-bencenosulfonamida**. MS: *m/z* 400,0 (MH^+), 422 (MNa^+).

Compuesto 840

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2,3,5-trifluoro-pyridin-4-ilmetil)-etansulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,45 (t, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,32 (q, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,81 (s, 1H); MS: *m/z* 401,0 (MH^+), 423 (MNa^+).

Compuesto 841

***N*-(2-fluoro-etil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3,4-difluoro-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,38 (s, 3H), 3,98 (br s, 2H), 4,53 (dt, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,72 (m, 3H); MS: *m/z* 386,0 (MH^+), 408 (MNa^+).

Compuesto 842

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-fluoro-propil)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida**. MS: *m/z* 408,0 (MH^+).

Compuesto 843

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-fluoro-etil)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida**. MS: *m/z* 394,0 (MH^+), 416 (MNa^+).

Compuesto 844

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-fluoro-etil)-bencenosulfonamida**. MS: *m/z* 336,0 (MH^+).

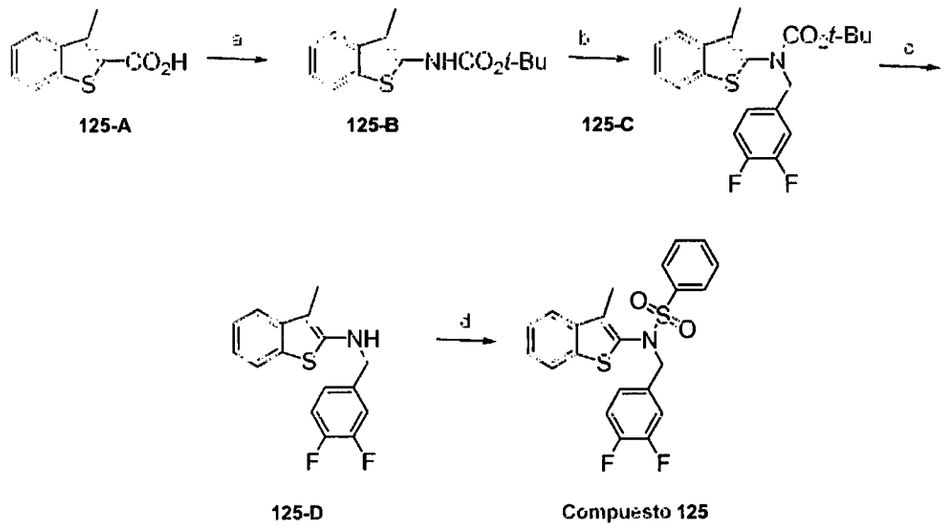
Compuesto 847

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-fluoro-piridin-4-ilmetil)-etano-sulfonamida**. MS: *m/z* 351,0 (MH^+).

Compuesto 848

***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-fluoro-piridin-4-ilmetil)-etanosulfonamida**. MS: *m/z* 393,0 (MH^+), 415 (MNa^+).

Ejemplo 4



a) DPPA, DIEA, *t*-BuOH; b) NaH, 3,4-difluorobencil bromuro, DMF; c) TFA, DCM; d) cloruro de bencensulfonilo, DMAP, piridina.

***ter-butil* éster del ácido (3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-carbámico (125-B)**. Una solución del compuesto **125-A** (3,15 g, 16,4 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (3,15 ml, 18,0 mmol) y difenil fosforil azida (4,23 ml, 19,7 mmol) en *t*-butanol (40 ml) se calentó a reflujo durante 8 h. El solvente se evaporó *al vacío* y el residuo se dividió en diclorometano e hidróxido de sodio acuoso 1N. La capa orgánica se aplicó a una columna de gel de sílice y el producto se aisló por cromatografía en columna rápida al eludir con un gradiente de etil acetato-heptano, para dar el compuesto **125-B** como un sólido incoloro (2,3 g, 53 %). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,48 (s, 9H), 2,26 (s, 3H), 6,74 (br s, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,71 (d, 1H); MS: *m/z* 264,1 (MH^+).

Éster terc-butílico del ácido (3,4-difluorobencil)-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-carbámico (125-C). Se agregó hidruro sódico (60 %, 0,37 g, 9,19 mmol) a una solución del compuesto **125-B** (2,2 g, 8,35 mmol) en DMF (30 ml), a 0 °C y la mezcla resultante se agitó por 15 minutos. Se agregó 3,4-difluorobencilbromuro (1,18 ml, 9,2 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, el extracto orgánico se lavó con agua (3X), salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó *al vacío*. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida, al eludir con un gradiente de etil acetato-heptano, para el compuesto **125-C** como un aceite (2,73 g, 84 %). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,40 (s, 9H), 1,97 (s, 3H), 4,72 (s, 2H), 6,93-7,19 (m, 3H), 7,28-7,39 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,70 (d, 1H).

(3,4-difluorobencil)-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-amina (125-D). Una solución del compuesto 125-C (2,7 g, 6,9 mmol) en diclorometano (40 ml) y ácido trifluoacético (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El solvente se evaporó *al vacío* y el residuo se dividió en diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó *al vacío* para dar el compuesto **125-D** como un sólido incoloro (1,86 g, 93 %), ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,16 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 7,09-7,32 (m, 5H), 7,40 (d, 1H), 7,60 (d, 1H); MS: *m/z* 290,1 (MH^+).

Compuesto 125

***N*-(3,4-difluorobencil)-*N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-bencenosulfonamida**. Se agregó cloruro de bencenosulfonilo (0,121 ml, 0,94 mmol) a una solución del

compuesto **125-D** (237 mg, 0,473 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica) en piridina (4 ml), a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min, se dejó calentar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente hasta el otro día. El solvente se evaporó *al vacío*, el residuo se dividió en 2N HCl y diclorometano, se separaron las capas y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se evaporó *al vacío*. El residuo se purificó por HPLC (C_{18}) al eludir con gradiente de acetonitrilo (0,1 % TFA)-agua (0,1 % TFA) (40-90 %) para dar el compuesto **125** como un sólido (0,11 g, 54 %). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,04 (s, 3H), 4,64 (br s, 2H), 6,93-7,04 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,52-7,70 (m, 5H), 7,81-7,84 (m, 2H); MS: *m/z* 430,1 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 4 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 126

***N*-(3,4-difluoro-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-fenil-metansulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,07 (s, 3H), 4,38 (d de d, 2H), 4,64 (d of d, 2H), 7,15-7,44 (m, 12H), 7,65 (d, 1H); MS: *m/z* 444,0 (MH^+).

Compuesto 127

***N*-(3,4-difluoro-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-fluoro-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2,05 (s, 3H), 4,63 (br s, 2H), 6,94-7,07 (m, 2H), 7,10-7,18 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 3H), 7,50-7,69 (m, 5H); MS: *m/z* 448,0 (MH^+).

Compuesto 128

***N*-(3,4-difluoro-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-2-fluoro-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,50 (s, 3H), 4,88 (br s, 2H), 7,10-7,95 (m, 11H); MS: *m/z* 448,0 (MH^+).

Compuesto 129

***N*-(3,4-difluoro-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-tien-2-ilsulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,02 (s, 3H), 4,76 (br s, 2H), 7,14-7,16 (m, 1H), 7,29-7,43 (m, 5H), 7,70 (d of d, 1H), 7,83-7,86 (m, 2H), 8,16 (d of d, 1H); MS: *m/z* 436,0 (MH^+).

Compuesto 130

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,71 (s, 3H), 4,98 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,23-7,45 (m, 5H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,78-7,81 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,95 (s, 1H); MS: *m/z* 420,1 (MH^+).

Compuesto 131

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-3-fluorobencenosulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,93 (s, 2H), 7,17-7,24 (m, 2H), 7,30-7,86 (m, 10H); MS: *m/z* 434,1 (MH^+).

Compuesto 132

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-4-trifluorometilbencenosulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,93 (s, 2H), 7,17-7,25 (m, 2H), 7,30-7,44 (m, 4H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,82-7,89 (m, 1H), 8,05-8,07 (m, 4H); MS: *m/z* 484,2 (MH^+).

Compuesto 133

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-*C*-metanosulfonil-metanosulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,26 (m, 3H), 4,97 (s, 2H), 5,62 (s, 2H), 7,17-7,23 (m, 1H), 7,33-7,47 (m, 5H), 7,76-7,82 (m, 1H), 7,85-7,90 (m, 1H); MS: *m/z* 432,0 (MH^+).

Compuesto 134

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-4-metoxi-bencenosulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,77 (s, 3H), 4,99 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,29-7,38 (m, 5H), 7,45-7,53 (m, 1H), 7,55-7,60 (t, 1H), 7,70-7,76 (m, 3H), 7,82-7,87 (m, 1H); MS: *m/z* 496,0 (MH^+).

Compuesto 135

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-carbometoxi-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,91 (s, 3H), 5,01 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,45-7,51 (t, 1H), 7,69-7,73 (m, 3H), 7,82-7,85 (m, 1H), 7,97-7,99 (d, 2H), 8,17-8,20 (d, 2H); MS: *m/z* 524,1 (MH^+).

Compuesto 136

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-3-carbometoxi-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,87 (s, 3H), 5,02 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,45-7,50 (t, 1H), 7,71-7,73 (m, 3H), 7,81-7,85 (m, 2H), 8,08-8,11 (m, 1H), 8,25-8,26 (m, 1H), 8,30-8,33 (s, 1H); MS: *m/z* 524,1 (MH^+).

Compuesto 137

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-3-carbometoxi-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,96 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,88 (s, 2H), 7,38-7,47 (m, 3H), 7,62-7,68 (m, 2H), 7,69-7,72 (m, 1H),

7,84-7,88 (m, 2H), 8,15-8,18 (m, 1H), 8,27-8,28 (m, 1H), 8,33-8,35 (m, 1H); MS: *m/z* 538,0 (MH^+).

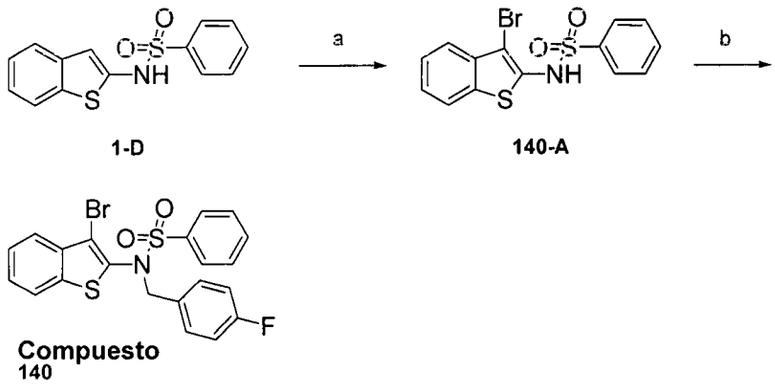
Compuesto 138

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-carbometoxi-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,94 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,89 (s, 2H), 7,36-7,48 (m, 3H), 7,63-7,71 (m, 3H), 7,81-7,86 (m, 1H), 8,02-8,04 (m, 2H), 8,19-8,22 (m, 1H); MS: *m/z* 538,0 (MH^+).

Compuesto 139

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-2-carbometoxibencenosulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,77 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,66-7,85 (m, 8H); MS: *m/z* 524,1 (MH^+).

Ejemplo 5



Compuesto 140

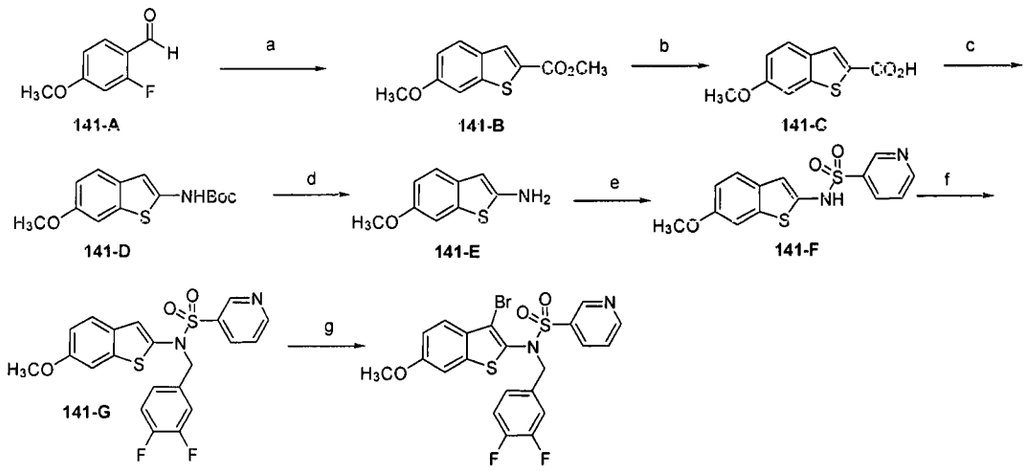
a) Br_2, DCM; b) LHMDS, bromuro de 4-fluorobencilo, THF.

***N*-(3-bromobenzo[*b*]tiofen-2-il)-bencenosulfonamida (140-A)**. Se agregó bromo (36 µL, 0,69 mmol) a una solución del compuesto **1-D** (0,20 g, 0,69 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. La solución resultante se lavó con agua y luego con $NaHSO_3$ acuoso y se secó sobre sulfato de magnesio para dar el compuesto **140-A** como un sólido azul (0,295 g). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 6,98 (s, 1H, intercambia con D_2O), 7,25-7,44 (m, 4H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,64 (d de d, 1H), 7,78-7,83 (m, 2H); MS: *m/z* 368 (MH^+).

Compuesto 140

***N*-(3-bromobenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluorobencil)-bencenosulfonamida**. Se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en hexanos, 0,67 ml, 0,67 mmol) por goteo a una solución del compuesto **140-A** (0,225 g, 0,61 mmol) en THF (3 ml) a -78 °C. La solución se agitó a -78 °C durante 15 minutos, a lo que se agregó una solución de bromuro de 4-fluorobencilo (83 µL, 0,67 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. La solución se lavó con cloruro de amonio acuoso y el solvente se evaporó *al vacío*. El residuo crudo se purificó por HPLC de fase reversa HPLC (C_{18}), al eludir con un gradiente de acetonitrilo-agua (0,1 %) (10-90 %) para dar el compuesto **140** como un sólido incoloro (0,130 g, 45 %). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 4,81 (s, 2H), 6,87-6,97 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,63-7,71 (m, 2H), 7,86-7,89 (m, 2H); MS: *m/z* 476,1 (MH^+).

Ejemplo 6



Compuesto 141

a) $HSCH_2CO_2Me$, TEA, DMF; b) NaOH, H_2O, MeOH; c) DPPA, DIEA, *t*-BuOH; d) HCl, EtOAc; e) cloruro de 3-piridinsulfonilo, piridina; f) KO-*t*-Bu, bromuro de 3,4-difluorobencilo, THF; g) NBS, DCE, AcOH.

Éster metílico del ácido 6-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-carboxílico (141-B). A una solución del compuesto **141-A** (21,4 g; 139 mmol) en DMF anhidra (165 ml) se agregó trietilamina (25,2 ml; 181 mmol) seguida de tioglicolato de metilo (5,3 ml; 278 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 72 h. La reacción se enfrió, se dividió en EtOAc y H_2O, se separaron las capas, se extrajo la capa acuosa con EtOAc, se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con 3N NaOH, H_2O, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se trituró con CH_2Cl_2-heptanos, se filtró y el sólido se lavó con heptanos y se secó de un día para el otro para dar el compuesto **141-B**. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) y se eluyó con un gradiente de heptano-EtOAc para dar un segundo lote del compuesto **141-B**. El rendimiento combinado de los dos lotes proporcionó un sólido

blanco (6,55 g, 21 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,85 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,07-7,10 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,89-7,91 (d, 1H), 8,11 (s, 1H); MS: *m/z* 223,0 (MH^+).

Ácido 6-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-carboxílico (141-C). A una solución del compuesto **141-B** (6,55 g; 29,4 mmol) en metanol (100 ml) se agregó 1N NaOH (44,2 ml; 44,2 mmol) y la reacción se calentó a 65 °C durante 18 h. La reacción se enfrió, se evaporó el solvente bajo presión reducida, el residuo se disolvió en H_2O, se enfrió hasta alcanzar 0 °C, se acidificó con 2N HCl y se filtró el sólido, se lavó con H_2O y se secó *al vacío* para dar el compuesto **141-C** como un sólido blanco (6,01 g, 98 %), ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,84 (s, 3H), 7,05-7,08 (m, 1H), 7,60-7,61 (d, 1H), 7,87-7,89 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 13,24 (s, 1H); MS: *m/z* 208,9 (MH^+).

Éster terc-butílico del ácido 6-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-carbámico (141-D). A una solución del compuesto **141-C** (6,01 g; 28,8 mmol) en *terc*-butanol (80 ml) se agregó DPPA (9,30 ml; 43,2 mmol) seguido por DIEA (5,51 ml; 31,6 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La reacción se enfrió, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de heptano-EtOAc para dar el compuesto **141-D** como un sólido beige (5,47 g, 68 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,49 (s, 9H), 3,77 (s, 3H), 6,68 (s, 1H), 6,89-6,90 (m, 1H), 7,37-7,38 (m, 1H), 7,47-7,52 (m, 1H), 10,52 (s, 1H); MS: *m/z* 280,0 (MH^+).

6-(metoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-amina (141-E). En una solución del compuesto **141-D** (4,94 g; 17,7 mmol) en EtOAc (20 ml), enfriada a 0 °C, se burbujeó $HCl_{(g)}$ hasta que la solución se saturó y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo resultante

se trituró con éter, se filtró, se lavó con éter y se secó *al vacío* para dar el compuesto **141-E** como un sólido beige (3,29 g, 86 %). MS: *m/z* 180,0 (MH^+).

***N*-(6-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-piridin-3-il-sulfonamida (141-F)**. A una solución del compuesto **141-E** (1,0 g; 4,63 mmol) en piridina (15 ml), enfriada a 0 °C, se agregó cloruro de 3-piridilsulfonilo (1,49 g; 6,95 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con 2N HCl, agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por trituración del sólido con CH_2Cl_2. El sólido se filtró, se lavó con CH_2Cl_2 y se secó *al vacío* para dar el compuesto **141-F** como un sólido beige (1,01 g, 68 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,76 (s, 3H), 6,86 (s, 1H), 6,91-6,93 (m, 1H), 7,39-7,40 (d, 1H), 7,57-7,59 (d, 1H), 7,62-7,65 (m, 1H), 8,13-8,16 (m, 1H), 8,81-8,82 (m, 1H), 8,90-8,91 (d, 1H), 11,15 (s, 1H); MS: *m/z* 321,0 (MH^+).

***N*-(3,4-difluorobencil)-*N*-(6-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-piridin-3-il-sulfonamida (141-G)**. A una solución del compuesto **141-F** (0,488 g; 1,52 mmol) en THF (15 ml) se agregó *ter-butóxido* de potasio 1M (2,28 ml; 2,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó por goteo bromuro de 3,4-difluorobencilo (0,409 g; 1,97 mmol) disuelto en THF (1,0 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con 2N HCl, agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con gradiente de heptano-EtOAc para dar un semisólido aceitoso, que luego volvió a purificarse por HPLC semipreparada de

fase reversa (Gemini, columna C-18; 100 x 30 mm I.D.; 5 µ) al eludir con un gradiente de MeCN-H_2O del 55 % al 75 % para dar el compuesto **141-G** como un sólido blanco (0,447 g, 66 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,76 (s, 3H), 4,89 (s, 2H), 6,93-6,96 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,19-7,20 (m, 1H), 7,34-7,43 (m, 3H), 7,60-7,62 (d, 1H), 7,70-7,73 (m, 1H), 8,21-8,24 (m, 1H), 8,93-8,96 (m, 2H); MS: *m/z* 447,0 (MH^+).

Compuesto 141

***N*-(3-bromo-6-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-piridin-3-il-sulfonamida**. A una solución del compuesto **141-G** (0,044 g; 0,097 mmol) en DCE (0,5 ml) y ácido acético (0,5 ml) se agregó *N*-bromosuccinimida (0,021 g; 0,117 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ al 10 %, agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó el solvente bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por HPLC semipreparada de fase reversa (Gemini, columna C_{18}; 100 x 30 mm I.D.; 5 µ) al eludir con un gradiente de MeCN-H_2O del 65 % al 85 % para dar el compuesto **141** como un sólido beige (0,014 g, 28 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,80 (s, 3H), 4,86 (s, 2H), 7,08-7,16 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,54-7,57 (m, 2H), 7,72-7,75 (m, 1H), 8,29-8,32 (m, 1H), 8,91-8,97 (d, 1H), 9,00-9,05 (m, 1H); MS: *m/z* 525 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 6 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 142

***N*-(3,4-difluorobencil)-*N*-(7-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-bencenosulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,88 (s, 3H), 4,88 (s, 2H), 6,87-6,91 (m, 1H), 7,14-7,41 (m, 6H), 7,63-7,79 (m, 2H), 7,80-7,91 (m, 3H); MS: *m/z* 446,1 (MH^+).

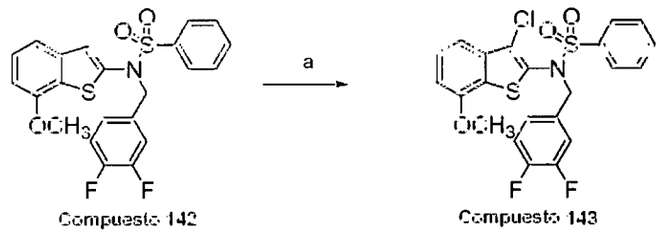
Compuesto 375

***N*-(6-fluoro-3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-3-carbometoxibencenosulfonamida**. MS: m/z 555,9 (MH^+).

Compuesto 412

***N*-(6-fluoro-3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluorobutil)-4-carbometoxibencenosulfonamida**. MS: *m/z* 489,9 (MH^+).

Ejemplo 7



a) NCS, DCE, AcOH.

Compuesto 143

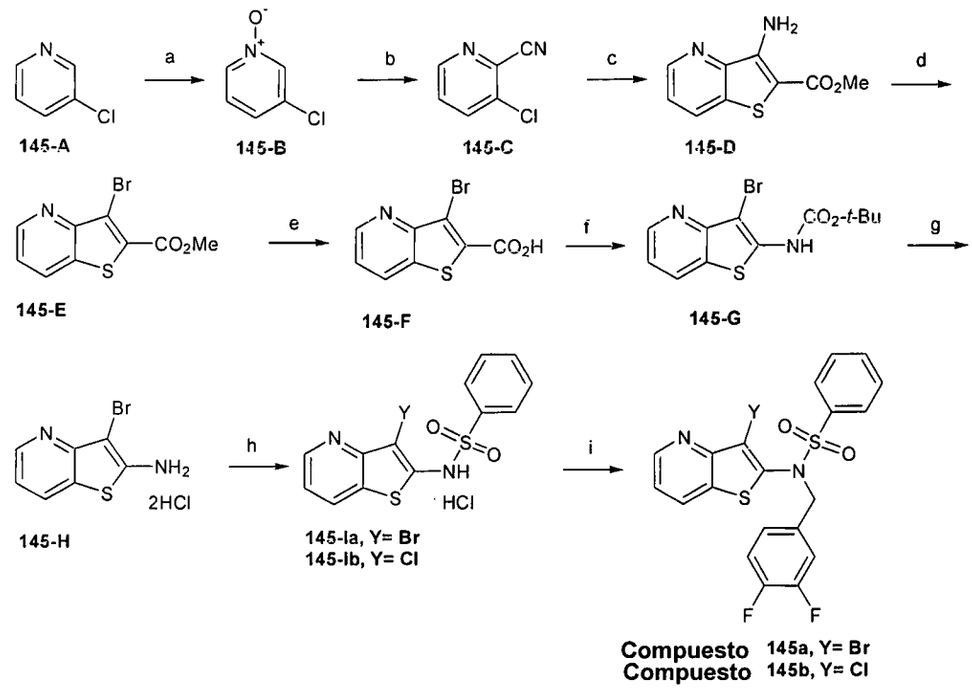
***N*-(3-cloro-7-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-bencenosulfonamida**. A una solución del compuesto **142** (0,061 g; 0,137 mmol) en DCE (0,5 ml) y ácido acético (0,5 ml) se agregó *N*-clorosuccinimida (0,027 g; 0,206 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ al 10 %, agua, salmuera, se secó sobre

Na_2SO_4, se filtró y se evaporó el solvente bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por HPLC semipreparada de fase reversa (Gemini, columna C_{18}; 100 x 30 mm I.D.; 5 µ) al eludir con un gradiente MeCN-H_2O del 60 % al 80 % para dar el compuesto **143** como un sólido beige (0,011 g, 17 %). ^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 3,94 (s, 3H), 4,80 (s, 2H), 6,96-7,23 (m, 5H), 7,27-7,41 (m, 1H), 7,60-7,65 (m, 2H), 7,72-7,76 (m, 1H), 7,87-7,90 (m, 2H); MS: *m/z* 480,0 (MH^+).

Compuesto 144

***N*-(3,6-dicloro-7-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-bencenosulfonamida**. ^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 3,94 (s, 3H), 4,83 (s, 2H), 6,90-6,92 (m, 1H), 7,03-7,18 (m, 2H), 7,21-7,23 (m, 1H), 7,34-7,36 (m, 1H), 7,61-7,65 (m, 2H), 7,73-7,77 (m, 1H), 7,82-7,90 (m, 2H); MS: *m/z* 513,9 (MH^+).

Ejemplo 8



a) H_2O_2 (30 %), ácido acético; b) TMSCN, acetonitrilo, TEA; c) tioglicolato de metilo, K_2CO_3, acetonitrilo; d) CuBr, $NaNO_2$, HBr, H_2O; e) LiOH, H_2O, THF; f) DPPA, DIEA, *t*-BuOH; g) HCl, dioxano; h) $PhSO_2Cl$, piridina; i) 1,0M NaHMDS, THF, bromuro de 3,4-difluorobencilo, DMF.

1-óxido de 3-cloropiridina (145-B). A una solución de 3-cloropiridina (22,71 g, 200 mmol) en ácido acético (80 ml) se agregó solución de peróxido de hidrógeno (30 % acuoso, 40 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 15 h. Se agregó otra solución de peróxido de hidrógeno (30 % acuoso, 5 ml) a la mezcla de reacción y se continuó calentando durante otras 5 h. Luego enfriarse, la mezcla de reacción se amortiguó en una solución de $NaHSO_3$ en agua (400 ml), al utilizar papel de almidón yodado para confirmar la destrucción del exceso de peróxido de hidrógeno. La mezcla se evaporó *al vacío* y se dividió en agua (100 ml) y diclorometano (250 ml). Las capas orgánicas se lavaron con una solución saturada de $NaHCO_3$ (2X100 ml) y salmuera (100 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano (8X100 ml), los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron *al vacío*. El residuo orgánico se dividió en diclorometano/agua, se trató con $NaHCO_3$ sólido y se filtró. Los lavados acuosos de la primera extracción se trataron con $NaHCO_3$, se extrajeron con diclorometano (3X100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron *al vacío* para dar el compuesto **145-B** como un sólido naranja (22,37 g, 86 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 7,40-7,53 (m, 2H), 8,22 (d, 1H), 8,52 (s, 1H); MS: *m/z* 130,1 (MH^+).

3-cloropiridin-2-carbonitrilo (145-C). A una solución del compuesto **145-B** (22,37 g, 172,7 mmol) en acetonitrilo (175 ml) se agregó trietilamina (48 ml, 346 mmol) y TMS-CN (56 ml, 420 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 20 h y luego se evaporó *al vacío*. El residuo se dividió en EtOAc (250 ml) y Na_2CO_3 acuoso al 10 % (50 ml) y se filtró sobre celite. La porción orgánica del filtrado se lavó con Na_2CO_3 acuoso al 10 % (2X50 ml), salmuera (50 ml) y las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron *al vacío* para dar un residuo oscuro cristalino, el cual se disolvió en dietil éter tibio (200 ml), se filtró y se evaporó *al vacío* para dar el compuesto **145-C** como un polvo naranja tostado (23,41 g, 98 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 7,78-7,84 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,73 (d, 1H); MS: *m/z* 139,1 (MH^+).

Éster metílico del ácido 3-aminotieno[3,2-*b*]piridina-2-carboxílico (145-D). A una solución del compuesto **145-C** (23,41 g, 169,0 mmol) en acetonitrilo (170 ml) se agregó tioglicolato de metilo (16,2 ml, 178 mmol) y K_2CO_3 (46,72 g, 338 mmol). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 3 h, luego es filtró en caliente y el residuo del filtro se enjuagó con acetonitrilo. El residuo del filtro se suspendió en acetonitrilo a reflujo, se filtró en caliente y se enjuagó con más acetonitrilo. Los filtrados combinados se evaporaron *al vacío*, el residuo se trituró con agua tibia (250 ml), se filtró y se enjuagó con agua. El sólido se disolvió en metanol tibio (500 ml), se trató con carbonilla, se filtró y se evaporó *al vacío*. El residuo se trituró con etanol (25 ml), se filtró, se lavó con etanol (25 ml) y se secó *al vacío* para dar el compuesto **145-D** como un polvo marrón (21,65 g, 62 %). ^{1}H-

NMR (DMSO-d_6): δ 3,83 (s, 3H), 6,91 (s, 2H), 7,52-7,59 (m, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,69 (dd, 1H); MS: *m/z* 209,1 (MH^+).

Éster metílico del ácido 3-bromotieno[3,2-*b*]piridina-2-carboxílico (145-E). A una solución de CuBr (15,09 g, 105,2 mmol) en HBr acuoso al 48 % (250 ml), enfriada en un baño de hielo, se agregó el compuesto **145-D** (20,82 g, 100 mmol). A la mezcla de reacción se agregó una solución de $NaNO_2$ (8,29 g, 120 mmol) en agua (200 ml) por goteo durante 1 h. Transcurridos 30 min, se agregó $NaNO_2$ sólido (0,83 g, 12,0 mmol) y luego de otros 30 min se agregó una porción adicional de $NaNO_2$ sólido (0,83 g, 12,0 mmol). Transcurridos 10 min, la mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una mezcla de hielo (1L) y $NaHCO_3$ (200 g). La mezcla se extrajo con diclorometano (5X200 ml) y los extractos combinados orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron *al vacío* para dar el compuesto **145-E** como un polvo marrón (25,16 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,94 (s, 3H), 7,65 (m, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H); MS: *m/z* 272,0 (MH^+).

Ácido 3-bromotieno[3,2-*b*]piridina-2-carboxílico (145-F). A una solución del compuesto **145-E** (4,94 g, 18,2 mmol) en 5:1 THF/H_2O (200 ml) se agregó $LiOH•H_2O$ (0,797 g, 19,0 mmol). La reacción se agitó durante 3 días, luego se concentró *al vacío*, a lo que se agregó agua (100 ml) y 1N HCl (19,0 ml) y el precipitado resultante se aisló por filtración. El sólido se enjuagó con agua y se secó bajo vacío para dar el compuesto **145-F** como un sólido amarillo tostado (4,51 g, 96 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 7,62 (dd, 1H), 8,62 (dd, 1H), 8,86 (dd, 1H), 14,18 (br s, 1H); MS: *m/z* 257,9 (MH^+).

Éster terc-butílico del ácido 3-bromotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-carbámico (145-G). Una solución del compuesto **145-F** (2,0 g, 7,75 mmol) *N,N*-diisopropiletilamina (1,49 ml, 8,52 mmol) y difenil fosforil azida (2,07 ml, 9,30 mmol) en *t*-butanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. El solvente se evaporó *al vacío*, el residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con 1N NaOH, salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2), al eludir con diclorometano para dar el compuesto **145-G** como un sólido amarillo (1,51 g, 56 %). ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1,6 (s, 9H), 7,2 (d of d, 1H), 7,5 (br s, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,7 (d, 1H); MS: *m/z* 251(MH^+).

Clorhidrato de 3-bromotieno[3,2-*b*]piridin-2-ilamina (145-H). Se agregó el compuesto **145-G** (0,75 g, 2,28 mmol) a una solución de HCl en dioxano (4 N, 7,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto **145-H** como un sólido amarillo (0,74 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 7,3 (d, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,5 (br s, 2H) superpuesto en 8,55 (d, 1H).

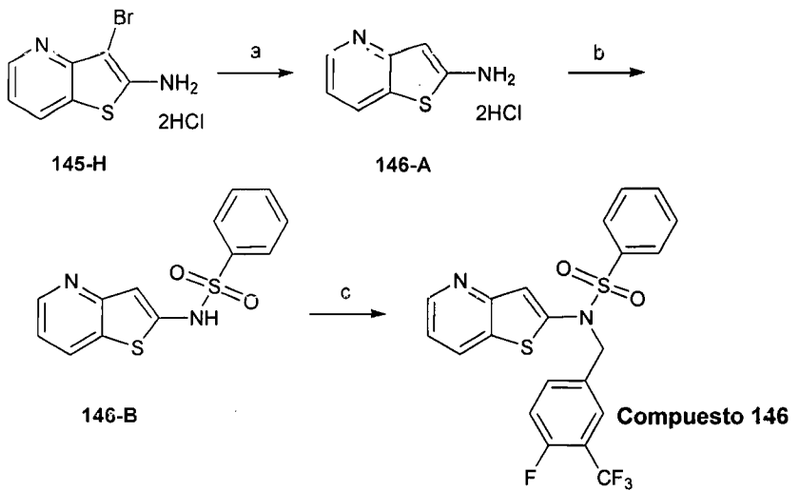
Clorhidrato de *N*-(3-bromotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)-bencenosulfonamida (145-I). A una solución del compuesto **145-H** (0,46 g, 1,52 mmol) en piridina (4,6 ml), enfriada a 0 °C, se agregó cloruro de bencenosulfonilo (0,206 ml, 1,60 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 72 h. Se agregó cloruro de bencensulfonilo adicional (0,412 ml, 3,20 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante otras 16 h. El solvente se evaporó *al vacío*, el residuo se disolvió en diclorometano se lavó con bicarbonato de sodio acuoso. La capa acuosa se acidificó con 1N HCl, se extrajo con diclorometano y la capa orgánica

se evaporó *al vacío* para dar un sólido amarillo (0,22 g, 36 %) como una mezcla 1 / 3,5 de los compuestos sustituidos con 3-bromo y 3-cloro, **145-Ia** y **145-Ib**, respectivamente. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 7,1-7,2 (m, 1H), 7,4-7,6 (m, 3H), 7,8 (m, 2H), 8,1-8,2 (m, 1H), 8,25-8,35 (m, 1H); MS: *m/z* 465 y 509 (MH^+).

Compuesto 145

***N*-(3-bromotieno[3,2- *b*]piridin-2-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-bencenosulfonamida y *N*-(3-clorotieno[3,2- *b*]piridin-2-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-bencenosulfonamida**. A una mezcla de compuestos **145-Ia** y **145-Ib** (90 mg, 0,222 mmol) en DMF (1 ml), a temperatura ambiente, se agregó 1,0M bis(trimetilsilil)amida de sodio en THF (0,44 ml, 0,444 mmol). La solución se agitó durante 30 min a temperatura ambiente a la que se agregó bromuro de 3,4-difluorobencilo (0,029 ml, 0,222 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, a la cual se agregó DMF adicional (1 ml) seguido por bromuro de 3,4-difluorobencilo (0,029 ml, 0,222 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC de fase reversa, al eludir con un gradiente de acetonitrilo-agua. Se realizó una nueva purificación por cromatografía en columna rápida (SiO_2), al eludir con diclorometano, proporcionándose el compuesto **145** como una goma dura, transparente (19,7 mg, 18 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,74 (s, 2H), 7,00-7,10 (s superpuesto en m, 3H), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,26-7,36 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,62-7,67 (m, 3H), 7,73-7,78 (m, 2H); MS: *m/z* 416,1 (MH^+).

Ejemplo 9



a) 10 %Pd/C, H_2, MeOH; b) cloruro de bencensulfonilo, piridina; c) 1,0M *t*-BuOK/THF, bromuro de 4-fluoro-3-trifluorometilbencilo, DMF.

Clorhidrato de tieno[3,2-*b*]piridin-2-ilamina (146-A). Una mezcla del compuesto **145-H**, (1,86 g, 6,16 mmol) y 10 % Pd/C (0,49 g, 26,3 % p/p) en metanol (75 ml) se hidrogenó catalíticamente en un agitador Parr a 172 kPa (25 psi). Luego de 3 h, el catalizador se filtró, la mezcla de reacción se recargó con 10 % Pd/C (0,49 g, 26,3 % p/p) y se agitó otras 16 h a 152 kPa (22 psi) H_2. La reacción se filtró, se recargó con 10 % Pd/C (0,20 g, 10,8 % p/p) y se agitó a 138 kPa (20 psi) H_2 durante otras 24 h. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó y la base libre se aisló por lavado con bicarbonato de sodio acuoso. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2), al eludir con 3 % MeOH / CH_2Cl_2 para dar el compuesto **146-A** como un sólido amarillo (0,65 g, 57 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 6,4 (s, 1H), 7,1 (dd, 1H), 8,3 (2, 1H), 8,4 (s, 2H), 8,5 (d, 1H), 15,2 (br s, 1H); MS: *m/z* 151,1 (MH^+).

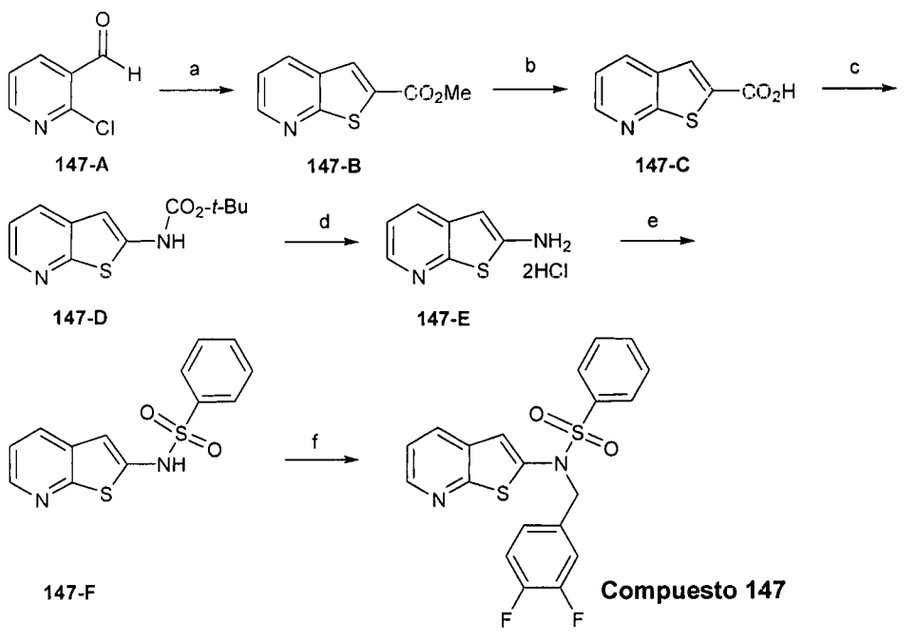
Clorhidrato de *N*-tieno[3,2-*b*]piridin-2-il-bencenosulfonamida (146-B). A una suspensión del compuesto **146-A** (0,65 g, 2,91 mmol) en piridina (30 ml), a temperatura ambiente, se agregó cloruro de bencensulfonilo (0,751 ml, 5,83 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h. Se agregó más cloruro de bencensulfonilo (0,225 ml, 1,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 16 h. El solvente se evaporó *al vacío*, el residuo se trató con 1N HCl y se extrajo varias veces con diclorometano y acetato de etilo. La capa acuosa se filtró, se disolvió en metanol y los extractos orgánicos combinados se evaporaron *al vacío*. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase reversa, al eludir con un gradiente de MeCN-H_2O para dar el compuesto **146-B** como un sólido naranja (0,24 g, 20 %). ^{1}H-NMR (CD_3CN): δ 6,92 (s, 1H), 7,2 8,0 (d of d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,35 (d, 1H); MS: *m/z* 291,09 (MH^+).

Compuesto 146

***N*-(3,4-difluorobencil)-*N*-tieno[3,2-*b*]piridin-2-il-bencenosulfonamida**. A un compuesto **146-B**, (0,237 g, 0,725 mmol) en DMF (1 ml), enfriado a 0 °C, se agregó 1,0M *t*-butóxido de potasio en THF (1,71 ml, 1,71 mmol) por goteo durante 5 min. La solución se agitó durante 30 min a 0 °C y en ella se agregó bromuro de 4-fluoro-3-trifluorometilbencilo (0,132 ml, 0,898 mmol). La solución resultante se agitó durante 5 min a 0 °C y se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó hasta el otro día. Se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se evaporó *al vacío*. El residuo se dividió en agua y dietil éter, se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con dietil éter. Las fases orgánicas

combinadas se evaporaron *al vacío* y el residuo crudo se purificó por HPLC de fase reversa para dar el compuesto **146** como un sólido oscuro (28 mg, 8 %). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 5,00 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,44 (d of d, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,69 (m, 3H), 7,85 (m, 1H), 8,33 (d, 2H), 8,57 (d, 1H); MS: *m/z* 467,09 (MH^+).

Ejemplo 10



a) Tioglicolato de etilo, TEA, CH_3CN; b) NaOH, MeOH; c) DPPA, DIEA, *t*-BuOH; d) HCl, dioxano; e) cloruro de bencensulfonilo, piridina; f) 1,0M LiHMDS/THF, bromuro de 3,4-difluorobencilo, DMF.

Éster metílico del ácido tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxílico (147-B). Al 2-cloro-3-piridina carboxaldehído, compuesto **147-A**, (5,07 g, 35,8 mmol), disuelto en MeCN (30 ml) se agregó trietilamina (6,5 ml, 46,5 mmol) seguido por tioglicolato de metilo

(3,49 ml, 38,3 mmol) y la reacción se mantuvo a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se dividió en H_2O y EtOAc, se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con H_2O, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de heptano-EtOAc para dar el compuesto **147-B** como un sólido blanco (2,01 g, 29 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,91 (s, 3H), 7,54-7,57 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,43-8,46 (m, 1H), 8,72-8,74 (m, 1H); MS: *m/z* 194,1 (MH^+).

Ácido tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxílico (147-C). A una solución del compuesto **147-B** (0,508 g, 2,63 mmol) en una mezcla de MeOH (15 ml) y H_2O (3 ml) se agregó 3N NaOH (1,9 ml, 5,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El solvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se disolvió en H_2O y se acidificó con 1N HCl. El precipitado se filtró, se lavó con H_2O y se secó bajo vacío para dar el compuesto **147-C** como un sólido blanco (0,366 g, 78 %). MS: *m/z* 180,0 (MH^+).

***Ter-butil* éster del ácido tieno[2,3-*b*]piridin-2-il-carbámico (147-D)**. Una solución del compuesto **147-C** (0,36 g, 2,00 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,385 ml, 2,21 mmol) y difenil fosforil azida (0,536 ml, 2,41 mmol) en *t*-butanol (3,6 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. El solvente se evaporó *al vacío*, el residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con 1 N NaOH, salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para dar un residuo. La cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con diclorometano dio el compuesto **147-D** como

un sólido blanco (0,25 g, 50 %). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,55 (s, 9H), 6,60 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,40 (d, 1H); MS: *m/z* 251,2 (MH^+).

Diclorhidrato de tieno[2,3-*b*]piridin-2-ilamina (147-E). Se agregó el compuesto **147-D** (3,76 g, 15,0 mmol) a una solución de HCl en dioxano (4 N, 40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y el sólido se filtró para dar el compuesto **147-E** como un sólido amarillo (3,24 g, 97 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 6,12 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 9,60 (br s, 3H).

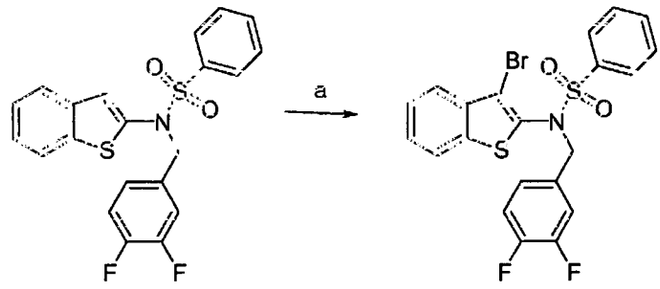
***N*-tieno[2,3-*b*]piridin-2-il-bencenosulfonamida (147-F)**. El compuesto **147-E** (0,22 g, 1,00 mmol) en piridina (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se agregó cloruro de bencensulfonilo (0,135 ml, 1,05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se agregó otra porción de cloruro de bencensulfonilo (0,030 ml, 0,235 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Se agregó agua y una solución saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó *al vacío* para dar un residuo. La cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con diclorometano proporcionó el compuesto **147-F** como un sólido amarillo (0,24 g, 83 %).

Compuesto 147

***N*-(3,4-difluorobencil)-*N*-tieno[2,3-*b*]piridin-2-il-bencenosulfonamida**. Al compuesto **147-F** (0,24 g, 0,827 mmol) en DMF (2,5 ml) a temperatura ambiente se agregó 1,0 M bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (0,87 ml, 0,87 mmol), por goteo y la solución se agitó durante 5 min. Se agregó bromuro de 3,4-difluorobencilo (0,114 ml, 0,868 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se agitó a

temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se agregaron cantidades adicionales de 1,0 M bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (0,44 ml, 0,44 mmol) y bromuro de 3,4-difluorobencilo (0,052 ml, 0,406 mmol) y se agitaron durante 18 h. Se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio, se evaporó la mezcla *al vacío* y el residuo se dividió en agua y dietil éter, se evaporó *al vacío* para dar un residuo. La purificación por HPLC de fase reversa, al eludir con un gradiente de acetonitrilo-agua (0,1 % TFA), proporcionó una goma de color café que se disolvió en acetonitrilo y se convirtió a su sal de clorhidrato por la adición de cloruro de hidrógeno etéreo. El sólido se filtró, se lavó con dietil éter y se secó al vacío para dar el compuesto **147** como un sólido tostado (32,3 mg, 9 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,95 (s, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,70 (t, 2H), 7,80 (t, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,20 (d, 2H), 8,30 (d, 2H), 12,4 (br s, 1H); MS: *m/z* 417,16 (MH^+).

Ejemplo 11



Compuesto 1 **Compuesto 148**

a) NBS, DCE, AcOH.

Compuesto 148

***N*-(3-bromobenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-bencenosulfonamida**. A una solución del compuesto **1** (440 mg, 1,06 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 ml) y ácido acético (3 ml), a 0 °C, se agregó *N*-bromosuccinimida (207 mg, 1,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se evaporó *al vacío* y el residuo se dividió en diclorometano y una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se separó, el producto fue preabsorbido sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna rápida, al eludir con un gradiente de etil acetato-heptano (5-50 %) para dar el compuesto **148** como un sólido incoloro (190 mg, 36 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,82 (s, 2H), 7,11-7,14 (m, 1H), 7,28-7,39 (m, 2H), 7,46-7,58 (m, 2H), 7,67-7,72 (m, 3H), 7,80-7,85 (m, 1H), 7,91-7,97 (m, 3H); MS: *m/z* 494,1 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 11 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 149

***N*-(3-bromobenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-piridin-3-il-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,89 (s, 2H), 7,12-7,19 (m, 1H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,66-7,77 (m, 2H), 7,94-8,00 (m, 1H), 8,30-8,35 (m, 1H), 8,98 (dd, 1H), 9,06 (d, 1H); MS: *m/z* 495 (MH^+).

Compuesto 150

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,4-difluoro-bencil)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,75 (s, 3H), 4,87 (s, 2H), 7,11-7,19 (m,

1H), 7,26-7,52 (m, 4H), 7,66-7,72 (m, 1H), 7,90-7,96 (m, 2H), 8,01 (s, 1H); MS: *m/z* 498 (MH^+),

Compuesto 151

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,4-difluoro-bencil)-metansulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,39 (s, 3H), 4,87 (s, 2H), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,32-7,54 (m, 4H), 7,70-7,76 (m, 1H), 7,95-8,01 (m, 1H); MS: *m/z* 432,0 (MH^+).

Compuesto 152

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,4-difluoro-bencil)-etansulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,39 (t, 3H), 3,51 (q, 2H), 4,88 (s, 2H), 7,12-7,18 (m, 1H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,71-7,76 (m, 1H), 7,94-7,99 (m, 1H); MS: *m/z* 446 (MH^+).

Compuesto 153

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,4-difluoro-bencil)-propan-1-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,04 (t, 3H), 1,79-1,93 (m, 2H), 3,45-3,51 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 7,12-7,18 (m, 1H), 7,31-7,43 (m, 2H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,70-7,76 (m, 1H), 7,94-7,99 (m, 1H); MS: *m/z* 460 (MH^+).

Compuesto 154

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,4-difluoro-bencil)-butan-1-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0,92 (t, 3H), 1,38-1,53 (m, 2H), 1,74-1,86 (m, 2H), 3,45-3,53 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 7,12-7,18 (m, 1H), 7,32-7,43 (m, 2H), 7,48-7,54 (m, 2H), 7,70-7,76 (m, 1H), 7,94-8,00 (m, 1H); MS: *m/z* 474,1 (MH^+).

Compuesto 155

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,4-difluoro-bencil)-3-fluoro-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,87 (br s, 2H), 7,10-7,17 (m, 1H), 7,30-7,41(m, 2H), 7,47-7,54 (m, 2H), 7,67-7,83 (m, 5H), 7,94-8,01 (m, 1H); MS: *m/z* 512 (MH^+).

Compuesto 156

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,4-difluoro-bencil)-4-trifluorometil-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,88 (s, 2H), 7,12-7,18 (m, 1H), 7,30-7,41 (m, 2H), 7,48-7,54 (m, 2H), 7,67-7,73 (m, 1H), 7,96-8,01 (m, 1H), 8,08 (d, 2H), 8,15 (d, 2H); MS: *m/z* 562 (MH^+).

Compuesto 157

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-metansulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,40 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 7,43-7,55 (m, 3H), 7,68-7,80 (m, 3H), 7,97-8,02 (m, 1H); MS: *m/z* 482,1 (MH^+).

Compuesto 158

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-cloro-bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 4,79 (s, 2H), 7,21 (s, 4H), 7,38-7,41 (m, 2H) 7,51-7,56 (m, 2H), 7,61-7,72 (m, 3H), 7,85-7,87 (m, 2H); MS: *m/z* 447,9 (MH^+).

Compuesto 159

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-cloro-bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 4,81 (s, 2H), 7,21 (s, 4H), 7,38-7,41 (m, 2H) 7,51-7,56 (m, 2H), 7,68-7,71 (m, 3H), 7,85-7,87 (m, 2H); MS: *m/z* 492,0 (MH^+).

Compuesto 160

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-metoxi-bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 3,55 (s, 3H), 4,93 (s, 2H), 6,68-6,70 (d, 1H), 6,79-6,83 (t, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,30-7,32 (m, 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,59-7,63 (m, 2H), 7,68-7,71 (m, 1H), 7,86-7,89 (m, 2H); MS: *m/z* 487,9 (MH^+).

Compuesto 161

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5-bromo-2-metoxi-bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 3,52 (s, 3H), 4,88 (s, 2H), 6,55-6,59 (d, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,38-7,40 (m, 2H), 7,49-7,53 (m, 3H), 7,61-7,66 (m, 2H), 7,70-7,73 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 2H); MS: *m/z* 567,9 (MH^+).

Compuesto 162

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-metoxi-bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 3,72 (s, 3H), 4,82 (s, 2H), 6,74-6,87 (m, 3H), 7,09-7,14 (t, 1H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,62-7,71 (m, 3H), 7,86-7,89 (m, 2H); MS: *m/z* 488,0 (MH^+).

Compuesto 163

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-bromo-5-metoxi-bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 3,75 (s, 3H), 5,02 (s, 2H), 6,63-6,68 (m, 1H), 7,21-7,22 (m, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,38-7,41 (m, 2H), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,68-7,72 (m, 3H), 7,87-7,90 (m, 2H); MS: *m/z* 567,9, (MH^+), 589,8 (MNa^+).

Compuesto 164

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-metoxi-bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 3,73 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 6,70-6,74 (m, 2H), 7,15-7,18 (m, 2H),

7,34-7,39 (m, 2H), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,61-7,72 (m, 3H), 7,86-7,88 (m, 2H); MS: *m/z* 488,0 (MH^+), 510,0 (MNa^+).

Compuesto 165

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-bromo-4-metoxi-bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 3,82 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 6,71-6,73 (d, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,38-7,46 (m, 3H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,64-7,72 (m, 3H), 7,86-7,78 (m, 2H); MS: *m/z* 567,9 (MH^+), 589,8 (MNa^+).

Compuesto 166

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-fluoro-bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 4,93 (s, 2H), 6,88-6,93 (t, 1H), 7,02-7,07 (t, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,36-7,47 (m, 3H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,62-7,73 (m, 3H), 7,87-7,90 (d, 2H); MS: *m/z* 475,9 (MH^+).

Compuesto 167

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-nitro-bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 4,94 (s, 2H), 7,39-7,49 (m, 3H), 7,51-7,58 (m, 2H), 7,64-7,76 (m, 4H), 7,88-7,89 (d, 2H), 8,10-8,12 (m, 2H); MS: *m/z* 524,8 (MH^+).

Compuesto 168

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(piridin-2-ilmetil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 5,08 (s, 2H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,64-7,74 (m, 3H), 7,80-7,88 (m, 4H), 8,47-8,49 (d, 1H); MS: *m/z* 459,0 (MH^+).

Compuesto 169

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(piridin-3-ilmetil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 4,86 (s, 2H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,51-7,57 (m,

2H), 7,62-7,71 (m, 3H), 7,83-7,91 (m, 3H), 8,41-8,42 (m, 1H), 8,51-8,42 (m, 1H); MS: *m/z* 459,0 (MH^+).

Compuesto 170

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(piridin-4-ilmetil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 5,07 (s, 2H), 7,44-7,47 (m, 2H), 7,53-7,59 (m, 2H), 7,68-7,73 (m, 3H), 7,83-7,91 (m, 4H), 8,81-8,83 (m, 2H); MS: *m/z* 459,0, 461,0 (MH^+).

Compuesto 171

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-nitro-bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 5,33 (s, 2H), 7,38-7,46 (m, 3H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,65-7,70 (m, 4H), 7,82-7,86 (m, 2H), 7,92-7,96 (d, 1H), 8,06-8,08 (d, 1H); MS: *m/z* 502,9,504,9 (MH^+).

Compuesto 172

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-trifluorometoxi-bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 5,00 (s, 2H), 7,10-7,14 (m, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,35-7,42 (m, 2H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,62-7,71 (m, 4H), 7,76-7,78 (m, 2H); MS: *m/z* 541,9, 543,9 (MH^+).

Compuesto 173

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-trifluorometoxi-bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 4,85 (s, 2H), 7,07-7,09 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,62-7,72 (m, 3H), 7,86-7,89 (m, 2H); MS: *m/z* 542,0, 543,9 (MH^+).

Compuesto 174

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 4,85 (s, 2H), 7,07-7,08 (d, 2H), 7,30-

7,32 (m, 2H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,51-7,55 (d, 2H), 7,62-7,72 (m, 3H), 7,85-7,87 (m, 2H); MS: *m/z* 542,0 (MH^+).

Compuesto 175

***N*-(bencil)-*N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 4,85 (s, 2H), 7,20-7,29 (m, 5H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,61-7,70 (m, 3H), 7,87-7,89 (d, 2H); MS: *m/z* 458,0, 460,0 (MH^+).

Compuesto 176

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 3,79 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 6,65-6,70 (m, 1H), 6,84-6,89 (m, 1H), 6,98-6,99 (m, 1H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,52-7,55 (m, 2H), 7,68-7,72 (m, 3H), 7,86-7,89 (d, 2H); MS: *m/z* 506,0 (MH^+).

Compuesto 177

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,84 (s, 2H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,47-7,57 (m, 4H), 7,65-7,73 (m, 3H), 7,85-7,88 (m, 2H); MS: *m/z* 544,0 (MH^+).

Compuesto 178

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-metil-bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,40 (s, 3H), 4,89 (s, 2H), 6,92-6,95 (m, 1H), 7,07-7,09 (m, 3H), 7,35-7,39 (m, 2H), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,59-7,68 (m, 3H), 7,87-7,90 (d, 2H); MS: *m/z* 472,0 (MH^+).

Compuesto 179

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-metil-bencil)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,23 (s, 3H), 4,82 (s, 2H), 6,99-7,11 (m, 4H), 7,35-7,39 (m, 2H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,61-7,72 (m, 3H), 7,86-7,88 (d, 2H); MS: *m/z* 472,0 (MH^+).

Compuesto 180

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-3-metoxi-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,89 (s, 3H), 4,87 (s, 2H), 7,17-7,21 (d, 2H), 7,40-7,47 (m, 1H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,62-7,73 (m, 3H), 7,83-7,87 (d, 2H), 7,94-8,00 (m, 1H); MS: *m/z* 530,0 (MH^+).

Compuesto 181

***N*-(3-clorobenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-4-metoxibencenosulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,84 (s, 3H), 4,90 (s, 2H), 7,38-7,54 (m, 6H), 7,58-7,75 (m, 4H), 7,97-8,01 (m, 1H); MS: *m/z* 530,0 (MH^+).

Compuesto 182

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-metoxi-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,89 (s, 3H), 4,86 (s, 2H), 7,18-7,22 (d, 2H), 7,39-7,52 (m, 3H), 7,61-7,71 (m, 3H), 7,83-7,87 (d, 2H), 7,95-7,99 (m, 1H); MS: *m/z* 574,0 (MH^+).

Compuesto 183

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-etansulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,36-1,41 (t, 3H), 3,50-3,57 (q, 2H), 4,96 (s, 2H), 7,43-7,54 (m, 3H), 7,66-7,76 (m, 3H), 7,96-7,99 (m, 1H); MS: *m/z* 495,9 (MH^+).

Compuesto 184

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-tiofen-2-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,93 (s, 2H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,65-7,72 (m, 3H), 7,90-7,91 (m, 1H), 7,98-8,02 (m, 1H), 8,19-8,21 (m, 1H); MS: *m/z* 549,9 (MH^+).

Compuesto 185

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-3-metoxi-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,64 (s, 3H), 4,91 (s, 2H), 7,37-7,53 (m, 6H), 7,59-7,72 (m, 4H), 7,97-7,99 (m, 1H); MS: *m/z* 574,0 (MH^+).

Compuesto 186

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-tien-3-il-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,92 (s, 2H), 7,41-7,54 (m, 4H), 7,64-7,71 (m, 3H), 7,91-7,99 (m, 2H), 8,46-8,47 (m, 1H); MS: *m/z* 549,9 (MH^+).

Compuesto 187

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-tien-3-il-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,93 (s, 2H), 7,42-7,56 (m, 4H), 7,64-7,76 (m, 3H), 7,91-8,00 (m, 2H), 8,46-8,47 (m, 1H); MS: *m/z* 506,0 (MH^+).

Compuesto 188

***N*-(3-bromobenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-piridin-3-il-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,99 (s, 2H), 7,43-7,53 (m, 3H), 7,67-7,76 (m, 4H), 7,96-8,02 (m, 1H), 8,32-8,36 (m, 1H), 8,98-9,01 (m, 1H), 9,08-9,09 (m, 1H); MS: *m/z* 545,0 (MH^+).

Compuesto 189

***N*-(3-clorobenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-piridin-3-il-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 5,01 (s, 2H), 7,43-7,53 (m, 3H), 7,67-7,76 (m, 4H), 7,98-8,03 (m, 1H), 8,32-8,36 (m, 1H), 8,97-9,02 (m, 1H), 9,06-9,09 (m, 1H); MS: *m/z* 501,0 (MH^+).

Compuesto 190

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-etansulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,22-1,44 (t, 3H), 3,49-3,57 (q, 2H), 4,97 (s, 2H), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,67-7,79 (m, 3H), 7,96-8,03 (m, 1H); MS: *m/z* 452,0 (MH^+).

Compuesto 191

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-tiofen-2-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,93 (s, 2H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,43-7,57 (m, 3H), 7,66-7,76 (m, 2H), 7,89-7,92 (m, 1H), 7,97-8,03 (m, 1H), 8,19-8,23 (m, 1H); MS: *m/z* 528,0 (MH^+).

Compuesto 192

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-carbometoxi-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,93 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 7,42-7,52 (m, 3H), 7,63-7,71 (m, 3H), 7,95-7,99 (m, 1H), 8,06-8,08 (dd, 2H), 8,20-8,23 (dd, 2H); MS: *m/z* 601,8 (MH^+).

Compuesto 193

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-3-carbometoxi-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,89 (s, 3H), 4,96 (s,

2H), 7,41-7,49 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,63-7,72 (m, 3H), 7,84-7,88 (t, 1H), 7,98-8,01 (m, 1H), 8,19-8,22 (m, 1H), 8,32-8,36 (m, 2H); MS: *m/z* 603,9 (MH^+).

Compuesto 194

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-carbometoxi-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,93 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 7,43-7,54 (m, 3H), 7,65-7,74 (m, 3H), 7,96-7,99 (m, 1H), 8,06-8,08 (dd, 2H), 8,20-8,23 (dd, 2H); MS: *m/z* 558,0 (MH^+).

Compuesto 195

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-3-carbometoxi-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,89 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 7,42-7,47 (t, 1H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,72-7,74 (m, 1H), 7,85-7,89 (m, 1H), 7,98-8,02 (m, 1H), 8,19-8,22 (m, 1H), 8,31-8,36 (m, 2H); MS: *m/z* 558,0 (MH^+).

Compuesto 196

***N*-(3-clorobenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-2-carbometoxibencenosulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,64 (s, 3H), 5,04 (s, 2H), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,69-7,78 (m, 5H), 7,83-7,91 (m, 2H), 7,95-7,99 (m, 1H); MS: *m/z* 558,0 (MH^+).

Compuesto 197

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2-carbometoxi-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,65 (s, 3H), 5,05 (s, 2H), 7,43-7,51 (m, 3H), 7,64-7,77 (m, 5H), 7,84-7,90 (m, 2H), 7,97-7,99 (m, 1H); MS: *m/z* 603,9 (MH^+).

Compuesto 312

***N*-(3-bromobenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-4-acetilbencenosulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,67 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 7,44-7,51 (m, 3H), 7,67-7,72 (m, 3H), 7,80-8,07 (m, 3H), 8,19-8,21 (m, 2H); MS: m/z 585,9 (MH^+).

Compuesto 317

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)- *N',N'*-dimetilsulfamide**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,94 (s, 6H), 4,87 (s, 2H), 7,41-7,52 (m, 3H), 7,64-7,73 (m, 3H), 7,96-7,99 (m, 1H); MS: *m/z* 511, 513,1 (MH^+).

Compuesto 345

***N*-(3-bromobenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-piridin-3-il-sulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0,83 (t, 3H), 1,49-1,29 (m, 4H), 3,70 (t, 2H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 8,06-7,98 (m, 1H), 8,29-8,23 (m, 1H), 9,00-8,92 (m, 2H); MS: *m/z* 425,0 (MH^+).

Compuesto 350

***N*-(3-bromobenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-*C*-metanosulfonilo-metanosulfonamida**. MS: *m/z* 560, 562,0 (MH^+), 582, 584,0 (MNa^+).

Compuesto 576

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,98 (s, 2H), 7,38-7,55 (m, 3H), 7,61-7,74 (m, 3H), 7,90-8,01 (m, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,55 (s, 1H); MS: *m/z* 612, 614,0 (MH^+).

Compuesto 578

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,98 (s, 2H), 7,35-7,58 (m, 3H), 7,63-7,78 (m, 3H), 7,90-8,03 (m, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,55 (s, 1H); MS: *m/z* 567,6 (MH^+).

Compuesto 594

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-ciclopropil-etil)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0,014-0,065 (m, 3H), 0,343-0,388 (m, 2H), 0,713-0,813 (m, 1H), 1,35-1,40 (m, 2H), 3,72-3,76 (t, 2H), 7,51-7,57 (m, 2H), 7,73-7,79 (m, 1H), 7,96-8,03 (m, 1H), 8,06-8,08 (d, 2H), 8,30-8,32 (d, 2H); MS: *m/z* 505,6 (MH^+).

Compuesto 595

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,57-2,67 (m, 2H), 3,96-4,02 (t, 2H), 7,53-7,57 (m, 2H), 7,74-7,77 (m, 1H), 8,00-8,04 (m, 1H), 8,07-8,09 (d, 2H), 8,29-8,31 (m, 2H); MS: *m/z* 533,5 (MH^+).

Compuesto 635

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-ciclopropil-etil)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0,008-0,034 (m, 3H), 0,346-0,392 (m, 2H), 0,719-0,794 (m, 1H), 1,35-1,40 (m, 2H), 3,72-3,75 (t, 2H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,77-7,82 (m, 1H), 7,98-8,01 (m, 1H), 8,02-8,09 (m, 2H), 8,29-8,32 (m, 2H); MS: *m/z* 459,7 (MH^+).

Compuesto 636

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,55-2,67 (m, 2H), 3,97-4,01 (t, 2H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,76-7,82 (m, 1H), 8,00-8,05 (m, 1H), 8,07-8,09 (m, 2H), 8,29-8,31 (d, 2H); MS: *m/z* 487,6 (MH^+).

Compuesto 702

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2,2,2-trifluoro-etansulfonamida**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 4,07 (q, 2H), 4,96 (s, 2H), 7,12 (t, 1H), 7,42-7,55 (m, 4H), 7,65-7,76 (m, 1H), 7,76-7,86 (m, 1H); MS: *m/z* 573,9 (MNa^+).

Compuesto 703

***N*-(3-clorobenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-2,2,2-trifluoroetanosulfonamida**. MS: *m/z* 528,0 (MNa^+).

Compuesto 706

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropil-etil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0,013-0,050 (m, 2H), 0,314-0,376 (m, 2H), 0,695-0,794 (m, 1H), 1,33-1,38 (m, 2H), 3,70-3,74 (m, 2H), 7,50--7,56 (m, 2H), 7,73-7,78 (m, 1H), 7,96-7,98 (m, 1H), 8,00-8,01 (d, 2H), 8,18-8,20 (d, 2H), 13,69 (s, 1H); MS: *m/z* 538,0 (MH^+).

Compuesto 707

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-2-fluoro-4-carboxi-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,58-1,75 (m, 4H), 2,18-2,28 (m, 2H), 3,85-3,87 (m, 2H), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,72-7,76 (m, 1H), 7,85-7,90 (m, 2H), 7,94-8,04 (m, 2H), 13,88 (s, 1H); MS: *m/z* 555,9 (MH^+).

Compuesto 708

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,55-2,66 (m, 2H), 3,98-4,01 (t, 2H), 7,53-7,57 (m, 2H), 7,74-7,78 (m, 1H), 8,00-8,04 (m, 3H), 8,18-8,20 (d, 2H), 13,70 (s, 1H); MS: *m/z* 566,0 (MH^+).

Compuesto 709

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-ciclopropil-etil)-2-fluoro-4-carboxi-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0,000-0,005 (m, 2H), 0,292-0,373 (m, 2H), 0,670-0,769 (m, 1H), 1,36-1,41 (m, 2H), 3,84-3,87 (t, 2H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,68-7,74 (m, 1H), 7,81-7,86 (m, 2H), 7,91-7,99 (m, 2H), 13,84 (s, 1H); MS: *m/z* 500,0 (MH^+).

Compuesto 710

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-2-fluoro-4-carboxi-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,58-2,68 (m, 2H), 4,12-4,16 (t, 2H), 7,51-7,57 (m, 2H), 7,71-7,77 (m, 1H), 7,83-7,89 (m, 2H), 7,96-8,06 (m, 2H), 13,89 (s, 1H); MS: *m/z* 528,0 (MH^+).

Compuesto 711

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2-fluoro-4-carboxi-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 5,08 (s, 2H), 7,45-7,52 (m, 3H), 7,65-7,69 (m, 3H), 7,89-8,01 (m, 4H), 13,92 (s, 1H); MS: *m/z* 608,0 (MH^+).

Compuesto 712

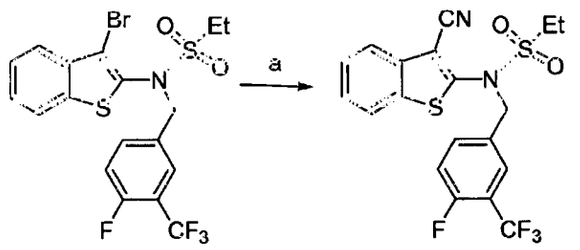
***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-bencensulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,52-

1,63 (m, 4H), 2,21-2,28 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 7,51-7,58 (m, 2H), 7,77-7,80 (m, 1H), 7,98-8,02 (m, 3H), 8,19-8,21 (m, 2H), 13,70 (s, 1H); MS: *m/z* 594,0 (MH^+).

Compuesto 785

***N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxibencil)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-bencenosulfonamida**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,93 (s, 3H), 4,68-4,96 (s, 2H), 7,23-7,35 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 4H), 7,65-7,68 (m, 1H), 7,80-7,84 (m, 1H), 8,10-8,12 (d, 2H), 8,31-8,33 (d, 2H); MS: *m/z* 546,0 (MH^+).

Ejemplo 12



Compuesto 183 **Compuesto 198**

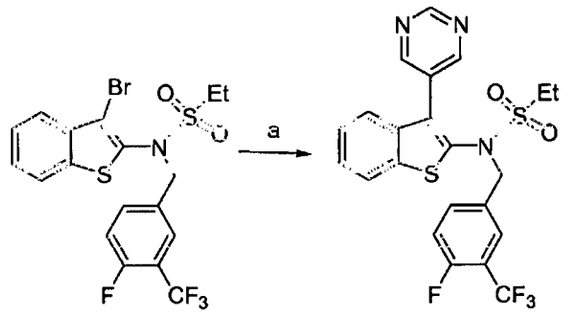
a) CuCN, DMF.

Compuesto 198

***N*-(3-ciano-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-etanosulfonamida**. Una mezcla del compuesto **183** (97 mg, 0,195 mmol) y CuCN (44 mg, 0,496 mmol) en DMF (3 ml) se calentó a reflujo durante 6 h. Se enfrió la mezcla, se agregó una porción adicional de CuCN (55 mg, 0,614 mmol) y se calentó la reacción hasta el otro día. Se enfrió la mezcla y se eliminaron los

elementos inorgánicos por filtración. La solución resultante se dividió en acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua (3X) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó *al vacío*. El residuo crudo se purificó por HPLC (C_{18}) al eludir con un gradiente de acetonitrilo-agua (TFA al 0,1 %) (10-40 %) para dar el compuesto **198** como un aceite (40 mg, 46 %). RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,39 (t, 3H), 3,62 (q, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,54-7,61 (m, 2H), 7,68-7,72 (m, 1H), 7,78-7,83 (m, 2H), 8,09-8,13 (m, 1H); EM: *m/z* 443,1 (MH^+).

Ejemplo 13



Compuesto 183 **Compuesto 199**

a) Ácido 5-pirimidinborónico, Na_2CO_3(solución acuosa), Pd(118), dioxano.

Compuesto 199

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-pirimidin-5-il-benzo[*b*]tiofen-2-il)-etanosulfonamida**. Una solución del compuesto **183** (140 mg, 0,28 mmol) y ácido 5-pirimidinborónico (42 mg, 0,34 mmol) en dioxano (2 ml) se trató con carbonato de sodio 2M (352 µL, 0,705 mmol) y catalizador de paladio (Johnson Matthey Pd(118), 10 mg, 0,015 mmol). Se agregó dioxano, se purgó el tubo con

argón, se selló y se calentó a 80 °C durante 2 h. El solvente se evaporó *al vacío* y el residuo se dividió en diclorometano y agua. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó *al vacío*. El residuo se purificó por HPLC (C_{18}) al eludir con acetonitrilo-agua (TFA al 0,1 %) (30-90 %) para dar el compuesto **199** como un aceite marrón (19 mg, 14 %). RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,35 (t, 3H), 3,58 (q, 2H), 4,77 (s, 2H), 7,24-7,42 (m, 5H), 7,49-7,56 (m, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,50 (s, 2H), 9,15 (s, 1H); EM: *m/z* 496,2 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 13 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los experimentados en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 200

***N*-[3-(2-fluoro-fenil)-benzo[*b*]tiofen-2-il]-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-etanosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,26 (t, 3H), 3,44 (q, 2H), 4,61 (d, 1H), 4,86 (d, 1H), 7,09-7,19 (m, 2H), 7,23-7,30 (m, 2H), 7,33-7,51 (m, 6H), 8,00 (d, 1H); EM: *m/z* 512,3 (MH^+).

Compuesto 201

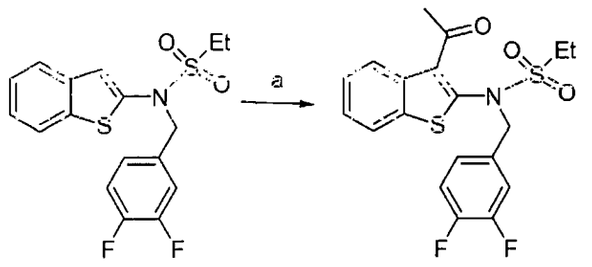
***N*-[3-(4-fluoro-fenil)-benzo[*b*]tiofen-2-il]-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-etanosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,30 (t, 3H), 3,47 (q, 2H), 4,71 (s, 2H), 7,15-7,40 (m, 9H), 7,44-7,50 (m, 1H), 8,00 (d, 1H); EM: *m/z* 512,2 (MH^+).

Compuesto 202

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-tiofen-3-il-benzo[*b*]tiofen-2-il)-etanosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,27 (t, 3H), 3,39 (q, 2H), 4,76 (s,

2H), 7,06 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,36-7,52 (m, 5H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,62-7,65 (m, 1H), 7,97 (d, 1H); EM: *m/z* 500,1 (MH^+).

Ejemplo 14



Compuesto 35 **Compuesto 203**

a) $SnCl_4$, cloruro de acetilo, DCM.

Compuesto 203

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-formil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carbometoxibencenosulfonamida**. Una solución de cloruro de acetilo (16 µL, 0,224 mmol) en diclorometano (3 ml), a 0 °C, se trató con cloruro de estaño(IV) (26 µL, 0,224 mmol) y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 15 min. Se agregó a la solución el compuesto **35** (75 mg, 0,204 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se lavó con HCl 2N, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de acetato de etilo-heptano (10-80 %). El producto se purificó nuevamente por HPLC (C_{18}) al eludir con un gradiente de acetonitrilo-agua

(TFA al 0,1 %) (40-90 %) para dar el compuesto **203** como un sólido incoloro (25 mg, 30 %). RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,31 (t, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,47 (q, 2H), 4,98 (s, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,94-8,03 (m, 2H); EM: *m/z* 410,1 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 14 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los experimentados en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 204

***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,4-difluoro-bencil)-bencenosulfonamida**.

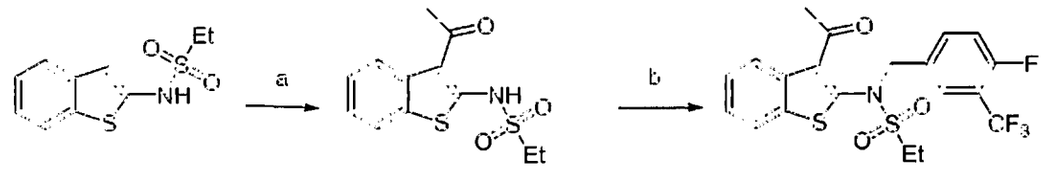
RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 2,37 (s, 3H), 4,86 (br s, 2H), 7,16-7,24 (m, 1H), 7,33-7,49 (m, 4H), 7,65-7,73 (m, 2H), 7,82-7,86 (m, 3H), 7,90-7,96 (m, 1H), 7,99-8,04 (m, 1H); EM: *m/z* 458,3 (MH^+).

Compuesto 833

***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-fluoro-propil)-bencenosulfonamida**.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,08-2,21 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 4,48 (t, 1H), 4,61 (t, 1H), 7,41-7,78 (m, 8H), 8,25 (m, 1H).

Ejemplo 15



205-A **205-B** **Compuesto 205**

a) Cloruro de acetilo, $SnCl_4$, DCM; b) NaH, 15-Corona-5, bromuro de 4-fluoro-3-trifluorometilbencilo.

El compuesto **205-A** se preparó a partir del compuesto **1-C** y cloruro de 4-etanosulfonilo siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto 1-**D**.

***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-etanosulfonamida (205-B)**. Se agregó cloruro de estaño(IV) (173 µL, 1,48 mmol) a una solución de cloruro de acetilo (124 µL, 1,75 mmol) en diclorometano (10 ml), a 0 °C y la solución se agitó durante 5 min. Se agregó a la mezcla de reacción una solución del compuesto **205-A** (325 mg, 1,35 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C. La solución resultante se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó hasta el otro día. La solución se trató con agua (10 ml), se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó *al vacío* para dar el compuesto **205-B** como un sólido incoloro (355 mg, 93 %). RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,25 (t, 3H), 2,71 (s, 3H), 3,39 (q, 2H), 7,34-7,48 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,10 (d, 1H); EM: *m/z* 284,1 (MH^+).

Compuesto 205

***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-etanosulfonamida**. Se agregó hidruro de sodio (60 % en aceite, 46 mg, 1,15 mmol) a una solución del compuesto **205-B** (310 mg, 1,09 mmol) en DMF (4 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min, a la que se agregó bromuro de 4-fluoro-3-trifluorometilbencilo (253 µL, 1,33 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó 15-corona-5 (220 µL, 1,33 mmol) y un equivalente adicional de bromuro de 4-fluoro-3-trifluorometilbencilo a la mezcla de reacción. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la

noche, se agregó agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua (3X), salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de acetato de etilo-heptano para dar el compuesto **205** como un sólido blancuzco (285 mg, 57 %). RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,32 (t, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,49 (q, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,41-7,52 9 m, 3H), 7,70-7,77 (m, 2H), 7,93-8,03 (m, 2H); EM: *m/z* 460,2 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 15 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los experimentados en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 313

***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 2,36 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,99 (s, 2H), 7,41-7,48 (m, 3H), 7,67-7,73 (m, 2H), 7,91-8,00 (m, 4H), 8,21 (d, 2H); EM: *m/z* 566,2 (MH^+).

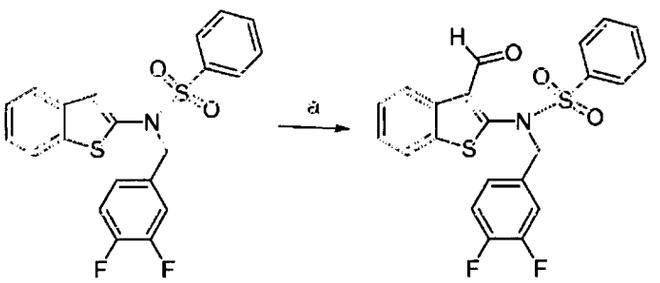
Compuesto 314

***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida**. RMN^{1}H (DMSO-d_6): δ 2,38 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 7,41-7,48 (m, 3H), 7,68-7,75 (m, 4H), 7,80-7,87 (m, 3H), 7,91-7,96 (m, 1H), 8,00-8,04 (m, 1H); EM: *m/z* 508,2 (MH^+).

Compuesto 837

***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-etanosulfonamida**. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,46 (t, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,19 (q, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,91 (s, 2H), 6,82-6,86 (m, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,40-7,44 (m, 2H), 7,72-7,75 (m, 1H), 8,07-8,11 (m, 1H); EM: *m/z* 444,1 (MNa^+).

Ejemplo 16



a) $TiCl_4$, α,α-diclorometilmetil éter, DCM.

Compuesto 206

***N*-(3,4-difluoro-bencil)-*N*-(3-formil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencenosulfonamida**. Se agregó una solución de cloruro de titanio(IV) (1,0 M en diclorometano, 0,94 ml, 0,94 mmol) a una solución del compuesto **1** (270 mg, 0,65 mmol) en diclorometano (6 ml) a -5 °C. La solución resultante se agitó a -5 °C durante 15 min, se agregó α,α-diclorometilmetil éter (75 ml, 0,845 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. La solución se trató con HCl 2N (10 ml), se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó *al vacío*. El residuo crudo se purificó por

cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de acetato de etilo-heptano (10-40 %) para dar el compuesto **206** como un sólido incoloro (180 mg, 62 %). RMN^{1}H (DMSO-d_6): δ 4,94 (s, 2H), 7,15-7,25 (m, 1H), 7,33-7,55 (m, 4H), 7,68-7,72 (m, 2H), 7,83-7,87 (m, 3H), 7,98-8,01 (m, 1H), 8,43-8,46 (m, 1H), 9,87 (s, 1H); EM: *m/z* 444,1 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 16 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los experimentados en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 207

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-formil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencenosulfonamida**. RMN^{1}H (DMSO-d_6): δ 5,06 (br s, 2H), 7,43-7,55 (m, 3H), 7,68-7,79 (m, 4H), 7,83-7,89 (m, 3H), 7,98-8,03 (m, 1H), 8,42-8,47 (m, 1H), 9,84 (s, 1H); EM: *m/z* 494,1 (MH^+).

Compuesto 208

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-formil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-metanosulfonamida**. RMN^{1}H (DMSO-d_6): δ 3,45 (s, 3H), 5,11 (s, 2H), 7,44-7,55 (m, 3H), 7,73-7,79 (m, 2H), 8,04-8,09 (m, 1H), 8,42-8,46 (m, 1H), 9,91 (s, 1H); EM: *m/z* 432,0 (MH^+).

Compuesto 209

***N*-(3,4-difluoro-bencil)-*N*-(3-formil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-metanosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 3,43 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 7,19-7,26 (m, 1H), 7,33-7,55 (m, 4H), 8,03-8,09 (m, 1H), 8,42-8,47 (m, 1H), 9,91 (s, 1H); EM: *m/z* 382,2 (MH^+).

Compuesto 210

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-formil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-etanosulfonamida**: RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,36 (t, 3H), 3,61 (q, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,71-7,78 (m, 2H), 8,03-8,10 (m, 1H), 8,40-8,47 (m, 1H), 9,83 (s, 1H); EM: *m/z* 446,1 (MH^+).

Compuesto 211

***N*-(3-formil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida**. RMN^{1}H (DMSO-d_6): δ 3,93 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 7,44-7,55 (m, 3H), 7,70-7,81 (m, 2H), 7,99-8,05 (m, 3H), 8,22 (d, 2H), 8,42-8,46 (m, 1H), 9,85 (s, 1H); EM: *m/z* 552,2 (MH^+).

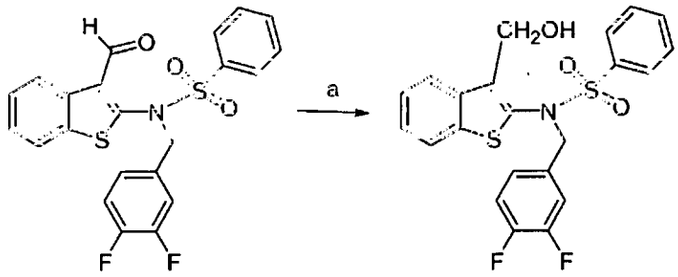
Compuesto 212

***N*-(3,4-difluoro-bencil)-*N*-(3-formil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-etanosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,36 (t, 3H), 3,61 (q, 2H), 5,04 (s, 2H), 7,17-7,24 (m, 1H), 7,34-7,46 (m, 2H), 7,48-7,54 (m, 2H), 8,03-8,08 (m, 1H), 8,40-8,46 (m, 1H), 9,83 (s, 1H); EM: *m/z* 396,1 (MH^+).

Compuesto 419

***N*-(butil)-*N*-(3-formil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida**. EM: *m/z* 432,1 (MH^+).

Ejemplo 17



Compuesto 206 Compuesto 213

a) $NaBH_4$, EtOH.

Compuesto 213

***N*-(3,4-difluoro-bencil)-*N*-(3-hidroximetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencenosulfonamida**. Se agregó borohidruro de sodio (25 mg, 0,66 mmol) a una solución del compuesto **206** (50 mg, 0,112 mmol) en etanol (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se evaporó el solvente, se dividió el residuo en diclorometano y agua, se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con gradiente de acetato de etilo-heptano (10–40 %) para dar el compuesto **213** como un sólido incoloro (42 mg, 84 %). RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 4,26 (d, 2H, colapsa a un singulete con D_2O), 4,80 (s, 2H), 5,01 (t, 1H, intercambia con D_2O), 7,10-7,14 (m, 1H), 7,25-7,40 (m, 4H), 7,67 (t, 2H), 7,78-7,86 (m, 4H), 7,90-7,96 (m, 1H); EM: *m/z* 428,0 $(M - OH)^+$, 468,0 (MNa^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 17 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los experimentados en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 214

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-hidroximetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 4,29 (d, 2H), 4,90 (s, 2H), 5,02 (t, 1H), 7,35-7,45 (m, 3H), 7,61-7,71 (m, 4H), 7,78-7,87 (m, 4H), 7,90-7,95 (m, 1H); EM: *m/z* 478,0 [(M – OH)$^+$], 518 (MNa$^+$).

Compuesto 215

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-hidroximetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-metanosulfonamida**. RMN^{1}H (DMSO-d_6): δ 3,32 (s, 3H), 4,55 (d, 2H), 4,92 (s, 2H), 5,10 (t, 1H), 7,36-7,50 (m, 3H), 7,65-7,72 (m, 2H), 7,84-7,90 (m, 1H), 7,93-7,98 (m, 1H); EM: *m/z* 416,1 (M - OH)$^+$, 456,1 (MNa$^+$).

Compuesto 216

***N*-(3,4-difluoro-bencil)-*N*-(3-hidroximetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-metanosulfonamida**. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,49 (t, 1H), 3,11 (s, 3H), 4,44 (d, 2H), 4,77 (br s, 2H), 7,02-7,20 (m, 3H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,74-7,80 (m, 1H), 7,88-7,94 (m, 1H); EM: *m/z* 366,1 (M - OH)$^+$, 406,0 (MNa$^+$).

Compuesto 217

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-hidroximetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-etanosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,33 (t, 3H), 3,47 (q, 2H), 4,53 (d, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,09 (t, 1H), 7,36-7,50 (m, 3H), 7,62-7,71 (m, 2H), 7,83-7,90 (m, 1H), 7,92-7,98 (m, 1H); EM: *m/z* 430,2 (M - OH)$^+$, 470,1 (MNa$^+$).

Compuesto 218

***N*-(3-hidroximetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 2,98 (br s, 1H), 4,29 (s,

2H), 4,93 (s, 2H), 7,34-7,43 (m, 3H), 7,59-7,68 (m, 2H), 7,82-7,87 (m, 1H), 7,91-8,00 (m, 1H) superpuesto en 7,98 (d, 2H), 8,18 (d, 2H), 13,63 (br s, 1H); EM: *m/z* 522,2 $(M - OH)^+$, 562,2 (MNa^+).

Compuesto 219

***N*-(3,4-difluoro-bencil)-*N*-(3-hidroximetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-etanosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,33 (t, 3H), 3,46 (q, 2H), 4,54 (d, 2H), 4,84 (s, 2H), 5,09 (t, 1H), 7,10-7,17 (m, 1H), 7,29-7,42 (m, 4H), 7,83-7,89 (m, 1H), 7,93-7,98 (m, 1H); EM: *m/z* 380,1 $(M - OH)^+$, 420,1 (MNa^+).

Compuesto 220

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-[3-(1-hidroxi-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il]-etanosulfonamida**. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,08 (br s, 3H), 1,50 (t, 3H), 3,27 (q, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,94 (q, 1H), 5,29 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,74-7,77 (m, 1H), 8,12 (br d, 1H); EM: *m/z* 444,1 $(M - OH)^+$, 484,2 (MNa^+). El compuesto **535** (143 mg) se separó por HPLC quiral (Chiralpak IA) al eludir con MeOH al 100 % para dar 54,4 mg del compuesto **220** y 48,0 mg del compuesto **534** como aceites transparentes.

Compuesto 534

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*(S)*-*N*-[3-(1-hidroxi-etil)-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-etil-sulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,32-1,36 (t, 3H), 3,16-3,17 (d, 1H), 3,44-3,50 (m, 2H), 4,05-4,09 (m, 1H), 4,85-4,98 (m, 4H), 5,11 (s, 1H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,64-7,70 (m, 2H), 7,85-7,87 (m, 1H), 8,14-8,16 (m, 1H); EM: *m/z* 444,0 $(M - OH)^+$.

Compuesto 535

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*(R)*-*N*-[3-(1-hidroxi-etil)-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-etil-sulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,32-1,36 (t, 3H), 3,16-3,17 (d, 1H), 3,45-3,50 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,85-5,02 (m, 4H), 5,11 (s, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,64-7,71 (m, 2H), 7,85-7,87 (m, 1H), 8,14-8,17 (m, 1H); EM: *m/z* 444,0 $(M - OH)^+$.

Compuesto 221

***N*-(3,4-difluoro-bencil)-*N*-[3-(1-hidroxi-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il]-etanosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,02-1,55 (br s, 3H) superpuesto en 1,34 (t, 3H), 3,46 (q, 2H), 4,78 (br s, 2H), 4,94-5,04 (m, 1H), 5,12 (s, 1H), 7,11-7,19 (m, 1H), 7,30-7,42 (m, 4H), 7,84-7,89 (m, 1H), 8,13-8,20 (m, 1H); EM: *m/z* 394,2 $(M - OH)^+$, 434,1 (MNa^+).

Compuesto 335

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-[3-(1-hidroxi-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il]-4-carboxibencenosulfonamida**. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,15 (d, 3H), 5,03-5,47 (m, 3H), 7,18 (t, 1H), 7,32-7,70 (m, 5H), 7,87-8,00 (m, 2H), 8,12-8,20 (m, 1H), 8,27 (d, 2H); EM: *m/z* 536 $(M - OH)^+$, 576 (MNa^+).

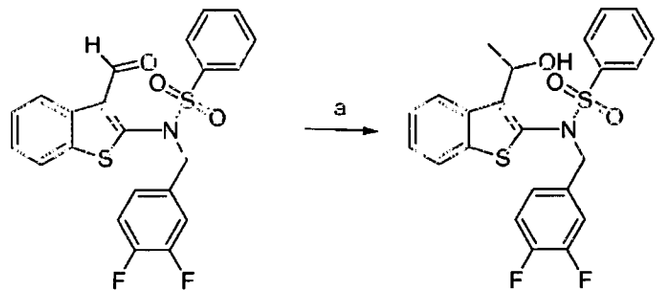
Compuesto 821

***N*-(3-fluoropropil)-*N*-(3-hidroximetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,95 (dtt, 2H), 2,96 (t, 1H), 3,51-3,91 (br, 2H), 4,52 (dt, 2H), 4,89 (br d, 2H), 7,41 (dt, 1H), 7,48 (dt, 1H), 7,55 (t, 2H), 7,68-7,72 (m, 2H), 7,75-7,77 (m, 2H), 8,02-8,04 (m, 1H); EM: *m/z* 402,0 (MNa^+).

Compuesto 834

2,5-dibromo-*N*-(3,4-difluoro-bencil)-*N*-(3-hidroximetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencenosulfonamida. EM: *m/z* 624,2, 626,2, 628,2 (MNa^+).

Ejemplo 18



Compuesto **206** Compuesto **222**

a) MeMgBr, THF.

Compuesto 222

***N*-(3,4-difluoro-bencil)-*N*-[3-(1-hidroxi-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il]-bencenosulfonamida**. Se agregó una solución de bromuro de metilmagnesio en THF/tolueno (1,4 M, 0,31 ml, 0,41 mmol) a una solución del compuesto **206** (120 mg, 0,270 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se trató con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio. El producto se extrajo en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de acetato de etilo-heptano (10-40 %) para dar el compuesto **222** como un sólido incoloro (103 mg, 83 %). RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 0,65-1,50 (br m,

3H), 4,53-4,73 (br s, 1h), 4,75-4,97 (br s, 2H), 5,08 (d, 1H, intercambia con D_2O), 7,01-7,12 (m, 1H), 7,19-7,40 (m, 4H), 7,68 (t, 2H), 7,78-7,82 (d de d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,12-8,16 (m, 1h); EM: *m/z* 442 $(M - OH)^+$, 482,1 (MNa^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 18 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los experimentados en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 223

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-[3-(1-hidroxi-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il]-bencenosulfonamida**. RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,10-1,28 (m, 3H), 2,64 (br s, 1H, intercambia con D_2O), 4,06-4,21 (m, 1H), 5,05-5,34 (m, 2H), 7,09 (t, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,43-7,50 (m, 1H), 7,52-7,85 (m, 7H), 8,11-8,19 (m, 1H); EM: *m/z* 492,0 $[(M - OH)^+]$, 532,0 (MNa^+).

Compuesto 224

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-[3-(1-hidroxi-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il]-metanosulfonamida**. RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,06-1,29 (br m, 3H), 2,53 (br s, 1H), 3,10 (s, 3H), 4,38 (br d, 1H), 4,98-5,30 (br m, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,34-7,42 (m, 2H), 7,49-7,56 (m, 1H), 7,56-7,62 (m, 1H), 7,73-7,79 (m, 1H), 8,09-8,16 (m, 1H); EM: *m/z* 430 $[(M -OH)^+]$, 470,2 (MNa^+).

Compuesto 225

***N*-(3,4-difluoro-bencil)-*N*-[3-(1-hidroxi-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il]-metanosulfonamida**. RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,06-1,63 (br m, 3H), 2,52 (br s, 1H), 4,32

(br d, 1H), 3,08 (s, 3H), 4,95-5,24 (br m, 2H), 7,01-7,24 (m, 3H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,73-7,79 (m, 1H), 8,09-8,17 (m, 1H); EM: *m/z* 380,1 [(M - OH)$^+$], 420,1 (MNa$^+$).

Compuesto 316

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il]-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,35 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,53-4,61 (m, 1H), 5,04-5,61 (m, 2H), 7,30-7,50 (m, 5H), 7,65-7,90 (m, 6H), 8,40 (s, 1H); EM: *m/z* 506,2 (M – OH)$^+$.

Compuesto 821

***N*-(3-fluoropropil)-*N*-[3-(1-hidroxietil)-benzo[*b*]tiofen-2-il]-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,60-2,10 (m, 5H), 2,71 (br s, 1H), 3,12-3,20 (m, 1H), 4,02-4,15 (m, 1H), 4,34-4,56 (m, 2H), 5,38-5,46 (m, 1H), 7,26-7,36 m, 2H), 7,43-7,47 (m, 2H), 7,57-7,61 (m, 2H), 7,65-7,72 (m, 2H), 8,16-8,21 (m, 1H); EM: *m/z* 416,0 (MNa$^+$).

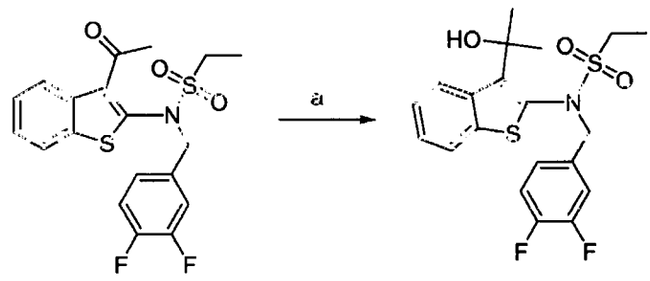
Compuesto 827

***N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-*N*-[3-(1-hidroxietil)-benzo[*b*]tiofen-2-il]-etanosulfonamida**. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,10 (br s, 3H), 1,52 (t, 3H), 2,65 (br s, 1H), 3,27 (br q, 2H), 3,86 (br s, 3H), 4,35-4,39 (br m, 1H), 4,95-5,00 (m, 1H), 5,21-5,25 (m, 1H), 6,73-6,77 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,35-7,42 (m, 2H), 7,75-7,79 (m, 1H), 8,12-8,14 (m, 1H); EM: *m/z* 446,4 (MNa$^+$).

Compuesto 835

***N*-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-*N*-[3-(1-hidroxietil)-benzo[*b*]tiofen-2-il]-etanosulfonamida**. EM: *m/z* 395,2 (MH$^+$).

Ejemplo 19



Compuesto **203** Compuesto **226**

a) MeMgBr, THF.

Compuesto 226

***N*-(3,4-difluoro-bencil)-*N*-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il]-etanosulfonamida**. Se agregó una solución de bromuro de metilmagnesio en THF/tolueno (1,4 M, 0,21 ml, 0,29 mmol) a una solución del compuesto **203** (0,0 g, 0,24 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó una porción adicional de bromuro de metilmagnesio en THF/tolueno (1,4 M, 0,21 ml, 0,29 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 18 h y se amortiguó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio. El producto se extrajo en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó *al vacío*. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de acetato de etilo-heptano (10-30 %) para dar el compuesto **226** como un sólido incoloro (66 mg, 65 %). RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 1,30 (t, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 3,31-3,45 (m, 2H), 4,74 (d, 1H), 4,86 (d, 1H), 5,14 (s, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,31-7,45 (m, 4H) 7,79-7,85 (m, 1H), 8,31-8,36 (m, 1H); EM: *m/z* 408,1 [(M - OH)$^+$], 448,2 (MNa^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 19 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los experimentados en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 227

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il]-etanosulfonamida**. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,41 (t, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 3,16-3,36 (m, 2H), 3,65 (s, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,98 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,55-7,72 (m, 3H), 7,87-7,92 (m, 1H); EM: *m/z* 458,1 [(M-OH)$^+$], 498,1 (MNa^+).

Compuesto 776

***N*-(2-fluoro-3-metoxi-bencil)-*N*-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il]-etanosulfonamida**. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,45 (t, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 3,25-3,40 (m, 2H), 3,54 (s, 1H), 3,82-3,89 (m, 3H), 4,90-5,14 (m, 2H), 6,82-6,99 (m, H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,60-7,68 (m, 1H), 7,88-7,97 (m, 1H); EM: *m/z* 420,1 $(M - OH)^+$.

Compuesto 802

***N*-[3-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il]-*N*-(2,4,5-trifluoro-3-metoxi-bencil)-etanosulfonamida**. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,45 (t, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 3,31 (qd, 2H), 3,73 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 6,95 (ddd, 1H), 7,31-7,43 (m, 2H), 7,68-7,73 (m, 1H), 7,85-7,94 (m, 1H); EM: *m/z* 456,03 $(M - OH)^+$.

Compuesto 830

***N*-(3-fluoropropil)-*N*-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il]-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,79 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,94-2,21

(m, 2H), 3,44-3,52 (m, 1H), 3,59 (s, 1H), 4,14-4,22 (m, 1H), 4,45-4,75 (m, 2H), 7,33-7,42 (m, 2H), 7,54 (t, 2H), 7,61-7,63 (m, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,79-7,81 (m, 2H), 8,03 (d, 1H); EM: *m/z* 430,0 (MNa^+).

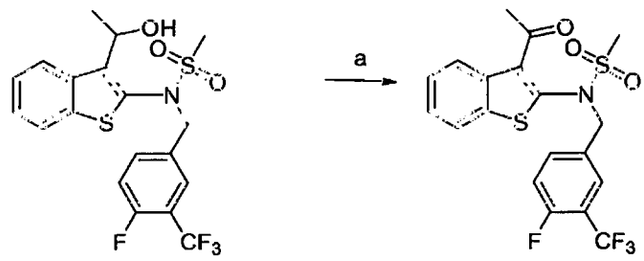
Compuesto 836

***N*-(2-fluoro-piridin-4-ilmetil)-*N*-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il]-etanosulfonamida**. RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,43 (t, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 3,22-3,38 (m, 2H), 3,77 (s, 1H), 4,90-4,95 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,67-7,71 (m, 1H), 7,87-7,90 (m, 1H), 8,16 (d, 1H). EM: *m/z* 409,4 (MH^+).

Compuesto 838

***N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-*N*-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il]-etanosulfonamida**. RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,41 (t, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 3,16-3,32 (m, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,78 (d, 1H), 4,92 (d, 1H), 6,77-6,81 (m, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,68-7,71 (m, 1H), 7,92-7,96 (m, 1H); EM: *m/z* 897,2 (M_2Na^+).

Ejemplo 20



Compuesto 224 Compuesto 228

a) PCC, DCM.

Compuesto 228

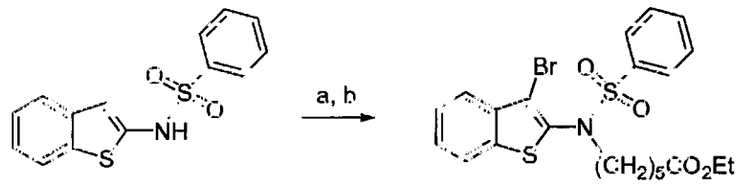
***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-metanosulfonamida**. Se agregó clorocromato de piridinio (0,205 g, 0,955 mmol) a una solución del compuesto **224** (0,285 g, 0,637 mmol) en diclorometano (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se lavó con agua, se absorbió sobre gel de sílice y el producto se aisló por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de acetato de etilo-heptano (10-70 %) para dar el compuesto **228** como un sólido incoloro (0,228 g, 80 %). RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 2,31 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 5,03 (s, 2H), 7,43-7,52 (m, 3H), 7,70-7,78 (m, 2H), 7,97-8,03 (m, 2H); EM: *m/z* 446,1 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 20 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los experimentados en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 229

***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,4-difluoro-bencil)-metanosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 2,31 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,36-7,50 (m, 4H), 7,87-8,04 (m, 2H); EM: *m/z* 396,1 (MH^+).

Ejemplo 21



1-D Compuesto **230**

a) PPh_3, DEAD, éster etílico del ácido 6-hidroxi-hexanoico, THF, tolueno; b) NBS, DCE, AcOH.

Compuesto 230

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5-carboetoxi-pentil)bencenosulfonamida**.

A una solución madre de Ph_3P en THF (1,0 ml, 0,375 M, 0,375 mmol) se agregó THF (2 ml) y una solución de DEAD (0,17 ml, 40 % en tolueno, 0,38 mmol). Luego de agitar durante unos pocos minutos, se agregó el compuesto **1-D** (0,072 g, 0,25 mmol) seguido de éster etílico del ácido 6-hidroxi-hexanoico (0,049 ml, 0,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó hasta el otro día. La mezcla de reacción se evaporó *al vacío* y el residuo crudo se disolvió en 1:1 dicloroetano/ácido acético (2 ml), al que se agregó NBS (0,053 g, 0,30 mmol). Luego de agitar durante 6 h, la mezcla de reacción se evaporó *al vacío* y se purificó por cromatografía de fase reversa (25-95 % acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %) para dar el compuesto **230** como un sólido ceroso marrón (0,090 g, 0,18 mmol). RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 1,14 (t, 3H), 1,28-1,52 (m, 6H), 2,21 (t, 2H), 3,59 (br t, 2H), 4,01 (q, 2H), 7,50-7,59 (m, 2H), 7,66 (t, 2H), 7,75-7,82 (m, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,96-8,03 (m, 1H); EM: *m/z* 510,1 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 21 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de

purificación conocidos por los experimentados en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 231

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 0,81 (t, 3H), 1,28-1,45 (m, 4H), 3,60 (br t, 2H), 7,49-7,58 (m, 2H), 7,67 (t, 2H), 7,75-7,82 (m, 2H), 7,85 (dd, 2H), 7,97-8,02 (m, 1H); EM: *m/z* 424,1 (MH^+).

Compuesto 232

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclohexilmetil)-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 0,87-1,00 (m, 2H), 1,01-1,16 (m, 3H), 1,23-1,35 (m, 1H), 1,52-1,67 (m, 3H), 1,77 (br s, 2H), 3,44 (br s, 2H), 7,49-7,58 (m, 2H), 7,65 (t, 2H), 7,73-7,85 (m, 4H), 7,96-8,02 (m, 1H); EM: *m/z* 464,0 (MH^+).

Compuesto 233

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(fenetil)-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 2,81 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 7,13-7,29 (m, 5H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,64 (t, 2H), 7,73-7,86 (m, 4H), 7,79-8,04 (m, 1H); EM: *m/z* 472,1 (MH^+).

Compuesto 234

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-*ter*-butoxi-etil)-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 0,98 (s, 9H), 3,41 (t, 2H), 3,79 (t, 2H), 7,48-7,56 (m, 2H), 7,64 (t, 2H), 7,71-7,79 (m, 2H), 7,83-7,89 (m, 2H), 7,97-8,02 (m, 1H); EM: *m/z* 490,0 (MNa^+).

Compuesto 235

(*R*)-*N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2,3-dihidroxi-propil)-bencenosulfonamida. EM: *m/z* 464,0 (MNa^+).

Compuesto 236

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,84 (p, 2H), 2,14 (t, 2H), 3,29-3,38 (m, 4H), 3,78 (br t, 2H), 7,49-7,58 (m, 2H), 7,66 (t, 2H), 7,72-7,87 (m, 4H), 7,98-8,04 (m, 1H); EM: *m/z* 479,0 (MH^+).

Compuesto 237

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 3,07-3,20 (m, 2H), 3,32-3,42 (m, 2H), 3,44-3,56 (m, 2H), 3,61-3,78 (m, 2H), 3,88-3,99 (m, 2H), 4,03-4,18 (m, 2H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,69 (t, 2H), 7,76-7,86 (m, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,01-8,06 (m, 1H), 10,75 (br s, 1H); EM: *m/z* 481,0 (MH^+).

Compuesto 238

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 2,85 (s, 6H), 3,33 (br t, 2H), 4,02 (br t, 2H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,69 (t, 2H), 7,75-7,80 (m, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,01-8,07 (m, 1H), 9,59 (br s, 1H); EM: *m/z* 439,1 (MH^+).

Compuesto 239

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-metanosulfonil-etil)-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 3,06 (s, 3H), 3,43 (br t, 2H), 4,05 (br t, 2H), 7,51-7,60 (m, 2H), 7,69 (t, 2H), 7,75-7,85 (m, 2H), 7,88 (dd, 2H), 8,00-8,06 (m, 1H); EM: *m/z* 495,9 (MNa^+).

Compuesto 240

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 3,13 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 3,76 (t, 2H), 6,36 (br s, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,66 (t, 2H), 7,72-7,81 (m, 2H), 7,85 (dd, 2H), 7,97-8,04 (m, 1H); EM: *m/z* 480,0 (MH^+).

Compuesto 241

(*S*)-*N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-bencenosulfonamida. EM: *m/z* 465,0 (MH^+).

Compuesto 242

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2,2-difluoro-etil)-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 4,16 (dt, 2H), 6,23 (tt, 1H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,65 (t, 2H), 7,71-7,76 (m, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,98-8,04 (m, 1H); EM: *m/z* 432,1 (MH^+).

Compuesto 243

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(carbometoximetil)-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 3,62 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 7,48-7,56 (m, 2H), 7,62 (t, 2H), 7,68-7,72 (m, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,84 (dd, 2H), 7,97-8,03 (m, 1H); EM: *m/z* 440,1 (MH^+).

Compuesto 244

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-[2(*S*)-metil-2-carbometoxi-etil]-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,17 (d, 3H), 2,60 (q, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,75 (br s, 1H), 3,86 (br s, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,66 (t, 2H), 7,72-7,86 (m, 4H), 7,97-8,03 (m, 1H); EM: *m/z* 468,1 (MH^+).

Compuesto 245

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-[2(*R*)-metil-2-carbometoxi-etil]-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,17 (d, 3H), 2,60 (q, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,74 (br s, 1H), 3,86 (br s, 1H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,66 (t, 2H), 7,73-7,86 (m, 4H), 7,97-8,03 (m, 1H); EM: *m/z* 468,1 (MH^+).

Compuesto 246

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-fenil-propil)-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,71 (p, 2H), 2,65 (br t, 2H), 3,64 (br t, 2H), 7,09-7,19 (m, 3H), 7,23 (t, 2H), 7,50-7,59 (m, 2H), 7,67 (t, 2H), 7,75-7,86 (m, 4H), 7,97-8,03 (m, 1H); EM: *m/z* 486,1 (MH^+).

Compuesto 247

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(etil)-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,08 (t, 3H), 3,66 (q, 2H), 7,50-7,59 (m, 2H), 7,67 (t, 2H), 7,75-7,82 (m, 2H), 7,86 (dd, 2H), 7,98-8,03 (m, 1H); EM: *m/z* 396,0 (MH^+).

Compuesto 248

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(hexil)-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 0,81 (t, 3H), 1,11-1,25 (m, 4H), 1,26-1,36 (m, 2H), 1,36-1,46 (m, 2H), 3,59 (br t, 2H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,67 (t, 2H), 7,75-7,82 (m, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,97-8,03 (m, 1H); EM: *m/z* 452,1 (MH^+).

Compuesto 249

***N*-(adamant-1-ilmetil)-*N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,42 (d, 3H), 1,53 (d, 6H), 1,62 (d, 3H), 1,87 (s, 3H), 3,06 (d, 1H), 3,62 (d, 1H), 7,48-7,56 (m, 2H), 7,62 (t, 2H), 7,73-7,80 (m, 4H), 7,94-8,00 (m, 1H); EM: *m/z* 516,2 (MH^+).

Compuesto 250

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 2,51-2,66 (m, 2H), 3,93 (t, 2H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,66 (t, 2H), 7,74-7,88 (m, 2H), 7,85 (dd, 2H), 8,00-8,04 (m, 1H); EM: *m/z* 464,0 (MH^+).

Compuesto 251

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(pent-3-inil)-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,59 (t, 3H), 2,38-2,40 (m, 2H), 3,74 (t, 2H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,66 (t, 2H), 7,74-7,81 (m, 2H), 7,86 (dd, 2H), 7,98-8,03 (m, 1H); EM: *m/z* 434,0 (MH^+).

Compuesto 252

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 3,13 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,65 (t, 2H), 7,73-7,80 (m, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,97-8,02 (m, 1H); EM: *m/z* 426,1 (MH^+).

Compuesto 253

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-oxo-pentil)-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,59 (p, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,58 (t, 2H), 3,57 (br t, 2H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,67 (t, 2H), 7,75-7,86 (m, 4H), 7,97-8,03 (m, 1H); EM: *m/z* 452,0 (MH^+).

Compuesto 254

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(dimetoxifosfinoil-etil)-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 2,02-2,13 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,76-3,86 (m, 2H), 7,51-7,58 (m, 2H), 7,68 (t, 2H), 7,74-7,87 (m, 4H), 7,98-8,04 (m, 1H); EM: *m/z* 504,1 (MH^+).

Compuesto 255

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropilmetil)-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 0,06-0,11 (m, 2H), 0,35-0,41 (m, 2H), 0,83-0,95 (m, 1H), 3,52 (dd, 2H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,66 (t, 2H), 7,74-7,80 (m, 2H), 7,83-7,88 (m, 2H), 7,97-8,02 (m, 1H); EM: *m/z* 422,0 (MH^+).

Compuesto 256

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-piperidin-1-il-etil)-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,27-1,38 (m, 1H), 1,50-1,71 (m, 3H), 1,75-1,84 (m, 2H), 2,88-3,01 (m, 2H), 3,26-3,34 (m, 2H), 3,46-3,55 (m, 2H), 3,99-4,08 (m, 2H), 7,53-7,59 (m, 2H), 7,69 (t, 2H), 7,76-7,80 (m, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,88 (dd, 2H), 8,01-8,06 (m, 1H), 9,16 (br s, 1H); EM: *m/z* 479,0 (MH^+).

Compuesto 257

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-[2-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 2,54 (s, 4H), 3,56 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,66 (t, 2H), 7,72-7,81 (m, 4H), 8,01-8,06 (m, 1H); EM: *m/z* 492,9 (MH^+).

Compuesto 258

(*R*)-*N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5-oxo-pirrolidin-2-ilmetil)-bencenosulfonamida. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,87-2,00 (m, 1H), 2,02-2,25 (m, 3H), 3,45-3,75 (m, 3H), 7,46 (br s, 1H), 7,51-7,57 (m, 2H), 7,67 (t, 2H), 7,74-7,83 (m, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,98-8,03 (m, 1H); EM: *m/z* 464,9 (MH^+).

Compuesto 259

(*S*)-*N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5-oxo-pirrolidin-2-ilmetil)-bencenosulfonamida. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,85-1,99 (m, 1H), 2,02-2,25 (m, 3H),

3,44-3,76 (m, 3H), 4,76 (br s, 1H), 7,51-7,57 (m, 2H), 7,67 (t, 2H), 7,74-7,83 (m, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,98-8,03 (m, 1H); EM: *m/z* 465,0 (MH^+).

Compuesto 260

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-metilsulfanil-etil)-bencenosulfonamida**. RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 2,02 (s, 3H), 2,62 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 7,51-7,57 (m, 2H), 7,66 (t, 2H), 7,73-7,82 (m, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,98-8,04 (m, 1H); EM: *m/z* 441,9 (MH^+).

Compuesto 261

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-etanosulfonamida**. RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 0,84 (t, 3H), 1,30-1,41 (m, 5H), 1,47 (p, 2H), 3,38 (q, 2H), 3,69 (t, 2H), 7,51-7,60 (m, 2H), 7,77-7,83 (m, 1H), 7,99-8,05 (m, 1H); EM: *m/z* 376,0 (MH^+).

Compuesto 262

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropilmetil)-etanosulfonamida**. RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 0,11-0,17 (m, 2H), 0,40-0,46 (m, 2H), 0,92-1,03 (m, 1H), 1,34 (t, 3H), 3,38 (q, 2H), 3,57 (d, 2H), 7,51-7,59 (m, 2H), 7,77-7,83 (m, 1H), 8,00-8,05 (m, 1H); EM: *m/z* 374,0 (MH^+).

Compuesto 263

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2,2-difluoro-etil)-etanosulfonamida**. RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 1,35 (t, 3H), 3,47 (q, 2H), 4,17 (dt, 2H), 6,22 (tt, 1H), 7,52-7,59 (m, 2H), 7,77-7,83 (m, 1H), 8,01-8,06 (m, 1H); EM: *m/z* 384,1 (MH^+).

Compuesto 264

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-*ter*-butoxi-etil)-etanosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,10 (s, 9H), 1,35 (t, 3H), 3,38-3,47 (m, 4H), 3,81 (t, 2H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,76-7,81 (m, 1H), 7,99-8,06 (m, 1H); EM: *m/z* 442,0 (MNa^+).

Compuesto 265

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-*N'*,*N'*-dimetilsulfamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 0,84 (t, 3H), 1,34 (h, 2H), 1,45 (p, 2H), 2,89 (s, 6H), 3,58 (t, 2H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,76-7,81 (m, 1H), 7,98-8,04 (m, 1H); EM: *m/z* 391,0 (MH^+).

Compuesto 266

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropilmetil)- *N'*,*N'*-dimetilsulfamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 0,08-0,14 (m, 2H), 0,37-0,44 (m, 2H), 0,89-1,01 (m, 1H), 2,87 (s, 6H), 3,48 (d, 2H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,76-7,82 (m, 1H), 7,98-8,04 (m, 1H); EM: *m/z* 389,0 (MH^+).

Compuesto 267

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-*ter*-butoxi-etil)- *N'*,*N'*-dimetilsulfamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,08 (s, 9H), 2,91 (s, 6H), 3,42 (t, 2H), 3,72 (t, 2H), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,75-7,80 (m, 1H), 7,98-8,03 (m, 1H); EM: *m/z* 435,1 (MH^+).

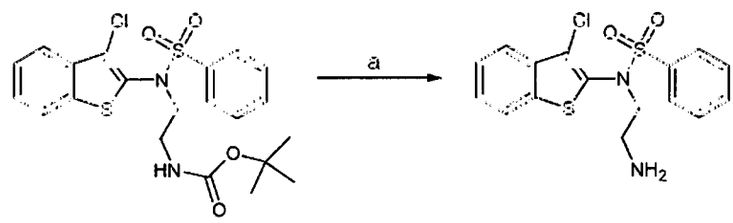
Compuesto 268

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2,2-difluoro-etil)- *N'*,*N'*-dimetilsulfamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 2,89 (s, 6H), 4,07 (dt, 2H), 6,21 (tt, 1H), 7,51-7,58 (m, 2H), 7,76-7,82 (m, 1H), 8,00-8,06 (m, 1H); EM: *m/z* 399,0 (MH^+).

Compuesto 269

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)- *N'*,*N'*-dimetilsulfamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 2,54-2,68 (m, 2H), 2,89 (s, 6H), 3,87 (t, 2H), 7,52-7,59 (m, 2H), 7,77-7,84 (m, 1H), 8,01-8,07 (m, 1H); EM: *m/z* 431,0 (MH^+).

Ejemplo 22



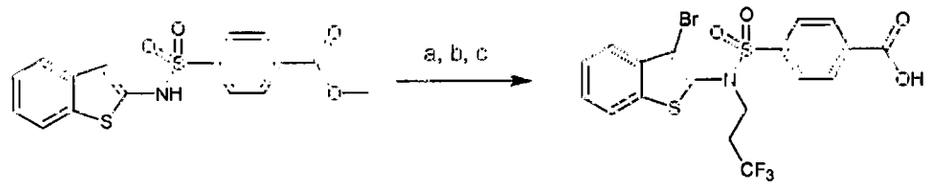
Compuesto **86** Compuesto **270**

a) TFA, CH_2Cl_2.

Compuesto 270

***N*-(2-amino-etil)-*N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencenosulfonamida**. Al compuesto **86** (0,035 g, 0,075 mmol), disuelto en CH_2Cl_2 (1 ml), se agregó ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó *al vacío* y el residuo se trituró con hexanos (2 ml) para dar el compuesto **270** como un sólido marrón (0,031 g, 86 %), RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 3,17-3,28 (t, 2H), 3,58-3,62 (t, 2H), 7,34-7,55 (m, 4H), 7,58-7,70 (m, 5H); EM: *m/z* 367,1 (MH^+).

Ejemplo 23



271-A **Compuesto 271**

a) Ph_3P, DEAD, 3,3,3-trifluoropropan-1-ol, THF; b). solución acuosa de NaOH; c) NBS, DCE, HOAc.

Compuesto 271

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. A una solución de Ph_3P (0,888 g, 3,39 mmol) en THF (27 ml) se agregó una solución de DEAD (1,50 ml, 3,38 mmol). Luego de agitar durante 2 min, se agregó el compuesto **271-A** (0,782 g, 2,25 mmol). A una porción (0,25 mmol de **271-A**) de la mezcla de reacción mencionada anteriormente se agregó 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (0,025 ml, 0,30 mmol). La reacción se agitó durante 2 días, se agregó NaOH 1N (0,5 ml, 0,5 mmol) y la reacción se evaporó *al vacío*. El residuo crudo se redisolvió en 1:1 dicloroetano/ácido acético (2 ml) y se agregó NBS (0,053 g, 0,30 mmol). Luego de agitar durante toda la noche, se agregó una porción adicional de NBS (0,041 g, 0,23 mmol) y la reacción se agitó durante otras 4 h. La mezcla de reacción se evaporó *al vacío* y se purificó por cromatografía de fase reversa (25-95 % acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %) para dar el compuesto **271** como un polvo marrón claro (0,069 g, 0,14 mmol). RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 2,54-2,68 (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 7,52-7,59 (m, 2H), 7,73-7,79 (m, 1H), 7,97 (d, 2H), 8,00-8,06 (m, 1H), 8,16 (d, 2H), 13,60 (br s, 1H); EM: *m/z* 507,9 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 23 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los experimentados en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 272

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 0,83 (t, 3H), 1,30-1,47 (m, 4H), 3,65 (br t, 2H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,75-7,80 (m, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,99-8,03 (m, 1H), 8,17 (d, 2H), 13,58 (s, 1H); EM: *m/z* 468,0 (MH^+).

Compuesto 273

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropilmetil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 0,06-0,15 (m, 2H), 0,36-0,43 (m, 2H), 0,85-0,97 (m, 1H), 3,56 (d, 2H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,74-7,80 (m, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,99-8,03 (m, 1H), 8,16 (d, 2H), 13,58 (br s, 1H); EM: *m/z* 465,9 (MH^+).

Compuesto 274

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-metoxietil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 3,14 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 3,87 (t, 2H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,72-7,78 (m, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,99-8,03 (m, 1H), 8,15 (d, 2H), 13,57 (s, 1H); EM: *m/z* 470,0 (MH^+).

Compuesto 275

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-*ter*-butoxi-etil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 0,98 (s, 9H), 3,42 (t, 2H), 3,84 (t,

2H), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,71-7,78 (m, 1H), 7,95-8,03 (m, 3H), 8,15 (d, 2H), 13,56 (br s, 1H); EM: *m/z* 512,0 (MH^+).

Compuesto 276

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2,2-difluoro-etil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 4,19 (dt, 2H), 6,24 (tt, 1H), 7,51-7,58 (m, 2H), 7,71-7,77 (m, 1H), 7,98 (d, 2H), 8,01-8,05 (m, 1H), 8,15 (d, 2H), 13,61 (s, 1H); EM: *m/z* 475,9 (MH^+).

Compuesto 277

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-morfolin-4-il-etil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^1H (CD_3OD): δ 3,38 (br s, 4H), 3,46 (t, 2H), 3,91 (br s, 4H), 4,20 (t, 2H), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,76-7,82 (m, 1H), 7,84-7,90 (m, 1H), 7,97 (d, 2H), 8,23 (d, 2H); EM: *m/z* 525,0 (MH^+).

Compuesto 278

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(adamant-1-il-metil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 1,40-1,48 (m, 3H), 1,50-1,58 (m, 6H), 1,58-1,66 (m, 3H), 1,88 (br s, 3H), 3,12 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 7,48-7,56 (m, 2H), 7,74-7,79 (m, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,96-8,01 (m, 1H), 8,13 (d, 2H), 13,57 (s, 1H); EM: *m/z* 560,0 (MH^+).

Compuesto 279

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclohexilmetil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 0,89-1,02 (m, 2H), 1,02-1,19 (m, 3H), 1,25-1,38 (m, 1H), 1,52-1,60 (m, 1H), 1,60-1,94 (m, 4H), 3,49 (br s, 2H),

7,50-7,58 (m, 2H), 7,73-7,80 (m, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,97-8,03 (m, 1H), 8,15 (d, 2H), 13,58 (br s, 1H); EM: *m/z* 508,0 (MH^+).

Compuesto 390

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(etil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**.

EM: *m/z* 438,1 $(M - H)^-$.

Compuesto 391

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(propil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**.

EM: *m/z* 452,1 $(M - H)^-$.

Compuesto 392

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(pentil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**.

RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 0,80 (t, 3H), 1,37-1,15 (m, 4H), 1,50-1,38 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,81-7,74 (m, 1H), 8,03-7,93 (m, 3H), 8,17 (d, 2H), 13,59 (s, 1H); EM: *m/z* 480,1$(M - H)^-$.

Compuesto 393

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(hexil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**.

RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 0,81 (t, 3H), 1,25-1,12 (m, 4H), 1,49-1,26 (m, 4H), 3,64 (t, 2H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,81-7,74 (m, 1H), 8,04-7,94 (m, 3H), 8,17 (d, 2H), 13,59 (s, 1H); EM: *m/z* 494 $(M - H)^-$.

Compuesto 394

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 1,76-1,64 (m, 2H), 2,48-2,34 (m, 2H), 3,74 (t, 2H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,97 (d, 2H), 8,06-8,00 (m, 1H), 8,18 (d, 2H), 13,62 (s, 1H); EM: *m/z* 520 $(M - H)^-$.

Compuesto 395

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,65-1,46 (m, 4H), 2,34-2,14 (m, 2H), 3,68 (br t, 2H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,82-7,74 (m, 1H), 8,04-7,95 (m, 3H), 8,17 (d, 2H), 13,59 (s, 1H); EM: *m/z* 534,1 (M - H)$^-$.

Compuesto 396

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-ciclopropiletil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 0,03-0,04 (m, 2H), 0,39-0,31 (m, 2H), 0,81-0,68 (m, 1H), 1,39 (q, 2H), 3,72 (t, 2H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,79-7,74 (m, 1H), 8,03-7,94 (m, 3H), 8,17 (d, 2H), 13,59 (s, 1H); EM: *m/z* 478,1 (M - H)$^-$.

Compuesto 397

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-*ter*-butoxipropil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,06 (s, 9H), 1,60 (p, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,71 (br t, 2H), 7,59-7,49 (m, 2H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,96 (d, 2H), 8,04-7,98 (m, 1H), 8,17 (d, 2H), 13,59 (br s, 1H); EM: *m/z* 524 (M - H)$^-$.

Compuesto 437

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclobutilmetil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,71-1,60 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 2,40-2,31 (m, 1H), 3,68 (br s, 2H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,79-7,73 (m, 1H), 8,02-7,94 (m, 3H), 8,17 (d, 2H), 13,59 (s, 1H) EM: *m/z* 478 (M - H)$^-$.

Compuesto 438

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopentilmetil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,29 (br s, 2H), 1,49-1,39 (m, 2H),

1,60-1,50 (m, 2H), 1,73-1,60 (br m, 2H), 1,89 (p, 1H), 3,73-334 (br m, 2H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,02-7,97 (m, 1H), 8,16 (d, 2H), 13,59 (s, 1H); EM: *m/z* 492,2 (M - H)$^-$.

Compuesto 439

***RS, RS*-*N*-(Biciclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)-*N*-(3-bromobenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 2,21-0,62 (m, 11H), 3,63 (br s, 2H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,80-7,74 (m, 1H), 8,02-7,93 (m, 3H), 8,18-8,13 (m, 2H), 13,59 (br s, 1H); EM: *m/z* 518,2 (M - H)$^-$.

Compuesto 440

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,23 (m, 2H), 1,84-1,52 (m, 3H), 3,23-3,13 (m, 2H), 3,55 (br s, 2H), 3,85-3,76 (m, 2H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,03-7,98 (m, 1H), 8,16 (d, 2H), 13,59 (s, 1H); EM: *m/z* 508,1 (M - H)$^-$.

Compuesto 441

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-(dimetilamino)etil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. EM: *m/z* 481 (M - H)$^-$.

Compuesto 452

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(isobutil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 0,93 (d, 6H), 1,66-1,54 (m, 1H), 3,38 (br s, 2H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,94 (d, 2H), 8,02-7,97 (m, 1H), 8,15 (d, 2H), 13,58 (s, 1H); EM: *m/z* 466,1 (M - H)$^-$.

Compuesto 453

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-(ciclohexiloxi)etil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,16-0,97 (m, 5H), 1,42-1,33 (m, 1H), 1,56-1,47 (m, 2H), 1,66-1,57 (m, 2H), 3,14-3,07 (m, 1H), 3,46 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,78-7,73 (m, 1H), 8,03-7,96 (m, 3H), 8,15 (d, 2H), 13,55 (s, 1H); EM: *m/z* 536,2 $(M - H)^-$.

Compuesto 454

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-metoxi-3-metilbutil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,05 (s, 6H), 1,72-1,65 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,73-3,64 (m, 2H), 7,58-7,51 (m, 2H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,97 (d, 2H), 8,03-7,99 (m, 1H), 8,18 (d, 2H), 13,59 (s, 1H); EM: *m/z* 510,2 $(M - H)^-$.

Compuesto 523

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(*C*-benzo[1,3]dioxol-5-il-metil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 1,82-2,03 (m, 3H), 4,67 (br s, 2H), 5,97 (s, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,78 (d, 2H), 7,25-7,44 (m, 2H), 7,61-7,73 (m, 1H), 7,73-7,88 (m, 1H), 7,98 (m, 2H), 8,17 (m, 2H), 13,60 (br s, 1H); EM: *m/z* 504,0 (MH^+).

Compuesto 524

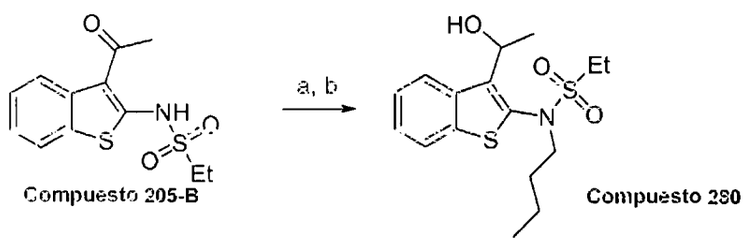
***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(*C*-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-metil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 1,95 (s, 3H), 4,81 (br s, 2H), 7,11 (dd, 1H), 7,22-7,48 (m, 4H), 7,57-7,73 (m, 1H), 7,76-7,92 (m, 1H), 7,99 (m, 2H), 8,18 (m, 2H), 13,61 (br s, 1H); EM: *m/z* 540,0 (MH^+).

Compuesto 525

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 1,97 (s, 3H), 3,31 (s, 4H), 3,62-

3,75 (m, 3H), 4,66 (br s, 1H), 6,61-6,74 (m, 1H), 6,74-6,89 (m, 2H), 7,25-7,44 (m, 2H), 7,61-7,72 (m, 1H), 7,72-7,85 (m, 1H), 7,99 (m, 2H), 8,18 (m, 2H), 13,59 (s, 1H); EM: *m/z* 520,0 (MH^+).

Ejemplo 24



Compuesto 205-B Compuesto 280

a) PPh_3, DEAD, *n*-BuOH, THF, tolueno; b) $NaBH_4$, MeOH.

Compuesto 280

***N*-(butil)-*N*-[3-(1-hidroxi-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il]-etanosulfonamida**. A una solución de Ph_3P (0,494 g, 1,88 mmol) en THF (15 ml) se agregó una solución de DEAD (0,84 ml, 1,89 mmol). Luego de agitar durante unos pocos minutos, se agregó el compuesto **205-B** (0,354 g, 1,25 mmol). A una porción de la mezcla de reacción mencionada anteriormente (0,25 mmol de **205-B**) se agregó *n*-butan-1-ol (0,027 ml, 0,30 mmol) y la reacción se agitó durante 2 días. Se agregó metanol (0,50 ml) seguido por $NaBH_4$ (0,019 g, 0,50 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó *al vacío* y se purificó por cromatografía de fase reversa (25-95 % acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %) para dar el compuesto **280** como un semisólido marrón claro (0,053 g, 0,16 mmol).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 0,86 (t, 3H), 1,22-1,37 (m, 5H), 1,44-1,57 (m, 5H), 3,26-3,41 (m, 2H), 3,46 (br s, 1H), 3,70 (br s, 1H), 5,09-5,18 (br d, 1H), 5,26 (br s, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,87-7,93 (m, 1H), 8,22-8,27 (m, 1H); EM: *m/z* 364,0 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 24 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los experimentados en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 281

***N*-(ciclopropilmetil)-*N*-(3-(1-hidroxietil)benzo[*b*]tiofen-2-il)-etanosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 0,15-0,26 (m, 2H), 0,48 (d, 2H), 1,01 (br s, 1H), 1,30 (t, 3H), 1,54 (d, 3H), 3,26-3,39 (m, 2H), 3,39-3,57 (m, 2H), 5,17-5,27 (m, 2H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,39-7,88 (m, 1H), 8,22-8,28 (m, 1H); EM: *m/z* 362,1 (MNa^+).

Compuesto 282

***N*-(3-(1-hidroxietil)benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-etanosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,30 (t, 3H), 1,54 (d, 3H), 2,57-2,73 (m, 2H), 3,32-3,53 (m, 2H), 3,67 (br s, 1H), 4,07 (br s, 1H), 5,10 (br s, 1H), 5,34 (br s, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,91-7,96 (m, 1H), 8,23-8,29 (m, 1H); EM: *m/z* 404,1 (MNa^+).

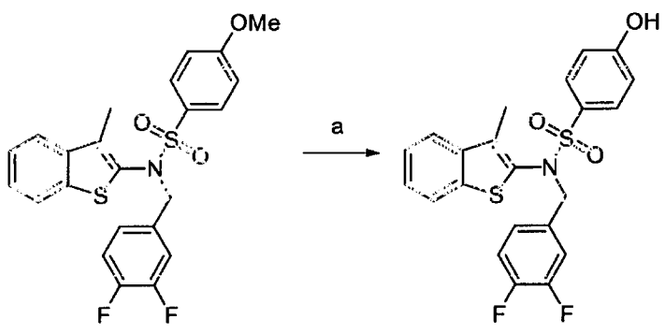
Compuesto 283

***N*-(2-*ter*-butoxietil)-*N*-(3-(1-hidroxietil)benzo[*b*]tiofen-2-il)-etanosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,16 (s, 9H), 1,31 (t, 3H), 1,53 (d, 3H), 3,36-3,52 (m, 4H), 3,73 (m, 2H), 5,11 (br s, 1H), 5,30 (br s, 1H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,88-7,93 (m, 1H), 8,21-8,26 (m, 1H); EM: *m/z* 408,1 (MNa^+).

Compuesto 284

N-(3-(1-hidroxietil)benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-morfolinoetil)-etanosulfonamida. EM: *m/z* 399,1 (MH^+).

Ejemplo 25



Compuesto **26** Compuesto **285**

a) BBr_3, DCM.

Compuesto 285

***N*-(3,4-difluoro-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-hidroxi-bencenosulfonamida**. Una solución de tribromuro de boro (1,0 M en diclorometano, 1,57 ml, 1,57 mmol) se agregó a una solución del compuesto **26** (180 mg, 0,392 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se trató con ácido clorhídrico 2 N. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó *al vacío*. El residuo se purificó por HPLC (C_{18}) al eludir con un gradiente de acetonitrilo-agua (TFA al 0,1 %) (40-90 %). El residuo resultante

se volvió a purificar por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de acetato de etilo-heptano para dar el compuesto **285** como un sólido incoloro (33 mg, 19 %). RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,98 (s, 3H), 4,67 (br s, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,11-7,14 (m, 1H), 7,25-7,40 (m, 4H), 7,64-7,68 (m, 3H), 7,80-7,85 (m, 1H), 10,73 (br s, 1H); EM: *m/z* 446,1 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 25 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los experimentados en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 286

***N*-(3,4-difluoro-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-hidroxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,97 (s, 3H), 4,71 (s, 2H), 7,09-7,17 (m, 3H), 7,26-7,40 (m, 5H), 7,49 (t, 1H), 7,65-7,70 (m, 1H), 7,81-7,86 (m, 1H), 10,24 (br s, 1H); EM: *m/z* 446,1 (MH^+).

Compuesto 287

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-hidroxi-bencil)-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 4,75 (s, 2H), 6,69-6,71 (m, 1H), 6,85-6,87 (m, 2H) 7,01 (s, 1H), 7,10-7,14 (t, 1H), 7,26-7,29 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,60-7,63 (m, 3H), 7,76-7,78 (d, 2H); EM: *m/z* 396,0 (MH^+).

Compuesto 288

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-3-hidroxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 4,83 (s, 2H), 6,97-6,99 (d, 2H),

7,40-7,51 (m, 3H), 7,63-7,73 (m, 5H), 7,96-7,98 (m, 1H), 10,76 (s, 1H); EM: *m/z* 516,0 (MH^+).

Compuesto 289

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-hidroxi-bencenosulfonamida**. RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 4,88 (s, 2H), 7,15-7,22 (m, 2H), 7,35-7,52 (m, 4H), 7,63-7,73 (m, 3H), 7,97-8,01 (m, 1H), 10,27 (s, 1H); EM: *m/z* 516,0 (MH^+).

Compuesto 290

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-hidroxi-bencenosulfonamida**. RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 4,83 (s, 2H), 6,96-6,99 (d, 2H), 7,37-7,52 (m, 3H), 7,60-7,74 (m, 5H), 7,95-7,98 (m, 1H), 10,75 (s, 1H); EM: *m/z* 561,9 (MH^+), 584,0 (MNa^+).

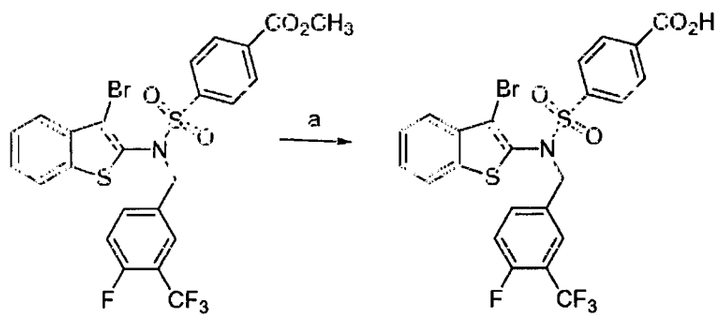
Compuesto 291

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-3-hidroxi-bencenosulfonamida**. RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 4,87 (s, 2H), 7,14-7,23 (m, 2H), 7,35-7,52 (m, 5H), 7,59-7,71 (m, 3H), 7,96-7,99 (m, 1H), 10,26 (s, 1H); EM: *m/z* 561,9 (MH^+).

Compuesto 780

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2-hidroxi-4-metanosulfonilamino-bencenosulfonamida**. EM: *m/z* 608,89 (MH^+).

Ejemplo 26



Compuesto **192** Compuesto **292**

a) MeOH, 3N NaOH.

Compuesto 292

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. A una solución del compuesto **192** (87,1 mg, 0,145 mmol) en MeOH (2 ml) se agregó NaOH 3N (73 µL, 0,218 mmol) y la reacción se mantuvo a reflujo durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en H_2O, se enfrió a 0 °C y se acidificó con HCl 1N. El precipitado se filtró, se lavó extensamente con H_2O y se secó con vacío para dar el compuesto **292** como un sólido blanco (0,063 g, 74 %). RMN ^1H (CD_3OD): δ 4,94 (s, 2H), 7,16-7,21 (t, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,61-7,63 (m, 1H), 7,68-7,70 (m, 1H), 7,75-7,77 (m, 1H), 7,99-8,01 (d, 2H), 8,22-8,25 (d, 2H); EM: *m/z* 588,0 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 26 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los experimentados en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 293

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-3-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (CD_3OD): δ 4,93 (s, 2H), 7,16-7,21 (t, 1H), 7,42-7,45 (m, 2H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,53-7,56 (m, 1H), 7,60-7,79 (m, 3H), 8,08-8,10 (d, 1H), 8,34-8,36 (d, 1H), 8,48 (s, 1H); EM: *m/z* 588,0 (MH^+).

Compuesto 294

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 4,95 (s, 2H), 7,42-7,53 (m, 3H), 7,65-7,74 (m, 3H), 7,97-7,99 (m, 2H), 8,03-8,05 (m, 2H), 8,18-8,20 (m, 1H), 13,64 (s, 1H); EM: *m/z* 544,0 (MH^+).

Compuesto 295

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-3-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 5,01 (s, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,45-7,50 (t, 1H), 7,69-7,73 (m, 3H), 7,78-7,85 (m, 2H), 8,05-8,08 (m, 1H), 8,25-8,30 (m, 2H), 13,59 (s, 1H); EM: *m/z* 510,0 (MH^+).

Compuesto 296

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 5,01 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,45-7,50 (t, 1H), 7,69-7,73 (m, 3H), 7,82-7,84 (m, 2H), 7,94-7,96 (m, 2H), 8,15-8,17 (m, 2H), 13,60 (s, 1H); EM: *m/z* 510,0 (MH^+).

Compuesto 297

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN^{1}H (DMSO-d_6): δ 5,06 (s, 2H), 7,42-7,53 (m, 3H), 7,61-7,82 (m, 7H), 7,95-7,99 (m, 1H), 13,81 (s, 1H); EM: *m/z* 543,9 (MH^+).

Compuesto 298

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 5,08 (s, 2H), 7,40-7,51 (m, 3H), 7,59-7,81 (m, 7H), 7,95-7,98 (m, 1H), 13,86 (s, 1H); EM: *m/z* 590,0 (MH^+).

Compuesto 299

***N*-(3-formil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 5,08 (br s, 2H), 7,42-7,54 (m, 3H), 7,69-7,80 (m, 2H), 7,97-8,04 (m, 3H), 8,20 (d, 2H), 8,42-8,47 (m, 1H), 9,85 (s, 1H), 13,70 (br s, 1H); EM: *m/z* 538,2 (MH^+).

Compuesto 305

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-3-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,96 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,88 (br s, 2H), 7,38-7,42 (m, 3H), 7,69-7,72 (m, 1H), 7,84-7,88 (m, 2H), 8,16-8,18 (m, 1H), 8,27-8,28 (t, 1H), 8,33-8,35 (m, 1H).

Compuesto 306

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 2,00 (s, 3H), 4,89 (s, 2H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,68-7,74 (m, 3H), 7,80-7,82 (d, 2H), 7,87-7,90 (m, 1H), 8,09-8,11 (d, 2H); EM: *m/z* 524,0 (MH^+).

Compuesto 307

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-3-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 4,95 (s, 2H), 7,41-7,55 (m, 3H),

7,64-7,76 (m, 3H), 7,82-7,86 (m, 1H), 7,97-8,00 (m, 1H), 8,16-8,19 (m, 1H), 8,31-8,34 (m, 2H), 13,61 (s, 1H); EM: *m/z* 543,9 (MH^+).

Compuesto 318

***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 2,38 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 7,42-7,50 (m, 3H), 7,68-7,75 (m, 2H), 7,93-7,97 (m, 3H), 8,01-8,05 (m, 1H), 8,18 (d, 2H); EM: *m/z* 552,2 (MH^+).

Compuesto 376

***N*-(6-fluoro-3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-3-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 1,94 (s, 3H), 4,87 (s, 2H), 7,23-7,35 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 1H), 7,61-7,86 (m, 5H), 8,12-8,15 (d, 1H), 8,27-8,33 (m, 2H), 13,61 (s, 1H); EM: *m/z* 542,0 (MH^+).

Compuesto 423

***N*-(butil)-*N*-(3-metoxi-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 0,83 (t, 3H), 1,26-1,38 (m, 2H), 1,42-1,52 (m, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 7,39-7,46 (m, 2H), 7,75-7,84 (m, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,15 (d, 2H), 13,58 (br s, 1H); EM: *m/z* 420,1 (MH^+).

Compuesto 426

***N*-(6-fluoro-3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 1,65-1,69 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,30-2,40 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,81-7,84 (m, 2H), 7,85-7,91 (m, 2H), 8,15-8,17 (d, 1H), 13,62 (s, 1H); EM: m/z 476,0 (MH^+).

Compuesto 427

***N*-(6-fluoro-3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,91 (s, 3H), 4,89 (s, 2H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,42-7,47 (t, 1H), 7,63-7,80 (m, 6H), 8,03-8,05 (d, 1H), 13,62 (s, 1H); EM: *m/z* 542,0 (MH^+).

Compuesto 432

***N*-(butil)-*N*-(1,1-dioxo-1*H*-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 0,87 (t, 3H), 1,16-1,41 (m, 2H), 1,49-1,67 (m, 2H), 3,72 (t, 2H), 7,56-7,76 (m, 4H), 7,80 (d, 1H), 8,01 (d, 2H), 8,12 (d, 2 H); EM: *m/z* 422,1 (MH^+).

Compuesto 450

***N*-(6-fluoro-3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 0,828-0,864 (t, 3H), 1,28-1,44 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 3,51-3,56 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,79-7,82 (m, 2H), 7,83-7,90 (m, 2H), 8,13-8,15 (m, 2H), 13,62 (s, 1H); EM: *m/z* 422,1 (MH^+).

Compuesto 451

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. EM: m/z 444,0 (MH^+).

Compuesto 456

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. EM: m/z 430,0 (MH^+).

Compuesto 468

***N*-(butil)-*N*-(3-carbamoil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. EM: *m/z* 433,0 (MH^+).

Compuesto 469

***N*-(butil)-*N*-(3-dimetilcarbamoil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. EM: *m/z* 461,1 (MH^+).

Compuesto 486

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 1,98 (s, 3H), 3,50 (br s, 2H), 7,24 (d, 5H), 7,29-7,40 (m, 2 H), 7,52-7,61 (m, 1H), 7,61-7,70 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 8,26 (m, 2H); EM: *m/z* 452,5 (MH^+).

Compuesto 487

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 1,98 (s, 3H), 3,50 (br s, 2H), 6,93-7,00 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,55-7,69 (m, 2H), 7,94 (m, 2H), 8,26 (m, 2H); EM: *m/z* 456,0 (MH^+).

Compuesto 488

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,4-difluoro-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 2,00-2,09 (m, 3H), 4,67 (br s, 1H), 6,91-7,08 (m, 2H), 7,08-7,21 (m, 1H), 7,31-7,43 (m, 2H), 7,53-7,71 (m, 2H), 7,94 (m, 2H), 8,27 (m, 2H); EM: *m/z* 474,0 (MH^+).

Compuesto 489

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-cloro-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 2,06 (s, 3H), 4,67 (br s, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,30-7,44 (m, 3H), 7,54-7,71 (m, 2H), 7,94 (m, 2H), 8,27 (m, 2H); EM: *m/z* 490,0 (MH^+).

Compuesto 490

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-difluorometoxi-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 2,00 (s, 3H), 4,71 (br s, 2H), 6,2-6,7 (m, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,24-7,26 (m, 2H), 7,30-7,44 (m, 2H), 7,52-7,74 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 8,27 (m, 2H); EM: *m/z* 504,0 (MH^+).

Compuesto 491

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-trifluorometil-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 2,04 (s, 3H), 4,77 (br s, 2H), 7,31-7,40 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,54-7,62 (m, 2H), 7,62-7,68 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 8,28 (m, 2H); EM: *m/z* 506,1 (MH^+).

Compuesto 492

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-metilsulfona-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. EM: *m/z* 538,0 (MH^+).

Compuesto 493

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2,3,4,5,6-pentafluoro-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 2,03-2,20 (m, 3H), 3,50 (br s, 2H), 7,31-7,45 (m, 2H), 7,58-7,73 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 8,26 (m, 2H); EM: *m/z* 528,0 (MH^+).

Compuesto 494

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometilsulfona-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida**. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 2,00 (s, 3H), 3,50 (br s,2H), 7,30-7,46 (m, 2H), 7,51-7,72 (m, 4H), 7,94 (dd, 4H), 8,15-8,33 (m, 2H); EM: *m/z* 570,0 (MH^+).

Compuesto 495

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(piridin-3-ilmetil)-4-carboxi-bencenosulfonamida.** EM: *m/z* 439,0 (MH^+).

Compuesto 496

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida.** RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 1,98 (s, 3H), 4,70 (br s, 2H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,53-7,64 (m, 1H), 7,64-7,72 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 8,27 (m, 2H); EM: *m/z* 522,0 (MH^+). Anal. ($C_{24}H_{17}F_3NO_6S_2 \cdot Na \cdot H_2O$) C, H, N, F, S, Na, KF.

Compuesto 497

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida.** RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 2,10 (s, 3H), 4,74 (br s, 2H), 7,12-7,23 (m, 2H), 7,32-7,44 (m, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,57-7,72 (m, 2H), 7,94 (m, 2H), 8,28 (m, 2H); EM: *m/z* 524,0 (MH^+).

Compuesto 502

***N*-(3-ciclopentil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida.** RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 0,69 (s, 1H), 1,25-1,63 (m, 3H), 1,63-1,91 (m, 4H), 3,05 (d, 1H), 4,35 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 7,13-7,48 (m, 3H), 7,49-7,70 (m, 3H), 7,75-7,87 (m, 1H), 7,97 (d, 2H), 8,13 (d, 2H); EM: *m/z* 578,1 (MH^+).

Compuesto 517

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,4,5-trifluoro-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida.** RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 2,00 (s, 3H), 4,80 (br s, 2H), 7,25 (dd, 2H), 7,34-7,49 (m, 2H), 7,70 (dd, 1H), 7,78-7,91 (m, 1H), 7,99 (m, 2H), 8,18 (m, 2H), 13,62 (s, 1H); EM: *m/z* 492,5 (MH^+).

Compuesto 518

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometil-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida.** RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 1,94 (s, 3H), 4,89 (br s, 2H), 7,24-7,46 (m, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,61-7,78 (m, 3H), 7,83 (dd, 1H), 8,00 (m, 2H), 8,18 (m, 2H), 13,61 (s, 1H); EM: *m/z* 506,1 (MH^+).

Compuesto 519

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida.** RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 1,92 (s, 3H), 4,96 (br s, 2H), 7,33-7,44 (m, 3H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,64-7,70 (m, 1H), 7,76 (br, s, 1H), 7,80-7,92 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 8,19 (m, 2H), 13,62 (s, 1H); EM: *m/z* 524,0 (MH^+).

Compuesto 520

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2,5-dicloro-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida.** RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 1,94 (s, 3H), 4,93 (br s, 2H), 7,22-7,51 (m, 5H), 7,62-7,75 (m, 1H), 7,75-7,91 (m, 1H), 7,99 (m, 2H), 8,18 (m, 2H), 13,62 (br s, 1H); EM: *m/z* 528,0 (MH^+).

Compuesto 521

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida.** RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 1,97 (s, 3H), 4,80 (br s, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,38 (dd, 2H), 7,54 (t, 1H), 7,62-7,76 (m, 1H), 7,76-7,91 (m, 1H), 7,99 (d, 2H), 8,18 (d, 2H), 13,62 (br s, 1H); EM: *m/z* 490,0 (MH^+).

Compuesto 522

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida.** RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 1,87 (s, 3H), 4,99 (br s, 2H), 7,23-

7,45 (m, 2H), 7,45-7,75 (m, 4H), 7,75-7,93 (m, 1H), 7,99 (m, 2H), 8,18 (m, 2H), 13,63 (br s, 1H); EM: *m/z* 524,0 (MH^+).

Compuesto 526

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometilsulfanil-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida.** RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 1,90 (s, 3H), 4,85 (br s, 2H), 7,32-7,46 (m, 4H), 7,65 (d, 3H), 7,73-7,89 (m, 1H), 7,99 (m, 2H), 8,18 (m, 2H), 13,60 (s, 1H); EM: *m/z* 538,0 (MH^+).

Compuesto 527

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-carboxi-tien-2-ilsulfonamida.** RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 2,02 (s, 4H), 4,93 (br s, 2H), 7,35-7,51 (m, 4H), 7,58-7,79 (m, 4H), 7,79-7,95 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), 13,36 (s, 1H); EM: *m/z* 530,0 (MH^+).

Compuesto 528

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-(5-carboxi-3-metil-tien-2-il)-sulfonamida.** RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 2,01 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 4,94 (br s, 2H), 7,28-7,54 (m, 3H), 7,54-7,80 (m, 4H), 7,80-8,03 (m, 1H), 13,91 (br s, 1H); EM: *m/z* 544,0 (MH^+).

Compuesto 529

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-5-carboxi-furan-2-il-sulfonamida.** EM: *m/z* 514,0 (MH^+).

Compuesto 556

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-carboxi-bencenosulfonamida.** EM: m/z 390,0 (MH^+).

Compuesto 557

***N*-(3-metil-6-trifluorometil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida.** RMN ^{1}H (CD_3OD): δ 2,03 (s, 3H), 7,19-7,24 (t, 1H), 7,53-7,55 (m, 3H), 7,80-7,82 (d, 1H), 7,95-7,98 (d, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,23-8,25 (d, 2H).

Compuesto 558

***N*-(3-metil-6-trifluorometil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-carboxi-bencenosulfonamida.** EM: m/z 472,0 (MH^+).

Compuesto 566

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-isopropil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carboxi-bencenosulfonamida.** RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,78 (d, 3H), 1,43 (d, 3H), 3,28 (q, 1H), 4,17 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,27-7,38 (m, 2H), 7,38-7,46 (m, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,62-7,71 (m, 1H), 7,85-7,93 (m, 1H), 7,98 (d, 2H), 8,30 (d, 2H).

Compuesto 567

***N*-(2-ciclopropil-etil)-*N*-(3-isopropil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carboxi-bencenosulfonamida.** RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ -0,08-0,07 (m, 2H), 0,37-0,49 (m, 2H), 0,57-0,74 (m, 1H), 1,19 (m, 1H), 1,42 (d, 3H), 1,52 (d, 3H), 1,57-1,72 (m, 1H), 3,18-3,32 (m, 1H), 3,55-3,69 (m, 1H), 3,87-4,08 (m, 1H), 7,29-7,40 (m, 2H), 7,63-7,71 (m, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,98-8,06 (m, 1H), 8,26 (d, 2H); EM: *m/z* 444,1 (MH^+).

Compuesto 568

***N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-*N*-(3-isopropil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carboxi-bencenosulfonamida.** RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,43 (d, 3H), 1,53 (d, 3H), 1,53 - 1,78 (m, 4H), 1,94-2,19 (m, 2H), 3,14-3,30 (m, 1H), 3,62 (q, 1H), 3,80-4,00 (m,

1H), 7,31-7,42 (m, 2H), 7,64-7,73 (m, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,98-8,08 (m, 1H), 8,26 (d, 2H); EM: *m/z* 500,1 (MH^+).

Compuesto 675

***N*-(3-ciclopropil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida.** RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 0,59 (m, 4H), 1,38-1,63 (m, 1H), 4,24-5,37 (m, 2H), 7,36 (d, 3H), 7,54-7,67 (m, 2H), 7,70-7,90 (m, 4H), 8,04 (d, 2H); EM: *m/z* 550,0 (MH^+).

Compuesto 698

***N*-(3-ciclobutil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida.** RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 1,59-2,44 (m, 6H), 3,67 (q, 1H), 4,44 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 7,26-7,54 (m, 3H), 7,54-7,67 (m, 2H), 7,80-7,93 (m, 1H), 7,95-8,11 (m, 3H), 8,19 (d, 2H), 13,64 (s, 1H); EM: *m/z* 562 $(M - H)^-$.

Compuesto 755

***N*-(3-ciclopropil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxil-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida.** RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 0,30-0,80 (m, 4H), 1,42-1,66 (m, 1H), 4,26-5,32 (m, 2H), 7,22-7,44 (m, 6H), 7,69-7,79 (m, 1H), 7,80-7,89 (m, 1H), 8,02 (d, 2H), 8,12-8,27 (m, 2H), 13,62 (s, 1H), EM: *m/z* 546,2 $(M - H)^-$.

Compuesto 756

***N*-(3-ciclobutil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)-4-carboxi-bencenosulfonamida.** RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 1,57-2,38 (m, 6H), 3,66 (t, 1H), 4,29 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 7,29-7,42 (m, 6H), 7,82-7,90 (m, 1H), 7,95-8,06 (m, 3H), 8,18 (d, 2H), 13,63 (s, 1H); EM: *m/z* 560,1 $(M - H)^-$.

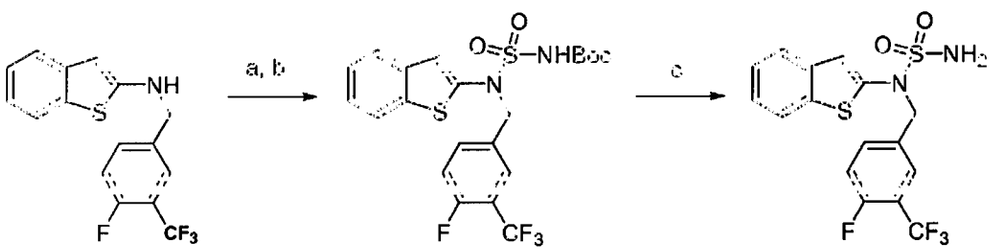
Compuesto 765

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-carboxi-propanosulfonamida.** RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,05 (s, 3H), 2,24 (q, 2H), 2,63 (t, 2H), 3,26-3,40 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 7,09 (t, 1H), 7,34-7,42 (m, 2H), 7,44-7,51 (m, 1H), 7,53-7,64 (m, 2H), 7,69-7,77 (m, 1H); EM: *m/z* 490,0 (MH^+).

Compuesto 792

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-carboxi-metanosulfonamida.** RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 2,00 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,32-7,52 (m, 3H), 7,57-7,75 (m, 3H), 7,86-7,96 (m, 1H), 13,64 (s, 1H); EM: *m/z* 462,0 (MH^+).

Ejemplo 27



300-A **300-B** **Compuesto 300**

a) Isocianato de clorosulfonilo, CH_2Cl_2, *t*-BuOH; b) CH_2Cl_2, piridina; c) 4N HCl.

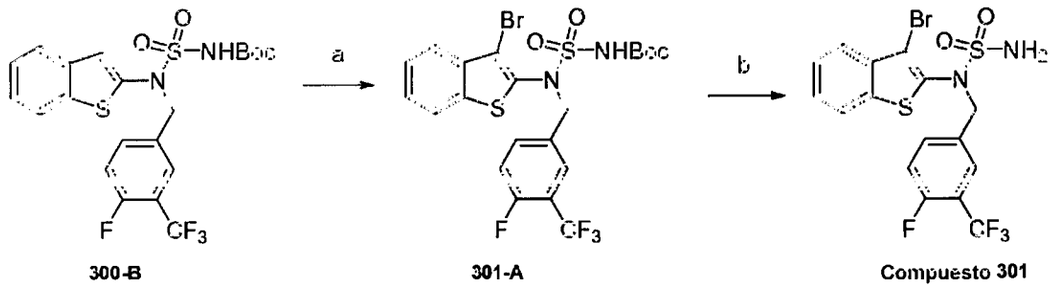
El compuesto **300-A** se preparó a partir del compuesto **1-C** siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto **127-D**.

***N*-(4-fluoro-3-trifluorobencil)-*N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-[N'-*ter*-butiloxicarbonil]-sulfonamida (300-B).** A una solución de isocianato de clorosulfonilo (200 mg, 1,41 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se agregó *ter*-butanol (0,135 ml, 1,41 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Esta solución se agregó por goteo a una solución enfriada (0 °C) del compuesto **300-A** (485 mg; 1,34 mmol) en CH_2Cl_2 (2,5 ml) y piridina (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1N (2X), H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de heptano-EtOAc para dar el compuesto 300-B como un sólido amarillo (0,389 g, 58 %). RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,48 (s, 9H), 5,13 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,34-7,37 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,70-7,79 (m, 3H), 7,88-7,91 (m, 1H), 11,77 (s, 1H).

Compuesto 300

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-sulfamida.** Al compuesto **300-B** (167 mg, 0,331 mmol) se agregó una solución de HCL 1N en dioxano (6 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, el residuo se secó con vacío y se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de heptano-EtOAc para dar el compuesto **300** como un aceite rosado (0,097 g, 73 %). RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 4,88 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,69-7,83 (m, 6H); EM: *m/z* 405,0 (MH^+).

Ejemplo 28



300-B **301-A** **Compuesto 301**

a) DCE, NBS; b) 4N HCl.

***N*-(4-fluoro-3-trifluorobencil)-*N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-[N'-*ter*-butiloxicarbonil]-sulfonamida (301-A).** A una solución del compuesto **300-B** (306 mg; 0,606 mmol) en DCE (3 ml) se agregó *N*-bromosuccinimida (119 mg, 0,666 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. La solución resultante se evaporó a presión reducida y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de heptano-EtOAc para dar el compuesto **301-A** como un sólido beige (0,254 mg, 72 %). RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,51 (s, 9H), 5,06 (s, 1H), 7,41-7,46 (t, 1H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,62-7,66 (m, 1H), 7,70-7,77 (m, 2H), 8,00-8,03 (m, 1H), 11,81 (s, 1H).

Compuesto 301

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N* (4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-sulfamida.** Se agregó al compuesto **301-B** (200 mg, 0,342 mmol) una solución de HCl 1N en dioxano (6 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, el residuo se secó con vacío y se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente

de heptano-EtOAc para dar el compuesto **301** como un aceite púrpura claro (0,117 g, 71 %). RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 3,16-3,17 (d, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,39-7,49 (m, 3H), 7,67-7,82 (m, 3H), 7,96-7,98 (m, 1H); EM: *m/z* 483 (MH^+).

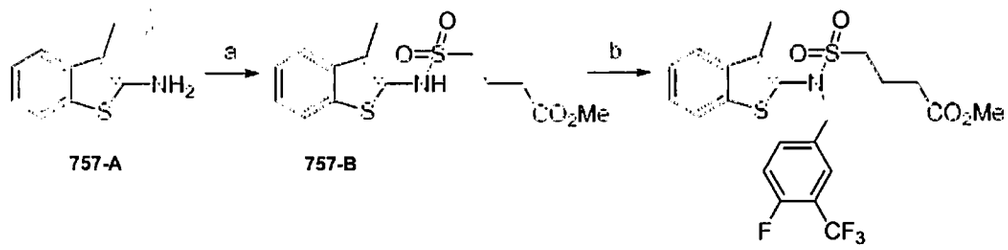
A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 28 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los experimentados en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 302

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-sulfamida.**

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 3,33 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 7,44-7,47 (t, 1H), 7,40-7,49 (m, 3H), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,78-7,82 (m, 3H), 7,96-7,98 (m, 1H); EM: *m/z* 439,0 (MH^+).

Ejemplo 29



757-A **757-B** **Compuesto 757**

a) $ClSO_2(CH_2)_3CO_2Me$, piridina, DCM; b) KO-*t*-Bu, bromuro de 4-fluoro-3-trifluorometilbencilo, DMF.

El compuesto **757-A** se preparó con el método utilizado para sintetizar el compuesto **1-C** en el Ejemplo 1, etapas A y B. EM: *m/z* 164,1 (MH^+).

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-carbometoxi-propanosulfonamida (757-B).** A una solución del compuesto **757-A** (1,45 g, 7,25 mmol) y piridina (1,42 ml, 17,6 mmol) en diclorometano (20 ml), enfriada a -10 °C, se agregó éster metílico del ácido 4-clorosulfonilbutírico (1,6 g, 7,97 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El solvente se evaporó al vacío y el producto se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de acetato de etilo (10-50 %) en heptano para dar 1,75 g del compuesto **757-B** como un sólido naranja pálido. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,87-2,10 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,42-2,58 (m, 2H), 3,11-3,29 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 7,25-7,48 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,77-7,94 (m, 1H), 10,07 (s, 1H) EM: *m/z* 328,0 (MH^+).

Compuesto 757

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-carbometoxi-propanosulfonamida.** A una solución del compuesto **757-B** (0,85 g, 2,59 mmol) en DMF (15 ml), enfriada a 0 °C, se agregó una solución de t-butóxido de potasio (1,0 M en THF, 2,59 ml, 2,59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Se agregó bromuro de 4-fluoro-3-trifluorobencilo (0,75 ml, 3,89 ml) en una sola porción y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se dividió en H_2O y EtOAc, la capa orgánica se lavó con agua (3X) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de acetato de etilo (5-40 %) en heptano para dar 1,11 g del compuesto **757** como un aceite. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,04 (s, 3H), 2,24 (q, 2H), 2,45-2,62 (m, 2H), 3,23-3,43 (m,

2H), 3,71 (s, 3H), 4,82 (s, 2H), 7,09 (t, 1H), 7,32-7,43 (m, 2H), 7,43-7,52 (m, 1H), 7,52-7,65 (m, 2H), 7,73 (dd, 1H); EM: *m/z* 504,1 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 29 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los experimentados en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 310

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2-cloro-piridin-3-ilsulfonamida.** EM: *m/z* 501,0 (MH^+).

Compuesto 311

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2-cloro-piridin-5-ilsulfonamida.** EM: *m/z* 501,0 (MH^+).

Compuesto 315

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)- *N',N'*-dimetilsulfamida.** EM: *m/z* 433,1 (MH^+).

Compuesto 319

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2-cloro-piridin-3-ilsulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 5,27 (s, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,38-7,46 (m, 2H), 7,57 (dd, 2H), 7,62-7,69 (m, 2H), 8,16 (dd, 1H), 8,59 (dd, 1H); EM: *m/z* 578,8 (MH^+).

Compuesto 320

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2-cloro-piridin-5-ilsulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 4,89 (s, 2H), 7,11 (t, 1H), 7,40-7,47

(m, 2H), 7,47-7,59 (m, 3H), 7,64-7,75 (m, 2H), 8,01 (dd, 1H), 8,83 (d, 1H); EM: *m/z* 580,9 (MH^+).

Compuesto 321

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2-cloro-piridin-3-ilsulfonamida.** EM: *m/z* 537,0 (MH^+).

Compuesto 322

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-piridin-3-ilsulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 4,95 (s, 2H), 7,18-7,25 (m, 2H), 7,39-7,49 (m, 2H), 7,49-7,61 (m, 2H), 7,63-7,75 (m, 2H), 8,11-8,19 (m, 1H), 8,91 (dd, 1H), 9,10 (d, 1H); EM: *m/z* 545,0 (MH^+).

Compuesto 323

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)-piridin-3-ilsulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 4,86 (s, 2H), 6,97-7,11 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,64-7,76 (m, 2H), 8,17 (dt, 1H), 8,90 (dd, 1H), 9,10 (d, 1H); EM: *m/z* 543,0 (MH^+).

Compuesto 324

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-fluoro-5-cloro-bencil)-piridin-3-ilsulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 4,96 (s, 2H), 6,88 (t, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,39-7,48 (m, 3H), 7,51 (dd, 1H), 7,66-7,77 (m, 2H), 8,14 (dt, 1H), 8,88 (dd, 1H), 9,09 (d, 1H); EM: *m/z* 512,8 (MH^+).

Compuesto 326

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-5-(2-metil-5-trifluorometil-2*H*-pirazol-3-il)-tien-2-ilsulfonamida.** EM: *m/z* 633,9 (MH^+).

Compuesto 327

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-5-carbometoxi-furan-2-il-sulfonamida.** EM: *m/z* 527,8 (MH^+).

Compuesto 328

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-1-metil-3-trifluorometil-1*H*-pirazol-4-ilsulfonamida.** EM: *m/z* 551,8 (MH^+).

Compuesto 329

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-5-(5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tien-2-ilsulfonamida.** EM: *m/z* 620,8 (MH^+).

Compuesto 330

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-5-bromo-6-cloro-piridin-3-ilsulfonamida.** EM: *m/z* 594,8 (MH^+).

Compuesto 331

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-5,6-dicloro-piridin-3-ilsulfonamida.** EM: *m/z* 550,8 (MH^+).

Compuesto 332

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-pirazol-1-il-bencenosulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 2,04-2,12 (m, 4H), 3,51 (br s, 1H), 6,53-6,63 (m, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,40-7,49 (m, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,58-7,70 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,86-7,94 (m, 4H), 8,04 (d, 1H); EM: *m/z* 633,9 (MH^+).

Compuesto 333

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)- 3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencenosulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 2,07 (s, 3H),

2,63 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 7,07 (t, 1H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,40-7,49 (m, 1H), 7,50-7,57 (m, 1H), 7,58-7,67 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 7,90-7,99 (m, 2H), 8,38 (dt, 1H), 8,41-8,44 (m, 1H); EM: *m/z* 561,9 (MH^+).

Compuesto 334

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-3-oxazol-5-il-bencenosulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 2,07 (s, 3H), 2,74 (br s, 2H), 7,06 (t, 1H), 7,29-7,41 (m, 2H), 7,41-7,48 (m, 1H), 7,48-7,70 (m, 4H), 7,77-7,86 (m, 2H), 7,86-7,93 (m, 2H), 8,08 (s, 1H); EM: *m/z* 546,9 (MH^+).

Compuesto 336

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-(3-cloro-4-acetamida)-bencenosulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 2,07 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,52 (br s, 2H), 7,06 (t, 1H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,64-7,69 (m, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,79-7,88 (m, 2H), 8,68 (d, 1H); EM: *m/z* 570,9 (MH^+).

Compuesto 337

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-(6-cloro-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-il-sulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 2,06 (s, 3H), 3,53 (br s, 2H), 6,76 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,43-7,50 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 3H); EM: *m/z* 559,8 (MH^+).

Compuesto 338

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-cloro-piridin-3-ilsulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 4,87 (s, 2H), 7,07-7,19 (m, 1H),

7,26 (s, 1H), 7,38-7,63 (m, 4H), 7,63-7,83 (m, 2H), 8,01 (dd, 1H), 8,63 (d, 1H); EM: *m/z* 536,8 (MH^+).

Compuesto 367

***N*-(3,4-difluoro-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-metanosulfonamida.** RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 2,10 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 4,77 (s, 2H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,31-7,44 (m, 4H), 7,67-7,73 (m,1H), 7,87-7,92 (m, 1H); EM: *m/z* 368,0 (MH^+).

Compuesto 368

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-metanosulfonamida.** RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 2,08 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 4,88 (s, 2H), 7,37-7,49 (m, 3H), 7,65-7,73 (m, 3H), 7,87-7,91 (m, 1H); EM: *m/z* 417,9 (MH^+).

Compuesto 369

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)-metanosulfonamida.** RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 2,04 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 4,81 (s, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,35-7,42 (m, 4H), 7,65-7,71 (m, 1H), 7,87-7,92 (m, 1H); EM: *m/z* 416,0 (MH^+).

Compuesto 379

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-carbometoxi-bencil)-piridin-3-ilsulfonamida.** EM: *m/z* 438,9 (MH^+).

Compuesto 380

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-carbometoxi-bencil)-piridin-3-ilsulfonamida.** EM: *m/z* 438,9 (MH^+).

Compuesto 383

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-piridin-3-ilsulfonamida.** EM: *m/z* 401,1 (MH^+).

Compuesto 384

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il-sulfonamida.** RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 1,64 (d, 3H), 2,21-2,31 (m, 3H), 2,38 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,39-7,51 (m, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,84-7,93 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 12,3 (s, 1H); EM: *m/z* 470,9 (MH^+).

Compuesto 405

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-carbometoxi-bencil)-piridin-3-ilsulfonamida.** EM: *m/z* 518,8 (MH^+).

Compuesto 406

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-carbometoxi-bencil)-piridin-3-ilsulfonamida.** EM: *m/z* 518,8 (MH^+).

Compuesto 407

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-piridin-3-il-sulfonamida.** EM: *m/z* 480,8 (MH^+).

Compuesto 408

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-3-piridin-3-il-sulfonamida.** EM: *m/z* 434,9 (MH^+).

Compuesto 546

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-ciano-bencenosulfonamida.** EM: *m/z* 505,0 (MH^+).

Compuesto 547

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-isopropil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencenosulfonamida.** RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,78 (d, 3H), 1,41 (d, 3H), 3,30 (q,

1H), 4,14 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,27-7,34 (m, 2H), 7,37-7,45 (m, 1H), 7,52-7,60 (m, 3H), 7,62-7,72 (m, 2H), 7,84-7,91 (m, 3H); EM: *m/z* 508,0 (MH^+).

Compuesto 669

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanosulfonamida.** EM: *m/z* 486,0 (MH^+).

Compuesto 697

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2,2,2-trifluoro-etanosulfonamida.** EM: *m/z* 472,0 (MH^+).

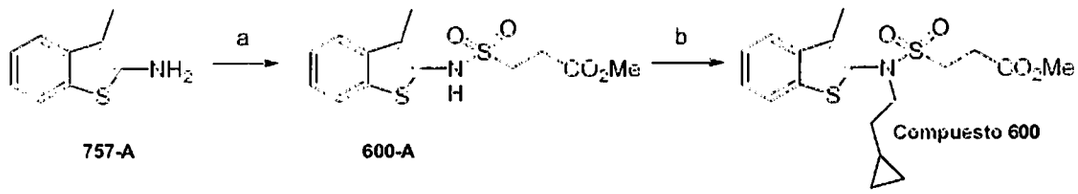
Compuesto 700

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina sulfonamida.** EM: *m/z* 631,1 (MH^+).

Compuesto 760

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-trifluorometoxi-bencil)-2-carbometoxi-etanosulfonamida.** EM: *m/z* 488,1 (MH^+).

Ejemplo 30



a) DCM, piridina, $ClSO_2CH_2CH_2CO_2Me$; b) PPh_3, DEAD, $HOCH_2CH_2$-c-Pr, THF.

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-2-carbometoxi-etanosulfonamida (600-A).** Una solución del compuesto **757-A** (1,0 g, 5,01 mmol) y piridina (851 µL, 10,5 mmol) en diclorometano (20 ml), enfriada a 10 °C, se trató con éster metílico del ácido 3-clorosulfonil propiónico (716 µL, 5,25 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se evaporó al vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de acetato de etilo (10-50 %) en heptano para dar 1,1 g del compuesto **600-A** como un sólido blancuzco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 2,31 (s, 3H), 2,82 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,62 (s, 3H), 7,24-7,50 (m, 2H), 7,58-7,77 (m, 1H), 7,80-7,95 (m, 1H), 10,17 (s, 1H); EM: *m/z* 314,1 (MH^+).

Compuesto 600

***N*-(2-ciclopropil-etil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofeno-2-il)-2-carbometoxi-etanosulfonamida.** Una solución de trifenilfosfina (0,251 g, 0,957 mmol) en THF (3 ml) se trató con DEAD (40 % en tolueno, 425 µL, 0,957 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. El compuesto **600-A** (0,20 g, 0,638 mmol) se agregó a la solución y se agitó por 5 min. Se agregó a la solución 2-ciclopropiletanol (77 ml, 0,830 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se evaporó al vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de acetato de etilo (10-40 %) en heptano para dar 223 mg del compuesto **600** como un aceite incoloro. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ -0,02-0,06 (m,

2H), 0,35-0,52 (m, 2H), 0,56-0,80 (m, 1H), 1,49 (q, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,81-2,97 (m, 2H), 3,41-3,57 (m, 2H), 3,64 - 3,84 (superpuesto en m, 5H), 7,33-7,49 (m, 2H), 7,59-7,80 (m, 2H); EM: *m/z* 382,4 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 30 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los experimentados en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 308

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-acetil-bencenosulfonamida.** EM: *m/z* 508,0 (MH^+).

Compuesto 351

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-4-acetil-bencenosulfonamida.** RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 1,52-1,73 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,29-2,46 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 3,49-3,67 (m, 2H), 7,36-7,48 (m, 2H), 7,76-7,94 (m, 5H), 8,16-8,19 (m, 2H); EM: *m/z* 456,0 (MH^+).

Compuesto 352

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-acetil-bencenosulfonamida.** RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 1,95 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 4,88 (s, 2H), 7,25-7,49 (m, 3H), 7,62-7,71 (m, 3H), 7,81-7,87 (m, 1H), 8,01-8,04 (d, 2H), 8,19-8,22 (d, 2H); EM: *m/z* 522,0 (MH^+).

Compuesto 353

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-3-(2-metil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida.** RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 1,97 (s, 3H), 2,66

(s, 3H), 4,91 (s, 2H), 7,36-7,48 (m, 3H), 7,66-7,76 (m, 3H), 7,80-7,89 (m, 2H), 8,02-8,04 (d, 2H), 8,57-8,62 (m, 2H), 8,82-8,84 (d, 1H); EM: *m/z* 572,0 (MH^+).

Compuesto 354

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-3-(2-metil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida.** EM: *m/z* 506,0 (MH^+).

Compuesto 355

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-8-metoxi-quinolin-5-ilsulfamida.** RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 1,76 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 4,91 (s, 2H), 7,19-7,45 (m, 4H), 7,52-7,63 (m, 4H), 7,59-7,81 (m, 1H), 8,23-8,26 (d, 2H), 8,81-8,84 (dd, 1H), 8,96-8,98 (m, 1H); EM: m/z 561,0 (MH^+).

Compuesto 356

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-8-metoxiquinolin-5-ilsulfonamida.** EM: m/z 495,0 (MH^+).

Compuesto 370

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-3-ciano-bencenosulfonamida.** RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 5,05 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,46-7,52 (m, 4H), 7,69-7,74 (m, 3H), 7,82-7,92 (m, 2H), 8,04-8,07 (m, 1H), 8,26-8,29 (m, 1H), 8,43-8,44 (m, 1H).

Compuesto 372

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-4-(piridin-4-iloxi)-bencenosulfonamida.** RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 1,53-1,73 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,33-2,46 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 7,35-7,37 (m, 2H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,79-7,82 (m, 1H), 7,84-7,94 (m, 3H), 8,73-8,75 (d, 2H); EM: *m/z* 507,0 (MH^+).

Compuesto 373

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-4-(piridin-3-iloxi)-bencenosulfonamida.** EM: *m/z* 507,0 (MH^+).

Compuesto 411

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-ciano-bencenosulfonamida.** EM: m/z 490,9 (MH^+).

Compuesto 548

***N*-(2-ciclopropil-etil)-*N*-(3-isopropil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencenosulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$): δ -0,11-0,07 (m, 2H), 0,38-0,44 (m, 2H), 0,65 (m, 1H), 1,06-1,26 (m, 1H), 1,41 (d, 3H), 1,50 (d, 3H), 1,55-1,68 (m, 1H), 3,12-3,32 (m, 1H), 3,54-3,74 (m, 1H), 3,85-4,07 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,48-7,56 (m, 2H), 7,60-7,69 (m, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,00 (dd, 1H); EM: *m/z* 400,0 (MH^+).

Compuesto 549

***N*-(2-ciclopropil-etil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-ciano-bencenosulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$): δ -0,07-0,08 (m, 2H), 0,44 (d, 2H), 0,54-0,77 (m, 1H), 1,32-1,52 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 3,37-3,87 (m, 2H), 7,40 (ddd, 2H), 7,59-7,78 (m, 3H), 7,91 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,10 (s, 1H); EM: *m/z* 397,0 (MH^+).

Compuesto 550

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-3-ciano-bencenosulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 2,27 - 2,65 (m, 2H) superpuesto en 2,38 (s, 3H), 3,81-4,03 (m, 2H), 7,36-7,51 (m, 2H), 7,62-7,80 (m, 3H), 7,94 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,08 (s, 1H); EM: *m/z* 425,1 (MH^+).

Compuesto 551

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-3-ciano-bencenosulfonamida.** EM: *m/z* 439,0 (MH^+).

Compuesto 552

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-3-ciano-bencenosulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,52-1,74 (m, 4H), 1,93-2,20 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 3,23-3,91 (m, 2H), 7,33-7,50 (m, 2H), 7,60-7,79 (m, 3H), 7,91 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,07 (s, 1H); EM: *m/z* 453,0 (MH^+).

Compuesto 573

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-3-ciano-bencenosulfonamida.** EM: *m/z* 410,7 (MH^+).

Compuesto 574

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-3-ciano-bencenosulfonamida.** EM: *m/z* 424,6 (MH^+).

Compuesto 575

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-ciclopropil-etil)-3-ciano-bencenosulfonamida.** EM: *m/z* 382,8 (MH^+).

Compuesto 601

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-2-carbometoxi-etanosulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 2,36-2,57 ((m, 2H) superpuesto en 2,42 (s, 3H), 2,81-2,96 (m, 2H), 3,42-3,59 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,81-4,00 (m, 2H), 7,43 (q, 2H), 7,68-7,82 (m, 2H); EM: *m/z* 382,4 (MH^+).

Compuesto 602

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-2-carbometoxi-etanosulfonamida.** RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,73-1,90 (m, 2H), 2,10-2,33 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,77-2,94 (m, 2H), 3,37-3,57 (m, 2H), 3,65-3,84 (s superpuesto en m, 5H), 7,32-7,50 (m, 2H), 7,62-7,84 (m, 2H); EM: *m/z* 424,2 (MH^+).

Compuesto 603

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-2-carbometoxi-etanosulfonamida.** RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,65 (m, 4H), 1,94-2,20 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,76-2,99 (m, 2H), 3,36-3,56 (m, 2H), 3,69 (br s, 2H), 3,74 (s, 3H), 7,32-7,50 (m, 2H), 7,68-7,82 (m, 2H); EM: *m/z* 438,3 (MH^+).

Compuesto 614

***N*-(2-ciclopropil-etil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencenosulfonamida.** RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ -0,12-0,06 (m, 2H), 0,31-0,47 (m, 2H), 0,53-0,73 (m, 1H), 1,30-1,51 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 3,35-3,86 (m, 2H), 7,30-7,43 (m, 2H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,59-7,72 (m, 3H), 7,79 (d, 2H); EM: *m/z* 372,1 (MH^+).

Compuesto 615

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-bencenosulfonamida.** RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,34 (s, 3H), 2,35-2,50 (m, 2H), 3,53-4,03 (m, 2H), 7,35-7,46 (m, 2H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,62-7,75 (m, 3H), 7,77 (d, 1H), 7,80 (s, 1H); EM: *m/z* 400,0 (MH^+).

Compuesto 616

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-bencenosulfonamida.** RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,70-1,84 (m, 2H), 2,14-2,35 (m,

2H), 2,36 (s, 3H), 3,40-3,78 (m, 2H), 7,32-7,45 (m, 2H), 7,47-7,56 (m, 2H), 7,60-7,74 (m, 3H), 7,77 (d, 2H); EM: *m/z* 414,0 (MH^+).

Compuesto 617

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-bencenosulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,51-1,74 (m, 4H), 1,93-2,18 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 3,41-3,69 (m, 2H), 7,32-7,44 (m, 2H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,60-7,73 (m, 3H), 7,74-7,80 (m, 2H); EM: *m/z* 428,1 (MH^+).

Compuesto 670

***N*-(2-ciclopropil-etil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanosulfonamida.** EM: *m/z* 378,0 (MH^+).

Compuesto 671

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,2,2-trifluoro-etanosulfonamida.** EM: *m/z* 406,0 (MH^+).

Compuesto 672

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-2,2,2-trifluoro-etanosulfonamida.** EM: *m/z* 420,0 (MH^+).

Compuesto 673

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-2,2,2-trifluoro-etanosulfonamida.** EM: *m/z* 434,1 (MH^+).

Compuesto 721

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-quinoxalin-5-il-sulfonamida.** RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 1,60-1,65 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,22-2,33 (m,

2H), 3,96-4,07 (m, 2H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,88-7,92 (m, 1H), 8,26-8,28 (m, 1H), 8,42-8,44 (m, 1H), 9,20-9,25 (m, 2H); EM: *m/z* 480,0 (MH^+).

Compuesto 723

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-quinoxalin-5-il-sulfonamida.** RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 1,75 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,46-7,51 (m, 1H), 7,58-7,61 (m, 1H), 7,66-7,71 (m, 3H), 7,91-7,95 (m, 1H), 8,31-8,33 (m, 1H), 8,47-8,49 (m, 1H), 9,26-9,32 (m, 2H); EM: *m/z* 532,0 (MH^+).

Compuesto 761

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)-carbometoxi-metanosulfonamida.** EM: *m/z* 474,0 (MH^+).

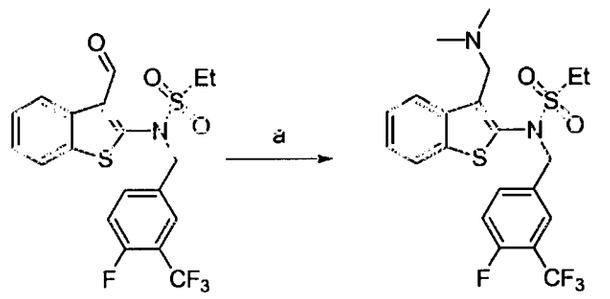
Compuesto 791

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-carbometoxi-metanosulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,96 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 4,95 (br s, 2H), 7,08 (t, 1H), 7,33-7,49 (m, 3H), 7,49-7,66 (m, 2H), 7,71-7,85 (m, 1H); EM: *m/z* 476,1 (MH^+).

Compuesto 794

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)-2-carbometoxi-etanosulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,96 (s, 3H), 2,85-2,97 (m, 2H), 3,48-3,61 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,78 (br s, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,28-7,42 (m, 4H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,70-7,77 (m, 1H); EM: *m/z* 488,1 (MH^+).

Ejemplo 31



Compuesto 210 Compuesto 346

a) $(Me)_2NH$, $Na(OAc)_3BH$, DCM.

Compuesto 346

***N*-(3-dimetilaminometil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-etanosulfonamida.** A una solución del compuesto **210** (0,116 g, 0,26 mmol) en diclorometano (4 ml) se agregó dimetilamina (2 M en THF, 195 µL, 0,39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,11 g, 0,52 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La solución se trató con bicarbonato de sodio saturado acuoso, se separó la capa orgánica, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El residuo crudo se purificó por preparación de fase reversa de HPLC (al eludir con un gradiente de 20-90 % de acetonitrilo en agua con 0,1 % de TFA) para dar 90 mg del compuesto **346** como sal de TFA (90 mg, 59 %). EM: *m/z* 475,2 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 31 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los experimentados en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 347

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metilaminometil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-etanosulfonamida.** EM: *m/z* 461,2 (MH^+).

Compuesto 348

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-propilaminometil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-etanosulfonamida.** EM: *m/z* 489,3 (MH^+).

Compuesto 349

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-pirrolidin-1-il-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-etanosulfonamida.** EM: *m/z* 501,2 (MH^+).

Compuesto 381

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-pirrolidin-1-il-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencenosulfonamida.** EM: *m/z* 549,3 (MH^+).

Compuesto 417

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metilaminometil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencenosulfonamida.** EM: *m/z* 509,1 (MH^+).

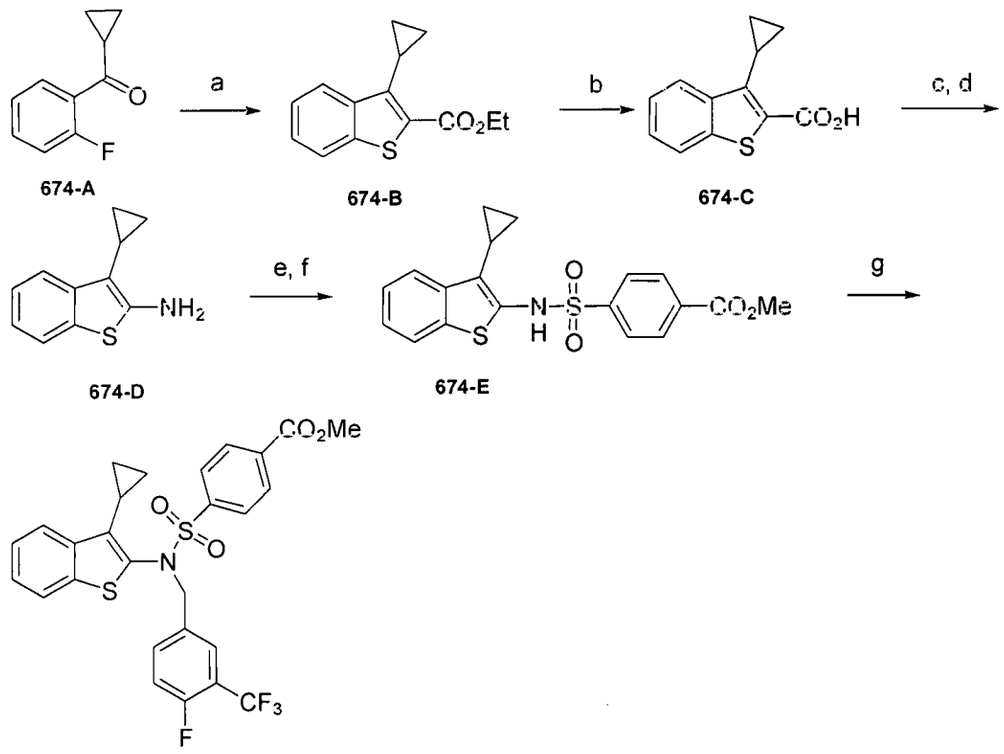
Compuesto 418

***N*-(3-dimetilaminometil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida.** EM: *m/z* 523,2 (MH^+).

Compuesto 420

***N*-(3-dimetilaminometil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida.** EM: *m/z* 461,27 (MH^+).

Ejemplo 32



a) NaH, tioglicolato de etilo, THF; b) 3N NaOH, MeOH; c) DPPA, DiEA, t-BuOH; d) HCl/dioxano; e) ácido 4-clorosulfonilbenzoico, piridina, DCM; f) MeOH, H_2SO_4; g) *t*-BuOK, bromuro de 4-fluoro-3-trifluorometilbencilo, DMF.

Éster etílico del ácido 3-ciclopropil-benzo[*b*]tiofen-2-carboxílico (674-B). A una suspensión de NaH al 60 % (0,26 g; 7,74 mmol) en THF (10 ml), a temperatura ambiente, se agregó por goteo tioglicolato de etilo (0,86 g; 7,14 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó el compuesto **674-A** (0,98 g; 5,96 mmol) en una sola porción. La reacción se dejó a reflujo durante 18 h, se enfrió y se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con NaOH 1N, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por

cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de heptano-EtOAc para dar 0,484 g del compuesto **674-B** como un aceite. RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 1,08-1,16 (m, 4H), 1,32-1,36 (t, 3H), 2,36-2,51 (m, 1H), 4,31-4,37 (q, 2H), 7,32-7,54 (m, 2H), 7,64-7,75 (m, 1H), 7,99-8,05 (m, 1H); EM: m/z 247,1 (MH^+).

Ácido 3-ciclopropil-benzo[*b*]tiofen-2-carboxílico (674-C). Una solución del compuesto **674-B** (2,68 g, 10,9 mmol) en etanol (30 ml) se trató con hidróxido de sodio 3N acuoso (5,4 ml, 16,2 mmol) y se mantuvo a reflujo durante 2 h. La solución se enfrió y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en agua y se lavó con diclorometano. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y el producto se extrajo en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó al vacío para dar 1,9 g del compuesto **674-C** como un sólido incoloro. RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 0,58-1,37 (m, 4H), 2,44-2,47 (m, 1H), 7,13-7,61 (m, 2H), 7,98 (dd, 2H), 13,33 (br s, 1H).

2-amino-3-ciclopropil-benzo[*b*]tiofeno (674-D). Una solución del compuesto **647-C** (6,9 g, 31,6 mmol) y diisopropiletilamina (6,63 ml, 37,9 mmol) en t-butanol (100 ml) se trató con DPPA (8,2 ml, 37,9 mmol) y se mantuvo a reflujo durante 4 h. El solvente se evaporó al vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de acetato de etilo (0-15 %) en heptano para dar 7,1 g de una amina protegida con BOC (EM: *m/z* 290,1 (MH^+)). La amina protegida con BOC se disolvió en una solución de HCl 4N en dioxano (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó con vacío para dar 2,36 g de la sal clorhidrato del compuesto **674-D** como un

sólido incoloro. Los solventes combinados se evaporaron al vacío para dar 3,1 g de **674-D** adicional como un sólido amarillo. EM: *m/z* 190,1 (MH^+).

***N*-(3-ciclopropil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida (674-E).** Una solución del compuesto **674-D** (0,60 g, 2,07 mmol) y piridina (343 µL, 4,25 mmol) en diclorometano, enfriada a -10 °C, se trató con ácido 4-clorosulfonilbenzoico (0,480 g, 2,17 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La solución se enfrió a -10 °C, se trató con porciones adicionales de piridina (120 µL) y ácido 4-clorosulfonilbenzoico (0,16 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se dividió en HCl 2N y acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida para dar 0,95 g del ácido crudo. El ácido crudo se suspendió en metanol (25 ml), se trató con ácido sulfúrico (0,1 ml) y se mantuvo a reflujo durante 6 h. Se filtró el sólido amarillo, la solución se concentró al vacío, se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de acetato de etilo (10-50 %) para dar 0,483 g del compuesto 674-E como un aceite amarillo. EM: *m/z* 388,0 (MH^+).

Compuesto 674

***N*-(3-ciclopropil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida.** A una solución del compuesto **674-E** (0,176 g, 0,454 mmol) en DMF (3 ml), enfriada a 0 °C, se agregó una solución de t-butóxido de potasio (1,0 M en THF, 454 µL, 0,454 mmol) y la mezcla de

reacción se agitó durante 15 min. Se agregó bromuro de 4-fluoro-3-trifluorobencilo (131 µL, 0,681 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La solución se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de acetato de etilo-heptano (10-50 %) para dar 0,187 g del compuesto **674** como un aceite. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,65-0,99 (m, 4H), 1,42-1,67 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,16-5,33 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,30-7,46 (m, 3H), 7,55 (dd, 1H), 7,59-7,70 (m, 1H), 7,70-7,84 (m, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,20 (d, 2H); EM: *m/z* 564,2 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 32 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los experimentados en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 325

***N*-(3-trifluorometil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)-bencenosulfonamida.** El compuesto 325 se preparó al sustituir 2-fluoro-2,2,2,-trifluoroacetofenona por ciclopropil-(2-fluoro-fenil)-metanona, trietilamina por NaH y acetonitrilo por THF en la Etapa A del Ejemplo 32. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 4,57 (br s, 1H), 4,89 (br s, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,18-7,35 (m, 2H), 7,37-7,49 (m, 2H), 7,49-7,62 (m, 2H), 7,62-7,75 (m, 2H), 7,83 (d, 3H); EM: *m/z* 531,9 (MH^+).

Compuesto 501

***N*-(3-ciclopentil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida.** EM: *m/z* 564,2 (MH^+).

Compuesto 696

***N*-(3-ciclobutil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,91 (m, 3H), 2,17-2,60 (m, 3H), 3,66-3,89 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,11-4,34 (m, 1H), 5,07-5,27 (m, 1H), 6,99-7,15 (m, 1H), 7,37 (dd, 3H), 7,49-7,59 (m, 1H), 7,61-7,71 (m, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,99-8,10 (m, 1H), 8,19 (d, 2H); EM: *m/z* 578,1 (MH^+).

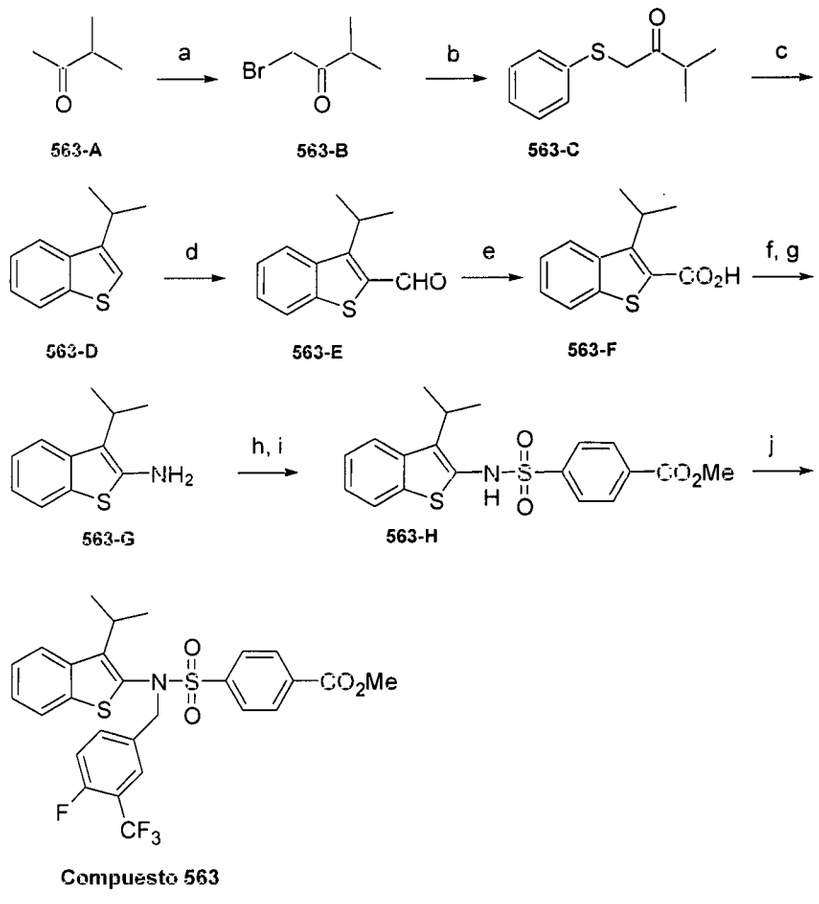
Compuesto 753

***N*-(3-ciclopropil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 0,44-0,79 (m, 4H), 1,22-1,63 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,30-5,15 (m, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,25-7,37 (m, 4H), 7,60-7,68 (m, 1H), 7,74-7,83 (m, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,15-8,25 (m, 2H); EM: *m/z* 562,0 (MH^+).

Compuesto 754

***N*-(3-Ciclobutil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,59-2,11 (m, 4H), 2,13-2,49 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,16 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,23-7,43 (m, 4H), 7,60-7,71 (m, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,97-8,07 (m, 1H), 8,14 - 8,26 (m, 2H); EM: *m/z* 576,2 (MH^+).

Ejemplo 33



a) Br_2, MeOH; b) tiofenol, piridina, Et_2O; c) PPA, PhCl; d) *n*-BuLi, THF, DMF; e) $KMnO_4$, acetona, H_2O; f) DPPA, DiEA, *t*-BuOH; g) HCl 4 N en dioxano; h) ácido 4-clorosulfonil-benzoico, piridina, DCM; i) MeOH, H_2SO_4; j) *t*-BuOK, bromuro de 4-fluoro-3-trifluorobencilo, DMF.

1-bromo-3-metil-butan-2-ona (563-B). A una solución del compuesto **563-A** (6,0 g; 69,7 mmol) disuelta en MeOH (40 ml) y enfriada a 0 °C se agregó bromo (3,56 ml; 69,7 mmol) con una velocidad para que la temperatura interna no excediera 10 °C. La reacción se dejó agitar durante 45 min a 5-10 °C, agregándose después H_2O (20 ml) y la reacción se agitó durante otras 18 h a

temperatura ambiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción, la cual fue luego extraída con éter dietílico. Los extractos combinados de éter se lavaron secuencialmente con 10 % de solución acuosa de $NaHCO_3$, H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto **563-B** como un aceite. RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,10-1,17 (d, 6H), 2,95-3,02 (m, 1H), 3,98 (s, 2H).

3-metil-1-fenilsulfanil-butan-2-ona (563-C). A una solución de tiofenol (4,44 ml; 43,4 mmol) en éter dietílico (29 ml) se agregó piridina (17,2 ml; 0,21 mol) seguida de la adición por goteo de una solución del compuesto **563-B** (7,18 g; 43,5 mmol) en éter dietílico (15 ml), a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 72 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 2N, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de heptano-EtOAc para dar el compuesto **563-C** como un aceite. RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,09-1,10 (d, 6H), 2,90-2,97 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 7,18-7,35 (m, 5H).

3-isopropil-benzo[*b*]tiofeno (563-D). A una solución caliente (136 °C) de PPA (8,2 g) en clorobenceno (50 ml) se agregó una solución del compuesto **563-C** (4,34 g; 22,4 mmol) en clorobenceno (35 ml). La reacción se agitó a 136 °C durante 18 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se amortiguó con H_2O y la capa de EtOAc se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un

gradiente de heptano-EtOAc para dar el compuesto **563-D** como un aceite. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,31-1,33 (d, 6H), 3,26-3,31 (m, 1H), 7,33-7,43 (m, 2H), 7,83-7,85 (m, 1H), 7,95-7,97 (m, 1H); EM: *m/z* 328,0 (MH^+).

3-isopropil-benzo[*b*]tiofen-2-carboxaldehído (563-E). A una solución del compuesto **563-D** (3,8 g, 21,5 mmol) en THF (70 ml), enfriada a una temperatura de -70 a -78 °C, se agregó, por goteo, una solución de *n*-butil litio (2,5 M en hexanos, 8,6 ml, 21,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó entibiar lentamente hasta -20 °C y luego se volvió a enfriar hasta -73 °C. Se agregó DMF (2,5 ml) por goteo a la solución a una temperatura de -70 a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se amortiguó con varios cubos de hielo. La mezcla de reacción se trató con NH_4Cl saturado acuoso, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de acetato de etilo (0-10 %) en heptano para dar 2,06 g del compuesto **563-E** como un aceite amarillo. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,60 (d, 6H), 3,99 (q, 1H), 7,33-7,61 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 10,44 (s, 1H); EM: *m/z* 205,1 (MH^+).

Ácido 3-isopropil-benzo[*b*]tiofen-2-carboxílico (563-F). Una solución del compuesto **563-E** (1,95 g, 9,5 mmol) en acetona (30 ml) se mantuvo a reflujo durante 30 min. Se agregó en porciones una mezcla de permanganato de potasio (3,02 g, 19,1 mmol) en agua (10 ml) y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo por otros 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se

concentró al vacío. Se agregó una solución de Na_2SO_3 acuoso (1M, 50 ml) seguido de ácido sulfúrico (1 M, 50 ml). Se agregaron dos porciones adicionales de Na_2SO_3 (1M, 20 ml) seguidas de ácido sulfúrico (1 M, 20 ml), lo cual produjo la desaparición del color marrón oscuro. La suspensión resultante se diluyó con H_2O, se filtró, se lavó con H_2O y se secó con vacío para dar 1,52 g del compuesto **563-F** como un sólido amarillo. EM: *m/z* 221,1 (MH^+).

Clorhidrato de 2-amino-3-isopropil-benzo[*b*]tiofeno (563-G). Una solución del compuesto **563-F** (1,52 g, 6,90 mmol) y DIEA (1,45 ml, 8,27 mmol) en t-butanol (30 ml) se trató con DPPA (1,8 ml, 8,27 mmol) y se mantuvo a reflujo durante 6 h. Se enfrió la mezcla de reacción y el solvente se evaporó al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de acetato de etilo (0-20 %) en heptano para dar 1,41 g de la amina protegida con BOC (no se muestra). RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,41 (d, 6H), 1,55 (s, 9H), 3,26 (dt, 1H), 6,74 (br s, 1H), 7,12-7,39 (m, 2H), 7,57-7,86 (m, 2H); EM: *m/z* 292,2 (MH^+). La amina protegida con BOC (1,41 g, 4,84 mmol) se disolvió en HCl 4N en dioxano (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La suspensión se diluyó con éter dietílico, el sólido se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó con vacío para dar 1,09 g de la sal clorhidrato del compuesto **563-G** como un sólido amarillo pálido. RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 1,35 (d, 6H), 3,33 (q, 1H), 7,03-7,20 (m, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,73 (dd, 2H), 8,73 (br s, 1H); EM: *m/z* 192,0 (MH^+).

***N*-(3-isopropil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carboxi-bencenosulfonamida.** Una solución del compuesto **563-G** (0,774 g, 3,40 mmol) y piridina (577 µL, 7,14 mmol) en diclorometano, enfriada a -10 °C, se trató con ácido

clorosulfonil-benzoico (0,787 g, 3,56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El solvente se evaporó al vacío, el residuo se trató con HCl 2N, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó al vacío para dar 1,16 g del ácido benzoico crudo (no se muestra). RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,15 (d, 6H), 3,25 (dt, 1H), 7,25-7,37 (m, 2H), 7,67-7,99 (m, 4H), 8,13 (d, 2H), 10,66 (s, 1H); EM: *m/z* 192,0 (MH^+).

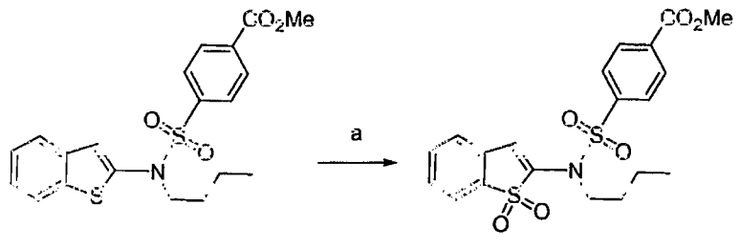
***N*-(3-isopropil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida (563-H).** Una solución de ácido benzoico crudo (1,1 g, 2,93 mmol) y ácido sulfúrico (0,15 ml) en metanol (30 ml) se mantuvo a reflujo durante 13 h. La solución se enfrió, se concentró al vacío y se dividió en diclorometano y agua. Se separó la capa orgánica y se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de acetato de etilo (5-40 %) en heptano para dar 0,9 g del compuesto **563-H** como un sólido rosado pálido. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,16 (d, 6H), 3,26 (dt, 1H), 3,89 (s, 3H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,73-7,83 (m, 1H), 7,83-7,95 (m, 3H), 8,15 (d, 2H), 10,67 (s, 1H); EM: *m/z* 390,1 (MH^+).

Compuesto 563

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-isopropil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida.** Una solución del compuesto **563-H** (0,30 g, 0,77 mmol) en DMF (6 ml), a 0 °C, se trató con una solución de *t*-butóxido de potasio (1,0 M en THF, 0,81 ml, 0,81 mmol) y se agitó durante 10 min. Se agregó bromuro de 4-fluoro-3-trifluorometilbencilo (293 µL, 1,54 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante

18 h. Se agregó agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua (3X) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de acetato de etilo (1-35 %) en heptano para dar 0,29 g del compuesto **563** como un sólido incoloro. RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 0,77 (d, 3H), 1,42 (d, 3H), 3,17-3,35 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,14 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,38-7,45 (m, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,85-7,95 (m, 3H), 8,22 (d, 2H); EM: *m/z* 566,0 (MH^+).

Ejemplo 34



430-A Compuesto 430

a) *m*CPBA, $CHCl_3$.

***N*-(butil)-*N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida.** El compuesto **430-A** se preparó usando el Compuesto **1-C**, Ejemplo 32, etapas E y F y el Ejemplo 3, etapa A. EM: *m/z* 404,2 (MH^+).

Compuesto 430

***N*-(butil)-*N*-(1,1-dioxo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida.** Una solución del compuesto **430-A** (0,199 g, 0,493 mmol)

en cloroformo (10 ml) se trató con ácido *meta*-cloroperbenzoico (77 %, 0,243 g, 1,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de acetato de etilo (10-50 %) en heptano para dar 0,120 g del compuesto **430** como un sólido incoloro. RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 0,94 (t, 3H), 1,35-1,48 (m, 2H), 1,71-1,82 (m, 2H), 3,81 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,44-7,50 (m, 1H), 7,54-7,90 (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 8,14 (d, 2H); EM: *m/z* 436,2 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 34 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los experimentados en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 421

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(1,1-dioxo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencenosulfonamida.** EM: m/z 498,1 (MH^+).

Compuesto 431

***N*-(3-bromo-1,1-dioxo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil) -bencenosulfonamida.** El precursor, *N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida, se sintetizó a partir de *N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida, según el Ejemplo 5, etapa A. RMN ^1H

($CDCl_3$): δ 4,76 (br s, 2 H), 7,08 (t, 1H), 7,51-7,72 (m, 8 H), 7,76 (dd, 1 H), 8,10 (d, 2H); EM: *m/z* 576 & 578,1 (MH^+).

Compuesto 433

***N*-(3-bromo-1,1-dioxo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida.** El precursor, *N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida, se sintetizó a partir de *N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida, según el Ejemplo 5, etapa A. RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 0,89 (t, 3 H), 1,36 (m, 2H), 1,69 (q, 2H), 3,53-3,65 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 7,60-7,76 (m, 4H), 8,12-8,18 (m, 2H), 8,19-8,25 (m, 2H); EM: *m/z* 514 & 516,0 (MH^+).

Compuesto 460

***N*-(3-acetil-1,1-dioxo-1*H*-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida.** El precursor, *N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida, se sintetizó a partir de *N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida, según el Ejemplo 14, etapa A. RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 2,27 (s, 3 H), 4,96 (s, 2 H), 7,19 (t, 1H), 7,48-7,74 (m, 7H), 7,79-7,89 (m, 1H), 7,89-8,00 (m, 3H); EM: *m/z* 540,2 (MH^+), 562,0 (MNa^+).

Compuesto 463

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,1-dioxo-benzo[*b*]tiofen-2-il]-bencenosulfonamida.** El precursor, *N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il]-bencenosulfonamida, se sintetizó a partir de N-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-

fluoro-3-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida, según el Ejemplo 19, etapa A. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,46 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 3,52 (br s, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,52-7,68 (m, 3H), 7,69-7,73 (m, 3H), 7,79 (dd, 1H), 7,92 (d, 2H); EM: m/z 538,0 $(M - OH)^+$, 578,1 (MNa^+).

Compuesto 464

***N*-(3,4-difluoro-bencil)-*N*-[3-(1-hidroxi-etil)-1,1-dioxo-benzo[*b*]tiofen-2-il]-bencenosulfonamida.** El precursor, *N*-(3,4-difluorobencil)-*N*-[3-(1-hidroxi-1-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il]bencenosulfonamida, se sintetizó a partir de *N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-bencenosulfonamida, según el Ejemplo 18, etapa A. RMN ^{1} H ($CDCl_3$): δ 1,04 (d, 3H), 4,58 (d, 1H), 4,87-4,93 (m, 2H), 7,08-7,18 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,53-7,72 (m, 7H), 7,95 (d, 1H), 8,04 (d, 2H); EM: m/z 474,1 $(M - OH)^+$, 514,0 (MNa^+).

Compuesto 577

***N*-(3-bromo-1,1-dioxo-1*H*-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-ciclopropiletil) – bencenosulfonamida.** El precursor, *N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-ciclopropiletil)-bencenosulfonamida, se sintetizó a partir de *N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-ciclopropiletil)-bencenosulfonamida, según el Ejemplo 5, etapa A. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ -0,02-0,06 (m, 2H), 0,24-0,47 (m, 2H), 0,52-0,75 (m, 1H), 1,47-1,73 (m, 2H), 3,48-3,80 (m, 2H), 7,49-7,79 (m, 7H), 8,03-8,19 (m, 2H); EM: *m/z* 468 & 470,1 (MH^+).

Compuesto 618

***N*-(2-ciclopropil-etil)-*N*-(3-metil-1,1-dioxo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencenosulfonamida.** RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,02-0,09 (m, 2H), 0,27-0,49 (m, 2H),

0,51-0,74 (m, 1H), 1,45-1,75 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 3,66 (t, 2H), 7,42-7,71 (m, 7H), 7,97-8,30 (m, 2H); EM: *m/z* 404,1 (MH^+).

Compuesto 619

***N*-(3-metil-1,1-dioxo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-bencenosulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 2,39 (s, 3H), 2,44-2,70 (m, 2H), 3,86 (t, 2H), 7,47-7,62 (m, 4H), 7,62-7,72 (m, 3H), 8,05 (d, 2H); EM: *m/z* 432,0 (MH^+).

Compuesto 620

***N*-(3-metil-1,1-dioxo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-bencenosulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,77-2,03 (m, 2H), 2,04-2,31 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,67 (t, 2H), 7,49-7,61 (m, 4H), 7,61-7,69 (m, 3H), 8,01-8,05 (m, 2H); EM: *m/z* 446,1 (MH^+).

Compuesto 621

***N*-(3-metil-1,1-dioxo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-bencenosulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,36-1,68 (m, 2H), 1,70-1,84 (m, 2H), 1,91-2,20 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 7,47-7,60 (m, 4H), 7,60-7,69 (m, 3H), 8,01 - 8,07 (m, 2H); EM: *m/z* 460,0 (MH^+).

Compuesto 622

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-1,1-dioxo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencenosulfonamida.** EM: *m/z* 512,0 (MH^+).

Compuesto 632

***N*-(2-ciclopropil-etil)-*N*-(3-metil-1,1-dioxo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carboxi-bencenosulfonamida.** EM: *m/z* 447,7 (MH^+).

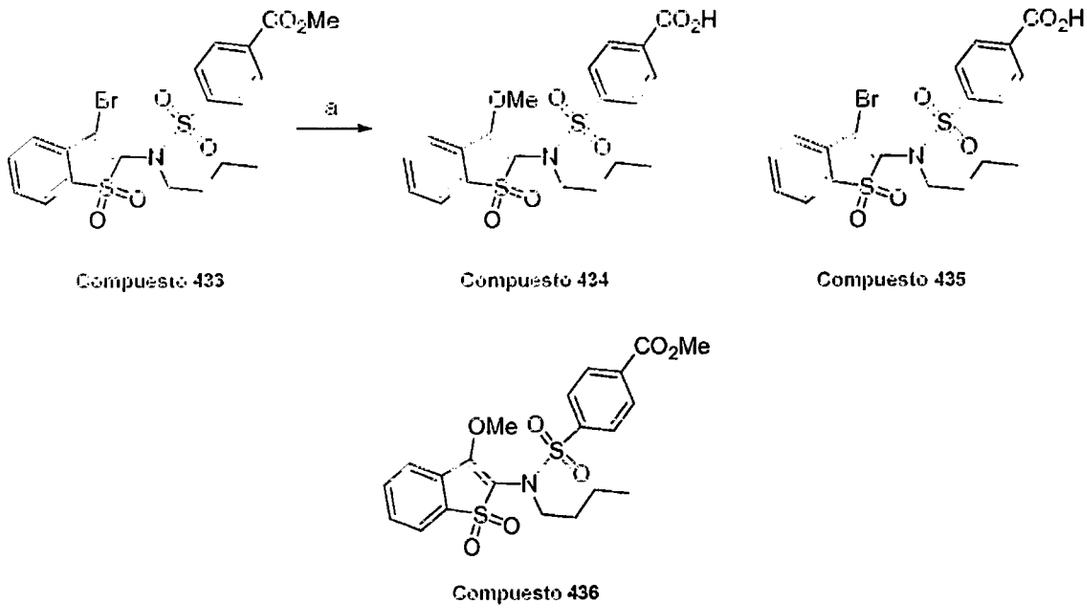
Compuesto 633

***N*-(3-metil-1,1-dioxo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-carboxi-bencenosulfonamida.** EM: *m/z* 503,7 (MH^+).

Compuesto 634

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-1,1-dioxo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carboxi-bencenosulfonamida.** EM: *m/z* 555,6 (MH^+).

Ejemplo 35



Compuesto 433 Compuesto 434 Compuesto 435

Compuesto 436

a) NaOH 1N, MeOH.

Compuestos 434, 435, 436

***N*-(butil)-*N*-(3-metoxi-1,1-dioxo-1*H*-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carboxi-bencenosulfonamida, *N*-(butil)-*N*-(3-bromo-1,1-dioxo-1*H*-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carboxi-bencenosulfonamida y *N*-(butil)-*N*-(3-metoxi-1,1-dioxo-1*H*-**

benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida. Una solución del compuesto **433** (0,525 g, 1,02 mmol) en metanol (10 ml) se trató con hidróxido de sodio 1N (1,3 ml, 1,3 mmol) y se mantuvo a reflujo durante 30 min. La solución se enfrió, se neutralizó con ácido clorhídrico 1N, el solvente se evaporó al vacío y el residuo crudo se purificó por pHPLC de fase reversa (C_{18}) al utilizar un gradiente de acetonitrilo en agua (30-90 %) (TFA al 0,1 %) para dar 0,015 g del compuesto **435**, 0,050 g del compuesto **434** y 0,15 g del compuesto **436**.

Compuesto 434

***N*-(butil)-*N*-(3-metoxi-1,1-dioxo-1*H*-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carboxi-bencenosulfonamida.** RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,94 (t, 3H), 1,33-1,43 (m, 2H), 1,78-1,86 (m, 2H), 3,70 (t, 2H), 4,47 (s, 3H), 7,58-7,70 (m, 4H), 8,17 (d, 2H), 8,30 (d, 2H); EM: m/z 452,1 (MH^+).

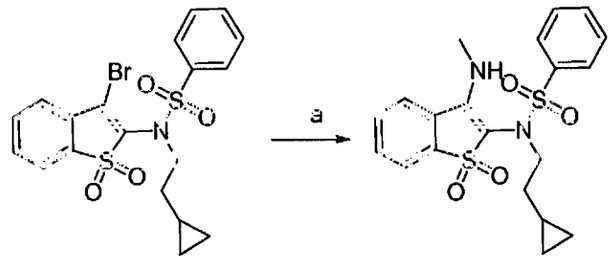
Compuesto 435

***N*-(butil)-*N*-(3-bromo-1,1-dioxo-1*H*-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carboxi-bencenosulfonamida.** RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,90 (t, 3H), 1,33-1,42 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 2H), 3,61 (t, 2H), 7,60-7,74 (m, 4H), 8,19 (d, 2H), 8,28 (d, 2H); EM: m/z 500 & 502,0 (MH^+).

Compuesto 436

***N*-(butil)-*N*-(3-metoxi-1,1-dioxo-1*H*-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida.** RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,93 (t, 3H), 1,32-1,41 (m, 2H), 1,74-1,82 (m, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,44 (s, 3H), 7,55-7,70 (m, 4H), 8,10 (d, 2H), 8,18 (d, 2H); EM: m/z 466,2 (MH^+).

Ejemplo 36



Compuesto **577** Compuesto **644**

a) THF, $MeNH_2$.

Compuesto 644

***N*-(2-ciclopropiletil)-*N*-(3-metilamino-1,1-dioxo-1*H*-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencenosulfonamida.** Una solución del compuesto **577** (56 mg, 0,120 mmol) en THF (1 ml) se trató con una solución de metilamina en THF (2,0 M, 1 ml, 2,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se evaporó al vacío y el residuo crudo se purificó por pHPLC de fase reversa al eludir con un gradiente de acetonitrilo (20-90 %) en agua (TFA al 0,1 %) para dar 30 mg del compuesto **644** como un sólido incoloro. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ -0,01-0,03 (m, 2H), 0,19-0,47 (m, 2H), 0,47-0,77 (m, 1H), 1,20-1,47 (m, 1H), 1,66 (tt, 1H), 3,19 (d, 3H), 3,47 (td, 1H), 3,65 (td, 1H), 7,32-7,89 (m, 7H), 7,84-8,14 (m, 3H); EM: *m/z* 419,1 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 36 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los experimentados en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 536

***N*-(butil)-*N*-(3-dimetilamino-1,1-dioxo-1*H*-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carboxi-bencenosulfonamida.** EM: *m/z* 465,1 (MH^+).

Compuesto 643

***N*-(2-ciclopropiletil)-*N*-(3-dimetilamino-1,1-dioxo-1*H*-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencenosulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$): δ -0,02-0,06 (m, 2H), 0,25-0,46 (m, 2H), 0,51-0,74 (m, 1H), 1,47-1,86 (m, 2H), 3,03-3,27 (s, 6H), 3,62 (td, 1H), 3,70-3,90 (m, 1H), 7,42-7,71 (m, 7H), 8,02 (d, 2H); EM: *m/z* 433,0 (MH^+).

Compuesto 645

***N*-(2-ciclopropil-etil)-*N*-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-1,1-dioxo-1*H*-1λ^6-benzo[*b*]tiofen-2-il]-bencenosulfonamida.** EM: *m/z* 488,1 (MH^+).

Compuesto 646

***N*-(3-amino-1,1-dioxo-1*H*-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-ciclopropiletil) – bencenosulfonamida.** EM: *m/z* 405,1 (MH^+).

Compuesto 647

***N*-(2-ciclopropil-etil)-*N*-(1,1-dioxo-3-piperazin-1-il-1*H*-1λ^6-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencenosulfonamida.** EM: *m/z* 474,1 (MH^+).

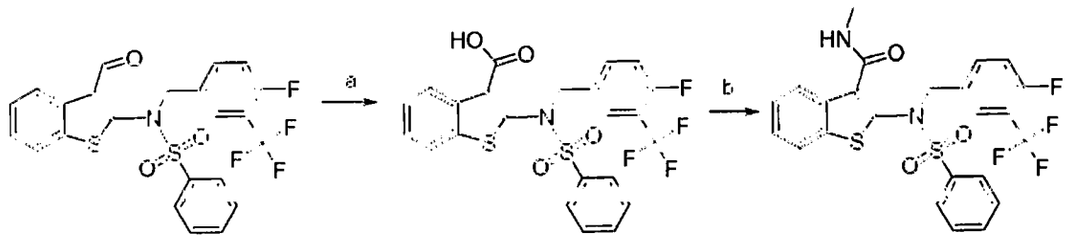
Compuesto 648

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metilamino-1,1-dioxo-1*H*-1λ^6-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencenosulfonamida.** EM: *m/z* 527,1 (MH^+).

Compuesto 649

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-1,1-dioxo-benzo[*b*]tiofen-2-il]-bencenosulfonamida.** EM: *m/z* 596,1 (MH^+).

Ejemplo 37



a) $KMnO_4$, acetona, agua; b) HBTU, DIEA, $MeNH_2$, THF, CH_3CN.

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-carboxi-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencenosulfonamida (458-A).** Una solución del compuesto **207** (0,4 g, 0,81 mmol) en acetona 1(15 ml) se calentó a reflujo y se trató con una solución de permanganato de potasio (0,192 g, 1,21 mmol) en agua (~3 ml). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante otras 2 h. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con agua, se trató con $Na_2SO_3$1M (4 ml) y ácido sulfúrico 1M (4 ml). La solución incolora y transparente se extrajo con diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico 1N, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó al vacío para dar 0,41 g del compuesto **458-A** como un sólido incoloro. RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 4,88 (s, 2 H), 7,04 (t, 1H), 7,30-7,79 (m, 10H), 8,32 (d, 1H); EM: m/z 510,0 (MH^+).

Compuesto 458

***N*-(3-metil-carbamoil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida.** Una solución del compuesto **458-A** (0,41 g, 0,804 mmol)

en acetonitrilo (12 ml) se trató con diisopropiletilamina (350 µL, 2,01 mmol) y HBTU (0,336 g, 0,885 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La solución resultante se dividió en tres porciones iguales. Una parte se trató con metilamina (2,0 M en THF, 402 µL, 402 mmol) y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se dividió en diclorometano y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El residuo crudo se purificó por pHPLC de fase reversa (C_{18}) al eludir con un gradiente de acetonitrilo (30-90 %) en agua (TFA al 0,1 %) para dar 73 mg del compuesto **458** como un sólido incoloro. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,96 (d, 2H), 4,47 (br s, 1H), 4,74 (br s, 2H), 7,04 (t, 1H), 7,19-7,32 (m, 1H), 7,32-7,46 (m, 2H), 7,49-7,71 (m, 4H), 7,72-7,84 (m, 1H), 7,85 - 8,01 (m, 3H); EM: *m/z* 523,2 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 37 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los experimentados en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 457

***N*-(3-dimetil-carbamoil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida.** EM: *m/z* 537,2 (MH^+).

Compuesto 459

***N*-(3-carbamoil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida.** RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 4,77 (br s, 2H), 6,86 (br s, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,32-7,48 (m, 3H), 7,52 (dd,1H), 7,60-7,68 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 3H), 7,90 (d, 2H), 8,02 (d, 1H); EM: *m/z* 509,1 (MH^+).

Compuesto 465

***N*-(butil)-*N*-(3-carbamoil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida.** EM: *m/z* 447,1 (MH^+).

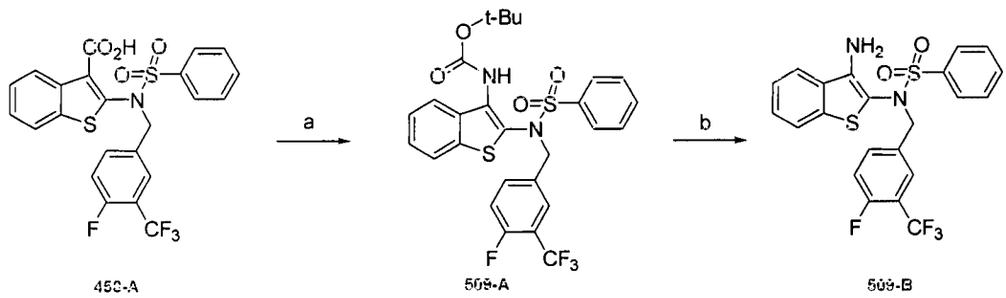
Compuesto 466

***N*-(butil)-*N*-(3-metil-carbamoil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida.** EM: *m/z* 461,1 (MH^+).

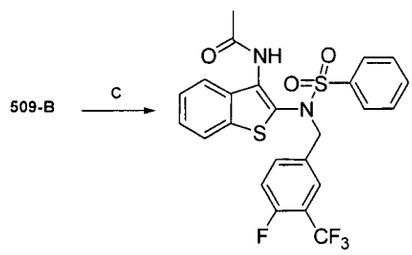
Compuesto 467

***N*-(butil)-*N*-(3-dimetil-carbamoil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 0,85 (t, 3H), 1,19-1,37 (m, 2H), 1,43-1,58 (m, 1H), 1,61-1,81 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,45 (ddd, 1H), 3,86 (ddd, 1H), 3,98 (s, 3H), 7,34-7,44 (m, 2H), 7,51-7,60 (m, 1H), 7,66-7,75 (m, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,19 (d, *J*=8,67 Hz, 2H); EM: *m/z* 475,2 (MH^+).

Ejemplo 38



458-A 509-A 509-B



Compuesto 509

a) DPPA, DIEA, *t*BuOH; b) HCl, dioxano; c) DIEA, CH_3COCl, DCM.

{éster butílico del ácido 2-[bencenosulfonil-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-amino]-benzo[*b*]tiofen-3-il}-carbámico-*t*- *éster de butilo* (509-A). Una solución del compuesto **458-A** (1,96 g, 3,85 mmol) y diisopropiletilamina (806 µL, 4,61 mmol) en *t*-butanol (30 ml) se trató con DPPA (1,0 ml, 4,61 mmol) y se mantuvo a reflujo durante 6 h. El solvente se evaporó al vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de acetato de etilo (10-35 %) en heptano para dar el compuesto **509-A** (1,0 g, 45 %) como un sólido amarillo amorfo. RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,48 (br s, 9H), 4,74 (s, 2H), 6,92-7,14 (m, 2H), 7,29-7,39 (m, 2H), 7,43-7,58 (m, 5H), 7,62-7,77 (m, 4 H); EM: *m/z* 603,0 (MNa^+).

***N*-(3-amino-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida (509-B).** El compuesto **509-A** (1,0 g, 1,72 mmol) se disolvió en HCl 4N en dioxano (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La suspensión resultante se diluyó con éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó con vacío para dar 0,65 g del compuesto **509-B**. EM: *m/z* 481,0 (MH^+).

Compuesto 509

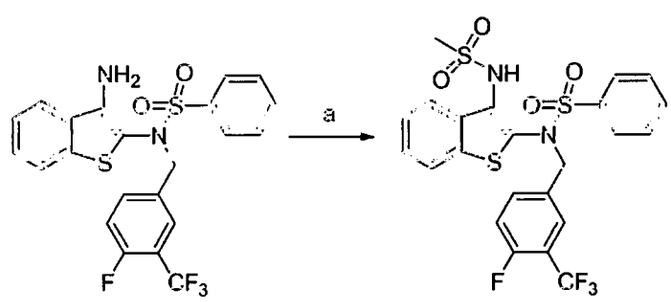
***N*-{2-[bencenosulfonil-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-amino]-benzo[*b*]tiofen-3-ilo}-acetamida.** Una solución del compuesto **509-B** (80 mg, 0,155 mmol) y diisopropiletilamina (68 µL, 0,387 mmol) en diclorometano, enfriada a 0 °C, se trató con cloruro de acetilo (15 µL, 0,201 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se agregó una porción adicional de cloruro de acetilo (15 µL, 0,201 mmol) y la solución se agitó durante

una hora más. La solución se lavó con HCl 2N y bicarbonato de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El residuo crudo se purificó por pHPLP de fase reversa (C_{18}) al eludir con un gradiente de acetonitrilo (40-90 %) en agua (TFA al 0,1 %) para dar el compuesto crudo **509**. El compuesto crudo **509** se purificó aún más con una cromatografía de columna rápida (SiO_2) al eludir con acetato de etilo (20-70 %) en gradiente de heptano para dar 51 mg del compuesto **509** como un sólido blancuzco. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,11 (s, 3H), 4,68 (br s, 2H), 6,75-7,08 (m, 1H), 7,11-7,71 (m, 11H), 7,88 (br s, 1H); EM: *m/z* 523,0 (MH^+).

Compuesto 500

***N*-(3-acetilamino-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-carbometoxi-bencenosulfonamida.** EM: *m/z* 461,1 (MH^+).

Ejemplo 39



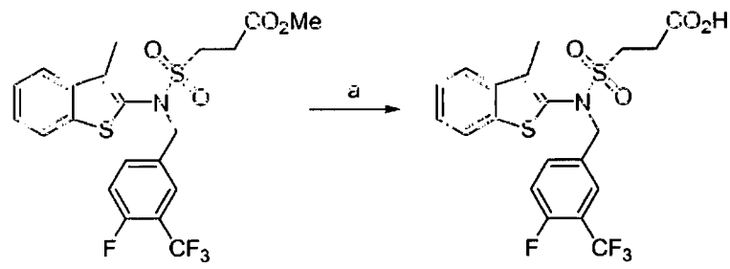
509-B **Compuesto 508**

a) Piridina, CH_3SO_2Cl, DCE, DIEA.

Compuesto 508

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metanosulfonilamino-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencenosulfonamida.** A una solución del **compuesto 509-B** (75 mg, 0,145 mmol) y piridina (25 µL, 0,304 mmol) en dicloroetano (2 ml), enfriada a 0 °C, se agregó una solución de cloruro de metanosulfonilo 1M en diclorometano (0,145 ml, 0,145 mmol). Luego de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se agregó piridina (2 ml) y la solución se enfrió en un baño de hielo. Se agregó una porción adicional de cloruro de metanosulfonilo (30 µL) y la solución se agitó 4 h a temperatura ambiente. Se agregó diisopropiletilamina (60 ml) seguida por otra porción de cloruro de metanosulfonilo (30 µL) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 días. La solución se dividió en diclorometano y HCl 2N, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El residuo crudo se purificó por pHPLC de fase reversa, al utilizar un gradiente de acetonitrilo (40-90 %) en agua (TFA al 0,1 %) para dar 11 mg del compuesto **508** como un sólido incoloro. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,69 (s, 3H), 4,77 (br s, 2H), 7,11 (t, 1H), 7,35-7,47 (m, 3H), 7,50-7,62 (m, 5H), 7,64-7,73 (m, 3H), 8,02 (d, 1H); EM: m/z 559,0 (MH^+).

Ejemplo 40



Compuesto 71 Compuesto 510

a) conc. HCl, AcOH.

Compuesto 510

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-2-carboxi-etanosulfonamida.** Una solución del compuesto **71** (110 mg, 0,225 mmol) en ácido acético (5 ml) y HCl 6N (5 ml) se mantuvo a reflujo por 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción y el solvente se evaporó al vacío. El residuo crudo se purificó por pHPLC (C_{18}) al eludir con un gradiente de acetonitrilo (30-90 %) en agua (TFA al 0,1 %) para dar 60 mg del compuesto **510** como un sólido incoloro. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,04 (s, 3H), 2,91-3,04 (m, 2H), 3,48-3,63 (m, 2H), 4,82 (br s, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,42-7,51 (m, 1H), 7,51-7,64 (m, 2H), 7,68-7,82 (m, 1H); EM: *m/z* 476,1 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 40 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los experimentados en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 604

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-2-carboxi-etanosulfonamida.** EM: *m/z* 396,0 (MH^+).

Compuesto 605

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-2-carboxi-etanosulfonamida.** EM: *m/z* 410,1 (MH^+).

Compuesto 606

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-2-carboxi-etanosulfonamida.** EM: *m/z* 424,0 (MH^+).

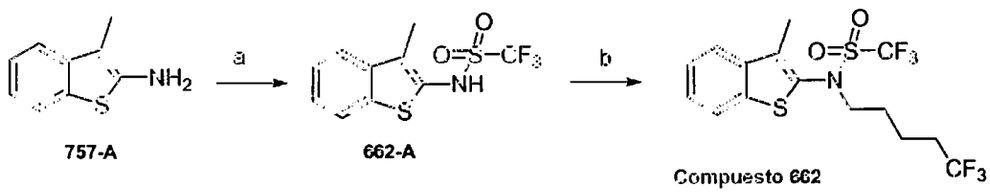
Compuesto 762

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-trifluorometoxi-bencil)-2-carboxi-etanosulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 2,00 (s, 3H), 2,88-3,06 (m, 2H), 3,55 (t, 2H), 4,81 (br s, 2H), 7,11-7,41 (m, 6H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,70-7,78 (m, 1H); EM: *m/z* 474,0 (MH^+).

Compuesto 795

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)-2-carboxi-etanosulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,98 (s, 3H), 2,77 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,83 (br s, 2H), 7,23-7,35 (m, 2H), 7,35-7,46 (m, 4H), 7,62-7,73 (m, 1H), 7,84-7,96 (m, 1H), 12,57 (br s, 1H); EM: *m/z* 474,0 (MH^+).

Ejemplo 41



757-A **662-A** **Compuesto 662**

a) 1. $(CF_3SO_2)_2O$, TEA, DCM; 2. NaOH 3N, MeOH; b) PPh_3, DEAD, $HO(CH_2)_4CF_3$.

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*C,C,C*-trifluorometanosulfonamida (662-A).** Una solución del compuesto **757-A** (0,25 g, 1,25 mmol) y trietilamina (540 µL,

3,88 mmol) en diclorometano (10 ml), enfriada a -10 °C, se trató con anhidrido trifluorometanosulfónico (442 µL, 2,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 1 h, se lavó con HCl 1N, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó al vacío para dar un residuo crudo bis-sulfonilado. El residuo bis-sulfonilado se disolvió en metanol (4 ml), se trató con NaOH 4N (625 ml, 1,88 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se concentró al vacío, se diluyó con H_2O, se acidificó con HCl 2N, se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó al vacío para dar 0,35 g del compuesto crudo **662-A**. EM: *m/z* 294,0 $(M - H)^-$.

Compuesto 662

***C,C,C*-trifluoro-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-metanosulfonamida.** Una solución de trifenilfosfina (0,404 g, 1,54 mmol) en THF (10 ml) se trató con DEAD (40 % en tolueno, 684 µL, 1,54 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se agregó el compuesto **662-A** (0,35 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min, se agregó 5,5,5-trifluoropentanol (164 µL, 1,42 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El solvente se evaporó al vacío y el residuo crudo se purificó con una cromatografía de columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de acetato de etilo (1-30 %) en heptano para dar el compuesto crudo **662**. Se purificó aún más con pHPLC (C_{18}) y se eluyó con un gradiente de acetonitrilo (40-90 %) en agua (TFA al 0,1 %) para dar 0,126 g del compuesto **662** como un aceite. RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,58-1,78 (m, 4H), 1,96-2,18 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 3,73-3,90 (m, 2H), 7,35-7,50 (m, 2H), 7,62-7,83 (m, 2H); EM: *m/z* 420,0 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 41 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los experimentados en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

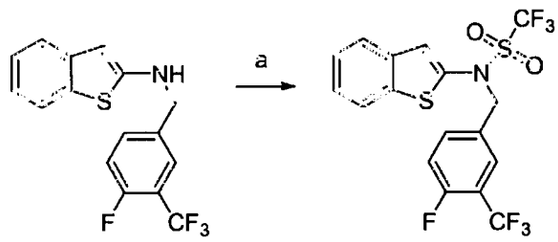
Compuesto 664

***C,C,C*-Trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-metanosulfonamida.** EM: *m/z* 472,0 (MH^+).

Compuesto 665

***N*-(2-ciclopropil-etil)-*C,C,C*-trifluoro-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-metanosulfonamida.** EM: *m/z* 364,0 (MH^+).

Ejemplo 42



300-A **Compuesto 663**

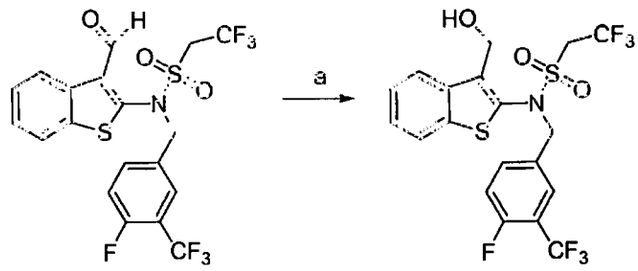
a) TEA, $(CF_3SO_2)_2O$, DCM.

Compuesto 663

***N*-benzo[*b*]tiofen-2-il- *N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)- *C,C,C*-trifluoro-metanosulfonamida.** Una solución del compuesto **300-A** (0,101 g, 0,279 mmol) y trietilamina (86 µL, 0,614 mmol) en diclorometano (4 ml), enfriada a -10 °C, se

trató con anhidrido trifluorometanosulfónico (52 µL, 0,307 mmol) y se agitó a -10 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con HCl 2N, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El residuo crudo se purificó por pHPLC (C_{18}), al eludir con un gradiente de acetonitrilo (30-90 %)-agua para dar 40 mg del compuesto **663** como un aceite marrón. RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 4,49 (s, 2H), 7,11-7,26 (m, 3H), 7,36 (t, 1H), 7,47-7,68 (m, 4H).

Ejemplo 43



704-A **Compuesto 704**

a) $LiBH_4$, THF.

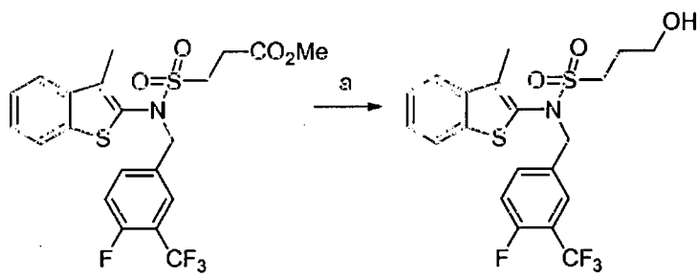
(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-(3-formil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanosulfonamida (704-A). El compuesto **704-A** se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 16, Etapa A, al sustituir el compuesto **1** con el compuesto **697**.

Compuesto 704

***N*-(3-hidroximetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2,2,2-trifluoro-etanosulfonamida.** Una solución del compuesto **704-A** (0,16 g,

0,32 mmol) en THF (5 ml) se trató con borohidruro de litio (10 mg, 0,46 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se amortiguó con H_2O, se agitó durante 2 h y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de acetato de etilo (10-50 %) en heptano para dar 70 mg del compuesto **704** como un sólido incoloro. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,21 (t, 1H), 4,03 (q, 2H), 4,22 (d, 2H), 4,87 (s, 2H), 7,13 (t, 1H), 7,39-7,54 (m, 4H), 7,76-7,85 (m, 1H), 7,85-8,01 (m, 1H); EM: *m/z* 484,0 [M-(OH^-)]$^+$, 524,1 (MNa^+).

Ejemplo 44



Compuesto **71** Compuesto **699**

a) $LiBH_4$, THF.

Compuesto 699

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-hidroxi-propanosulfonamida.** Una solución del compuesto **71** (0,47 g, 0,96 mmol) en THF (5 ml) se trató con borohidruro de litio (21 mg, 0,96 mmol) y se agitó a

temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó una porción adicional de borohidruro de litio (30 mg, 1,38 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó agua (2 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 5 min y luego se dividió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de acetato de etilo (30-100 %) en heptano para dar 0,334 g del compuesto **699** como un aceite incoloro. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,61 (t, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,11-2,23 (m, 2H), 3,34-3,44 (m, 2H), 3,83 (q, 2H), 4,82 (br s, 2H), 7,09 (t, 1H), 7,34-7,43 (m, 2H), 7,43-7,53 (m, 1H), 7,52-7,65 (m, 2H), 7,69-7,78 (m, 1H); EM: *m/z* 462,1 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 44 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los experimentados en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 758

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-hidroxi-butanosulfonamida.** RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,38 (t, 1H), 1,68-1,82 (m, 2H), 1,97 - 2,15 (m, 2H) superpuesto en 2,09 (s, 3H), 3,20-3,36 (m, 2H), 3,72 (q, 2H), 4,82 (br s, 2H), 7,09 (t, 1H), 7,34-7,42 (m, 2H), 7,44-7,51 (m, 1H), 7,53-7,63 (m, 2H), 7,70-7,77 (m, 1H); EM: *m/z* 476,1 (MH^+).

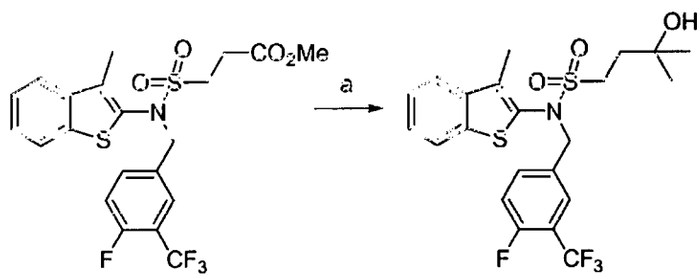
Compuesto 764

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-trifluormetoxi-bencil)-3-hidroxi-propanosulfonamida.** RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,64 (t, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,10-2,25 (m, 2H), 3,29-3,43 (m, 2H), 3,82 (q, 2H), 4,81 (br s, 2H), 7,10-7,41 (m, 6H), 7,59 (dd, 1H), 7,68 - 7,76 (m, 1H); EM: *m/z* 460,0 (MH^+).

Compuesto 793

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-2-hidroxi-etanosulfonamida.** RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,04 (s, 3H), 2,45 (t, 1H), 3,41-3,56 (m, 2H), 4,08-4,25 (m, 2H), 4,83 (br s, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,34-7,43 (m, 2H), 7,43-7,51 (m, 1H), 7,53-7,64 (m, 2H), 7,69-7,77 (m, 1H); EM: *m/z* 448,0 (MH^+).

Ejemplo 45



Compuesto 71 Compuesto 725

a) MeMgBr, THF.

Compuesto 725

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)- 3-hidroxi-3-metil-butano-1-sulfonamida.** Una solución del compuesto **71** (0,11 g, 0,225 mmol) en THF (4 ml), enfriada a -10 °C, se trató con bromuro de

metilmagnesio (3 M en Et_2O, 2 ml, 6 mmol) y se agitó a -10 °C durante 1 h. Se agregó cloruro de amonio saturado acuoso (0,5 ml), la mezcla se dividió en H_2O y EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de acetato de etilo (10-60 %) en heptano para dar 73 mg del compuesto **725** como un aceite incoloro. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,18-1,33 (br s, 1H) superpuesto en 1,30 (s, 6H), 1,98-2,11 (m, 2H) superpuesto en 2,06 (s, 3H), 3,33-3,44 (m, 2H), 4,82 (br s, 2H), 7,09 (t, 1H), 7,35-7,42 (m, 2H), 7,44-7,51 (m, 1H), 7,54-7,63 (m, 2H), 7,70-7,77 (m, 1H); EM: *m/z* 490,0 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 45 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los experimentados en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 371

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencenosulfonamida.** RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,46 (s, 6H), 1,60-1,67 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,30-2,39 (m, 2H), 3,16-3,18 (d, 1H), 3,60 (m, 1H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,72 (s, 4H), 7,75-7,80 (m, 1H), 7,82-7,89 (m, 1H); EM: *m/z* 472,0 (MH^+).

Compuesto 374

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencenosulfonamida.** RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,48 (s,

6H), 1,94 (s, 3H), 4,82 (s, 2H), 5,33 (s, 1H), 7,35-7,47 (m, 3H), 7,61-7,87 (m, 8H); EM: *m/z* 537,9 (MH^+).

Compuesto 759

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)- 4-hidroxi-4-metil-pentan-1-sulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,23 (s, 1H), 1,26 (s, 6H), 1,57-1,67 (m, 2H), 1,97-2,09 (m, 2H) superpuesto en 2,09 (s, 3H), 3,21-3,32 (m, 2H), 4,82 (br s, 2H), 7,09 (t, 1H), 7,35-7,42 (m, 2H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,53-7,63 (m, 2H), 7,67-7,83 (m, 1H); EM: *m/z* 526,0 (MNa^+),

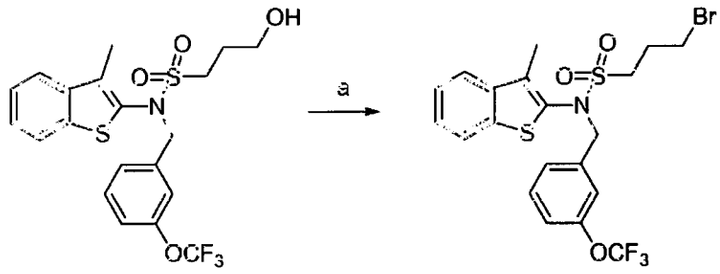
Compuesto 763

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-trifluorometoxi-bencil)-3-hidroxi-3-metil-butan-1-sulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,29 (s, 6H), 1,30 (s, 1H), 1,98-2,10 (m, 2H) superpuesto en 2,02 (s, 3H), 3,32-3,45 (m, 2H), 4,81 (br s, 2H), 7,10-7,41 (m, 6H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,73 (dd, 1H); EM: *m/z* 488,1 (MH^+).

Compuesto 796

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)-3-hidroxi-3-metil-butan-1-sulfonamida.** RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,29 (s, 6H) superpuesto en 1,33 (br s, 1H), 1,99 (s, 3H), 2,01-2,09 (m, 2H), 3,26-3,49 (m, 2H), 4,80 (br s, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,28-7,41 (m, 4H), 7,53-7,63 (m, 1H), 7,68-7,79 (m, 1H); EM: *m/z* 488,1 (MH^+).

Ejemplo 46



Compuesto **764** Compuesto **769**

a) DCM, PPh_3, CBr_4.

Compuesto 769

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-trifluorometoxi-bencil)-3-bromo-propano-1-sulfonamida.** Una solución del compuesto **764** (0,80 g, 1,7 mmol) y CBr_4 (0,635 g, 1,92 mmol) en diclorometano (25 ml) se trató con trifenilfosfina (0,503 g, 1,92 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. Se agregaron porciones adicionales de CBr_4 (0,20 g, 0,6 mmol) y trifenilfosfina (0,15 g, 0,57 mmol) y se agitaron durante otras 18 h. El solvente se evaporó y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de acetato de etilo (1-25 %) en heptano para dar 0,90 g del compuesto **769** como un aceite. RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 2,02 (s, 3H), 2,39-2,51 (m, 2H), 3,34-3,43 (m, 2H), 3,55 (t, 2H), 4,81 (br s, 2H), 7,10-7,41 (m, 6H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,70 - 7,77 (m, 1H); EM: *m/z* 522, 524 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 46 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los experimentados en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

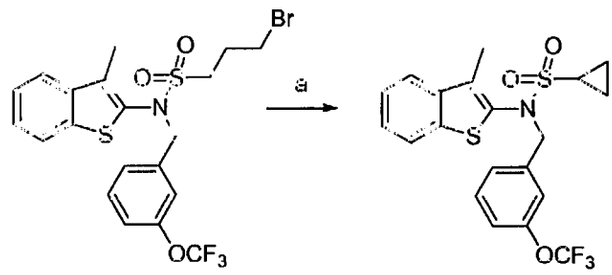
Compuesto 771

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-bromo-butan-1-sulfonamida.** RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,98-2,20 (m, 4H) superpuesto en 2,04 (s, 3H), 3,17-3,31 (m, 2H), 3,45 (t, 2H), 4,83 (br s, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,34-7,43 (m, 2H), 7,44-7,51 (m, 1H), 7,53-7,64 (m, 2H), 7,70-7,78 (m, 1H); EM: *m/z* 538,0, 540,0 (MH^+).

Compuesto 797

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-2-bromo-etan-1-sulfonamida.** RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,97-2,11 (m, 3H), 3,62-3,79 (m, 4H), 4,82 (br s, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,36-7,51 (m, 3H), 7,54 (dd, 1H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,72-7,79 (m, 1H); EM: *m/z* 510, 512,0 (MH^+).

Ejemplo 47



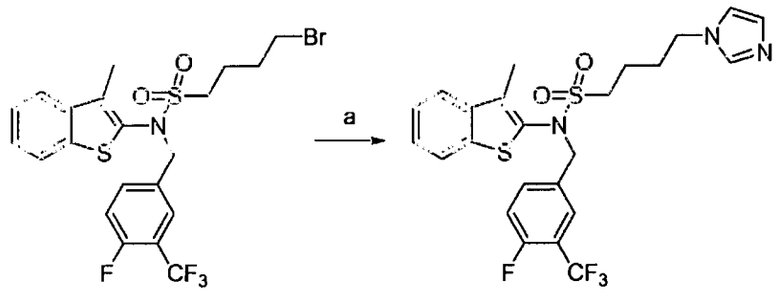
Compuesto **769** Compuesto **770**

a) Imidazolida de sodio, DMF.

Compuesto 770

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-trifluorometoxi-bencil)-ciclopropanosulfonamida.** Una solución del compuesto **769** (90 mg, 0,172 mmol) en DMF (2 ml) se trató con imidazolida de sodio (0,10 g, 1,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se evaporó y el residuo crudo se pre-absorbió sobre gel de sílice. El producto se aisló por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de acetato de etilo (5-40 %)-heptano para dar 51 mg del compuesto **770** como un aceite. RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,03-1,14 (m, 2H), 1,20-1,32 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,61 (tt, 1H), 4,81 (br s, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,18-7,31 (m, 3H), 7,31-7,41 (m, 2H), 7,54-7,62 (m, 1H), 7,69-7,76 (m, 1H); EM: *m/z* 442,0.

Ejemplo 48



Compuesto **771** Compuesto **779**

a) Imidazol, CH_3CN.

Compuesto 779

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-(imidazol-1-il)-butano-1-sulfonamida.** Una solución del compuesto **771** (96 mg,

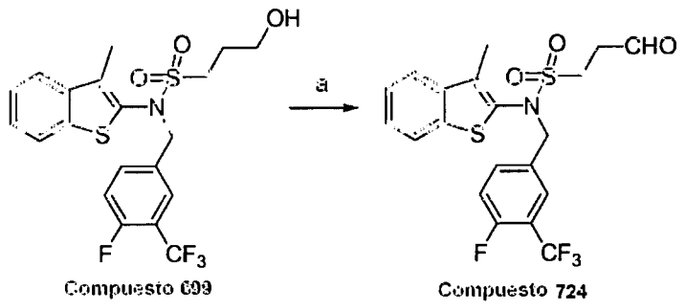
0,18 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se trató con imidazol (0,25 g, 3,7 mmol) y se calentó a 80 °C durante 18 h. El solvente se evaporó al vacío y el residuo crudo se purificó por pHPLC (C_{18}) al eludir con un gradiente de acetonitrilo (20-90 %) en agua (TFA al 0,1 %) para dar 58 mg del compuesto **779** como el producto de la sal de TFA. RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,67-1,82 (m, 2H), 1,90-2,06 (m, 2H) superpuesto en 2,02 (s, 3H), 3,40-3,61 (m, 2H), 4,27 (t, 2H), 4,86 (br s, 2H), 7,34-7,52 (m, 3H), 7,58-7,76 (m, 4H), 7,81 (t, 1H), 7,84-7,97 (m, 1H), 9,15 (s, 1H); EM: *m/z* 526,2 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 48 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los experimentados en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 778

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-trifluorometoxi-bencil)-3-imidazol-1-il-propano-1-sulfonamida.** EM: *m/z* 510,1 (MH^+).

Ejemplo 49



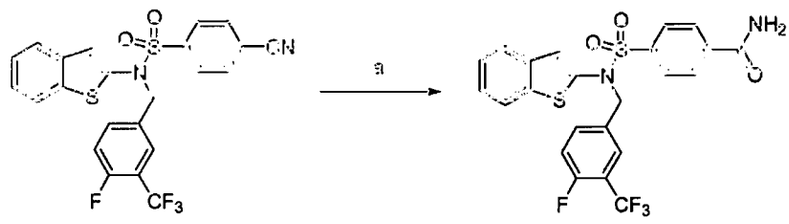
Compuesto 699 Compuesto 724

a) Periodinano de Dess-Martin, DCM.

Compuesto 724

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)- 3-oxo-propano-1-sulfonamida.** Una solución del compuesto **699** (0,415 g, 0,899 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con periodinano de Dess-Martin (0,57 g, 1,35 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El residuo crudo se pre-absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de acetato de etilo (10-60 %) en heptano para dar 0,255 g del compuesto **724** como un aceite. RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 2,04 (s, 3H), 3,11 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 4,81 (br s, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,34-7,43 (m, 2H), 7,44-7,51 (m, 1H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,70-7,77 (m, 1H), 9,84 (s, 1H); EM: *m/z* 460,0.

Ejemplo 50



Compuesto **411** Compuesto **413**

a) MeOH, HCl.

Compuesto 413

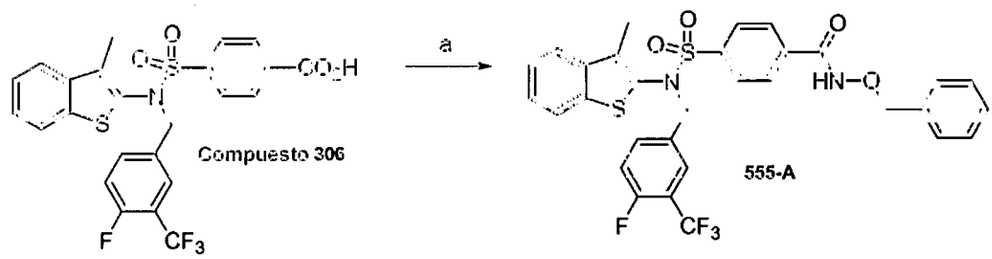
***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-carboxamida-bencenosulfonamida.** A un recipiente de presión que contenía el compuesto

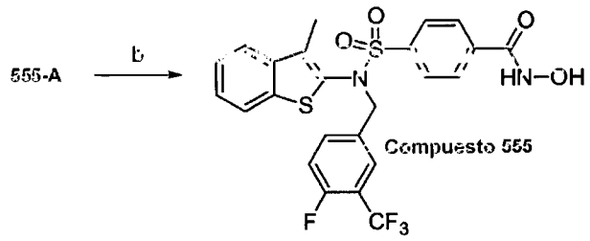
411 (266 mg; 0,542 mmol) se agregó metanol (5 ml). La suspensión se enfrió a 0 °C, se burbujeó cloruro de hidrógeno en la suspensión durante 10 min, la reacción se selló y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. Se enfrió la reacción, se liberó la presión y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo crudo se purificó por HPLC semipreparada de fase reversa (columna Gemini C-18; 100 x 30 mm D.I.; 5 µ) al eludir con un gradiente del 55 al 75 % para dar 61 mg del compuesto **413** como un sólido blanco. EM: *m/z* 509,0 (MH^+). A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 50 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los experimentados en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 414

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-4-carboxamida-benceno-sulfonamida.** EM: *m/z* 443,0 (MH^+)

Ejemplo 51





a) DCM, EDC-HCl, H_2NOBz; b) DCM, BBr_3.

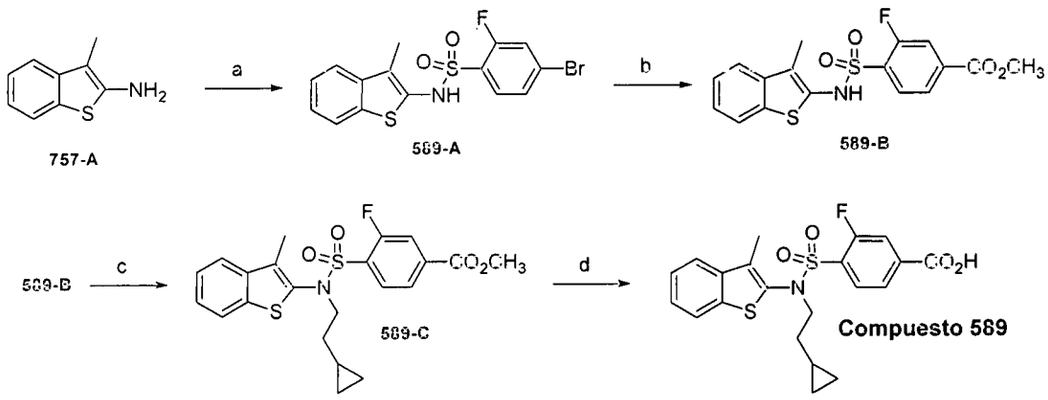
4-benciloxi-4-[4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-sulfamoil]-benzamida (555-A). A una suspensión del compuesto **306** (127,6 mg; 0,244 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se agregó H_2NOBz (60 mg; 0,488 mmol) seguido de EDC-HCl (94 mg; 0,488 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O (2X) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de heptano-EtOAc para dar 118,4 mg del compuesto **555-A** como un sólido blanco. RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 1,94 (s, 3H), 4,97 (s, 4H), 7,37-7,49 (m, 8H), 7,64-7,70 (m, 3H), 7,82-7,85 (m, 1H), 7,99 (s, 5H), 12,10 (s, 1H); EM: *m/z* 629,1 (MH^+).

Compuesto 555

4-([4-fluoro-3-trifluorometil-benyzl)-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-sulfamoil]-*N*-hidroxi-benzamida. A una solución del compuesto **555-A** (91,6 mg; 0,175 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml), enfriada a 0 °C, se agregó una solución de BBr_3-CH_2Cl_2 1,0 M (0,263 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8h. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo crudo se purificó por HPLC

semipreparado de fase reversa (Gemini, columna C-18, 100 x 30 mm I.D.; 5 µ) al eludir con un gradiente del 50 % al 70 % de MeCN-H_2O para dar 46,0 mg del compuesto **555** como un aceite rojo. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,94 (s, 3H), 4,88(s, 2H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,64-7,69 (m, 3H), 7,81-7,86 (m, 1H), 7,95-8,02 (m, 4H), 9,28 (s, 1H), 11,53 (s, 1H); MS: *m/z* 539,1 (MH^+).

Ejemplo 52



a) DCM, piridina, cloruro de 4-bromo-2-fluorobencen sulfonilo; b) DMF, MeOH, $(PPh_3)_2PdCl_2$, CO; c) THF, DEAD, PPh_3, ciclopropiletanol; d) MeOH, NaOH.

4-bromo-2-fluoro-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencensulfonamida (589-A). A una suspensión del compuesto **757-A** (1,64 g; 8,23 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agregó piridina (1,33 ml; 16,5 mmol) y la reacción se enfrió a 5 °C. Se agregó por goteo cloruro de 4-bromo-2-fluorobencen sulfonilo (2,5 g; 9,14 mmoL), disuelto en CH_2Cl_2 (5 ml) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con 1N HCl, agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4,

se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El sólido crudo se trituró con CH_2Cl_2-MeOH, se filtró y el sólido se lavó con éter y se secó bajo vacío para dar 450 mg del compuesto **589-A** como un sólido blanco. El solvente se evaporó y el residuo crudo se secó bajo vacío para dar 2,4 g adicionales del compuesto 589-A como un sólido rosado. MS: m/z 423,9 (MH^++ MeCN).

2-fluoro-4-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carbometoxi-bencen-sulfonamida (589-B). A una solución del compuesto **589-A** (2,46 g; 6,14 mmol), en DMF (30 ml) y MeOH (70 ml), se agregó TEA (2,57 ml; 18,4 mmol) y $(PPh_3)_2PdCl_2$ (194 mg). La mezcla de reacción se agregó a un recipiente de alta presión, se purgó con vacío y CO (3x). Se agregó monóxido de carbono al recipiente a 345 kPa (50 psi) y la reacción se calentó a 80 °C durante 18h. Se agregaron 239 mg adicionales de catalista de paladio, se agregó CO y la reacción se calentó a 80 °C durante otras 96h (conveniente – durante el fin de semana). La reacción se enfrió, se liberó cuidadosamente la presión y el solvente se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O (2X), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de heptano-EtOAc para dar 1,12 g del compuesto **589-B** como una espuma amarilla. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,13 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,64-7,66 (m, 1H), 7,78-7,80 (m, 1H), 7,84-7,89 (m, 2H), 7,95-7,98 (m, 1H), 11,05 (s, 1H); MS: *m/z* 380,1 (MH^+).

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-ciclopropil-etil)-2-fluoro-4-carbometoxi-bencensulfonamida (589-C).** A PPh_3 (155 mg; 0,593 mmol) se agregó THF

(3,5 ml) seguido por DEAD (0,275 ml; 0,604 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 min, a lo que se agregó luego el compuesto **589-B** (42 mg; 0,482 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min, se agregó ciclopropil-etanol y la reacción se agitó durante 72 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto **589-C**, el cual se utilizó así en el paso siguiente.

Compuesto 589

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-ciclopropil-etil)-2-fluoro-4-carboxi-bencensulfonamida.** A una solución del compuesto **589-C** (~ 0,395 mmol) en MeOH (2 ml) se agregó 3N NaOH (0,198 ml; 0,593 mmol) y la reacción se agitó a 63 °C durante 18h. La reacción se enfrió, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo crudo se dividió en 1N HCl y EtOAc. La capa orgánica se lavó con H_2O, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por HPLC semipreparado de fase reversa (Gemini, columna C-18; 100 x 30 mm I.D.; 5 µ) al eludir con un gradiente del 53 al 73 % para dar 109,8 mg del compuesto **589** como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0,005-0,03 (t, 3H), 0,366-0,410 (m, 2H), 0,668-0,754 (m, 1H), 1,39-1,40 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 3,77-3,96 (m, 2H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,76-7,88 (m, 4H), 7,96-7,97 (m, 1H), 13,84 (s, 1H); MS: *m/z* 433,8 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 52 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de

purificación conocidos por los expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 590

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-2-fluoro-4-carboxi-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,25 (s, 3H), 2,51-2,67 (m, 2H), 3,91-4,00 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,76-7,88 (m, 4H), 7,96-7,99 (m, 1H), 13,92 (s, 1H); MS: *m/z* 461,7 (MH^+).

Compuesto 591

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-2-fluoro-4-carboxi-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,57 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,76-7,88 (m, 4H), 7,94-7,97 (m, 1H), 13,90 (s, 1H); MS: *m/z* 489,6 (MH^+).

Compuesto 592

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2-fluoro-4-carboxi-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,90 (s, 3H), 5,00 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,45-7,50 (t, 1H), 7,63-7,69 (m, 3H), 7,82-7,89 (m, 3H), 7,99-8,02 (d, 1H), 13,93 (s, 1H); MS: *m/z* 541,7 (MH^+).

Compuesto 593

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-2-fluoro-4-carboxi-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0,838-0,875 (t, 3H), 1,30-1,39 (m, 2H), 1,42-1,49 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,47-7,87 (m, 4H), 7,94-7,97 (m, 1H), 13,91 (s, 1H); MS: *m/z* 421,7 (MH^+).

Compuesto 638

***N*-(3-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-ciclopropil-etil)-2-fluoro-4-carboxi-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 419,7 (MH^+).

Compuesto 639

***N*-(3-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-2-fluoro-4-carboxi-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 447,7 (MH^+).

Compuesto 685

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-2-fluoro-4-carboxi-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,56-1,60 (m, 4H), 2,22-2,35 (m, 2H), 3,83-3,87 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 3H), 7,77-7,80 (m, 1H), 7,84-7,94 (m, 4H), 13,80 (s, 1H); MS: *m/z* 476,1 (MH^+).

Compuesto 686

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2-fluoro-4-carboxi-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 5,14 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,47-7,54 (t, 1H), 7,69-7,75 (m, 3H), 7,81-7,88 (m, 1H), 7,91-8,00 (m, 4H), 13,97 (s, 1H); MS: *m/z* 528,0 (MH^+).

Compuesto 774

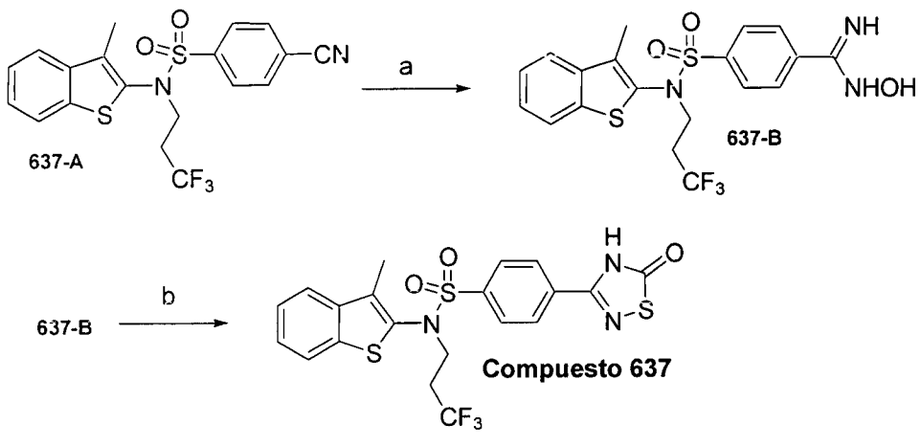
***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)-3-fluoro-4-carboxi-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,93 (s, 3H), 4,62-4,93 (s, 2H), 7,14-7,16 (m, 2H), 7,23-7,44 (m, 4H), 7,48-7,54 (m, 2H), 7,57-7,67 (m, 2H), 7,85-7,88 (m, 1H), 13,92 (s, 1H); MS: *m/z* 540,0 (MH^+).

Compuesto 775

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-3-fluoro-4-carboxi-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,71-4,86 (m, 2H), 7,36-

7,51 (m, 6H), 7,59-7,69 (m, 3H), 7,85-7,88 (m, 1H), 12,84 (s, 1H); MS: *m/z* 542,1 (MH^+).

Ejemplo 53



a) DMSO, H_2NOH•HCl, TEA; b) 1. TCDI; 2. BF_3•OEt.

El compuesto **637-A** se preparó según el Ejemplo 1, paso A, al sustituir el ácido 3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-carboxílico por ácido benzo[*b*]tiofen-2-carboxílico, el paso C, al sustituir el cloruro 4-cianobencensulfonilo por cloruro de bencensulfonilo y según el Ejemplo 3, paso A, al sustituir trifluoropropan-1-ol por ciclohexilmetanol.

***N*-hidroxi-4-[(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-bencensulfonamida (637-B).** A una solución del compuesto **637-A** (354 mg; 0,834 mmol) en DMSO (4 ml), purgado con N_2, se agregó clorhidrato de hidroxilamina (290 mg; 4,17 mmol) seguido por TEA (581 µL; 4,17 mmol) y la reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 100 °C durante 10 min. La reacción se dividió en H_2O y EtOAc, las capas se separaron, la fase orgánica

se lavó con H_2O, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 410,2 mg del compuesto **637-B** como una espuma blanca. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,23 (s, 3H), 2,52-2,59 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 6,03 (s, 2H), 7,39-7,46 (m, 2H), 7,77-7,80 (m, 3H), 7,86-7,93 (m, 3H), 10,04 (s, 1H); MS: *m/z* 457,6 (MH^+).

Compuesto 637

***N*-(3-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** Una mezcla del compuesto **637-B** (403 mg; 0,882 mmol) y TCDI (90 %; 259 mg; 1,32 mmol) en THF (3,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con H_2O, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar una espuma blancuzca. El sólido se disolvió en THF (3,5 ml) a lo cual se agregó dietil eterato de trifluoruro de boro (332 µL; 2,64 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se dividió en H_2O y EtOAc, las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con H_2O, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El sólido se trituró con MeOH, se filtró, se lavó con MeOH y se secó bajo vacío para dar 274 mg del compuesto **637** como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,23 (s, 3H), 2,52-2,59 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,78-7,79 (m, 1H), 7,80-7,82 (m, 1H), 7,85-7,87 (m, 2H), 7,95-8,19 (m, 2H), 13,68 (s, 1H); MS: *m/z* 499,6 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 53 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de

purificación conocidos por los expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 640

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,54-1,56 (m, 4H), 2,22-2,31 (m, 5H), 3,63-3,74 (m, 2H), 7,38-7,47 (m, 2H), 7,78-7,80 (m, 1H), 7,81-7,87 (m, 1H), 7,93-7,96 (m, 2H), 8,16-8,19 (m, 2H), 13,70 (s, 1H); MS: *m/z* 527,7 (MH^+).

Compuesto 641

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropil-etil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0,000-0,074 (m, 3H), 0,353-0,412 (m, 2H), 0,685-0,751 (m, 1H), 1,35-1,36 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 7,38-7,46 (m, 2H), 7,76-7,82 (m, 1H), 7,83-7,86 (m, 1H), 7,93-7,95 (m, 2H), 8,17-8,19 (m, 1H), 13,69 (s, 1H); MS: *m/z* 471,7 (MH^+).

Compuesto 642

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropil-etil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 457,7 (MH^+).

Compuesto 684

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 486,0 (MH^+).

Compuesto 687

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 514,0 (MH^+).

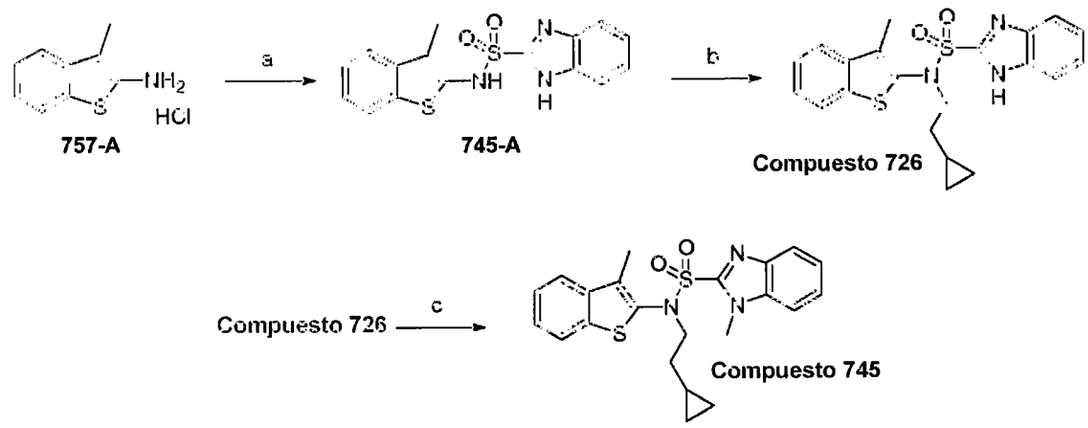
Compuesto 784

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,95 (s, 3H), 4,87-4,88 (m, 2H), 7,25-7,54 (m, 3H), 7,59-7,68 (m, 4H), 7,83-7,85 (m, 3H), 8,20-8,22 (d, 2H); MS: *m/z* 580,0 (MH^+).

Compuesto 810

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,91 (s, 3H), 4,80-4,85 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 4H), 7,63-7,66 (m, 1H), 7,81-7,84 (m, 3H), 8,20-8,22 (d, 2H); MS: *m/z* 578,0 (MH^+).

Ejemplo 54



757-A **745-A**

a) DCM, piridina, compuesto **Int-5**; b) THF, DEAD, PPh_3, ciclopropil-etanol; c) DMF, DBU, $(MeO_2)SO_2$.

(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-1*H*-benzoimidazol-2-sulfonamida. A una suspensión del compuesto **757A** (1,89 g; 9,45 mmol) en DCM (20 ml), enfriada a 0 °C, se agregó piridina (1,68 ml; 20,8 mmol), seguido por la adición del compuesto **Int-5** (2,2 g; 10,1 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 h, se diluyó con CH_2Cl_2, se lavó con H_2O (2X), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de heptano-EtOAc para dar 1,72 g del compuesto **745A** como un sólido blancuzco. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,13 (s, 3H), 7,31-7,38 (m, 4H), 7,66-7,68 (m, 2H), 7,77-7,79 (m, 2H), 11,18 (s, 1H), 13,63 (s, 1H); MS: m/z 344,0 (MH^+).

Compuesto 726

***N*-(ciclopropil-etil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-1*H*-benzimidazol-2-sulfonamida.** A PPh_3 (0,462 g; 1,76 mmol) se agregó THF (10 ml) seguido por DEAD (40 %; 815 µL; 1,79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 min, se agregó el compuesto **745-A** (0,403 g; 1,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min, se agregó ciclopropil etanol (0,123 g; 1,43 mmol) y la reacción se agitó durante otras 18 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El aceite crudo se purificó por HPLC semipreparado de fase reversa (Gemini, columna C-18; 100 x 30 mm I.D.; 5 µ) al eludir con un gradiente de 55 % a 75 % para dar 189 mg del compuesto **726** como un sólido blancuzco. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0,008-0,056 (m, 2H), 0,394-

0,438 (m, 2H), 0,727-0,802 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 3,83-3,91 (m, 2H), 7,36-7,57 (m, 4H), 7,77-7,82 (m, 4H), 13,78 (s, 1H); MS: m/z 412,0 (MH^+).

Compuesto 745

***N*-(ciclopropil-etil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-sulfonamida.** A una solución del compuesto **726** (0,125 g; 0,132 mmol) en DMF (2 ml) se agregó DBU (99 µL; 0,666 mmol) seguido por dimetil sulfato (32 µL; 0,332 mmol) y la reacción se agitó a 67 °C durante 18h. Se agregó una porción adicional de DBU (226 µL; 1,51 mmol) y dimetil sulfato (144 µL; 1,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 67 °C durante otras 18 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con H_2O, se extrajo con EtOAc, las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con H_2O, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El aceite crudo se purificó por HPLC semipreparado de fase reversa (Gemini, columna C-18; 100 x 30 mm I.D.; 5 µ) al eludir con un gradiente del 55 % al 75 % para dar 107 mg del compuesto **745** como un aceite. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0,008-0,013 (m, 2H), 0,346-0,391 (m, 2H), 0,685-0,759 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,84-3,97 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 3H), 7,39-7,49 (m, 1H), 7,69-7,72 (d, 1H), 7,75-7,81 (m, 2H), 7,88-7,90 (d, 1H); MS: m/z 426,1 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 54 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 720

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-1*H*-benzimidazol-2-sulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,48-1,75 (m, 4H), 2,13-2,27 (m, 5H), 3,40-3,87 (m, 2H), 7,37-7,47 (m, 4H), 7,60-7,83 (m, 4H), 13,83 (s, 1H); MS: m/z 468,1 (MH^+).

Compuesto 722

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-sulfonamida.** MS: m/z 534,2 (MH^+).

Compuesto 728

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-1*H*-benzimidazol-2-sulfonamida.** MS: m/z 520,0 (MH^+).

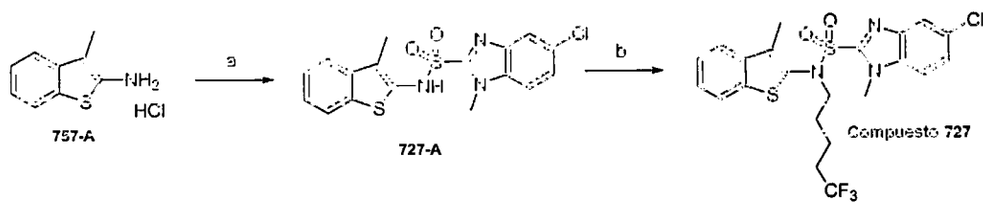
Compuesto 729

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)-1*H*-benzimidazol-2-sulfonamida.** MS: m/z 518,1 (MH^+).

Compuesto 746

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-sulfonamida.** MS: m/z 532,0 (MH^+).

Ejemplo 55



a) DCM, piridina, compuesto Int-7; b) THF, PPh_3, DEAD, 5,5,5-trifluoro-pentan-1-ol.

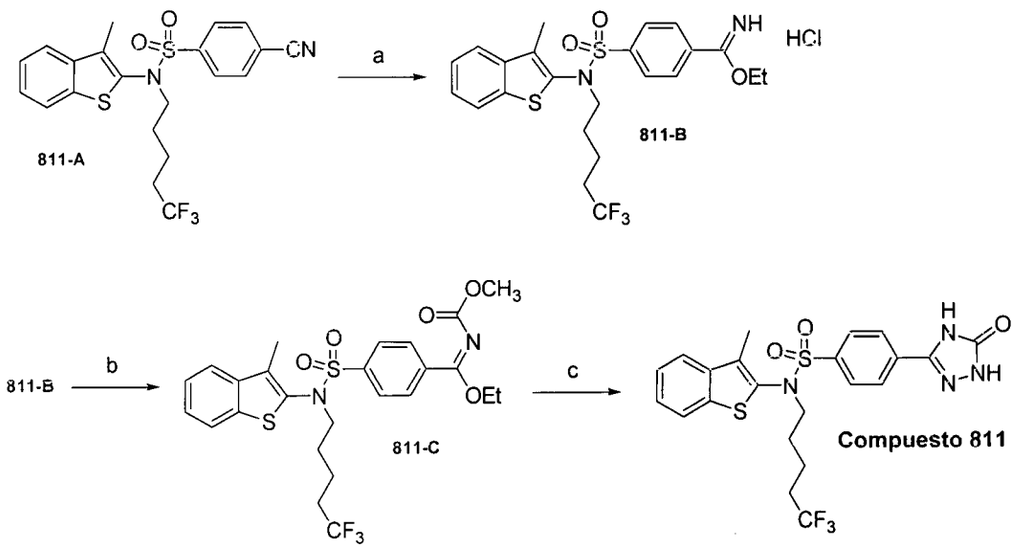
(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-1*H*-benzimidazol-2-sulfonamida (727-A). A una suspensión del compuesto **757-A** (0,589 g; 2,95 mmol) en DCM (20 ml), enfriada a 0 °C, se agregó piridina (525 µL; 6,49 mmol), seguido por la adición del compuesto **Int-7** (0,5 g; 1,88 mmol) en una porción. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 h, se diluyó con CH_2Cl_2, se lavó con H_2O (2X), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de heptano-EtOAc para dar el compuesto crudo **727-A**. El compuesto **727-A** se purificó nuevamente por HPLC semipreparado de fase reversa (Gemini, columna C-18; 100 x 30 mm I.D.; 5 µ) al eludir con un gradiente del 60 % al 80 % para dar 131 mg del compuesto **727-A** como un sólido blanco. MS: *m/z* 392,0 (MH^+).

Compuesto 727

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5,-trifluoro-pentil)-1*H*-benzimidazol-2-sulfonamida.** A PPh_3 (0,068 g; 0,258 mmol) se agregó THF (1,5 ml) seguido por DEAD (40 %; 120 µL; 0,263 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 min, se agregó luego el compuesto **727-A** (0,067 g; 0,172 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min, a lo cual se agregó 5,5,5-trifluoro-pentan-1-ol (0,03 g; 0,210 mmol) y la reacción se agitó durante otras 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El aceite crudo se purificó por HPLC semipreparado de fase reversa (Gemini,

columna C-18; 100 x 30 mm I.D.; 5 µ) al eludir con un gradiente del 65 % al 35 % para dar 34 mg del compuesto **727** como un sólido blanco. MS: *m/z* 516,2 (MH^+).

Ejemplo 56



a) EtOH, HCl; b) cloroformato de metilo, $CHCl_3$, 2,4,6-colidina; c) CCl_4, H_2NNH_2.

El compuesto **811-A**, se preparó por el método utilizado para sintetizar el compuesto **600** en el Ejemplo 30, pasos A y B.

Etil éster del ácido 4-[(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-(5,5,5-trifluoro-pentil)-sulfamoil)]-benzimídico (811-B). A una solución del compuesto **811-A** (706 mg; 56 mmol), enfriada a 0 °C, se burbujeó HCl(g) durante 15 min. La reacción se selló y se dejó agitar 18 h a temperatura ambiente. El solvente se

evaporó bajo presión reducida y el sólido se secó para dar 777 mg del compuesto **811-B** como un sólido blanco.

Etil éster del ácido (etoxi-{4-[(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-(5,5,5-trifluoro-pentil)-sulfamoil]-fenil}-metilen)-carbámico (811-C). A una suspensión del compuesto **811-B** (777 mg; 1,45 mmol), en $CHCl_3$ (1 ml), se agregó 2,4,6-colidina (275 µL; 1,93 mmol), seguido por cloroformato de metilo (115 µL; 2,18 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Se agregó TEA (200 µL) a la reacción, seguido por otro equivalente de 1,5 de cloroformato de metilo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2, se lavó con H_2O, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto crudo **811-C**.

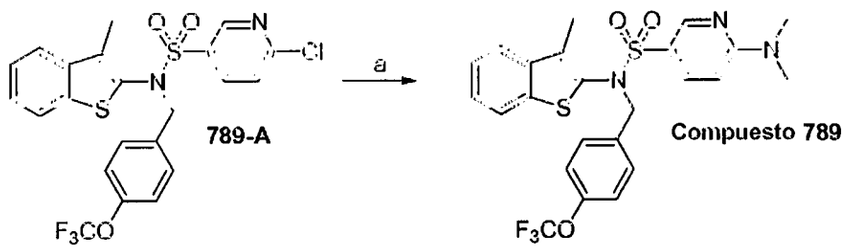
Compuesto 811

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-bencensulfonamida.** A una solución del compuesto **811-C** (403 mg; 0,775 mmol), en carbontetracloruro (3,5 ml), se agregó hidrazina (25 µL; 797 mmol) y la reacción se reflujó en un tubo sellado durante 18 h. La reacción se enfrió y el solvente se evaporó. La reacción cruda se purificó por HPLC semipreparada de fase reversa (Gemini, columna C-18; 100 x 30 mm I.D.; 5 µ) al eludir con un gradiente del 50 al 70 % para dar 75 mg del compuesto **811** como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,52-1,55 (m, 4H), 2,19-2,22 (m, 5H), 3,50-3,69 (m, 2H), 7,39-7,46 (m, 2H), 7,78-7,79 (m, 1H), 7,80-7,90 (m, 3H), 8,00-8,02 (d, 2H), 11,97 (s, 1H), 12,29 (s, 1H); MS: *m/z* 511,0 (MH^+).

Compuesto 812

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-(1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,36-1,40 (m, 4H), 1,92-2,06 (m, 5H), 3,23 (s, 3H), 3,28-3,42 (m, 2H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,61-7,62 (m, 1H), 7,63-7,70 (m, 1H), 7,72-7,74 (d, 2H), 7,83-7,85 (d, 2H), 12,32 (s, 1H); MS: *m/z* 525,0 (MH^+).

Ejemplo 57



a) DMSO, dimetilamina.

El compuesto **789-A**, se preparó por el método utilizado para sintetizar el compuesto **757** en el Ejemplo 29.

Compuesto 789

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)-4-dimetilamino-3-piridilsulfonamida.** A una solución del compuesto **789-A** (0,07 g, 0,14 mmol) en DMSO (1 ml) se agregó una solución de 2,0 M dimetilamina-tetrahidrofurano (0,205 ml, 0,41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción cruda se purificó por HPLC semipreparada de fase reversa (Gemini, columna C_{18}; 100 x 30 mm I.D.; 5 µ) para dar 0,06 g del

compuesto **789** como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,98 (s, 3H), 3,16 (s, 6H), 4,72 (br s, 2H), 6,79 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,33-7,47 (m, 4H), 7,60-7,71 (m, 1H), 7,76-7,94 (m, 2H), 8,42 (d, 1H); MS: *m/z* 522,2 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 57 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 786

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropil-etil)-4-dimetilamino-3-piridil-sulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ -0,10 - 0,07 (m, 2H), 0,27-0,47 (m, 2H), 0,61-0,82 (m, 1H), 1,34 (br s, 2H), 2,31 (s, 3H), 3,16 (s, 6H), 3,40-3,67 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,34-7,55 (m, 2H), 7,67-7,85 (m, 2H), 7,85-7,96 (m, 1H), 8,34 (d, 1H); MS: *m/z* 416,1 (MH^+).

Compuesto 787

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-dimetilamino-3-piridil-sulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,51 (br s, 4H), 2,30 (s, 6H), 2,4-2,5 (m, 2H), 3,14 (s, 6H), 6,76 (d, 1H), 7,32-7,52 (m, 2H), 7,72 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H); MS: *m/z* 472,0 (MH^+).

Compuesto 788

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-morfolin-3-piridil-sulfonamida.** ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,51 (br s, 5H), 2,31 (s, 6H), 3,57 (s, 2H), 3,61-3,82 (m, 9H), 6,97 (d, 1H), 7,35-7,56 (m, 2H), 7,69-7,84 (m, 2H), 7,84-7,94 (m, 1H), 8,39 (d, 1H); MS: *m/z* 514,0 (MH^+).

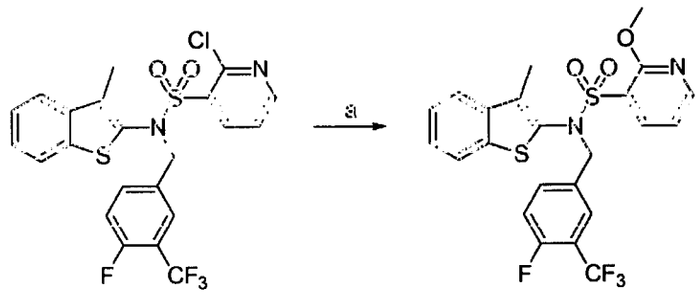
Compuesto 790

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)-4-morfolin-3-piridil-sulfonamida.** ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,99 (s, 3H), 3,65-3,87 (m, 8H), 4,72 (br s, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,33-7,50 (m, 4H), 7,60-7,74 (m, 1H), 7,79-7,94 (m, 2H), 8,46 (d, 1H); MS: *m/z* 564,0 (MH^+).

Compuesto 798

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropil-etil)-4-morfolin-3-piridil-sulfonamida.** MS: *m/z* 451,8 (MH^+).

Ejemplo 58



Compuesto 77 **Compuesto 357**

a) Tolueno, metóxido de sodio 0,5 M en MeOH.

Compuesto 357

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2-metoxi-piridin-3-ilsulfonamida.** A una solución del compuesto **77** (0,07 g, 0,14 mmol) en tolueno (1 ml) se agregó una solución de metóxido de sodio 0,5M en MeOH (0,82 ml, 0,41 mmol) y la mezcla de reacción se reflujó durante 2 h. La mezcla

de reacción se enfrió, se diluyó con H_2O, se extrajo con EtOAc, se lavó con H_2O, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó *al vacío*. El residuo crudo se purificó por HPLC semipreparada de fase reversa (Gemini, columna C_{18}; 100 x 30 mm I.D.; 5 µ) para dar 0,06 g del compuesto **357** como un sólido blanco. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,78-1,97 (s, 3H), 4,23 (s, 3H), 5,02 (br s, 2H), 6,93 (dd, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,42-7,67 (m, 4H), 8,00 (dd, 1H), 8,38 (dd, 1H); MS: *m/z* 510,9 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 58 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 358

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2-dimetilamino-piridin-3-il-sulfonamida.** ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,88 (s, 3H), 3,07 (s, 6H), 4,95 (br s, 2H), 6,93 (dd, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,37-7,47 (m, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,55-7,62 (m, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,47 (dd, 1H); MS: *m/z* 524,0 (MH^+).

Compuesto 359

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-metoxi-piridin-3-il-sulfonamida.** ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,04-2,15 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,68 (br s, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,30-7,50 (m, 3H), 7,50-7,75 (m, 3H), 7,88 (dd, 1H), 8,62 (d, 1H); MS: *m/z* 510,9 (MH^+).

Compuesto 360

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-dimetilamino-piridin-3-il-sulfonamida.** MS: *m/z* 524,0 (MH^+).

Compuesto 377

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2-tiometil-piridin-3-il-sulfonamida.** MS: *m/z* 527,0 (MH^+).

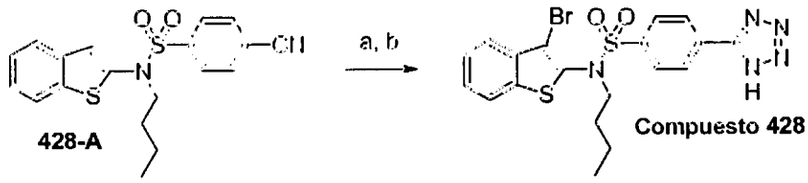
Compuesto 378

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-tiometil-piridin-3-il-sulfonamida.** MS: *m/z* 527,0 (MH^+).

Compuesto 448

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-2-dimetilamino-piridin-3-il-sulfonamida.** ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0,89 (t, 3H), 1,37 (m, 2H), 1,45-1,62 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 3,17 (s, 6H), 3,72 (m, 2H), 6,99 (dd, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,59-7,80 (m, 2H), 8,14-8,29 (m, 1H), 8,37-8,50 (m, 1H); MS: *m/z* 404,1 (MH^+).

Ejemplo 59



428-A **Compuesto 428**

a) NaN_3, NH_4Cl, DMF; b) NBS, DMF.

El compuesto **428-A**, se preparó por el método utilizado para sintetizar el compuesto **600** en el Ejemplo 30, pasos A y B.

Compuesto 428

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-bencensulfonamida.** Se agregó dimetilformamida (2 ml), azida de sodio (0,098 g, 1,5 mmol), cloruro de amonio (0,08 g, 1,5 mmol) y el compuesto **428-A** (0,185 g, 0,5 mmol) a un recipiente de microondas con una varilla de agitación, se selló y se calentó en un reactor de microondas de 300 W a 160 °C durante 10 min. La solución se decantó, se agregó *N*-bromosuccinimida (0,356 g, 2,0 mmol) a la solución y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución se diluyó con H_2O, se extrajo con EtOAc, se lavó con H_2O, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó *al vacío*. El residuo crudo se purificó por HPLC semipreparada de fase reversa (Gemini, columna C_{18}; 100 x 30 mm I.D.; 5 µ) para dar 0,124 g del compuesto **428** como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ 0,91 (t, 3H), 1,48 (tt, 4H), 3,74 (t, 2H), 7,35-7,59 (m, 2H), 7,73-7,88 (m, 2H), 7,93 (m, 2H), 8,26 (m, 2H); MS: *m/z* 492,0 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 59 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 424

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,98 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,41-7,46 (t, 1H), 7,65-7,69 (m, 3H), 7,76-7,79 (m, 1H), 8,00-8,02 (d, 2H), 8,24-8,26 (d, 2H); MS: m/z 534,0 (MH^+).

Compuesto 425

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-bencensulfonamida.** MS: m/z 468,0 (MH^+).

Compuesto 429

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-butil)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ 1,82 (br s, 2H), 2,41 (br s, 2H), 3,83 (s, 2H), 7,44-7,60 (m, 2H), 7,77-7,89 (m, 2H), 7,93 (m, 2H), 8,27 (m, 2H); MS: *m/z* 546,0 (MH^+).

Compuesto 449

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-bencensulfonamida.** MS: m/z 414,0 (MH^+).

Compuesto 455

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-bencensulfonamida.** MS: m/z 548,0 (MH^+).

Compuesto 474

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropil-metil)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 0,05-0,17 (m, 2H), 0,38 (d, 2H), 0,90 (br s, 1H), 3,55 (br s, 2H), 7,40-7,63 (m, 2H), 7,72-7,81 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,94-8,08 (m, 1H), 8,20 (m, 2H); MS: *m/z* 490,0 (MH^+).

Compuesto 475

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 4,92 (br s, 2H), 7,35-7,54 (m, 3H), 7,60-7,80 (m, 3H), 7,85-8,03 (m, 3H), 8,24 (d, 2H); MS: *m/z* 612,0 (MH^+).

Compuesto 539

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)- 4-(1*H*-tetrazol-5-il)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0,89 (t, 3H), 1,28-1,45 (m, 2H), 1,45-1,59 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 7,30-7,48 (m, 2H), 7,58-7,77 (m, 2H), 7,93 (m, 2H), 8,27 (m, 2H); MS: *m/z* 428,1 (MH^+).

Compuesto 542

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,07 (s, 3H), 3,53 (br s, 2H), 7,01-7,14 (m, 1H), 7,30-7,41 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,57-7,68 (m, 2H), 7,98 (m, 2H), 8,34 (m, 2H); MS: *m/z* 548,1 (MH^+).

Compuesto 569

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-ciclopropil-etil)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-bencensulfonamida.** MS: m/z 425,7 (MH^+).

Compuesto 570

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropil-etil)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ -0,12-0,09 (m, 2H), 0,25-0,47 (m, 2H), 0,59-0,84 (m, 1H), 1,34 (br s, 2H), 2,26 (s, 3H), 3,62 (br s, 2H), 7,31-7,51 (m, 2H), 7,69-7,83 (m, 3H), 7,83-7,92 (m, 1H), 8,20 (d, 2H); MS: *m/z* 440,1 (MH^+).

Compuesto 571

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-bencensulfonamida.** MS: m/z 453,7 (MH^+).

Compuesto 572

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,25 (s, 3H), 2,51-2,67 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,78-7,82 (dd, 1H), 7,84-7,88 (m, 1H), 8,02-8,04 (d, 2H), 8,28-8,30 (d, 2H); MS: *m/z* 467,7 (MH^+).

Compuesto 579

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,56 (d, 4H), 2,10-2,33 (m, 2H), 3,71 (br s, 2H), 7,43-7,60 (m, 2H), 7,72-7,85 (m, 1H), 7,94-8,06 (m, 1H), 8,09 (m, 2H), 8,31 (m, 2H); MS: *m/z* 561,6 (MH^+).

Compuesto 580

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,41-1,69 (m, 4H), 2,15-2,36 (m, 2H), 3,66 (t, 2H), 7,42-7,64 (m, 2H), 7,74-7,92 (m, 3H), 7,94-8,09 (m, 1H), 8,21 (d, 2H); MS: *m/z* 516,0 (MH^+).

Compuesto 804

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropil-etil)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-piridin-3-ilsulfonamida.** El compuesto **804** se preparó utilizando el procedimiento del Ejemplo 59, paso A, al sustituir el compuesto 428-A por el compuesto **Int-9**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ -0,01 (q, 2H), 0,22-0,45 (m, 2H), 0,57-0,80 (m, 1H), 1,37 (br s, 2H), 2,27 (s, 3H), 3,67 (br s, 2H), 7,31-7,53 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,81-7,93 (m, 1H), 8,33-8,57 (m, 2H), 9,04 (d, 1H); MS: *m/z* 441,0 (MH^+).

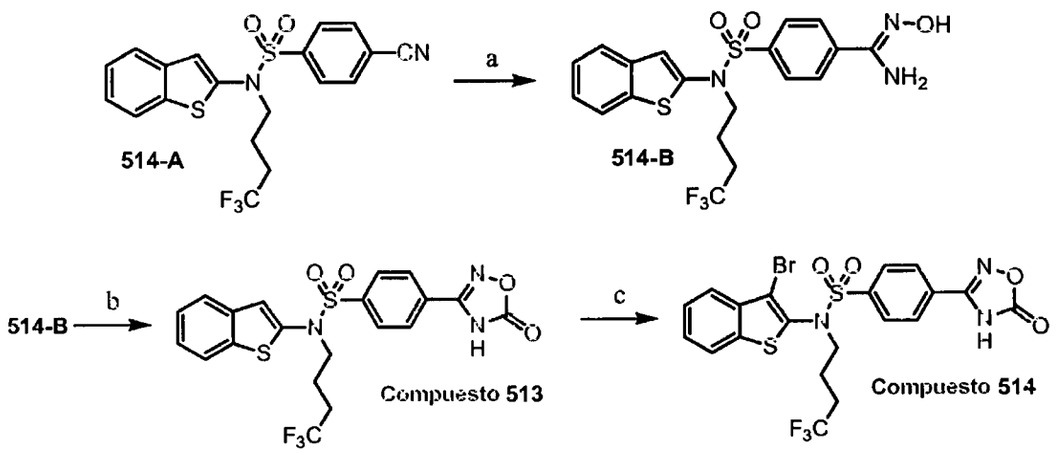
Compuesto 805

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-piridin-3-ilsulfonamida.** El compuesto **805** se preparó utilizando el procedimiento del Ejemplo 59, paso A, al sustituir el compuesto **428-A** por el compuesto **Int-9**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 4,88 (br s, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,34-7,52 (m, 4H), 7,61-7,74 (m, 1H), 7,80-7,96 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,57 (dd, 1H), 9,18 (d, 1H); MS: *m/z* 547,0 (MH^+).

Compuesto 806

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-piridin-3-ilsulfonamida.** El compuesto **806** se preparó utilizando el procedimiento del Ejemplo 59, paso A, al sustituir el compuesto **428-A** por el compuesto LMR-2-B. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,45 (d, 5H), 2,10 (br s, 3H), 2,13-2,22 (m, 3H), 7,16-7,42 (m, 2H), 7,71 (dd, 1H), 7,77 (dd, 1H), 8,24-8,44 (m, 2H), 8,97 (d, 1H); MS: *m/z* 497,1 (MH^+).

Ejemplo 60



a) DMSO, NH_2OH•HCl, TEA; b) DMF, 2-etilhexilcloroformato, piridina; c) DCE, NBS.

El compuesto **514-A**, se preparó por el método utilizado para sintetizar el compuesto **600** en el Ejemplo 30, pasos A y B.

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-4-*N*-hidroxi-benzamidine sulfonamida (514-B).** Se agregó el compuesto **514-A** (1,0 g, 2,7 mmol), trietilamina (1,88 ml, 13,5 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0,938 g, 13,5 mmol) y dimetilsulfóxido (4 ml) a un recipiente de microondas con una vara de agitación, se selló y se calentó en un reactor de microondas de 300 W a 160 °C durante 10 min. Los sólidos se enjuagaron con DMSO, se filtraron, se diluyeron los lavados orgánicos con H_2O, se extrajeron con EtOAc, se lavaron con H_2O, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el solvente se evaporó *al vacío*. El compuesto crudo **514-B** se cristalizó para dar 1,0 g de un sólido blancuzco. MS: *m/z* 458,0 (MH^+).

Compuesto 513

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** A una solución congelada de piridina (0,10 ml, 1,24 mmol) y compuesto **514-B** (0,50 g, 1,24 mmol), sellada en un recipiente de microondas, bajo N_2, se agregó 2-etilhexilcloroformato (0,239 g, 1,24 mmol), por goteo. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se calentó a 140 °C durante 30 min en un microondas de 300 W. La solución se diluyó con H_2O, se extrajo con EtOAc, se lavó con H_2O, salmuera, Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó *al vacío*. El residuo crudo se purificó por HPLC

semipreparada de fase reversa (Gemini, columna C_{18}; 100 x 30 mm I.D.; 5 µ) para dar 0,175 g del compuesto **513** como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,66-1,82 (m, 2H), 2,26-2,45 (m, 2H), 3,78 (t, 2H), 7,25-7,37 (m, 1H), 7,37-7,46 (m, 2 H), 7,77-7,84 (m, 1H), 7,86-7,93 (m, 1H), 7,96 (m, 2H), 8,04 (m, 2H), 13,21 (br s, 1H); MS: *m/z* 484,1 (MH^+).

Compuesto 514

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** Se agregó *N*-bromosuccinimida (0,037 g, 0,21 mmol) a una solución de dicloroetano (2 ml) y el compuesto **513** (0,10 g, 0,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se diluyó con H_2O, se extrajo con EtOAc, se lavó con H_2O, salmuera, Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó *al vacío*. El residuo crudo se purificó por HPLC semipreparada de fase reversa (Gemini, columna C_{18}; 100 x 30 mm I.D.; 5 µ) para dar 0,024 g del compuesto **514** como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,60-1,79 (m, 2H), 2,24-2,45 (m, 2H), 3,68-3,83 (m, 2 H), 7,45-7,66 (m, 2H), 7,69-7,92 (m, 1H), 7,92-8,17 (m, 5H), 13,25 (br s, 1H); MS: *m/z* 562,8 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 60 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 442

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 430,0 (MH^+).

Compuesto 443

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ 0,91 (t, 3H), 1,32-1,60 (m, 4H), 3,63-3,83 (m, 2H), 7,46-7,62 (m, 2H), 7,74-7,88 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,00 (s, 2H), 8,06 (m, 2H); MS: *m/z* 507,9 (MH^+).

Compuesto 471

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-*N*-hidroxi-benzamidinesulfonamida.** MS: *m/z* 404,1 (MH^+).

Compuesto 473

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-*N*-hidroxi-benzamidinesulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 0,73-0,89 (m, 3H), 1,30-1,46 (m, 4H), 5,64 (br s, 2H), 7,46-7,61 (m, 3H), 7,74-7,84 (m, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,97-8,03 (m, 1H), 8,09 (d, 2H), 8,24 (s, 1H); MS: *m/z* 484,4 (MH^+).

Compuesto 482

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-*N*-hidroxi-benzamidinesulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 5,03 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,29-7,38 (m, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,66-7,78 (m, 3H), 7,78-7,88 (m, 1H), 7,95 (s, 4H); MS: *m/z* 524,5 (MH^+).

Compuesto 483

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 5,03

(s, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,26-7,39 (m, 2H), 7,41-7,59 (m, 1H), 7,62-7,78 (m, 3H), 7,78-7,93 (m, 1H), 7,98-8,16 (m, 4H), 13,24 (br s, 1H); MS: *m/z* 550,1 (MH^+).

Compuesto 511

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 4,91 (s, 2H), 7,05-7,17 (m, 1H), 7,35-7,48 (m, 2H), 7,48-7,57 (m, 2H), 7,71 (dd, 2H), 7,95 (m, 2H), 8,03 (m, 2H); MS: *m/z* 628,0 (MH^+).

Compuesto 512

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-triflúorometil-bencil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** El compuesto **512** se sintetizó según el compuesto **514** del Ejemplo 60, al sustituir NBS por NCS. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 4,89 (s, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,63-7,76 (m, 2H), 7,94 (m, 2H), 8,03 (m, 2H); MS: *m/z* 584,0 (MH^+).

Compuesto 515

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** El compuesto **515** se sintetizó según el compuesto **514** del Ejemplo 60, al sustituir NBS por NCS. MS: *m/z* 515,8 (MH^+).

Compuesto 541

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0,89 (t, 3H), 1,31-1,44 (m, 2H), 1,5-1,6 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,55 (br s, 2H), 7,31-7,49 (m, 2H), 7,58-7,79 (m, 2H), 7,84-8,04 (m, 4H), 10,72 (s, 1H); MS: *m/z* 444,1 (MH^+).

Compuesto 544

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,02-2,19 (m, 3H), 4,76 (br s, 2H), 7,08 (t, 1H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,42-7,48 (m, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,58-7,68 (m, 2H), 7,99 (m, 4H), 11,25 (br s, 1H); MS: *m/z* 564,0 (MH^+).

Compuesto 583

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,40-1,68 (m, 4H), 2,12-2,34 (m, 2H), 3,70 (br s, 2H), 7,39-7,64 (m, 2H), 7,64-7,86 (m, 1H), 7,98-8,04 (m, 1H), 8,07 (s, 4H), 13,24 (br s, 1H); MS: *m/z* 577,6 (MH^+).

Compuesto 584

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** El compuesto **584** se sintetizó según el compuesto **514** del Ejemplo 60, al sustituir NBS por NCS. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,57-1,62 (m 4H) 2,18-2,39 (m, 2H) 3,57-3,86 (m, 2H) 7,46-7,65 (m, 2H) 7,68-7,87 (m, 1H) 7,98-8,04 (m, 1H) 8,07 (s, 4H) 13,24 (br s, 1H); MS: *m/z* 531,6 (MH^+).

Compuesto 597

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 496,6 (MH^+).

Compuesto 599

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 2,24 (s, 3H), 2,54-2,63 (m, 2H), 3,88 (br s, 2H), 7,35-7,56 (m, 2H), 7,78-7,83 (m, 1H), 7,84-7,90 (m, 1H), 7,99-8,08 (m, 4H), 13,23 (br s, 1H); MS: *m/z* 483,6 (MH^+).

Compuesto 608

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 2,54-2,77 (m, 2H), 4,00 (t, 2H), 7,44-7,64 (m, 2H), 7,68-7,85 (m, 1H), 7,94-8,21 (m, 5H), 13,25 (br s, 1H); MS: *m/z* 549,6 (MH^+).

Compuesto 609

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** El compuesto 609 se sintetizó según el compuesto 514 del Ejemplo 60, al sustituir NBS por NCS. MS: *m/z* 503,7 (MH^+).

Compuesto 612

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropil-etil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 441,7 (MH^+).

Compuesto 613

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropil-etil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 0,1-0,2 (m, 2H), 0,4-0,48 (m, 2H), 0,52-0,77 (m, 1H), 1,36 (br s, 2H), 2,26 (s, 3H), 3,65 (br s, 2H), 7,26-7,55 (m, 2H), 7,74-7,82 (m, 1H), 7,82-7,89 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 8,06 (m, 2H), 13,24 (br s, 1H); MS: *m/z* 455,7 (MH^+).

Compuesto 626

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropil-etil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 0,1-0,2 (m, 2H), 0,30-0,54 (m, 2H), 0,69-0,91 (m, 1H), 1,39 (br s, 2H), 3,64-3,89 (m, 2H), 7,55 (dd, 2H), 7,70-7,93 (m, 1H), 7,94-8,24 (m, 5H), 13,25 (br s, 1H); MS: *m/z* 520,1 (MH^+).

Compuesto 627

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropil-etil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** El compuesto **627** se sintetizó según el compuesto **514** del Ejemplo 60, al sustituir NBS por NCS. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 0,1-0,2 (m, 2H), 0,26-0,43 (m, 2H,) 0,69-0,80 (m, 1H), 1,38 (q, 2H), 3,73 (t, 2H), 7,47-7,61 (m, 2H,) 7,68-7,85 (m, 1H), 7,89-8,18 (m, 5H), 13,25 (br s, 1H); MS: *m/z* 476,6 (MH^+).

Compuesto 801

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,92 (s, 3H), 4,83 (br s, 2H), 7,26-7,35 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 4H), 7,63-7,72 (m, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,09 (s, 4H), 13,27 (br s, 1H); MS: *m/z* 562,0 (MH^+).

Compuesto 807

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropil-etil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirid-3-ilsulfonamida.** El compuesto **807** se preparó utilizando el procedimiento del Ejemplo 60, paso A, al sustituir el compuesto **514-A** por el compuesto **Int-9**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ -0,16-0,13 (m, 2H), 0,23-0,46 (m, 2H), 0,72 (br s, 1H), 1,3–1,4 (m, 2H), 3,61 (br s, 2H), 7,29-7,54 (m, 2H), 7,81 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,46 (dd, 1H), 9,02 (d, 1H), 13,49 (s, 1H); MS: *m/z* 457,0 (MH^+).

Compuesto 808

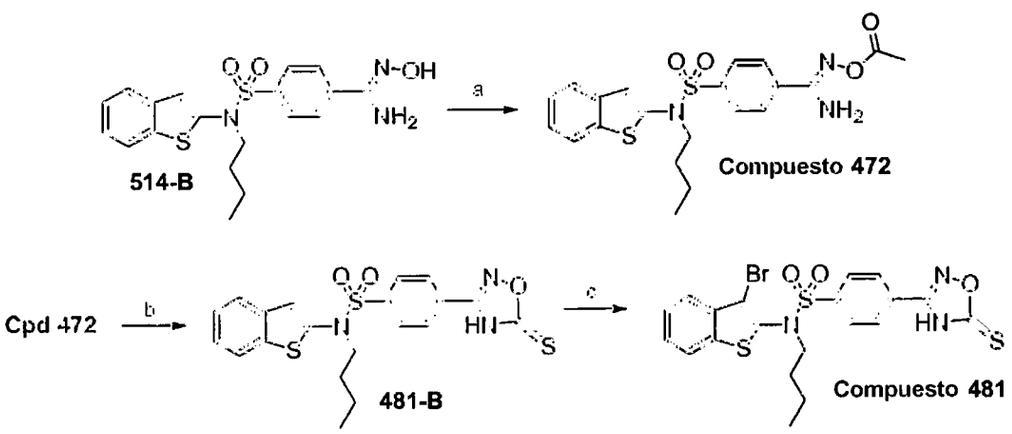
***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-triflúorometoxi-bencil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirid-3-ilsulfonamida.** El compuesto **808** se preparó

utilizando el procedimiento del Ejemplo 60, paso A, al sustituir el compuesto **514-A** por el compuesto **Int-9**. 1H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,79-2,08 (m, 3H,) 4,90 sa(br s, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,35-7,48 (m, 4H), 7,59-7,78 (m, 1H), 7,78-7,91 (m, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,53 (dd, 1H), 9,14 (d, 1H), 13,46-13,57 (m, 1H); MS: *m/z* 563,0 (MH^+).

Compuesto 809

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirid-3-ilsulfonamida.** El compuesto **809** se preparó utilizando el procedimiento del Ejemplo 50, paso A, al sustituir el compuesto **514-A** por el compuesto **Int-9**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,43-1,63 (m, 5H), 2,24 (br s, 3H), 2,27-2,37 (m, 3H), 7,30-7,57 (m, 2H), 7,82 (dd, 1H), 7,87-8,00 (m, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,46 (dd, 1H), 9,04 (d, 1H), 13,49 (br s, 1H); MS: *m/z* 513,0 (MH^+).

Ejemplo 61



a) DCM, anhídrido acético, TEA; b) DMF, CS_2, NaH; c) DMF, DCE, NBS.

Compuesto 472

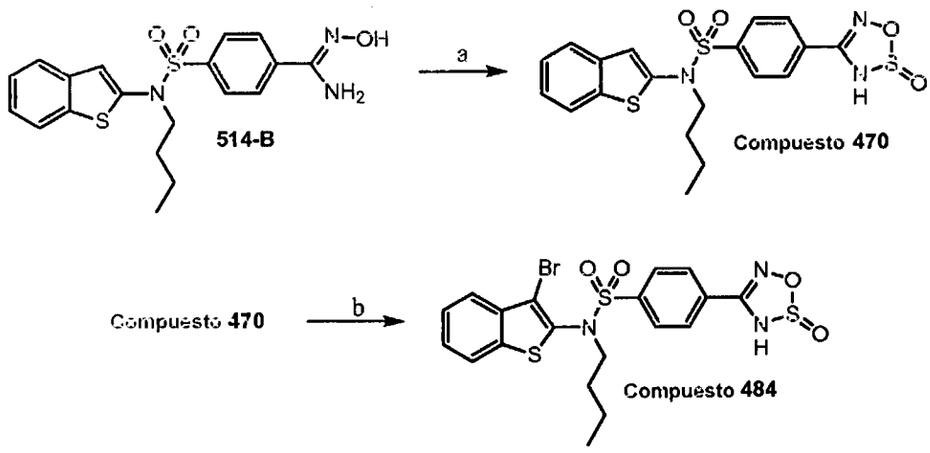
***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-*N*-hidroxiacetil-benzamidine sulfonamida.** Una solución del compuesto **514-B** (0,5 g 1,24 mmol), DCM (5 ml), anhídrido acético (0,126 g 1,24 mmol) y trietilamina (0,125 g 1,24 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La solución se diluyó con H_2O, se extrajo con EtOAc, se lavó con H_2O, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó *al vacío*. El residuo crudo se purificó por HPLC semipreparada de fase reversa (Gemini, columna C_{18}, 100 x 30 mm I.D.; 5 µ) para dar 0,340 g del compuesto **472** como un sólido blanco. MS: *m/z* 446,1 (MH^+).

***N*-benzo[*b*]tiofen-2-il-*N*-(butil)-4-(5-tioxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencensulfonamida (481-B).** A una mezcla congelada del compuesto **472** (0,220 g, 0,494 mmol) y bisulfuro de carbono (0,113 ml, 1,88 mmol) en DMF se agregó hidruro de sodio (0,036 g, 1,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C y se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente durante el transcurso de 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico 1N, la fase acuosa se extrajo con EtOAc, se lavó con H_2O, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó *al vacío*. El residuo crudo se purificó por HPLC semipreparada de fase reversa (Gemini, columna C_{18}; 100 x 30 mm I.D.; 5 µ) para dar 0,110 g del compuesto **481-B** como un sólido amarillo pálido. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 0,86 (t, 3H), 1,25-1,42 (m, 2H), 1,42-1,58 (m, 2H), 3,68 (t, 4H), 7,25 (s, 1H), 7,29-7,45 (m, 2H), 7,72-7,83 (m, 1H), 7,83-7,94 (m, 3H), 8,08 (d, 2H); MS: *m/z* 446,1 (MH^+).

Compuesto 481

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-(5-tioxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencensulfonamida.** Se agregó *N*-bromosuccinimida (0,048, 0,27 mmol) a una solución de dicloroetano (2 ml), dimetilformamida (2 ml) y el compuesto **481-B** (0,120 g, 0,27 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O, la fase acuosa se extrajo con EtOAc, se lavó con H_2O, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó *al vacío*. El residuo crudo se purificó por HPLC semipreparada de fase reversa (Gemini, columna C_{18}; 100 x 30 mm I.D.; 5 µ) para dar 0,019 g del compuesto **481** como un sólido rosada pálido. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 0,83 (t, 3H), 1,24-1,51 (m, 4H), 3,66 (br s, 3H), 7,44-7,60 (m, 2H), 7,69-7,83 (m, 1H), 7,94-8,07 (m, 3H), 8,07-8,21 (m, 2H); MS: *m/z* 525,1 (MH^+).

Ejemplo 62



a) THF, piridina, $SOCl_2$; b) DCE, DMF, NBS.

Compuesto 470

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-(3*H*-[1,2,3,5]oxatiadiazol-2-óxido)-bencensulfonamida.** A una solución congelada del compuesto **514-B** (0,250 g, 0,62 mmol), piridina (0,098 g, 1,24 mmol) y THF (4 ml) se agregó por goteo una solución de cloruro de tionilo (0,073 g, 0,62 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. El solvente se evaporó *al vacío*, el residuo se disolvió en agua y se extrajo con $CHCl_3$. El solvente se evaporó *al vacío* y el residuo crudo se purificó por HPLC semipreparada de fase reversa (Gemini, columna C_{18}; 100 x 30 mm I.D.; 5 µ) para dar 0,224 g del compuesto **470** como un sólido blanco. MS: *m/z* 450,0 (MH^+).

Compuesto 484

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-(3*H*-[1,2,3,5]oxatiadiazol-2-óxido)-bencensulfonamida.** A una solución del compuesto **470** (0,130 g, 0,289 mmol), DCE (2 ml) y DMF(2 ml) se agregó *N*-bromosuccinimida (0,051 g, 0,289 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se lavó con H_2O, las capas orgánicas se separaron y el solvente se evaporó *al vacío*. El residuo crudo se purificó por HPLC semipreparada de fase reversa HPLC (Gemini, columna C_{18}; 100 x 30 mm I.D.; 5 µ) para dar 0,084 g del compuesto **484** como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 0,73-0,93 (m, 3H), 1,27-1,53 (m, 4H), 3,59-3,81 (m, 2H), 7,44-7,62 (m, 2H), 7,73-7,85 (m, 1H), 7,93-8,07 (m, 3H), 8,07-8,21 (m, 2H); MS: *m/z* 529,4 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 62 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de

purificación conocidos por los expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 485

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-(3*H*-[1,2,3,5]oxatiadiazol-2-óxido)-bencensulfonamida.** El compuesto **485** se sintetizó según el compuesto **484** del Ejemplo 62, al sustituir NBS por NCS. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 0,75-0,91 (m, 3H), 1,26-1,52 (m, 4H), 3,67 (t, 2H), 7,45-7,61 (m, 2H), 7,75-7,89 (m, 1H), 7,95-8,07 (m, 3H), 8,07-8,20 (m, 2H); MS: *m/z* 485,4 (MH^+).

Compuesto 540

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-(3*H*-[1,2,3,5]oxatiadiazol-2-óxido)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0,89 (t, 3H), 1,28-1,44 (m, 2H), 1,44-1,59 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 7,30-7,46 (m, 2H), 7,60-7,76 (m, 2H), 7,78-7,91 (m, 3H), 7,99 (s, 1H); MS: *m/z* 464,1 (MH^+).

Compuesto 543

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-(3*H*-[1,2,3,5]oxatiadiazol-2-óxido)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,02-2,12 (s, 3H), 4,67 (br s, 2H), 7,08 (t, 1H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,44 (dt, 1H), 7,49-7,57 (m, 1H), 7,57-7,73 (m, 2H), 7,82-7,99 (m, 4H); MS: *m/z* 548,1 (MH^+).

Compuesto 581

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-(3*H*-[1,2,3,5]oxatiadiazol-2-óxido)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,57 (m, 4H), 2,10-2,36 (m, 2H), 3,71 (br s, 2H), 7,43-7,66 (m, 2H), 7,74-7,85 (m, 1H), 7,94-8,09 (m, 3H), 8,09-8,21 (m, 2 H); MS: *m/z* 597,1 (MH^+).

Compuesto 582

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-(3*H*-[1,2,3,5]oxatiadiazol-2-óxido)-bencensulfonamida.** El compuesto **582** se sintetizó según el compuesto **484** del Ejemplo 62, al sustituir NBS por NCS. MS: *m/z* 551,5 (MH^+).

Compuesto 596

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-4-(3*H*-[1,2,3,5]oxatiadiazol-2-óxido)-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 489,6 (MH^+).

Compuesto 598

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-4-(3*H*-[1,2,3,5]oxatiadiazol-2-óxido)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 2,15-2,30 (s, 3H), 2,54-2,64 (m, 2H), 3,41 (br s, 2H), 7,36-7,53 (m, 2H), 7,75-7,83 (m, 1H), 7,83-7,94 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 8,10 (m, 2H); MS: *m/z* 503,7 (MH^+).

Compuesto 607

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-4-(3*H*-[1,2,3,5]oxatiadiazol-2-óxido)-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 569,9 (MH^+).

Compuesto 610

***N*-(benzo[b]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropil-etil)-4-(3*H*-[1,2,3,5]oxatiadiazol-2-óxido)-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 461,7 (MH^+).

Compuesto 611

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropil-etil)-4-(3*H*-[1,2,3,5]oxatiadiazol-2-óxido)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 0,1-0,2 (m, 2H) 0,28-0,43 (m, 2H) 0,70 (d, 1H) 1,36 (br s, 2H) 2,26 (s, 3H) 3,64

(br s, 2H) 7,28-7,51 (m, 2H) 7,70-7,83 (m, 1H) 7,83-7,93 (m, 1H) 7,99 (d, 2H) 8,04-8,19 (m, 2H); MS: *m/z* 475,6 (MH^+).

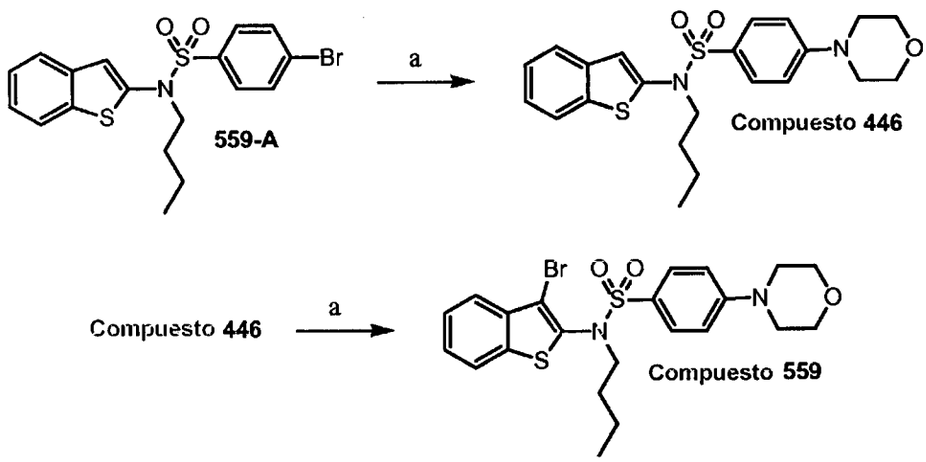
Compuesto 624

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropil-etil)-4-(3*H*-[1,2,3,5]oxatiadiazol-2-óxido)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 0,1-0,2 (m, 2H), 0,29-0,46 (m, 2H), 0,68-0,86 (m, 1H), 1,38 (q, 2H), 3,74 (t, 2H), 7,44-7,62 (m, 2H), 7,71-7,84 (m, 1H), 7,93-8,07 (m, 3H), 8,07-8,20 (m, 2H); MS: *m/z* 539,4 (MH^+).

Compuesto 625

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropil-etil)-4-(3*H*-[1,2,3,5]oxatiadiazol-2-óxido)-bencensulfonamida.** El compuesto **625** se sintetizó según el compuesto **484** del Ejemplo 62, al sustituir NBS por NCS. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 0,1-0,2 (m, 2H) 0,29-0,43 (m, 2H) 0,68-0,83 (m, 1H) 1,38 (q, 2H) 3,74 (t, 2H) 7,47-7,60 (m, 2H) 7,72-7,87 (m, 1H) 7,96-8,07 (m, 3H) 8,07-8,18 (m, 2H); MS: *m/z* 495,5 (MH^+).

Ejemplo 63



a) KO-*t*Bu, Pd_2(dba), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xantina, morfolina, dioxano.

El compuesto **559-A**, se preparó por el método utilizado para sintetizar el compuesto **600** en el Ejemplo 30, pasos A y B.

Compuesto 446

***N*-benzo[*b*]tiofen-2-il-*N*-(butil)-4-morfolin-4-il-bencensulfonamida.** Se agregó el compuesto **559-A** (0,10 g, 0,236 mmol), 1,0 M butóxido de potasio-THF (1,41 ml, 1,41 mmol), Pd(dba) (0,01 g, 0,011 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xantina, (0,006 g, 0,011 mmol), morfolina (0,04 ml, 0,47 mmol) y dioxano (4 ml) a un recipiente de microondas con una vara de agitación y se calentó a 100 °C durante 30 min en un reactor de microondas de 300 W. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O, se extrajo con EtOAc y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se disolvió en acetonitrilo, la solución se filtró y se purificó por HPLC semipreparada de fase reversa (Gemini, columna C_{18}; 100 x 30 mm I.D.; 5 µ) para dar 0,021 g del compuesto **446** como un aceite oscuro y viscoso. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0,89 (t, 3H), 1,29-1,46 (m, 2H), 1,50-1,63 (m, 2H), 3,23-3,34 (m, 4H), 3,57 (t, 2H), 3,81-3,93 (m, 4H), 6,84 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,29-7,40 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,63-7,73 (m, 2H); MS: *m/z* 431,1 (MH^+).

Compuesto 559

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-morfolin-bencensulfonamida.** Se agregó N-bromosuccinimida (0,030 g, 0,167 mmol) a una solución de dicloroetano (2 ml) y compuesto **446** (0,072 g, 0,167 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O, se

extrajo con EtOAc y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por HPLC semipreparada de fase reversa (Gemini, columna C_{18}, 100 x 30 mm I.D.; 5 µ) para dar 0,050 g del compuesto **559** como una goma verde y oscura. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0,86 (t, 3H), 1,29-1,45 (m, 2H), 1,45-1,59 (m, 2H), 3,23-3,38 (m, 4H), 3,60 (t, 2H), 3,82-3,98 (m, 4H), 6,78-6,95 (m, 2H), 7,34-7,49 (m, 2H), 7,63-7,75 (m, 3H), 7,75-7,84 (m, 1H); MS: *m/z* 511,0 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 63 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 444

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-dimetilamino-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 389,1 (MH^+).

Compuesto 445

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-pirrolidin-1-il-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 415,0 (MH^+).

Compuesto 447

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 444,1 (MH^+).

Compuesto 560

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-dimetilamino-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 467,0 (MH^+).

Compuesto 561

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-dimetilamino-bencensulfonamida.** El compuesto 561 se sintetizó según el compuesto 559 del Ejemplo 63, al sustituir NBS por NCS. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0,86 (t, 3H) 1,28-1,44 (m, 2H) 1,44-1,55 (m, 2H) 3,06 (s, 6H) 3,57 (t, 2H) 6,65 (m, 2H) 7,35-7,50 (m, 2H) 7,65 (m, 2H) 7,67-7,74 (m, 1H) 7,75-7,86 (m, 1H); MS: *m/z* 423,0 (MH^+).

Compuesto 562

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-morfolin-4-il-bencensulfonamida.** El compuesto 562 se sintetizó según el compuesto 559 del Ejemplo 63, al sustituir NBS por NCS. MS: *m/z* 465,0 (MH^+).

Compuesto 738

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropil-etil)-4-dimetilamino-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ -0,11-0,05 (m, 2H), 0,31-0,46 (m, 2H), 0,59-0,81 (m, 1H), 1,34 (br s, 2H), 2,31 (s, 3H), 3,08 (s, 6H), 3,52 (br s, 2H), 6,76-6,93 (m, 2H), 7,35-7,51 (m, 2 H), 7,51-7,63 (m, 2H), 7,73-7,84 (m, 1H), 7,84-7,97 (m, 1H); MS: *m/z* 415,2 (MH^+).

Compuesto 739

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropil-etil)-4-dietilamino-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ -0,11-0,06 (m, 2H), 0,31-0,50 (m, 2H), 0,62-0,80 (m, 1H), 1,36 (br s, 2H), 2,27 (s, 3H), 3,01 (br s, 4H), 3,62 (br s, 3H), 3,80 (br s, 3H), 3,98 (s, 1H), 7,36-7,58 (m, 2H), 7,65-7,76 (m, 2H), 7,76-7,84 (m, 1H), 7,84-7,98 (m, 3H); MS: *m/z* 443,3 (MH^+).

Compuesto 740

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropil-etil)-4-tiomorfolin-4-il-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 473,2 (MH^+).

Compuesto 741

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropil-etil)-4-morfolin-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ -0,09-0,11 (m, 2H), 0,26-0,47 (m, 2H), 0,72 (d, 1H), 1,34 (br s, 2H), 2,19-2,35 (m, 3H), 3,24-3,44 (m, 4H), 3,53 (br s, 2H), 3,69-3,89 (m, 4H), 7,12 (d, 2H), 7,36-7,50 (m, 2H), 7,52-7,66 (m, 2H), 7,75-7,86 (m, 1H), 7,86-7,97 (m, 1H); MS: *m/z* 457,2 (MH^+).

Compuesto 742

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropil-etil)- 4-(piperazin-1-il)-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 456,2 (MH^+).

Compuesto 748

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-dimetilamino-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,49 (br s, 4H), 2,27 (s, 6H), 3,03 (s, 6H), 6,79 (d, 2H), 7,32-7,46 (m, 2H), 7,46-7,55 (m, 2H), 7,73-7,82 (m, 1H), 7,84-7,93 (m, 1H); MS: *m/z* 471,2 (MH^+).

Compuesto 749

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-tiomorfolin-4-il-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 526,2 (MH^+).

Compuesto 750

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-morfolin-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,35-1,64 (m, 4H), 2,13-2,35 (m, 5H), 2,99 (br s, 2H), 3,21-3,39 (m, 4H), 3,48 (br s, 2H), 3,53 (br s, 2H), 3,67-3,91

(m, 4H), 7,07 (d, 2H), 7,33-7,52 (m, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,83-8,00 (m, 1H); MS: *m/z* 513,2 (MH^+).

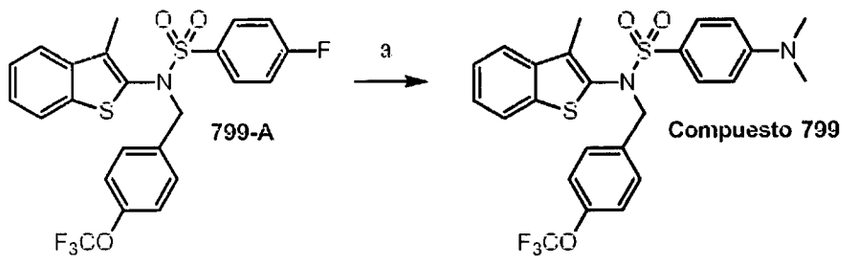
Compuesto 751

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropil-etil)-4-piperidin-1-il-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 455,2 (MH^+).

Compuesto 752

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-piperidin-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 511,16 (MH^+).

Ejemplo 64



a) DMSO, dimetilamina.

El compuesto **799-A**, se preparó por el método utilizado para sintetizar el compuesto **757** en el Ejemplo 29, pasos A y B.

Compuesto 799

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)-4-dimetilamino-bencensulfonamida.** A una solución del compuesto **799-A** (0,07 g, 0,14 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) se agregó una solución de dimetilamina-THF 2,0 M

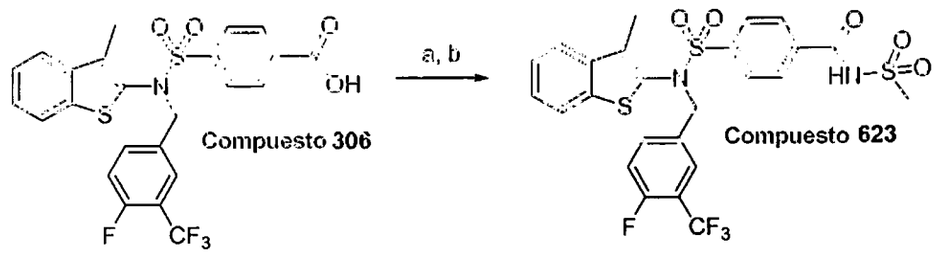
(0,42 mmol), la mezcla de reacción se selló y se calentó a 100 °C en un microondas de 300W. La solución cruda se purificó por HPLC semipreparada de fase reversa (Gemini, columna C_{18}; 100 x 30 mm I.D.; 5 µ) para dar 0,053 g del compuesto **799** como un sólido blancuzcos. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,96 (s, 3H), 3,05 (s, 6H), 4,65 (br s, 2H), 6,76-6,87 (m, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,31-7,45 (m, 4H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,62-7,70 (m, 1H), 7,76-7,91 (m, 1H); MS: *m/z* 521,1 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 64 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 800

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)-4-morfolin-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,96 (s, 3H), 3,24-3,39 (m, 4H) 3,65-3,85 (m, 4H), 4,68 (br s, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,32-7,46 (m, 4H), 7,58-7,73 (m, 3H), 7,76-7,89 (m, 1H); MS: *m/z* 563,1 (MH^+).

Ejemplo 65

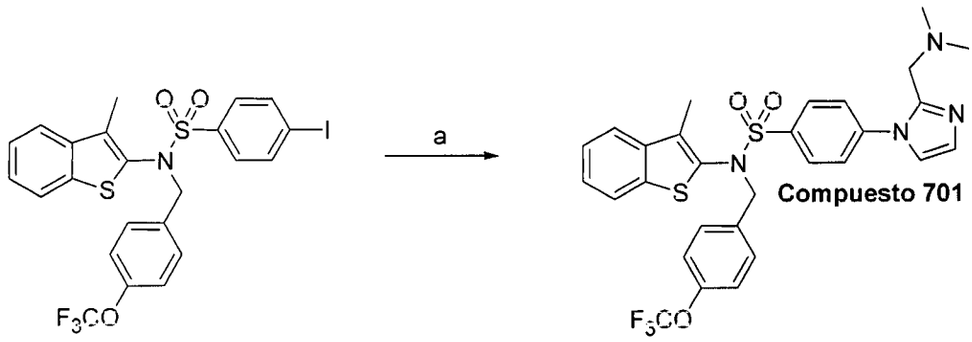


a) THF, CDI; b) $MeSO_2NH_2$, DBU, DMAP.

Compuesto 623

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-metanosulfonilaminocarbonil-bencensulfonamida.** A una solución del compuesto **306** (0,50 g, 0,96 mmol) en THF (30 ml) se agregó CDI (0,232 g, 1,43 mmol) y la mezcla de reacción se reflujó durante 5 h. Se agregó metil sulfonamida (0,136 g, 1,43 mmol), DBU (0,218 g, 1,43 mmol) y DMAP (0,012 g, 0,096 mmol) a la mezcla de reacción y la reacción se reflujó durante 1 h. La solución se diluyó con H_2O, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó *al vacío*. El residuo crudo se purificó por HPLC semipreparada de fase reversa (Gemini, columna C_{18}; 100 x 30 mm I.D.; 5 µ) para dar 0,2 g del compuesto **623** como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,93 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 4,91 (br s, 2H), 7,34-7,43 (m, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,57-7,75 (m, 3H), 7,75-7,89 (m, 1H), 8,02 (m, 2H), 8,18 (m, 2H); MS: *m/z* 601,0 (MH^+).

Ejemplo 66



Compuesto 701-A

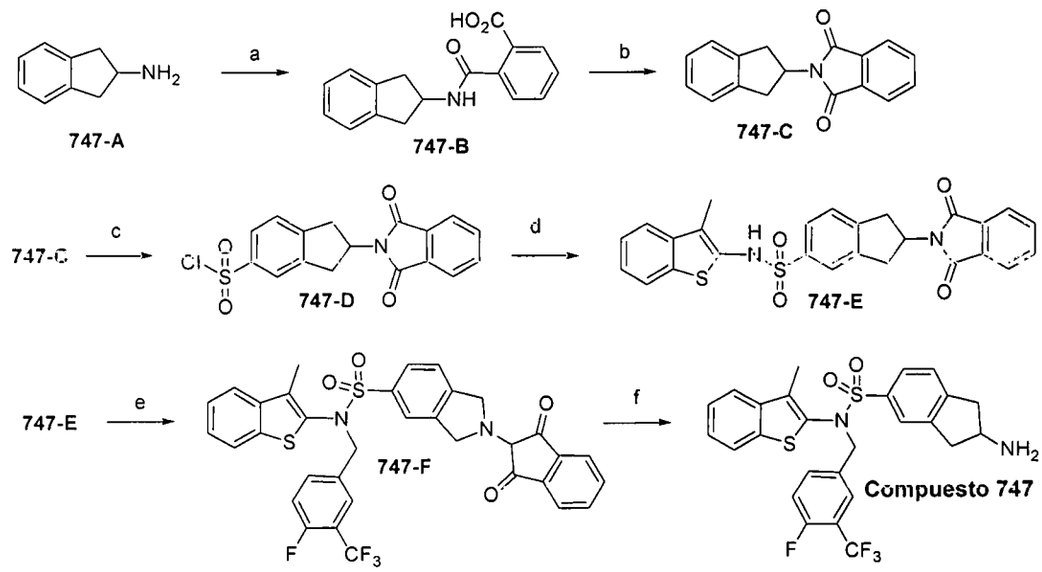
a) DMSO, CuI, K_2CO_3, compuesto **Int-16**.

El compuesto **701-A**, se preparó por el método utilizado para sintetizar el compuesto 757 en el Ejemplo 29, pasos A y B.

Compuesto 701

4-(2-dimetilaminometil-imidazol-1-il)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-triflúorometoxi-bencil)-bencensulfonamida. Se agitó una solución del compuesto **701-A** (0,250 g, 0,414 mmol), DMSO (3 ml), CuI (0,016 g, 0,083 mmol) y K_2CO_3 (0,115 g, 0,828 mmol) a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregó el compuesto **Int-16** (0,078 g, 0,628 mmol) y la mezcla de reacción se reflujó durante 18 h, se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se dividió en H_2O y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con cloroformo, las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y el solvente se evaporó *al vacío*. El residuo crudo se purificó por HPLC semipreparada de fase reversa (Gemini, columna C_{18}; 100 x 30 mm I.D.; 5 µ) para dar 0,10 g del compuesto **701** como un aceite amarillo. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,89-2,01 (m, 3H), 2,80 (s, 5H), 3,17 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 4,85 (br s, 2H), 7,32 (d, 3H), 7,36-7,50 (m, 4H), 7,69 (dd, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,80-7,91 (m, 3H), 8,01-8,15 (m, 2H); MS: *m/z* 601,2 (MH^+).

Ejemplo 67



a) $CHCl_3$, anhídrido ftálico; b) DMF, DMAP; c) MeCN, $ClSO_3H$; d) DCM, piridina, compuesto 757-A; e) DMF, K_2CO_3, bromuro de 4-fluoro-3-trifluorometilbencilo; f) MeOH, H_2NNH_2.

Ácido *N*-Indan-2-il-ptalámico (747-B). A una solución del compuesto **747-A** (1,5 g, 11,3 mmol) en $CHCl_3$ (100 ml) se agregó anhídrido ftálico (2,25 g, 15,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió, el solvente se evaporó bajo presión reducida, se agregó H_2O al residuo y el residuo se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron *al vacío*. El residuo crudo se trituró con MeOH, el sólido se filtró y secó bajo vacío para dar 2,0 g del compuesto **747-B** como un sólido cristalino ambarino. MS: *m/z* 282,1 (MH^+).

2-indan-2-il-isoindol-1,3-diona (747-C). A una solución del compuesto **747-B** (1,8 g, 0,74 mmol) en DMF (20 ml) se agregó DMAP (0,782 g; 0,74 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se

enfrió, se diluyó con H_2O y el precipitado se filtró y se secó bajo vacío para dar 1,2 g del compuesto **747-C** como un sólido marrón claro. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 3,18 (dd, 2H), 3,63 (dd, 2H), 5,16 (q, 1H), 7,14-7,24 (m, 4H), 7,68-7,77 (m, 2H), 7,79-7,90 (m, 2H); MS: *m/z* 264,1 (MH^+).

Cloruro de 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-indan-5-sulfonilo (747-D). A una solución del compuesto **747-C** (0,72 g, 2,7 mmol) en MeCN (50 ml) se agregó ácido clorosulfónico (3,72 g, 32,4 mmol), por goteo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O, se extrajo con CH_2Cl_2, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se secó para dar 0,976 g del compuesto **747-D** como un sólido marrón. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 3,26-3,43 (m, 2H,) 3,60-3,78 (m, 2H), 5,26 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,68-7,79 (m, 2H), 7,79-7,93 (m, 4H); MS: *m/z* 384,1 (MNa^+).

2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-indan-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-sulfonamida (747-E). A una solución el compuesto **757-A** (0,449 g, 2,25 mmol) en DCM (5 ml) y piridina (0,355 g, 4,5 mmol), enfriada a 0 °C, se agregó el compuesto **747-D** (0,976 g; 2,7 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó *al vacío*. El residuo crudo se purificó por HPLC semipreparada de fase reversa (Gemini, columna C_{18}; 100 x 30 mm I.D.; 5 µ) para dar 0,73 g del compuesto **747-E** como un sólido marrón. MS: *m/z* 489,1 (MH^+).

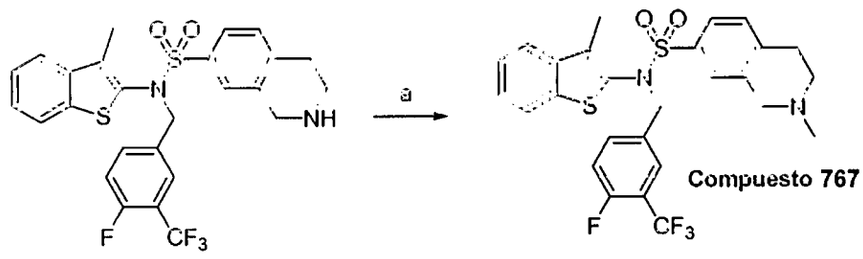
2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-indan-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-sulfonamida (747-F). A una solución

del compuesto **747-E** (0,73 g, 1,49 mmol) en DMF (10 ml) se agregó K_2CO_3 (0,248 g; 1,79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se agregó una solución de bromuro de 4-fluoro-3-trifluorometilbencilo (0,460 g, 1,79 mmol) en DMF (2 ml) por goteo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó *al vacío* para dar 0,94 g del compuesto crudo **747-F** como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,99 (s, 3H), 3,47 (m, 4H), 4,86 (br s, 2H), 5,14 (s, 1H), 7,31-7,56 (m, 4H), 7,58-7,75 (m, 4H), 7,79 (s, 1H), 7,82-7,99 (m, 5H); MS: *m/z* 665,1 (MH^+). MS: *m/z* 663,1 (MH^+).

Compuesto 747

2-amino-indan-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-sulfonamida. Al compuesto **747-F** (0,91 g, 1,37 mmol) se agregó una solución al 0,2M de hidrazina-metanol (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El solvente se evaporó *al vacío* y el residuo crudo se purificó por HPLC semipreparada de fase reversa (Gemini, columna C_{18}; 100 x 30 mm I.D.; 5 µ) para dar 0,4 g del compuesto **747** como una goma naranja. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,78-1,92 (m, 3H), 2,85-3,03 (m, 2H), 3,22-3,43 (m, 2H), 4,00 (br s, 1H), 4,71 (br s, 2H), 7,20-7,42 (m, 3H), 7,42-7,65 (m, 5H), 7,65-7,81 (m, 2H), 7,97 (br s, 2H); MS: *m/z* 535,1 (MH^+).

Ejemplo 68



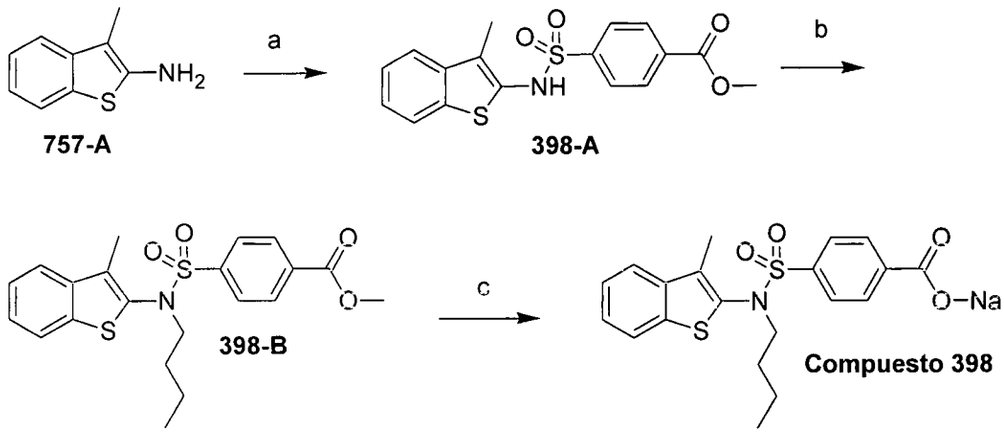
Compuesto 79

a) HCO2H, 37 % HCHO.

Compuesto 767

2-metil-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il-sulfonamida. Al compuesto **79** (0,10 g, 0,19 mmol) se agregó formaldehído acuoso al 37 % (0,3 ml) y ácido fórmico concentrado (0,4 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 7 días. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con H_2O, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó *al vacío*. El residuo crudo se purificó por HPLC semipreparada de fase reversa (Gemini, columna C_{18}; 100 x 30 mm I.D.; 5 µ) para dar 0,02 g del compuesto **767** como un aceite viscoso, transparente. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,83-2,02 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,13-3,29 (m, 2H), 3,41 (br s, 1H), 3,73 (br s, 1H), 4,40 (br s, 1H), 4,62 (br s, 1H), 4,84 (br s, 2H), 7,33-7,44 (m, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,61-7,74 (m, 3H), 7,74-7,92 (m, 3H); MS: *m/z* 549,2 (MH^+).

Ejemplo 69



a) 1. Ácido 4-(clorosulfonil)benzoico, piridina, DCM; 2. MeOH, H_2SO_4; b) Ph_3P, DEAD, butan-1-ol, THF; c) 1. $LiOH \cdot H_2O$, THF, H_2O; 2. HCl acuoso; 3. NaOH acuoso.

***N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carbometoxi-bencensulfonamida (398-A).** A una solución agitada del compuesto **757-A** (4,99 g, 25,0 mmol) en piridina (50 ml) y cloruro de metileno (25 ml), enfriada en un baño de hielo, se agregó ácido 4-(clorosulfonil)benzoico (5,52 g, 25,0 mmol), en porciones, durante 4 min y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se agitó con 1N HCl (100 ml), el sólido resultante se filtró, se lavó con 1N HCl y se secó al aire. El producto crudo se trituró con MeOH (15 ml), se filtró, se enjuagó con MeOH (2 x 5 ml) y se secó al aire para dar un ácido benzoico crudo (que no se exhibe). El ácido benzoico se suspendió en MeOH (100 ml), se trató con H_2SO_4 concentrado (0,1 ml) y la mezcla de reacción se reflujó durante 5 días. La mezcla de reacción se enfrió, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se trituró con MeOH (15 ml), se filtró, se lavó con metanol (2 x 5 ml) y una vez

más con otra porción de metanol (10 ml). El sólido se secó para dar 6,31 g del compuesto **398-A** como un polvo amarillo marrón claro. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2,02 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 7,40-7,29 (m, 2H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,14 (d, 2H), 10,66 (s, 1H); MS: *m/z* 360,2 ($M-H^+$).

***N*-(butil)-N-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-4-carbometoxi-bencensulfonamida (398-B).** A una solución de trifenil fosfina (0,396 g, 1,51 mmol) en THF (10 ml) se agregó una solución de DEAD al 40 % en tolueno (0,67 ml, 1,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 min a temperatura ambiente. Se agregó el compuesto **398-A** (0,361 g, 1,00 mmol) en una porción y la reacción se agitó durante otros 5 min. Se agregó *n*-Butanol (0,11 ml, 1,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el material crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de EtOAc-heptano para dar 0,372 g del compuesto **398-B** como un aceite incoloro, viscoso. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0,84 (t, 3H), 1,48-1,27 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 7,48-7,37 (m, 2H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,88-7,83 (m, 1H), 7,93 (d, 2H), 8,17 (d, 2H); MS: *m/z* 418,3 (MH^+).

Compuesto 398

Sodio, *N*-(butil)-*Nb*]tiofen-2-il)-4-carboxi-bencensulfonamida. A una solución del compuesto **398-B** (0,371 g, 0,89 mmol) en una mezcla 5:1 de THF/agua (10 ml) se agregó $LiOH•H_2O$ (0,042 g, 1,00 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 18 h y los extractos orgánicos se evaporaron al vacío. El residuo crudo se diluyó con H_2O (10 ml), se acidificó con 1N HCl (1,00 ml), el sólido se filtró, se lavó con H_2O y

se secó bajo vacío. El ácido benzoico (0,337 g, 0,84 mmol) se disolvió en una mezcla de H_2O (10 ml) y 1N NaOH (0,84 ml, 0,84 mmol), con calentamiento suave. La solución se filtró, se congeló y se liofilizó para dar 0,359 g de la sal de sodio del compuesto **398** como un sólido blancuzco. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0,83 (t, 3H), 1,43-1,27 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 3,51 (br s, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,99 (d, 2H); MS: *m/z* 402,3 $(M - H)^-$.

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 69 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 399

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropilmetil)-4-carboxi-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 401,9 (MH^+).

Compuesto 400

Sodio, *N*-(2-ciclopropiletil)-*N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carboxi-bencensulfonamida. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0,01-0,06 (m, 2H), 0,40-0,32 (m, 2H), 0,74-0,63 (m, 1H), 1,38-1,26 (br m, 2H), 2,23 (s, 3H), 3,58 (br s, 2H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,98 (d, 2H); MS: *m/z* 414,2 $(M - H)^-$.

Compuesto 401

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-*ter*-butoxi-etil)-4-carboxi-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 0,91-1,14 (m, 9H), 2,22 (s, 3H),

3,22-3,49 (m, 4H), 7,34-7,51 (m, 2H), 7,71-7,83 (m, 1H), 7,83-7,89 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 8,14 (m, 2H); MS: *m/z* 447,9 (MH^+).

Compuesto 402

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(etil)-4-carbometoxi-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 389,9 (MH^+).

Compuesto 403

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(etil)-4-carboxi-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 375,9 (MH^+).

Compuesto 404

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(propil)-4-carboxi-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 398,9 (MH^+).

Compuesto 409

Sodio, *N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-4-carboxi-bencensulfonamida. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,22 (s, 3H), 2,58-2,45 (m, 2H), 3,81 (br s, 2H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,89-7,83 (m, 1H), 8,00 (d, 2H); MS: *m/z* 442,2 $(M - H)^-$.

Compuesto 410

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-4-carboxi-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,68 (q, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,29-2,45 (m, 2H), 3,67 (br s, 2H), 7,28-7,57 (m, 2H), 7,71-8,02 (m, 4H), 8,16 (d, 2H), 13,62 (br s, 1H); MS: *m/z* 458,0 (MH^+).

Compuesto 416

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3-*ter*-butoxi-propil)-4-carbometoxi-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,08 (s, 9H), 1,59 (t, 2H), 2,26 (s, 3H), 3,21-3,43 (m, 2H), 3,67 (br s, 2H), 3,92 (s, 3H), 7,31-7,54 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,82-7,89 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 8,18 (m, 2H); MS: *m/z* 476,0 (MH^+).

Compuesto 477

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-carboxi-bencensulfonamida.** ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,71-0,93 (m, 3H), 1,23-1,50 (m, 4H), 3,58 (t, 2H), 7,43-7,64 (m, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,77-7,88 (m, 1H), 7,94-8,13 (m, 3H); MS: *m/z* 423,9 (MH^+).

Compuesto 478

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropilmetil)-4-carboxi-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ -0,14-0,07 (m, 2H), 0,19-0,39 (m, 2H), 0,67-0,94 (m, 1H), 3,40 (d, 2H), 7,33-7,55 (m, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,68-7,82 (m, 1H), 7,82-8,07 (m, 3 H); MS: *m/z* 421,8 (MH^+).

Compuesto 479

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-2-(ciclopropil)etil)-4-carboxi-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ -0,01 (q, 2H), 0,22-0,45 (m, 2H), 0,64-0,84 (m, 1H), 1,34 (q, 2H), 3,66 (t, 2H), 7,46-7,64 (m, 2H), 7,67-7,90 (m, 3H), 7,91-8,17 (m, 3H); MS: *m/z* 435,9 (MH^+).

Compuesto 480

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-4-carboxi-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 2,54-2,70 (m, 2H), 3,90 (t, 2H), 7,45-7,61 (m, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,96-8,17 (m, 3H); MS: *m/z* 464,0 (MH^+).

Compuesto 530

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-4-carbometoxi-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 491,9 (MH^+).

Compuesto 531

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-carbometoxi-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 506,0 (MH^+).

Compuesto 537

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-butil)-4-carboxi-bencensulfonamida.** ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,67 (q, 2H), 2,26-2,45 (m, 2H), 3,68 (t, 2H), 7,48-7,61 (m, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,78-7,92 (m, 1H), 7,94-8,13 (m, 3H); MS: *m/z* 477,9 (MH^+).

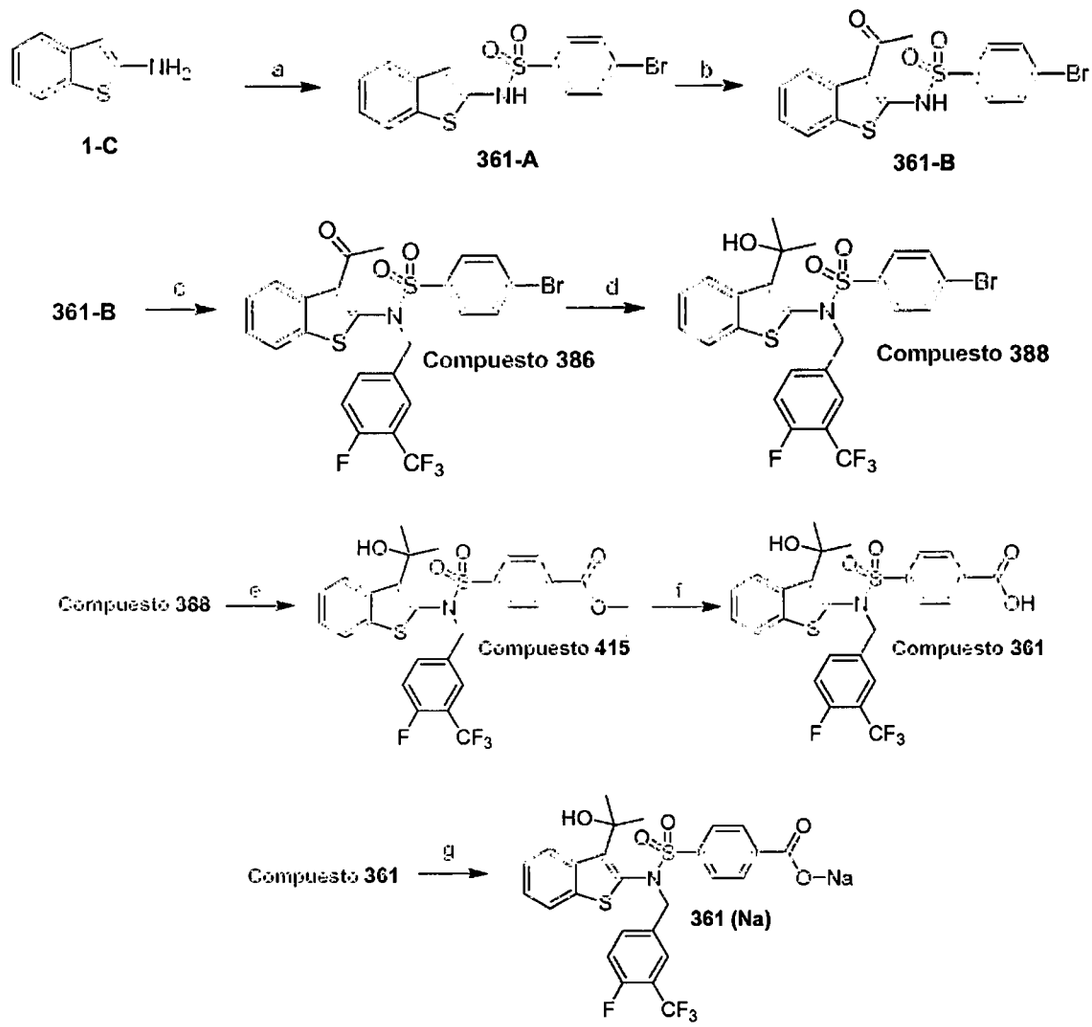
Compuesto 538

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-carboxi-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,35-1,70 (m, 4H), 2,07-2,36 (m, 2H), 3,62 (t, 2H), 7,45-7,63 (m, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,76-7,86 (m, 1H), 7,92-8,14 (m, 3H); MS: *m/z* 492,0 (MH^+).

Compuesto 545

Sodio, *N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-carboxi-bencensulfonamida. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,62-1,45 (m, 4H), 2,32-2,17 (m, 5H), 3,56 (br s, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,88-7,83 (m, 1H), 8,00 (m, 2H); MS: *m/z* 470,2 $(M - H)^-$.

Ejemplo 70



a) cloruro de 4-bromobencen-1-sulfonilo, piridina, DCM; b) AcCl, $SnCl_4$, DCM; c) 4-(bromometil)-1-fluoro-2-(trifluorometil)benceno, KOtBu, 18-C-6, DMF; d) MeMgCl, THF; e) CO, catalista de Pd, iPr_2NEt, MeOH, DMF; f) 1. $LiOH•H_2O$, THF, H_2O; 2. HCl acuoso; g) NaOH acuoso.

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-bromobencensulfonamida (361-A).** A una solución agitada del compuesto **1-C** (9,28 g, 49,9 mmol) en piridina (100 ml) y cloruro de metileno (50 ml), enfriada en un baño de hielo, se agregó cloruro de 4-

bromobencen-1-sulfonilo (12,8 g, 49,9 mmol), por porciones durante un período de 4 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo crudo se dividió en EtOAc (500 ml) y 1N HCl (250 ml), las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con 1N HCl (125 ml), salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de EtOAc-Heptano para dar 13,5 g del compuesto **361-A** como un polvo marrón claro. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 6,89 (s, 1H), 7,33-7,20 (m, 2H), 7,75-7,64 (m, 3H), 7,84-7,76 (m, 3H), 11,30 (s, 1H); MS: *m/z* 366,1 $(M - H)^-$.

***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-bromobencensulfonamida (361-B).** A una suspensión del compuesto **361-A** (9,21 g, 25,0 mmol) en DCM (50 ml), enfriada en un baño de hielo, se agregó una solución congelada de cloruro de acetilo (2,30 ml, 32,3 mmol), seguido por $SnCl_4$ (27,9 mmol) en DCM (200 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se amortiguó con una solución saturada de NH_4Cl (125 ml), se filtró sobre celite, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en EtOAc a reflujo (75 ml), se filtró en caliente y se dejó enfriar. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc (10 ml). Se obtuvo otro lote del producto por evaporación del líquido madre, disolviendo el residuo en EtOAc a reflujo (25 ml), filtrando en caliente y dejando enfriar al filtrado. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc (2 ml). Los lotes combinados de sólido se secaron al aire para dar 8,54 g del compuesto

361-B como un polvo naranja marrón claro. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2,57 (s, 3H), 7,40-7,24 (m, 2H), 7,83-7,70 (m, 5H), 8,14 (d, 1H); MS: *m/z* 408,1 (M - H)$^-$.

Compuesto 386

***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-bromo-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-bencensulfonamida.** A una solución del compuesto 361-B (8,54 g, 20,8 mmol) en DMF (125 ml) se agregó solución de KOtBu (23,0 ml, 1M en THF) y la reacción se agitó durante 5 minutos. Se agregaron 18-Corona-6 (5,51 g, 20,8 mmol) y 4-(bromometil)-1-fluoro-2-(trifluorometil)-benceno (9,60 ml, 62,0 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h. Se agregó una porción adicional de la solución de KOtBu (10,0 ml, 1M en THF) y 18-corona-6 (2,42 g, 9,14 mmol) a la mezcla de reacción y la reacción se agitó durante otros 3 días adicionales. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el material crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de EtOAc-heptano para dar el compuesto **386** como un material semipuro. El sólido se trituró con EtOAc (10 ml), se filtró, se lavó con EtOAc adicional (10 ml) y se secó al aire para dar 6,92 g del compuesto **386** como un polvo blanco cristalino. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2,38 (s, 3H), 4,97 (s, 2H), 7,41-7,50 (m, 3H), 7,66-7,70 (m, 4H), 7,92 (d, 2H), 7,94-7,98 (m, 1H), 7,98-8,03 (m, 1H); MS: *m/z* 586,1 (M - H)$^-$.

Compuesto 388

4-bromo-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-*N*-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il)bencensulfonamida. A una solución del compuesto **386** (6,39 g, 11,76 mmol) en THF (120 ml) se agregó MeMgCl (15,6 ml, 3M en THF) y la reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción cruda se

amortiguó con una solución saturada de NH_4Cl (40 ml), las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de EtOAc-heptano para dar 6,29 g del compuesto **388** como un sólido amarillo anaranjado vidrioso. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,34 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,61 (d, 1H), 5,11-5,04 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,54-7,45 (m, 2H), 7,83-7,78 (m, 3H), 7,91-7,86 (m, 2H), 8,41-8,35 (m, 1H); MS: *m/z* 584 $(M - OH)^+$.

Compuesto 415

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-*N*-(3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carbometoxi-bencensulfonamida.** Se trató una solución del compuesto **388** (5,67 g, 9,41 mmol) en una mezcla 1:1 de DMF y MeOH (100 ml) con iPr_2NEt (3,3 ml, 18,9 mmol) y cloruro de (1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno)paladio(II) (0,311 g, 0,48 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo una presión de monóxido de carbono de 345-414 kPa (50-60 psi) durante 18 h, se enfrió y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de EtOAc-heptano para dar 4,33 g del compuesto **415** como un sólido vítreo de color naranja marrón claro. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,35 (s 3H), 1,63 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,66 (d, 1H), 5,14-5,06 (m, 2H), 7,55-7,29 (m, 5H), 7,83-7,76 (m, 1H), 8,02 (d, 2H), 8,19 (d, 2H), 8,41-8,33 (m, 1H); MS: *m/z* 564,2 $(M - OH)^+$.

Compuesto 361

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-*N*-(3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carboxi-bencensulfonamida.** A una solución del compuesto **415** (5,33 g, 7,44 mmol) en una mezcla 5:1 de THF/agua (100 ml) se agregó $LiOH•H_2O$ (0,420 g, 10,0 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Se agregó una porción adicional de $LiOH•H_2O$ (0,084 g, 2,0 mmol), la reacción se agitó durante otras 18 h y los extractos orgánicos se evaporaron al vacío. El residuo crudo se diluyó con agua (100 ml), se acidificó con 1N HCl (12,0 ml), se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar 4,10 g del compuesto **361** como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,36 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 4,66 (d, 1H), 5,15-5,04 (m, 2H), 7,55-7,29 (m, 5H), 7,84-7,76 (m, 1H), 7,99 (d, 2H), 8,16 (d, 2H), 8,42-8,34 (m, 1H), 13,63 (br s, 1H); MS: *m/z* 566,2 $(M - H)^-$.

Compuesto 361, sal de sodio

Sodio, *N*-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-*N*-(3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carboxi-bencensulfonamida. A una suspensión del compuesto **361** (4,10 g, 7,22 mmol) en agua (50 ml) se agregó 1N NaOH (7,10 ml, 7,10 mmol) y la mezcla de reacción se reflujó brevemente y se volvió a enfriar a temperatura ambiente. La reacción turbia se filtró; el filtrado se congeló y liofilizó para dar un producto esponjoso. El producto se agitó con hexanos (100 ml), se filtró y el polvo se secó bajo vacío a 50 °C para dar 4,18 g de la sal de sodio del compuesto **361** como un polvo color crema. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,26 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 4,46 (d, 1H), 5,05 (s, 1H), 5,13 (d, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,81-7,70 (m, 1H), 8,01 (d, 2H), 8,41-8,36 (m, 1H); MS: *m/z* 566,2 $(M - H)^-$.

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 70 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 730

***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-bromo-*N*-(4-fluoro-bencil)bencen-sulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,30 (s, 3H), 4,86 (br s, 2H), 7,19-7,11 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,93-7,88 (m, 2H), 7,98-7,93 (m, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H); MS: *m/z* 517,9 (MH^+).

Compuesto 731

***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-bromo-*N*-(4-(trifluorometoxi)-bencil)bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,28 (s, 3H), 4,91 (br s, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,49-7,42 (m, 4H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,93-7,88 (m, 2H), 7,98-7,93 (m, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H); MS: *m/z* 583,9 (MH^+).

Compuesto 732

***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(bencil)-4-bromobencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,23 (s, 3H), 4,86 (br s, 2H), 7,35-7,28 (m, 5H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,92-7,88 (m, 2H), 7,97-7,92 (m, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H); MS: *m/z* 500,0 (MH^+).

Compuesto 733

***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-bromo-*N*-(3-cloro-4-fluoro-bencil)bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,37 (s, 3H), 4,88 (br s, 2H),

7,41-7,33 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,76-7,77 (m, 2H), 7,93-7,89 (m, 2H), 7,99-7,94 (m, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H); MS: *m/z* 552,0 (MH^+).

Compuesto 734

***N*-(4-fluorobencil)-*N*-(3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-bromo-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,17 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 4,34 (d, 1H), 5,11-5,02 (m, 2H), 7,22-7,04 (m, 4H), 7,38-7,27 (m, 2H), 7,84-7,76 (m, 3H), 7,90 (d, 2H), 8,44-8,36 (m, 1H); MS: *m/z* 516 $(M - OH)^+$.

Compuesto 735

***N*-(3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxibencil)-4-bromo-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,10 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 4,38 (d, 1H), 5,08 (s, 1H), 5,12 (d, 1H), 7,38-7,25 (m, 6H), 7,84-7,77 (m, 3H), 7,89 (d, 2H), 8,43-8,35 (m, 1H); MS: *m/z* 582,0 $(M - OH)^+$.

Compuesto 736

***N*-(bencil)-*N*-(3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-bromo-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,09 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 4,33 (d, 1H), 5,12-5,03 (m, 2H), 7,17-7,09 (m, 2H), 7,37-7,20 (m, 5H), 7,84-7,75 (m, 3H), 7,89 (d, 2H), 8,43-8,36 (m, 1H); MS: *m/z* 498,0 $(M - OH)^+$.

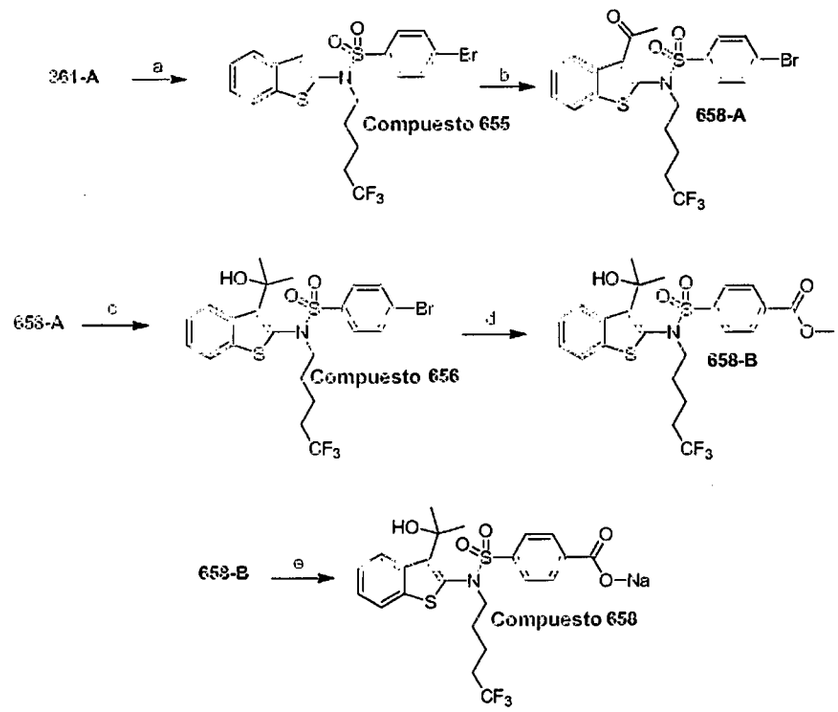
Compuesto 737

***N*-(3-cloro-4-fluorobencil)-*N*-(3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-bromo-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,33 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 4,97 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 5,11 (s, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,39-7,25 (m, 4H), 7,84-7,76 (m, 3H), 7,90 (d, 2H), 8,43-8,35 (m, 1H); MS: *m/z* 550,0 $(M - OH)^+$.

Compuesto 781

Sodio, *N*-(3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxi)bencil-4-carboxi-bencensulfonamida. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,06 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 4,27 (d, 1H), 5,05 (s, 1H), 5,13 (d, 1H), 7,35-7,22 (m, 6H), 7,75 (d, 2H), 7,81-7,77 (m, 1H), 8,01 (d, 2H), 8,43-8,39 (m, 1H); MS: *m/z* 564,1 (M - H)$^-$.

Ejemplo 71



a) Ph_3P, DEAD, 5,5,5-trifluoropentan-1-ol, THF; b) Ac_2O, H_3PO_4; c) MeMgCl, THF; d) CO, catalista de Pd, iPr_2NEt, MeOH, DMF; e) 1. $LiOH•H_2O$, THF, H_2O; 2. HCl acuoso; 3. NaOH acuoso.

Compuesto 655

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-bromo-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-bencensulfonamida.** A una solución de trifenil fosfina (1,97 g, 7,50 mmol) en THF (50 ml) se agregó una solución de DEAD al 40 % en tolueno (3,40 ml, 7,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 min. Se agregó el compuesto **361-A** (1,84 g, 5,00 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante otros 5 min adicionales, se agregó 5,5,5-trifluoropentan-1-ol (0,62 ml, 5,99 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el material crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de EtOAc-heptano para dar 2,19 g del compuesto **655** como un polvo marrón claro. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,64-1,49 (m, 4H), 2,37-2,17 (m, 2H), 3,71-3,64 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,47-7,34 (m, 2H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,92-7,77 (m, 4H).

***N*-(3-acetilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-bromo-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-bencensulfonamida (658-A).** Al compuesto **655** (2,16 g, 4,39 mmol) se agregó anhídrido acético (50 ml) y H_3PO_4 al 85 % (0,50 ml) y la reacción se reflujó durante 18 h, se enfrió y la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se dividió en EtOAc (250 ml) y $NaHCO_3$ saturado (50 ml). Se filtró el material insoluble, la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de EtOAc-heptano para dar 1,26 g del compuesto **658-A** como un aceite espeso e incoloro. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,64-1,50 (m, 2H), 1,78-1,64 (m, 2H), 2,37-2,18 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 3,67 (br s, 2H), 7,53-7,42 (m, 2H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,90-7,83 (m, 2H), 7,99-7,92 (m, 1H), 8,17-8,10 (m, 1H); MS: *m/z* 534 (MH^+).

Compuesto 656

4-bromo-*N*-(3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-bencensulfonamida. A una solución del compuesto **658-A** (1,26 g, 2,35 mmol) en THF (25 ml) se agregó MeMgCl (3,95 ml, 3M en THF) y la reacción se agitó durante 18 h. La reacción se amortiguó con una solución saturada de NH_4Cl (10 ml), los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de EtOAc-heptano para dar 0,865 g del compuesto **656** como un cristal transparente. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,55-1,37 (m, 3H), 1,74-1,65 (m, 4H), 1,78 (s, 3H), 2,29-2,14 (m, 2H), 3,26-3,17 (m, 1H), 3,89-3,79 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,83-7,74 (m, 3H), 7,91-7,85 (m, 2H), 8,53-8,47 (m, 1H); MS: *m/z* 532,2 $(M - OH)^+$.

***N*-(3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-carbometoxi-bencensulfonamida (658-B).** Se trató una solución del compuesto **656** (0,828 g, 1,50 mmol) en una mezcla 1:1 de DMF y MeOH (50 ml) con iPr_2NEt (0,53 ml, 3,04 mmol) y cloruro de (1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno)paladio(II) (0,050 g, 0,08 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo una presión de monóxido de carbono de 345-414 kPa (50-60 psi) durante dos días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró al vacío y el material se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de EtOAc-heptano para dar 0,514 g del compuesto **658-B**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,55-1,37 (m, 3H), 1,75-1,63 (m, 4H), 1,79 (s, 3H), 2,29-2,14 (m, 2H), 3,30-3,21 (m, 1H),

3,91-3,82 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 5,27 (s, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,81-7,75 (m, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 8,21-8,16 (m, 2H), 8,53-8,47 (m, 1H); MS: *m/z* 512,2 $(M - OH)^+$.

Compuesto 658

Sodio, *N*-(3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il)-N-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-carboxi-bencensulfonamida. Al compuesto **658-B** (0,506 g, 0,96 mmol) en una mezcla 5:1 de THF/agua (25 ml) se agregó $LiOH•H_2$ (0,084 g, 2,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. El solvente se evaporó al vacío, se disolvió el residuo en H_2O (10 ml) y se acidificó con 1N HCl (2,0 ml). Se filtró el precipitado, se lavó con H_2O y se secó bajo vacío para dar 0,460 g del ácido carboxílico del compuesto **658**. Se agregó agua (10 ml) seguida de 1N NaOH (0,88 ml, 0,88 mmol), se filtró la reacción turbia y el filtrado se congeló y se liofilizó para dar 0,478 g de la sal de sodio del compuesto **658** como un polvo color crema. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,58-1,36 (m, 8H), 1,76-1,62 (m, 4H), 1,80 (s, 3H), 2,31-2,11 (m, 2H), 3,21-3,09 (m, 1H), 3,91-3,78 (m, 1H), 5,27 (s, 1H), 7,38-7,29 (m, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,82-7,75 (m, 1H), 8,00 (d, 2H), 8,56-8,47 (m, 1H); MS: *m/z* 514,2 $(M - H)^-$.

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 71 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 504

***N*-(3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-4-carbometoxi-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,68 (s, 3H), 1,77 (s,

3H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,88-2,73 (m, 1H), 3,50-3,41 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,18-4,09 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,99 (d, 2H), 8,20 (d, 2H), 8,49-8,42 (m, 1H); MS: *m/z* 484,2 $(M - OH)^+$.

Compuesto 505

Sodio, *N*-(3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-4-carboxi-bencensulfonamida. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,68 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 2,49-2,38 (m, 1H), 2,85-2,72 (m, 1H), 3,40-3,31 (m, 1H), 4,13-4,03 (m, 1H), 5,28 (s, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,84-7,79 (m, 1H), 8,02 (d, 2H), 8,53-8,46 (m, 1H); MS: *m/z* 486,2 $(M - H)^-$.

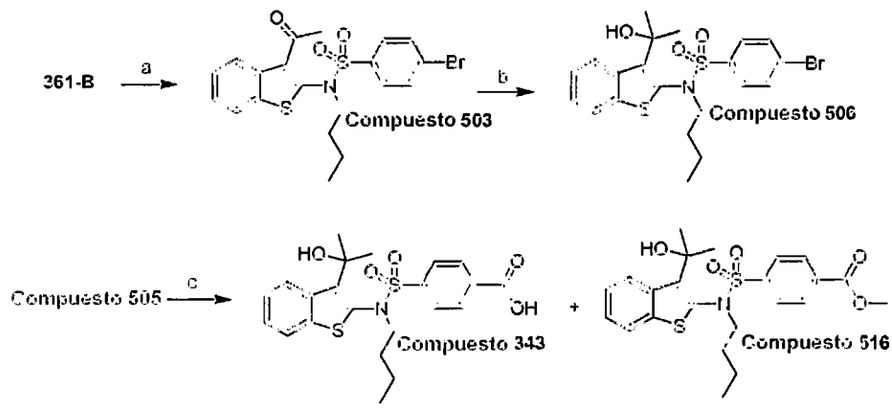
Compuesto 654

***N*-(benzo[b]tiofen-2-il)-*N*-(2-ciclopropil-etil)-4-bromo-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0,05-0,02 (m, 2H), 0,42-0,35 (m, 2H), 0,78-0,64 (m, 1H), 1,41 (q, 2H), 3,71 (t, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,90-7,76 (m, 4H).

Compuesto 657

Sodio, *N*-(2-ciclopropil-etil)-*N*-(3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carboxi-bencensulfonamida. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ -0,02- -0,16 (m, 2H), 0,40-0,31 (m, 2H), 0,68-0,56 (m, 1H), 1,27-1,08 (m, 1H), 1,66-1,52 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 3,24-3,11 (m, 1H), 3,93-3,80 (m, 1H), 5,28 (s, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,83-7,75 (m, 1H), 8,01 (d, 2H), 8,56-8,48 (m, 1H); MS: *m/z* 458,2 $(M - H)^-$.

Ejemplo 72



a) 1-bromobutano, KOH, 1-butil-3-metil-1*H*-imidazol-3-ium tetrafluoroborato; b) MeMgCl, THF; c) CO, catalista de Pd, iPr_2NEt, MeOH, DMF.

Compuesto 503

***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-bromo-bencensulfonamida.** A una suspensión del compuesto **361-B** (0,600 g, 1,46 mmol) en 1-butil-3-metil-1*H*-imidazol-3-ium tetrafluoroborato (12 ml) se agregó KOH en polvo (0,397 g, 7,08 mmol) seguido por 1-bromobutano (1,00 ml, 9,27 mmol) y la reacción se calentó a 150 °C durante 2,5 h. Se agregó 1-bromobutano adicional (0,50 ml, 4,63 mmol), la mezcla de reacción se calentó por 1 h adicional, a lo cual se agregó más KOH (0,198 g, 3,53 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H_2O (100 ml), se extrajo con EtOAc (200 ml), el extracto orgánico se lavó con H_2O (2x100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de EtOAc-heptano para dar 0,347 g del compuesto **503** como un semisólido marrón claro. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0,86 (t,

3H), 1,35 (h, 2H), 1,60 (p, 2H), 2,66 (s, 3H), 3,63 (br s, 2H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,97-7,93 (m, 1H), 8,16-8,11 (m, 1H); MS: *m/z* 466,1 (MH^+).

Compuesto 506

***N*-(butil)-*N*-(3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-bromo-bencensulfonamida.** A una solución del compuesto **503** (0,330 g, 0,71 mmol) en THF (10 ml) se agregó MeMgCl (1,20 ml, 3M en THF) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se amortiguó con una solución saturada de NH_4Cl (5 ml), salmuera (5 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío. El material se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de EtOAc-heptano para dar 0,22 g del compuesto **506** como un polvo blancuzco. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0,82 (t, 3H), 1,42-1,15 (m, 3H), 1,67-1,53 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 3,21-3,12 (m, 1H), 3,84-3,74 (m, 1H), 5,28 (s, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,90-7,85 (m, 2H), 8,54-8,49 (m, 1H); MS: *m/z* 464 $(M - OH)^-$.

Compuestos 343 y 516

***N*-(butil)-*N*-(3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carboxi-bencenesulfonamida (Cpd 343) y *N*-(butil)-*N*-(3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carbometoxi-bencensulfonamida (Cpd 516).** A una solución del compuesto **506** (0,201 g, 0,42 mmol) en DMF (5 ml) y MeOH (2 ml) se agregó iPr_2NEt (0,15 ml, 0,86 mmol) seguido por cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) (0,035 g, 0,04 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón, se enfrió en un baño de acetona-hielo seco

y se cargó con monóxido de carbono. Se selló el recipiente de reacción y se calentó a 60 °C durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregaron iPr_2NEt (0,15 ml, 0,86 mmol) y cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) (0,035 g, 0,04 mmol), la mezcla de reacción se enfrió en un baño de acetona-hielo seco, se cargó con monóxido de carbono, el recipiente de reacción se selló y se calentó a 60 °C durante 7 h. Este paso se repitió una vez más y se calentó a 60 °C durante 5 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró al vacío, se disolvió en MeOH, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo crudo se sometió a cromatografía de fase reversa (25-95 % acetonitrilo/agua + 0,1 % TFA) y se liofilizó para dar 0,009 g del compuesto **516** y 0,015 g del compuesto **343**.

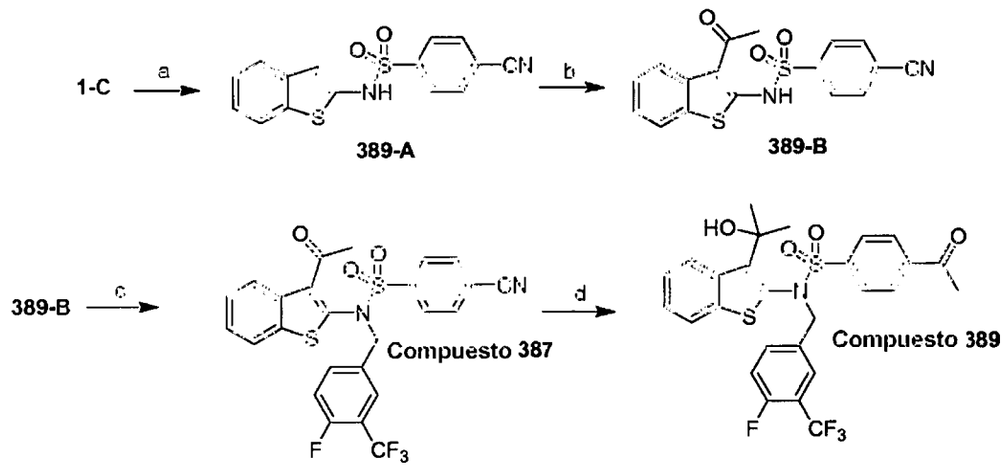
Compuesto 343

***N*-(butil)-*N*-(3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carboxi-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0,81 (t, 3H), 1,43-1,15 (m, 3H), 1,62-1,54 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 3,24-3,15 (m, 1H), 3,87-3,77 (m, 1H), 5,29 (br s, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,17 (d, 2H), 8,55-8,48 (m, 1H), 13,58 (s, 1H); MS: *m/z* 446,3 $(M - H)^-$.

Compuesto 516

***N*-(butil)-*N*-(3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carbometoxi-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0,81 (t, 3H), 1,43-1,15 (m, 3H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 3,24-3,15 (m, 1H), 3,87-3,77 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 5,28 (br s, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,97 (d, 2H), 8,19 (d, 2H), 8,54-8,48 (m, 1H); MS: *m/z* 444,3 $(M - OH)^+$.

Ejemplo 73



a) Cloruro de 4-cianobenceno-1-sulfonilo, piridina, DCM; b) AcCl, $SnCl_4$, DCM; c) 4-(bromometil)-1-fluoro-2-(trifluorometil)benceno, KO*t*Bu, 18-C-6, DMF; d) MeMgCl, THF.

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-cianobencensulfonamida (389-A).** A una solución agitada del compuesto **1-C** (0,927 g, 5,0 mmol) en piridina (10 ml) y cloruro de metileno (5 ml), enfriada en un baño de hielo, se agregó cloruro de 4-cianobenceno-1-sulfonilo (1,01 g, 5,0 mmol) por porciones durante 3 min. La reacción se dejó calentar lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente y se dejó agitar durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo crudo se dividió en EtOAc (100 ml) y 1N HCl (25 ml), se separaron las capas, la fase orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de EtOAc-heptano para dar 1,22 g del compuesto

389-A como un polvo marrón claro. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 6,91 (s, 1H), 7,33-7,21 (m, 2H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,99-7,93 (m, 2H), 8,11-8,05 (m, 2H), 11,49 (br s, 1H); MS: *m/z* 313,1 (M - H)$^-$.

***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-cianobencensulfonamida (389-B).** A una suspensión del compuesto **389-A** (1,22 g, 3,88 mmol) en DCM (10 ml), enfriada en un baño de hielo, se agregó una solución pre-mezclada (5 min) de cloruro de acetilo congelado (0,36 ml, 5,06 mmol) y $SnCl_4$ (0,51 ml, 4,32 mmol) en DCM (25 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente y se dejó agitar durante 18 h. La mezcla de reacción se amortiguó con una solución saturada de NH_4Cl (25 ml), se filtró a través de celite, los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron bajo vacío para dar 1,62 g del compuesto **389-B** como un producto semipuro. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,55 (s, 3H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,04-7,92 (m, 4H), 8,21 (d, 1H); MS: *m/z* 355,1 (M - H)$^-$.

Compuesto 387

***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-ciano-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-bencensulfonamida.** A una solución del compuesto **389-B** (asumir 3,88 mmol) en DMF (25 ml) se agregó un solución de KOtBu (4,30 ml, 1M en THF), la reacción se agitó durante 5 min, a lo cual se agregó luego 18-C-6 (1,03 g, 3,89 mmol) y 4-(bromometil)-1-fluoro-2-(trifluorometil)benceno (1,80 ml, 11,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 días, se concentró al vacío y el material se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de EtOAc-heptano para dar 1,59 g del compuesto **387**

como un cristal marrón claro. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,37 (s, 3H), 5,02 (br s, 2H), 7,52-7,42 (m, 3H), 7,74-7,66 (m, 2H), 8,05-7,92 (m, 4H), 8,22-8,16 (m, 2H).

Compuesto 389

4-acetil-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-*N*-(3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencensulfonamida. A una solución del compuesto **387** (0,267 g, 0,50 mmol) en THF (5 ml) se agregó MeMgCl (1,90 ml, 3M en THF), por porciones durante 5 h y la reacción se agitó durante otros 30 min. La reacción se amortiguó con una solución saturada de NH_4Cl (5 ml), se dividieron las capas, la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de EtOAc-heptano para dar 0,075 g del compuesto **389** como un sólido amarillo cristalino. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,35 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 4,64 (d, 1H), 5,15-5,06 (m, 2H), 7,53-7,30 (m, 5H), 7,83-7,76 (m, 1H), 8,02 (d, 2H), 8,19 (d, 2H), 8,42-8,35 (m, 1H); MS: *m/z* 548,2 $(M - OH)^+$.

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 73 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

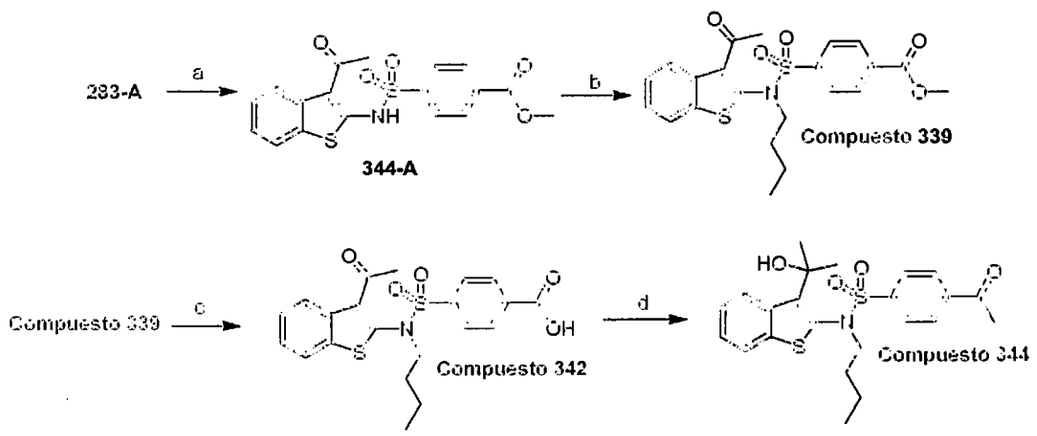
Compuesto 772

***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)-4-ciano-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,27 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 7,32-7,34 (d, 2H), 7,48-7,49 (m, 5H), 7,93-8,03 (m, 5H), 8,16-8,18 (m, 2H); MS: *m/z* 531,0 (MH^+).

Compuesto 773

***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-ciano-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 481,0 (MH^+).

Ejemplo 74



a) AcCl, $SnCl_4$, DCM; b) Ph_3P, DEAD, butan-1-ol, THF; c) 1. $LiOH \cdot H_2O$, THF, H_2O; 2. HCl acuoso; d) MeMgCl, THF.

***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carbometoxi-bencensulfonamida (344-A).** A una suspensión del compuesto **283-A** (1,05 g, 3,01 mmol) en DCM (4 ml), en un baño de hielo, se agregó una solución pre-mezclada (5 min) de cloruro de acetilo (0,28 ml, 3,93 mmol) y $SnCl_4$ (0,39 ml, 3,31 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente y se dejó agitar durante 18 h. La mezcla de reacción se amortiguó con una solución saturada de NH_4Cl (25 ml), se filtró a través de celite, los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron

bajo vacío. El residuo se trituró con EtOAc (4 ml), se filtró y se secó al aire para dar 0,925 g del compuesto **344-A** como un polvo marrón. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,55 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,24 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 8,11 (d, 2H), 8,16 (d, 1H); MS: *m/z* 390,0 (MH^+).

Compuesto 339

***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4carbometoxi-bencensulfonamida.** A una solución de trifenil fosfina (0,933 g, 3,56 mmol) en THF (30 ml) se agregó una solución de DEAD-tolueno al 40 % (1,60 ml, 3,60 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 2 min, se agregó el compuesto **344-A** (0,924 g, 2,37 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante otros 5 min, a lo cual se agregó n-butanol (0,26 ml, 2,84 mmol) y la reacción se agitó durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de EtOAc-heptano para dar 0,624 g del compuesto **339** como una espuma blanca. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0,86 (t, 3H), 1,35 (h, 2H), 1,61 (p, 2H), 2,67 (s, 3H), 3,65 (br s, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,87-7,83 (m, 2H), 7,94-7,91 (m, 1H), 8,18-8,11 (m, 3H); MS: *m/z* 446,1 (MH^+).

Compuesto 342

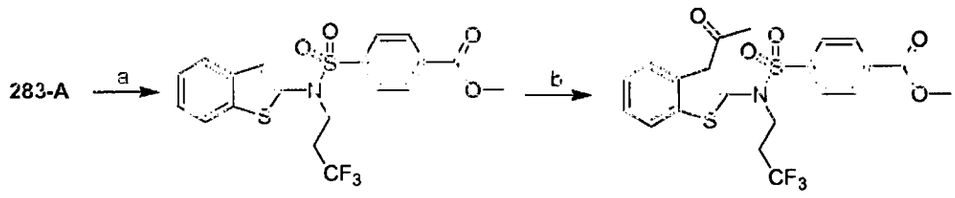
***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-4-carboxi-bencensulfonamida.** Al compuesto **339** (0,361 g, 0,81 mmol) en una mezcla de 5:1 THF/agua (10 ml) se agregó $LiOH•H_2O$ (0,042 g, 1,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h. El solvente se evaporó al vacío, el residuo se diluyó con H_2O (5 ml), se acidificó con 1N HCl (1,0 ml), el precipitado se filtró, se lavó con H_2O y se secó bajo vacío para dar 0,334 g del compuesto **342** como un polvo

blanco. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0,86 (t, 3H), 1,35 (h, 2H), 1,61 (p, 2H), 2,67 (s, 3H), 3,65 (br s, 2H), 7,53-7,41 (m, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,96-7,90 (m, 1H), 8,18-8,10 (m, 3H), 13,63 (s, 1H); MS: *m/z* 430,2 $(M - H)^-$.

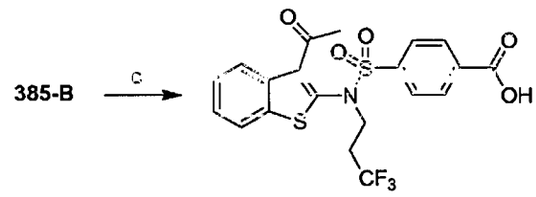
Compuesto 344

***N*-(butil)-*N*-(3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-acetil-bencensulfonamida.** A una solución de MeMgCl (0,37 ml, 3M en THF) en THF (2,5 ml) se agregó una solución del compuesto **342** (0,216 g, 0,50 mmol) en THF (2,5 ml), por goteo, durante el transcurso de 2 min. Se agregó MeMgCl adicional (0,54 ml, 3M en THF) en tres porciones durante 4 h y la mezcla de reacción se agitó durante otros 45 min. La reacción se amortiguó con una solución saturada de NH_4Cl (5 ml), la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por fase reversa (25-95 % acetonitrilo/agua + 0,1 % TFA), las fracciones del producto se combinaron, se trataron con poli(vinilpiridin), se filtraron, se congelaron y liofilizaron para dar 0,047 g del compuesto **344** como un polvo color crema. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0,81 (t, 3H), 1,50-1,14 (m, 3H), 1,68-1,53 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 3,24-3,12 (m, 1H), 3,89-3,77 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,97 (d, 2H), 8,91 (d, 2H), 8,56-8,48 (m, 1H); MS: *m/z* 428,2 $(M - OH)^+$.

Ejemplo 75



283-A **385-A** **385-B**



385-B **Compuesto 385**

a) Ph_3P, DEAD, 3,3,3-trifluoropropan-1-ol, THF; b) Ac_2O, H_3PO_4; c) 1. $LiOH \cdot H_2O$, THF, H_2O; 2. HCl acuoso.

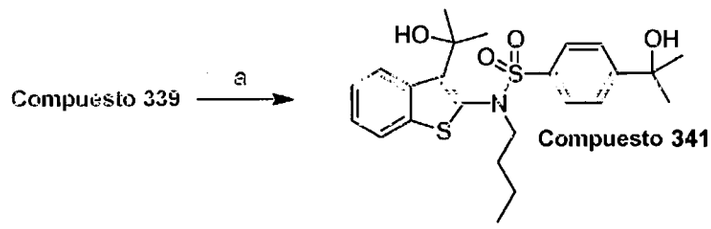
***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)-4-carbometoxi-bencensulfonamida (385-A).** A una solución de trifenil fosfina (2,27 g, 8,64 mmol) en THF (60 ml) se agregó una solución de DEAD-tolueno al 40 % (3,85 ml, 8,67 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 min, se agregó el compuesto **283-A** (2,0 g, 5,76 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante otros 5 min, se agregó 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (0,61 ml, 6,90 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de EtOAc-heptano para dar 2,16 g del compuesto **385-A** como un sólido marrón claro. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,68-2,50 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,97 (t, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,84-7,76 (m, 1H), 7,94-7,86 (m, 3H), 8,18-8,11 (m, 2H); MS: *m/z* 444,1 (MH^+).

***N*-(3-acetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)-4-carbometoxi-bencensulfonamida (385-B).** Al compuesto **385-A** (0,388 g, 0,87 mmol) se agregó anhídrido acético (10 ml) y H_3PO_4 al 85 % (0,10 ml) y la reacción se calentó a 100 °C durante tres días. Se agregó anhídrido acético adicional (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó durante 4 días más. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró bajo vacío, se dividió en EtOAc (100 ml) y $NaHCO_3$ saturado (50 ml), se filtró, la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de EtOAc-heptano para dar 0,197 g del compuesto **385-B** como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,64 (s, 3H), 2,91-2,72 (m, 2H), 4,01-3,87 (m, 5H), 7,54-7,43 (m, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,99-7,92 (m, 1H), 8,19-8,08 (m, 3H); MS: *m/z* 486,1 (MH^+).

Compuesto 385

***N*-(3-acetil-benzo[b]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-4-carboxi-bencensulfonamida.** Al compuesto **385-B** (0,190 g, 0,39 mmol) en una mezcla 5:1 de THF/agua (5 ml) se agregó $LiOH•H_2O$ (0,021 g, 0,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. El solvente se evaporó al vacío, el residuo crudo se disolvió en H_2O tibia (5 ml), se acidificó con 1N HCl (0,5 ml), el precipitado se filtró, se lavó con H_2O y se secó bajo vacío para dar 0,166 g del compuesto **385** como un polvo blanco. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,64 (s, 3H), 2,91-2,73 (m, 2H), 4,02-3,85 (m, 2H), 7,54-7,43 (m, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,99-7,91 (m, 1H), 8,17-8,08 (m, 3H), 13,65 (s, 1H); MS: *m/z* 470,1 $(M - H)^-$.

Ejemplo 76

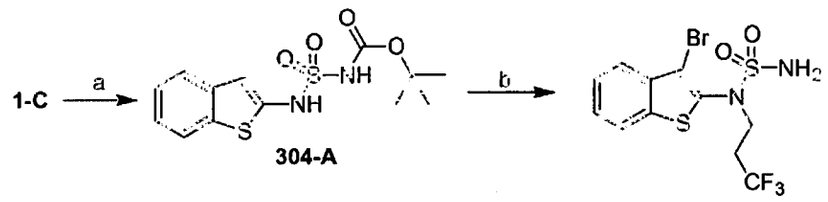


a) MeMgCl, THF.

Compuesto 341

***N*-(butil)-*N*-(3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-(2-1-hidroxi-1-metil-etil)-bencensulfonamida.** Se agregó una solución del compuesto **339** (0,232 g, 0,52 mmol) en THF (2,5 ml) a una solución de MeMgCl (0,20 ml, 3M en THF) en THF (1 ml). Se agregó MeMgCl adicional (0,70 ml, 3M en THF) a la mezcla de reacción durante el transcurso de 18 h, por porciones, la reacción se amortiguó con una solución saturada de NH_4Cl (5 ml), las capas se separaron, la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por fase reversa (25-95 % acetonitrilo/agua + 0,1 % TFA), las fracciones del producto se combinaron, se trataron con polivinilpiridina, se filtraron, se congelaron y se liofilizaron para dar 0,087 g del compuesto **341** como un polvo blancuzco. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0,80 (t, 3H), 1,39-1,13 (m, 3H), 1,47 (s, 6H), 1,66-1,52 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 3,18-3,05 (m, 1H), 3,81-3,68 (m, 1H), 5,39-5,22 (br m, 2H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,82-7,70 (m, 5H), 8,57-8,49 (m, 1H); MS: *m/z* 444,2 $(M - OH)^+$.

Ejemplo 77



Compuesto 304

a) 1. DCM, piridina; 2. $ClSO_2NCO$, t-BuOH, DCM; b) 1. Ph_3P, DEAD, 3,3,3-trifluoropropan-1-ol, THF; 2. NBS, DCE, HOAc; 3. TFA.

***terc*-butil *N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-sulfamoilcarbamato (304-A).** A una solución de clorosulfonil isocianato (0,52 ml, 5,96 mmol) en DCM (5 ml) se agregó t-butanol (0,57 ml, 6,00 mmol), por goteo durante 1-2 min y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una suspensión del compuesto **1-C** (0,928 g, 5,00 mmol) en DCM (10 ml) se trató con piridina (1 ml), la solución resultante se enfrió en un baño de hielo y se agregó por goteo la mezcla de reacción anteriormente mencionada durante 4 min. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en DCM (100 ml), se lavó con 1N HCl (25 ml), $NaHCO_3$ saturado (25 ml), salmuera (25 ml), la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó bajo vacío. El sólido crudo se trituró con DCM (10 ml), se filtró, se lavó con DCM (2 ml) y se secó al aire para dar 0,602 g del compuesto **304-A** como un polvo

blancuzco. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,39 (s, 9H), 6,98 (s, 1H), 7,37-7,24 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 11,11 (s, 1H), 11,40 (s, 1H); MS: *m/z* 351,1 (MNa^+).

Compuesto 304

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-sulfamida.** A una solución de Ph_3P (0,492 g, 1,88 mmol) en THF (15 ml) se agregó una solución de DEAD- tolueno al 40 % (0,84 ml, 1,89 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 2 min, se agregó el compuesto **304-A** (0,352 g, 1,07 mmol) y la mezcla de reacción luego se separó en 5 porciones iguales. Se agregó 3,3,3-trifluoro-propan-1-ol (0,025 ml, 0,30 mmol) a una porción de la mezcla de reacción mencionada, la reacción se agitó durante 18 h y el solvente se evaporó al vacío. Se agregó el residuo crudo disuelto en 1:1 dicloroetano/ácido acético (2 ml), NBS (0,053 g, 0,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se agregó NBS adicional (0,011 g, 0,06 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se agregó ácido trifluoroacético (0,50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días. El solvente se evaporó al vacío, el residuo crudo se purificó por fase reversa (25-95 % acetonitrilo/agua + 0,1 % TFA) y las fracciones del producto se congelaron y liofilizaron para dar 0,012 g del compuesto **304**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,64-2,54 (m, 2H), 3,80 (t, 2H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,67 (s, 2H), 7,82-7,76 (m, 1H), 8,05-8,00 (m, 1H); MS: *m/z* 403 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 77 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

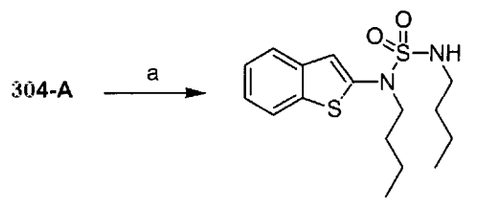
Compuesto 303

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(ciclopropilmetil)-sulfamida.** MS: *m/z* 361,0 (MH^+).

Compuesto 849

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N,N'-bis*-butil-sulfamida.** MS: *m/z* 419,1 (MH^+)

Ejemplo 78



Compuesto 850

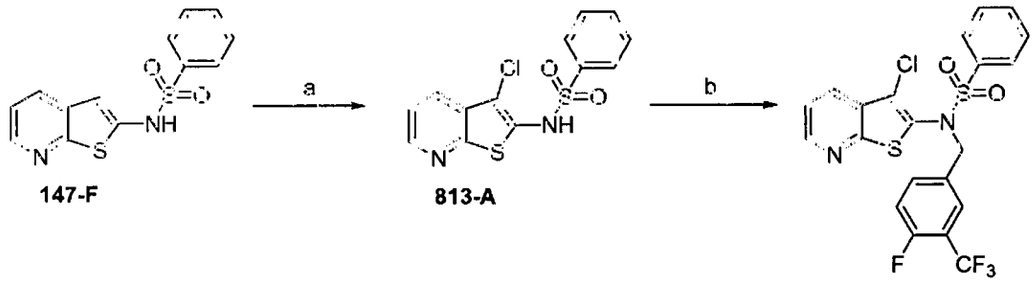
a) 1. Ph_3P, DEAD, butan-1-ol, THF; 2. TFA, DCM.

Compuesto 850

***N*-benzo[*b*]tiofen-2-il-*N,N'-bis*-butil-sulfamida.** A una solución de Ph_3P (0,100 g, 1,88 mmol) en THF (3 ml) se agregó una solución de DEAD-tolueno al 40 % (0,17 ml, 0,38 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 2 min, se agregó el compuesto **304-A** (0,083 g, 1,07 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 5 min, se agregó el butan-1-ol (0,027 ml, 0,29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Se agregó ácido trifluoroacético (0,50 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 1 h y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se agregaron DCM (2 ml) y TFA (1 ml) al residuo, la mezcla de reacción se agitó

durante 3 días, el solvente se evaporó al vacío, el residuo crudo se purificó por cromatografía de fase reversa (25-95 % acetonitrilo/agua + 0,1 % TFA) y las fracciones del producto se congelaron y liofilizaron para dar 0,02 g del compuesto **850**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0,89-0,80 (m, 6H), 1,36-1,22 (m, 4H), 1,44-1,36 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 2H), 2,92 (q, 2H), 3,60 (t, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,71 (t, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H); MS: *m/z* 341,2 (MH^+).

Ejemplo 79



147-F **813-A** **Compuesto 813**

a) NCS, DMF; b) 60 % NaH, bromuro de 4-fluoro-3-trifluorometilbencilo, DMF.

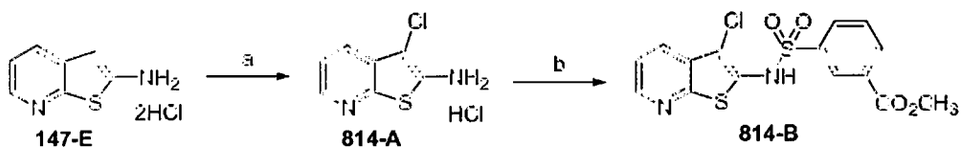
***N*-(3-cloro-tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-bencensulfonamida (813-A).** Al compuesto **147-F** (0,26 g, 0,643 mmol) en DMF (1 ml) bajo argón a temperatura ambiente se agregó *N*-clorosuccinimida (94,4 mg, 0,707 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Se agregó acetato de etilo, la mezcla se lavó con H_2O (2X), salmuera, se evaporó bajo presión reducida y se purificó por HPLC de fase reversa (C_{18}) para dar 0,072 g del compuesto **813-A** como un sólido marrón

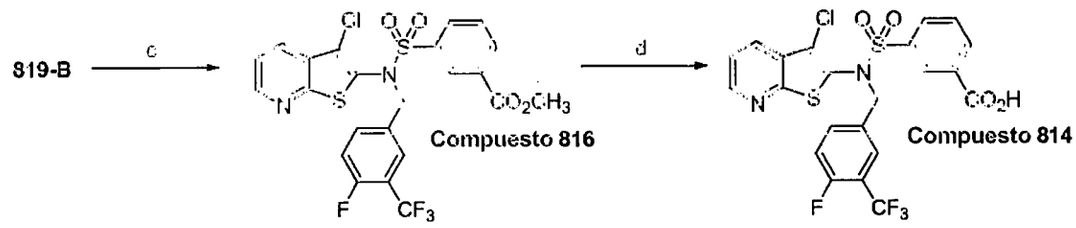
claro. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 7,50 (dd, 1H), 7,56-7,65 (m, 2H), 7,65-7,74 (m, 1H), 7,81-7,89 (m, 2H), 8,00 (dd, 1H), 8,56 (dd, 1H).

Compuesto 813

***N*-(3-cloro-tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-bencensulfonamida.** A una solución del compuesto **813-A** (72,1 mg, 0,222 mmol) en DMF (1 ml) bajo argón se agregó NaH al 60 % (9,3 mg, 0,233 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se agregó bromuro de 4-fluoro-3-trifluorometilbencilo (0,034 ml, 0,222 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante seis días a temperatura ambiente. Se agregó $NaHCO_3$ saturado, la solución se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre K_2CO_3, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con CH_2Cl_2, se combinaron las fracciones puras, se agregó el exceso de cloruro de hidrógeno 1M y la mezcla se evaporó bajo presión reducida para dar 80 mg del compuesto **813** como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,93 (s, 2H), 7,40-7,51 (m, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,63-7,78 (m, 4H), 7,80-7,90 (m, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,65-8,76 (m, 1H); MS: *m/z* 501,04 (MH^+).

Ejemplo 80





a) NCS, DMF; b) metil éster del ácido 3-clorosulfonil-benzoico, piridina; c) NaH al 60 %, bromuro de 4-fluoro-3-trifluorometilbencilo, DMF; d) 3N NaOH, MeOH.

3-(cloro-tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-amina (814-A). A una solución homogénea del compuesto **147-E** (0,30 g, 1,34 mmol) en DMF (4 ml) bajo argón a temperatura ambiente se agregó *N*-clorosuccinimida (0,22 g, 1,65 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante siete días, se agregó EtOAc y el precipitado se filtró para dar 0,12 g del compuesto 814-A como un sólido blanco. MS: *m/z* 185 (MH^+). 3-(cloro-tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-3-carbometoxi-bencensulfonamida (814-B). A una solución del compuesto 814-A (0,17 g, 0,654 mmol) en piridina (1,7 ml) bajo argón a temperatura ambiente se agregó metil éster del ácido 3-clorosulfonil-benzoico (0,153 g, 0,654 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se agregó una porción adicional de metil éster del ácido 3-clorosulfonil-benzoico (0,03 g, 0,128 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 48 h, cuando se agregó otra porción de metil éster del ácido 3-clorosulfonil-benzoico (0,043 g, 0,183 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante otras 18 h. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con 1:1 heptano: CH_2Cl_2, CH_2Cl_2 y 1:3 acetona: CH_2Cl_2 para dar 0,12 g del compuesto **814-B**. MS: *m/z* 383,05 (MH^+).

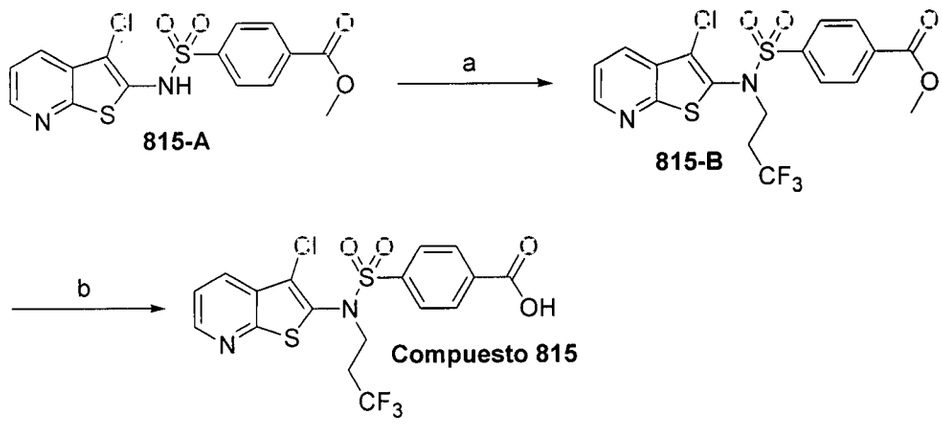
Compuesto 816

***N*-(3-cloro-tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-3-carbometoxi-bencensulfonamida.** A una solución del compuesto **814-B** (0,12 g, 0,313 mmol) en DMF (2 ml) bajo argón se agregó NaH al 60 % (13,8 mg, 0,345 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregó bromuro de 4-fluoro-3-trifluorometilbencilo (0,048 ml, 0,329 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante cinco días, se agregó agua, se extrajo la solución con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con K_2CO_3, se filtró, se evaporó bajo presión reducida y se purificó por HPLC de fase reversa (C_{18}) para dar 0,06 g del compuesto **816** como un aceite transparente. MS: *m/z* 559,0 (MH^+).

Compuesto 814

***N*-(3-cloro-tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-3-carboxi-bencensulfonamida.** A una solución del compuesto **816** (0,055 g, 0,0983 mmol) en metanol (5,5 ml) se agregó 3N NaOH (0,066 ml, 0,197 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante seis días, se evaporó el solvente bajo presión reducida, el residuo se disolvió en TFA al 0,1 % en acetonitrilo / DMSO y se purificó por HPLC de fase reversa (C_{18}) para dar 0,04 g del compuesto **814** como un sólido blanco. MS: *m/z* 545,07 (MH^+).

Ejemplo 81



a) PPh_3, DEAD, 3,3,3-trifluoro-propan-1-ol, THF, tolueno; b) 3N NaOH, MeOH.

El compuesto **815-A** se preparó por el método utilizado para sintetizar el compuesto **814-B** en el Ejemplo 80, pasos A y B.

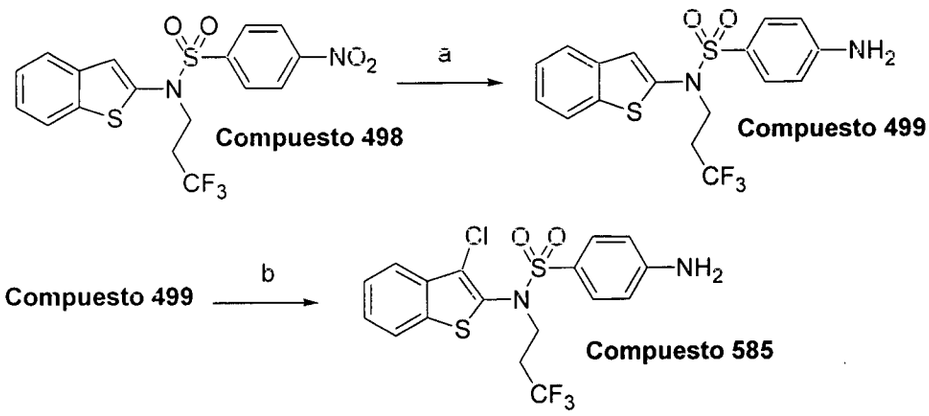
***N*-(3-cloro-tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-4-carbometoxi-bencensulfonamida (815-B).** A un matraz bajo atmósfera de argón se agregó Ph_3P (0,268 g, 0,101 mmol), THF (7 ml) y DEAD al 40 % en tolueno (0,449 ml, 0,101 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 min. Se agregó el compuesto **815-A** (0,258 g, 0,674 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante cinco min, a lo que se agregó 3,3,3-trifluoro-propan-1-ol (0,095 g, 0,809 mmol) en THF (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante seis días. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase reversa (C_{18}) para dar 0,167 g del compuesto **815-B**. MS: *m/z* 479,1 (MH^+).

Compuesto 815

***N*-(3-cloro-tieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-4-carboxi-bencensulfonamida.** A una solución del compuesto **815-B** (0,167 g,

0,348 mmol) en metanol (12 ml), bajo atmósfera de argón, se agregó 3N NaOH (0,116 ml, 0,348 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se agregó una porción adicional de 3N NaOH (0,116 ml, 0,348 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante seis días. Se agregó 1N HCl (0,804 ml, 0,804 mmol) a la reacción y se filtró el precipitado para dar 0,115 g de compuesto **815** como un sólido blanco. MS: *m/z* 465,0 (MH^+).

Ejemplo 82



a) Pd/C sulfurado al 5 %, H_2, MeOH; b) NCS, DMF.

Compuesto 499

4-amino-*N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-bencensulfonamida. Se hizo reaccionar un matraz Paar conteniendo Pd/C sulfurado al 5 % (0,05 g, 10 % p/p), compuesto **498** (0,49 g, 1,14 mmol) y metanol (20 ml) bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 días. Se filtró el catalista a través de celite y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para dar 0,49 g

del compuesto **499** como un sólido blancuzco verdoso. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,48 (m, 2H), 3,78-3,87 (m, 2H), 6,63 (d, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,65-7,75 (m, 2H); MS: *m/z* 401,19 (MH^+).

Compuesto 585

4-amino-*N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-bencensulfonamida. A una solución del compuesto **499** (0,18 g, 0,450 mmol) en DMF (2,5 ml) se agregó *N*-clorosuccinimida (0,084 g, 0,494 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se agregó éter a la mezcla de reacción, se lavaron los extractos orgánicos con H_2O, salmuera y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por HPLC de fase reversa (C_{18}) para dar 0,036 g del compuesto **585** como una goma ambarina. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,42-2,60 (m, 2H), 3,81-3,87 (m, 2H), 6,65-6,72 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,57-7,63 (m, 2H), 7,69-7,75 (m, 1H), 7,77-7,84 (m, 1H); MS: *m/z* 435,14 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 82 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 586

4-amino-*N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-cloro-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-bencensulfonamida. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,40-2,58 (m, 2H), 3,79-3,88 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,30-7,43 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 7,68-7,76 (m, 2H); MS: *m/z* 435,14 (MH^+).

Compuesto 587

4-amino-*N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-bencensulfonamida. El compuesto **587** se preparó al utilizar la metodología del Ejemplo 82, paso B, al sustituir NBS por NCS. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,43-2,61 (m, 2H), 3,80-3,89 (m, 2H), 6,65-6,73 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,70-7,76 (m, 1H), 7,77-7,83 (m, 1H); MS: *m/z* 479,23 (MH^+).

Compuesto 588

4-amino-3-bromo-*N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-bencensulfonamida. El compuesto **587** se aisló como un residuo de la síntesis del compuesto **588**, preparado mediante la utilización de la metodología del Ejemplo 82, paso B, al sustituir NBS por NCS. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,44-2,62 (m, 2H), 3,82-3,90 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 7,44-7,51 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,72-7,77 (m, 1H), 7,78-7,84 (m, 1H), 7,91 (d, 1H); MS: *m/z* 558,92 (MH^+).

Compuesto 650

4-amino-*N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-bencensulfonamida. El compuesto **650** se preparó al utilizar la metodología del Ejemplo 1, pasos C y D y del Ejemplo 82, pasos A y B. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 4,78 (s, 2H), 6,65-6,74 (m, 2H), 7,01-7,10 (m, 1H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,45-7,56 (m, 2H), 7,59-7,69 (m, 3H), 7,70-7,74 (m, 1H); MS: *m/z* 559,08 (MH^+).

Compuesto 651

4-amino-3-bromo-*N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-bencensulfonamida. El compuesto **650** se aisló como un residuo de la síntesis del compuesto **651**, preparado mediante la utilización

de la metodología del Ejemplo 82, paso B, al sustituir NBS por NCS. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 4,79 (s, 2H), 6,77 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,37-7,58 (m, 5H), 7,64-7,76 (m, 2H), 7,92 (d, 1H); MS: *m/z* 638,85 (MH^+).

Compuesto 653

4-amino-*N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-bencensulfonamida. El compuesto **653** se preparó al utilizar la metodología del Ejemplo 1, pasos C y D y del Ejemplo 82, paso A. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 4,76 (s, 2H), 6,62-6,70 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,05-7,14 (m, 1H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,49-7,58 (m, 4H), 7,63 (td, 2H); MS: *m/z* 481,2 (MH^+).

Compuesto 666

4-amino-*N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-bencensulfonamida. El compuesto **666** se preparó al utilizar la metodología del Ejemplo 1, paso C, Ejemplo 3, paso A y Ejemplo 82, pasos A y B. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,52-1,75 (m, 4H), 1,96-2,15 (m, 2H), 3,61 (t, 2H), 6,64-6,71 (m, 2H), 7,40-7,49 (m, 2H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,66-7,74 (m, 1H), 7,76-7,84 (m, 1H); MS: *m/z* 463,11 (MH^+).

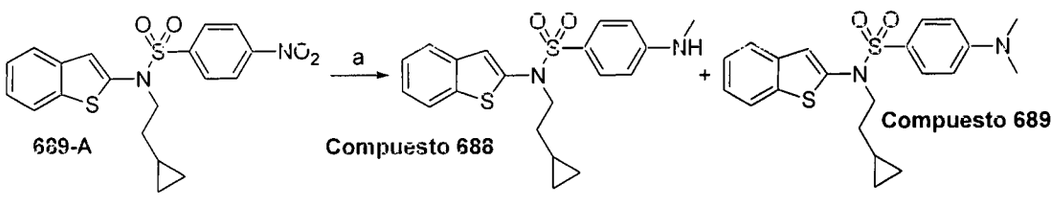
Compuesto 667

4-amino-3-cloro-*N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-bencensulfonamida. El compuesto **585** se aisló como un residuo de la síntesis del compuesto **667**, preparado mediante la utilización de la metodología del Ejemplo 82, paso B. MS: *m/z* 497,02 (MH^+).

Compuesto 668

4-amino-*N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-bencensulfonamida. El compuesto **668** se preparó al utilizar la metodología del Ejemplo 1, paso C, Ejemplo 3, paso A y Ejemplo 82, pasos A y B, al sustituir *N*-bromosuccinimida por *N*-clorosuccinimida. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,52-1,75 (m, 4H), 1,96-2,14 (m, 2H), 3,62 (t, 2H), 6,64-6,73 (m, 2H), 7,39-7,49 (m, 2H), 7,56-7,64 (m, 2H), 7,68-7,74 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H); MS: *m/z* 508,90 (MH^+).

Ejemplo 83



a) Pd/C al 10 %, H_2, MeOH/HCHO.

El compuesto **689-A** se preparó por el método del Ejemplo 1, paso C y del Ejemplo 3, paso A.

Compuesto 688 y Compuesto 689

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-ciclopropil-etil)-4-metilamino-bencensulfonamida (Cpd 688) y *N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-ciclopropil-etil)-4-dimetilamino-bencensulfonamida (Cpd 689).** Un matraz Paar que contiene Pd/C al 10 % (0,15 g, 24 % p/p) y compuesto **689-A** (0,62 g, 1,54 mmol) en metanol (100 ml), contaminado con algún formaldehído, se trató bajo atmósfera de hidrógeno durante dos días. Se filtró el catalista a través de celite y el filtrado

se evaporó bajo presión reducida para dar 0,42 g de una mezcla del compuesto **668** y el compuesto **689**. La mezcla cruda se purificó por pHPLC (C18) de fase reversa para dar 0,016 g de compuesto **688** como un sólido blanco y 0,028 g de compuesto **689** como un sólido blancuzco

Compuesto 688

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-ciclopropil-etil)-4-metilamino-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 387 (MH^+).

Compuesto 689

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-ciclopropil-etil)-4-dimetilamino-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 401 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 83 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 690

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-ciclopropil-etil)-4-metilamino-bencensulfonamida.** El compuesto **690** se preparó al utilizar la metodología del Ejemplo 82, paso B. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ -0,04-0,00 (m, 6H), 0,34-0,46 (m, 7H), 0,61-0,76 (m, 3H), 1,43 (q, 7H), 2,94 (s, 3H), 3,6-3,72 (m, 2H), 6,71 (d, 2H), 7,38-7,49 (m, 2H), 7,68-7,74 (m, 3H), 7,75-7,83 (m, 1H); MS: *m/z* 421,1 (MH^+).

Compuesto 691

3-cloro-*N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-ciclopropil-etil)-4-metilamino-bencensulfonamida. El compuesto **690** se aisló como un residuo durante la

síntesis del compuesto **691**, preparado mediante la utilización de la metodología del Ejemplo 82, paso B. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0,00-0,05 (m, 6H), 0,36-0,45 (m, 8H), 0,63-0,77 (m, 4H), 1,38-1,49 (m, 8H), 2,98 (s, 3H), 3,62-3,72 (m, 2H), 6,63 (d, 1H), 7,38-7,50 (m, 2H), 7,61 (dd, 1H), 7,76-7,84 (m, 1H); MS: *m/z* 455,09 (MH^+).

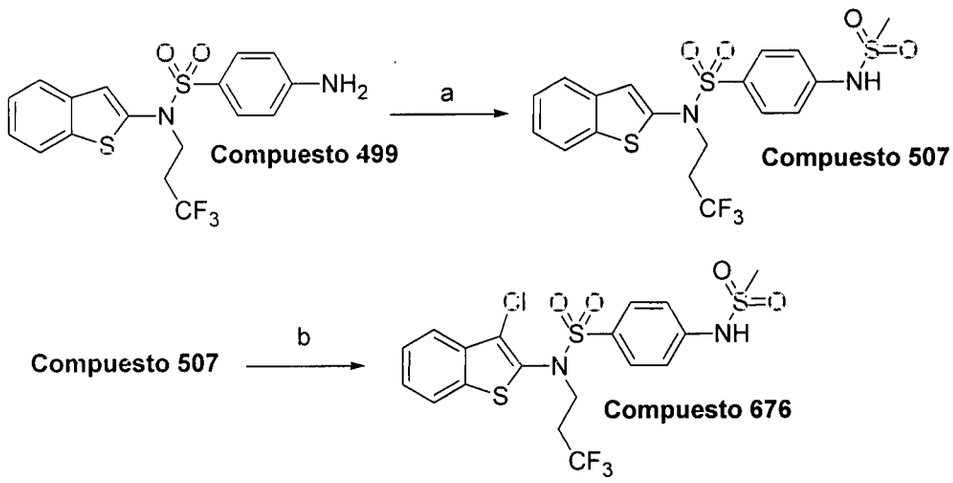
Compuesto 692

3-bromo-*N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-ciclopropil-etil)-4-metilamino-bencensulfonamida. El compuesto **693** se aisló como un residuo durante la síntesis del compuesto **692**, preparado mediante la utilización del Ejemplo 82, paso B, al sustituir NBS por NCS. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0,00-0,04 (m, 6H), 0,37-0,45 (m, 7H), 0,61-0,78 (m, 3H), 1,38-1,51 (m, 8H), 2,98 (s, 3H), 3,63-3,73 (m, 2H), 6,60 (d, 1H), 7,38-7,49 (m, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,76-7,84 (m, 1H), 7,91 (d, 1H); MS: *m/z* 544,97 (MH^+).

Compuesto 693

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-ciclopropil-etil)-4-metilamino-bencensulfonamida.** El compuesto **693** se preparó al utilizar la metodología del Ejemplo 82, paso B, al sustituir NBS por NCS. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ -0,05-0,02 (m, 9H), 0,34-0,46 (m, 2H), 0,61-0,75 (m, 1H), 1,37-1,52 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,63-3,73 (m, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,38-7,48 (m, 2H), 7,65-7,74 (m, 3H), 7,75-7,82 (m, 1H); MS: *m/z* 465,07 (MH^+).

Ejemplo 84



a) CH_3SO_2Cl, DIEA, THF; b) NCS, DMF.

Compuesto 507

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-metansulfonilamino-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-bencensulfonamida.** A un matraz bajo argón se agregó el compuesto **499** (52,1 mg, 0,013 mmol), THF (3 ml), DIEA (0,027 ml, 0,016 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0,010 ml, 0,013 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante siete días, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con DCM, seguido por HPLC de fase reversa (C_{18}) para dar 7,2 mg del compuesto **507** como un sólido amarillo. MS: *m/z* 479,1 (MH^+).

Compuesto 676

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-metansulfonilamino-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-bencenesulfonamida.** A *N*-clorosuccinimida (55,2 mg, 0,414 mmol) bajo argón se agregó el compuesto **507** (0,22 g, 0,460 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se agregó

otra porción de *N*-clorosuccinimida (55,2 mg, 0,414 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 18h. Se agregó acetato de etilo a la mezcla de reacción, se lavaron los extractos orgánicos con agua (2X), se evaporó el solvente bajo presión reducida y el residuo crudo se purificó por HPLC de fase reversa (C_{18}) para dar 119 mg del compuesto **676** como un sólido blanco. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,45-2,62 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,85-3,93 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,45-7,53 (m, 2H), 7,72-7,86 (m, 4H); MS: *m/z* 512,96 (MH^+). A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 84 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 652

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-metansulfonilamino-bencensulfonamida.** El compuesto **652** se preparó al utilizar la metodología del Ejemplo 1, pasos C y D, Ejemplo 82, paso A y Ejemplo 84, paso A. MS: *m/z* 559,07 (MH^+).

Compuesto 659

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-metansulfonilamino-bencensulfonamida.** El compuesto **659** se preparó a partir del compuesto **652** al utilizar la metodología del Ejemplo 1, pasos C y D, Ejemplo 82, paso A y Ejemplo 84, pasos A y B. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 3,14 (s, 3H), 4,83 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,47-7,57 (m, 2H), 7,64-7,76 (m, 2H), 7,83 (d, 2H); MS: *m/z* 593,05 (MH^+).

Compuesto 660

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-metansulfonilamino-bencensulfonamida**. El compuesto **660** se preparó a partir del compuesto **652** al utilizar la metodología del Ejemplo 1, pasos C y D, Ejemplo 82, paso A y Ejemplo 84, pasos A y B, al sustituir NBS por NCS. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 3,14 (s, 3H), 4,84 (s, 2H), 7,01-7,14 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,38-7,53 (m, 4H), 7,62-7,77 (m, 2H); MS: *m/z* 639,08 (MH^+).

Compuesto 661

3-bromo-*N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-metansulfonilamino-bencensulfonamida. El compuesto 661 se aisló como un residuo durante la síntesis del compuesto **660**. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 3,14 (s, 3H), 4,86 (s, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,45 (dd, 2H), 7,47-7,57 (m, 2H), 7,71 (ddd, 2H), 7,78-7,81 (m, 2H), 7,78-7,81 (m, 2H), 8,05 (s, 1H).

Compuesto 677

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-4-metansulfonilamino-bencensulfonamida.** El compuesto **677** se preparó a partir del compuesto **507** al utilizar la metodología del Ejemplo 1, pasos C y D, Ejemplo 3, paso A, Ejemplo 82, paso A y Ejemplo 84, pasos A y B, al sustituir NBS por NCS. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,42-2,63 (m, 2H), 3,11-3,44 (m, 3H), 3,84-3,94 (m, 2H), 6,88-,24 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,36-7,44 (m, 1H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,64-7,97 (m, 4H); MS: *m/z* 558,93 (MH^+).

Compuesto 678

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-metansulfonilamino-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,65-1,73 (m, 4H), 1,99-2,18 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,57-3,68 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,31-7,42 (m, 2H), 7,64-7,76 (m, 4H); MS: *m/z* 507,02 (MH^+).

Compuesto 679

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-metansulfonilamino-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 541,02 (MH^+).

Compuesto 680

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-metansulfonilamino-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-bencensulfonamida.** El compuesto **680** se preparó al utilizar la metodología del Ejemplo 84, pasos A y B, al sustituir *N*-bromosuccinimida por *N*-clorosuccinimida. MS: *m/z* 586,93 (MH^+).

Compuesto 681

3,5-dicloro-*N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-metansulfonilamino-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-bencensulfonamida. El compuesto **681** se aisló como un residuo durante la síntesis del compuesto **676** al utilizar la metodología del Ejemplo 1, pasos C y D, Ejemplo 82, paso A y Ejemplo 84, pasos A y B. MS: *m/z* 580,84 (MH^+).

Compuesto 682

3,5-dicloro-*N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-metansulfonilamino-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-bencensulfonamida. El compuesto **682** se aisló como un residuo durante la síntesis del compuesto **679** al utilizar la metodología del

Ejemplo 1, pasos C y D, Ejemplo 82, paso A y Ejemplo 84, pasos A y B. MS: *m/z* 610,79 (MH^+).

Compuesto 683

3-bromo-*N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-metansulfonilamino-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-bencensulfonamida. El compuesto **683** se aisló como un residuo durante la síntesis del compuesto **677** al utilizar la metodología del Ejemplo 1, pasos C y D, Ejemplo 82, paso A y Ejemplo 84, pasos A y B. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,47-2,65 (m, 2H), 3,11-3,45 (m, 3H), 3,87-3,96 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,46-7,54 (m, 2H), 7,73-7,84 (m, 4H), 8,04-8,09 (m, 1H).

Compuesto 713

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-metansulfonilamino-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 479,00 (MH^+).

Compuesto 714

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-metansulfonilamino-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,45-2,62 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,88-3,98 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,44-7,52 (m, 2H), 7,53-7,63 (m, 3H), 7,63-7,69 (m, 1H), 7,71-7,81 (m, 2H); MS: *m/z* 512,99 (MH^+).

Compuesto 715

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-metansulfonilamino-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-bencensulfonamida.** El compuesto **715** se preparó al utilizar la metodología del Ejemplo 84, pasos A y B, al sustituir NBS por NCS. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2,46-2,64 (m, 9H), 2,96 (s, 3H), 3,90-3,99 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,45-7,53 (m, 2H), 7,64-7,70 (m, 1H), 7,71-7,81 (m, 2H); MS: *m/z* 558,85 (MH^+).

Compuesto 716

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-ciclopropil-etil)-4-metansulfonilamino-bencensulfonamida.** ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0,00-0,06 (m, 8H), 0,37-0,47 (m, 8H), 0,61-0,77 (m, 4H), 1,40-1,52 (m, 8H), 3,12 (s, 3H), 3,67-3,76 (m, 6H), 6,97 (s, 3H), 7,27-7,33 (m, 7H), 7,41-7,51 (m, 6H), 7,68-7,88 (m, 12H); MS: *m/z* 485,04 (MH^+).

Compuesto 717

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-ciclopropil-etil)-4-metansulfonilamino-bencensulfonamida.** El compuesto **717** se preparó a partir del compuesto **716** al utilizar la metodología del Ejemplo 84, pasos A y B, al sustituir NBS por NCS. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0,01-0,07 (m, 7H), 0,37-0,47 (m, 7H), 0,69 (t, 4H), 1,41-1,54 (m, 7H), 3,12 (s, 3H), 3,68-3,78 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,41-7,49 (m, 2H), 7,69-7,87 (m, 4H); MS: *m/z* 528,89 (MH^+).

Compuesto 718

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-ciclopropansulfonilamino-*N*-(2-ciclopropil-etil)-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 511,02 (MH^+).

Compuesto 719

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-ciclopropansulfonilamino-*N*-(2-ciclopropil-etil)-bencensulfonamida.** El compuesto **719** se preparó al utilizar la metodología del Ejemplo 84, pasos A y B, al sustituir NBS por NCS. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0,01-0,06 (m, 6H), 0,38-0,46 (m, 2H), 0,69 (s, 1H), 1,00-1,10 (m, 2H), 1,21-1,31 (m, 2H), 1,42-1,52 (m, 2H), 2,51-2,63 (m, 1H), 3,68-3,80 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,29-7,37 (m, 2H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,68-7,86 (m, 4H); MS: *m/z* 555,02 (MH^+).

Compuesto 743

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-metansulfonilamino-2-metoxi-bencensulfonamida.** El compuesto **743** se preparó al utilizar la metodología del Ejemplo 1, pasos C y D, Ejemplo 82, paso A y Ejemplo 84, paso A. MS: *m/z* 589,03 (MH^+).

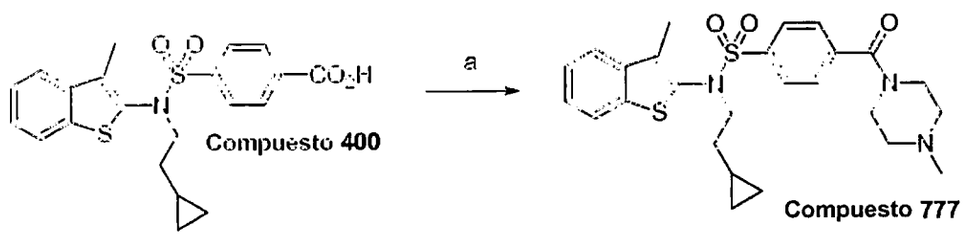
Compuesto 744

N-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-metansulfonilamino-2-metoxi-bencensulfonamida. El compuesto 744 se preparó a partir del compuesto 743 al utilizar la metodología del Ejemplo 84, paso B. MS: *m/z* 622,90 (MH^+).

Compuesto 766

5-cloro-N-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-metansulfonilamino-2-metoxi-bencensulfonamida. El compuesto 766 se aisló como un residuo durante la síntesis del compuesto 744. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 3,10 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 5,07 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,41 (dd, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,53 (dd, 2H), 7,60-7,73 (m, 2H), 7,84 (s, 1H); MS: m/z 657,0 (MH^+).

Ejemplo 85



Compuesto 400 **Compuesto 777**

a) HATU, DIEA, DMF, 1-metil-piperazina.

Compuesto 777

***N*-(2-ciclopropil-etil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bencensulfonamida.** A una solución del compuesto **400** (0,100 g, 0,241 mmol) en DMF (1,5 ml) se agregó DIEA (0,0838 ml, 0,481 mmol), 1-metil-piperazina (0,027 ml, 0,241 mmol) y HATU (0,110 g, 0,289 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se agregó acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por HPLC de fase reversa (C_{18}) para dar 0,108 g del compuesto **777** como un sólido blanco. MS: *m/z* 498,18 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 85 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

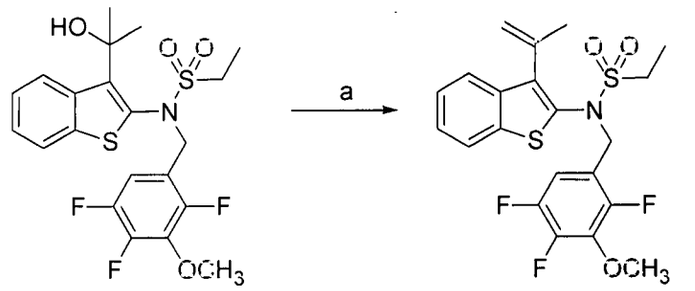
Compuesto 782

(*S*)-4-[(2-ciclopropil-etil)-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-sulfamoil]-*N*-pirrolidin-3-il-benzamida. MS: *m/z* 484,16 (MH^+).

Compuesto 783

(*R*)-4-[(2-ciclopropil-etil)-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-sulfamoil]-*N*-pirrolidin-3-il-benzamida. MS: *m/z* 484,16 (MH^+).

Ejemplo 86



Compuesto 802 **Compuesto 803**

a) TFA al 0,1 % en CH_3CN/H_2O.

Compuesto 803

***N*-(3-isopropenil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2,4,5-trifluoro-3-metoxi-bencil)-etansulfonamida.** El compuesto 802 se purificó por HPLC de fase reversa (C_{18}) al eludir con TFA al 0,1 % en CH_3CN/ H_2O. Las fracciones puras fueron liofilizadas proporcionando una conversión completa del compuesto 802 al compuesto 803 como un sólido blanco. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,48 (t, 3H), 2,04 (s, 3H), 3,30 (q, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,84 (s, 2H), 4,94 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 6,94 (ddd, 1H), 7,31-7,42 (m, 2H), 7,61-7,74 (m, 2H); MS: *m/z* 456,01 (MH^+).

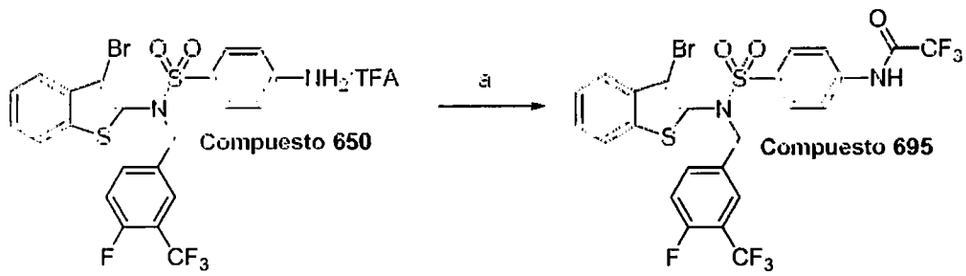
A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 36 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 768

***N*-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-bencil)-*N*-(3-isopropenil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-etansulfonamida.** ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,48 (t, 3H), 2,02 (s, 3H), 3,29 (q, 2H),

3,73 (s, 3H), 4,86 (s, 2H), 4,93 (s, 1H), 5,38 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,31-7,40 (m, 2H), 7,61-7,73 (m, 2H); MS: *m/z* 454,12 (MH^+).

Ejemplo 87



a) CH_3SO_2Cl, piridin.

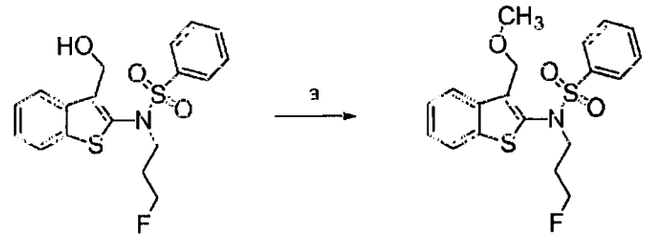
Compuesto 695

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4-trifluoroacetamido-bencensulfonamida.** A una solución del compuesto **650** (0,074 g, 0,136 mmol) en piridina (1 ml), bajo atmósfera de argón, se agregó cloruro de metansulfonilo (0,053 ml, 0,680 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo crudo se purificó por HPLC de fase reversa (C_{18}) para dar 0,029 g del compuesto **695** como un sólido blanco. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 4,85 (s, 2H), 7,04-7,14 (m, 1H), 7,38-7,57 (m, 4H), 7,63-7,74 (m, 2H), 7,76-7,82 (m, 2H), 7,85-7,93 (m, 2H), 8,12 (s, 1H); MS: *m/z* 654,9 (MH^+).

Compuesto 694

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(2-ciclopropil-etil)-4-trifluoroacetamido-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 503,05 (MH^+).

Ejemplo 88



Compuesto 820 **Compuesto 832**

a) NaH, THF, MeI.

Compuesto 832

***N*-(3-fluoro-propil)-*N*-(3-metoximetil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-bencensulfonamida**. A una solución del compuesto **820** (38 mg, 0,10 mmol) en THF (3 ml), se agregó hidruro de sodio (16 mg, 0,40 mmol) seguido por yodometano (28 mg, 0,20) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se amortiguó con agua, se extrajo con EtOAc, las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con acetato de etilo al 15 % en hexanos, para dar 36 mg de compuesto **832**. MS: m/z 416,2 (MNa^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 88 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

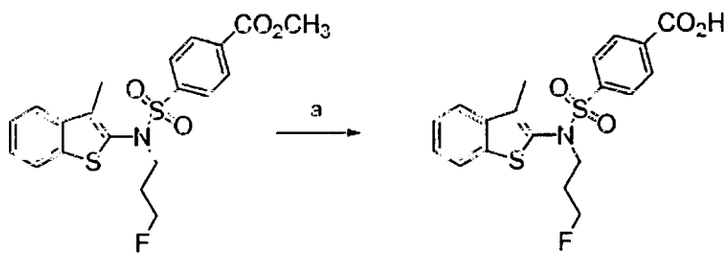
Compuesto 822

***N*-(3-fluoro-propil)-*N*-[3-(1-metoxi-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il]-bencensulfonamida.** MS: *m/z* 430,0 (MNa^+).

Compuesto 839

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-[3-(1-metoxi-etil)-benzo[*b*]tiofen-2-il]-etansulfonamida.** ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,51 (t, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,38-2,55 (br, 2H), 3,22-3,31 (br, 3H), 4,41-4,61 (br, 2H), 5,10-5,15 (br, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,55-7,59 (m, 2H), 7,74-7,76 (m, 1H), 8,14-8,16 (m, 1H); MS: *m/z* 498,1 (MNa^+).

Ejemplo 89



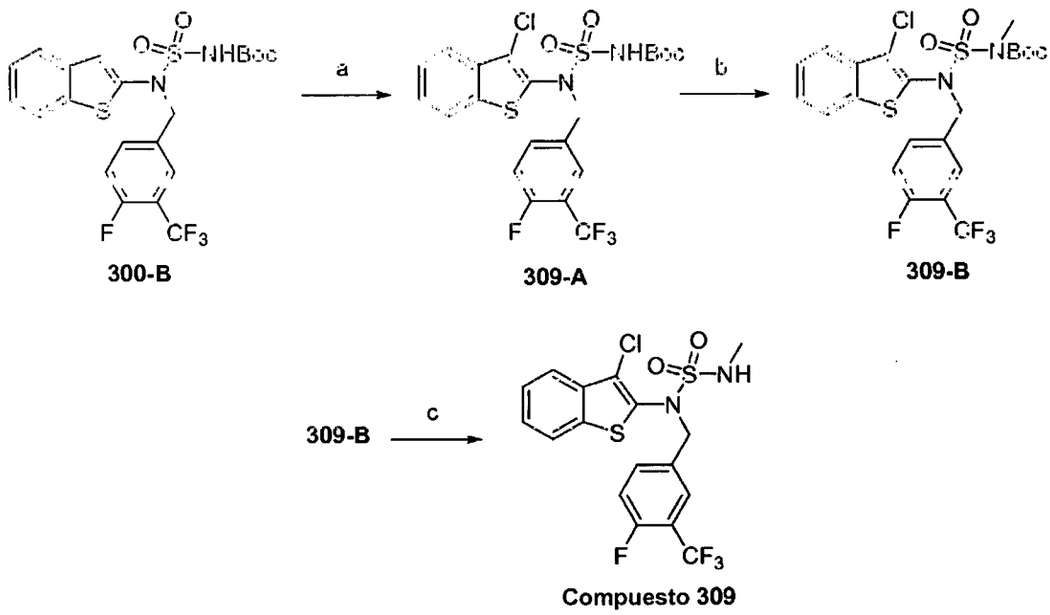
Compuesto 823 **Compuesto 824**

a) $LiOH{\cdot}H_2O$, THF, MeOH, H_2O.

Compuesto 824

***N*-(3-fluoropropil)-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carboxi-bencensulfonamida**. A una solución del compuesto **823** (100 mg, 0,237 mmol) en THF (9 ml), se agregó monohidrato de hidróxido de litio (60 mg, 1,43 mmol) en agua (3 ml), seguido por metanol (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, se trituró con 2N HCl, se filtró y los sólidos se lavaron tres veces con agua y el sólido se secó bajo vacío para dar 42 mg de compuesto **824**. MS: *m/z* 408,0 (MH^+).

Ejemplo 90



a) DCE, NCS; b) DMF, NaH, MeI; c) 4N HCl.

***N*-(4-fluoro-3-trifluorobencil)-*N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-[*N'*-*terc*-butiloxicarbonil]-sulfonamida (309-A).** A una solución del compuesto **300-B** (595 mg; 1,17 mmol) en DCE (6 ml), a temperatura ambiente, se agregó NCS (173 mg; 1,29 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de heptano/EtOAc para dar 528 mg del compuesto **309-A** como un sólido amarillo. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,51 (s, 9H), 5,07 (s, 2H), 7,42-7,47 (q, 1H), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,64-7,68 (m, 1H), 7,75-7,79 (m, 2H), 8,01-8,03 (m, 1H), 11,83 (s, 1H).

***N*-(4-fluoro-3-trifluorobencil)-*N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N'*-metil-*N*-(*terc*-butiloxicarbonil)-sulfonamida (309-B).** A una solución del compuesto **309-A** (334 mg; 0,619 mmol) en DMF (3 ml), a temperatura ambiente, se agregó NaH al 60 % (31 mg; 0,805 mmol) y la suspensión se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó por goteo yoduro de metilo (46 µL; 0,743 mmol) en DMF (0,1 ml) y la reacción se dejó agitar durante 72 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de heptano/EtOAc para dar 303 mg del compuesto **309-B** como un aceite amarillo. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1,54 (s, 9H), 3,02 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,44-7,49 (q, 1H), 7,52-7,55 (m, 2H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,76-7,79 (m, 2H), 8,02-8,04 (m, 1H); MS: *m/z* 453,0 ((M-Boc)+H$^+$).

Compuesto 309

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N'*-*metil-sulfamida*.** Al compuesto **309-B** (303 mg, 0,548 mmol) se agregó una solución de 1N HCl en dioxano (6 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 13 h. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida, el residuo se secó bajo vacío y se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2) al eludir con un gradiente de heptano-EtOAc para dar 211 mg del compuesto **309** como un aceite. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2,72 (s, 3H), 4,81 (s, 2H), 7,44-7,56 (m, 3H), 7,64-7,78 (m, 3H), 7,98-8,04 (m, 2H); MS: *m/z* 453,0 (MH^+).

A través de seguir el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 90 y al sustituir los reactivos apropiados, materiales iniciales y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Compuesto 532

***N*-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-*N'*-metil-sulfamida**. MS: *m/z* 299,1 (MH^+).

Compuesto 533

***N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-*N'*-metil-sulfamida.** MS: *m/z* 433,0 (MH^+).

Compuesto 553

***N*-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-*N'*-metil-sulfamida.** MS: *m/z* 333,0 (MH^+).

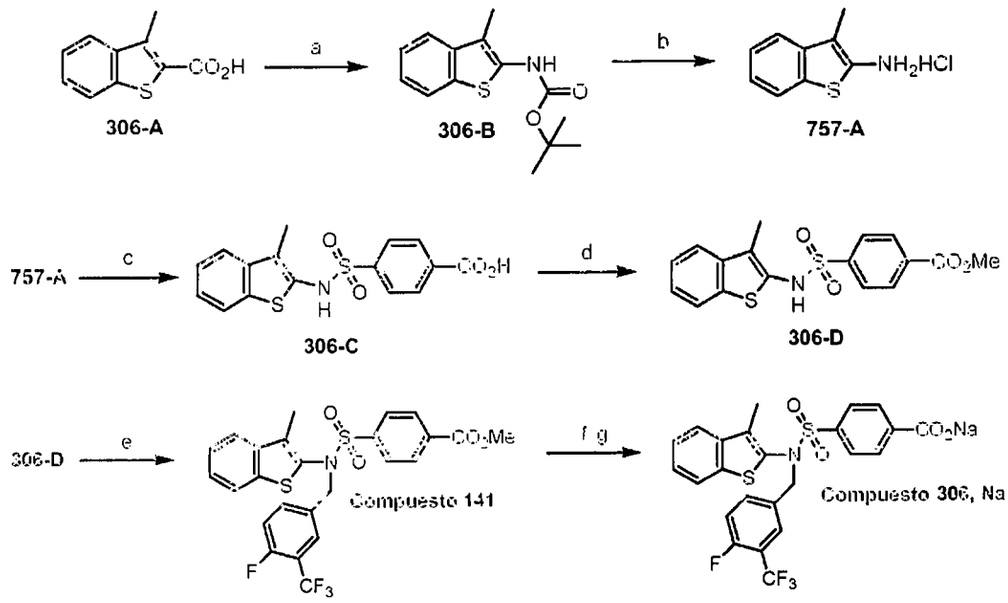
Compuesto 554

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(butil)-*N'*-metil-sulfamida.** El compuesto **554** se sintetizó a partir del Ejemplo 90, paso C, al sustituir NBS por NCS. MS: *m/z* 378,9 (MH^+).

Compuesto 705

***N*-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-*N'*-metil-sulfamida.** El compuesto **705** se sintetizó a partir del Ejemplo 90, paso C, al sustituir NBS por NCS. ^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 2,83 (s, 3H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,41-7,79 (m, 6H); MS: *m/z* 499,0 (MH^+).

Ejemplo 91



a) DPPA, t-BuOH; b) 4N HCl, dioxano; c) THF, piridina, ácido 4-clorosulfonilbenzoico; d) MeOH, H_2SO_4; e) DMF, K_2CO_3, bromuro de 4-fluoro-3-trifluorometil bencilo; f) 1. MeOH, NaOH; 2. HCl; g) IPA, NaOMe, MeOH.

***terc*-butil-3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-ilcarbamato (306-B).** Un matraz de 4 bocas con capacidad para 5 l equipado con un agitador mecánico de pie, adaptador para entrada/salida de N_2, condensador de reflujo, mantilla de calentamiento y termopar se cargó con t-butil alcohol (2,11 l), compuesto **306-A** (225,0 g, 1,17 mol) y diisopropiletilamina (225 ml, 1,29 mol). Se premezcló difenilfosforilazida (304 ml, 1,4 mol) con tolueno (300 ml) y luego se agregó por goteo durante 10 min. La mezcla de reacción se reflujó con agitación durante 21 h, se enfrió a 22 °C y luego se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (1 l), se lavó con 1N NaOH (500 ml), salmuera (500 ml), la capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar un aceite naranja oscuro (557 g). El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna rápida (SiO_2) eluyendo con heptano-EtOAc para dar 265 g del compuesto **306-B** como un sólido amarillo pálido. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7,71 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,30-7,20 (m, 1H), 6,75 (br s, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Clorhidrato de 3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-amina (757-A). Un matraz de 3 bocas con capacidad para 5 l equipado con un agitador mecánico de pie, adaptador para entrada/salida de N_2 y termopar se cargó con 4M HCl en dioxano (3,1 l), el compuesto **306-B** (265 g, 1,0 mol) y se agitó durante 18 h a 22 °C. El precipitado blanco se recogió por filtración, se lavó con dietil éter (3 x 500 ml) y se secó bajo vacío a 40 °C durante 48 h para dar 174 g del compuesto **757-A**

como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 8,7 (br s, 3H), 7,71 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 2,184 (s, 3H).

***N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carboxi-bencensulfonamida (306-C).** Un matraz de 4 bocas con capacidad para 12 l equipado con un agitador mecánico de pie, adaptador para entrada/salida de N_2 y termopar se cargó con THF (3,26 l) y compuesto **757-A** (326 g, 1,6 mol) seguido por piridina (265 ml, 3,3 mol). La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C utilizando un baño de hielo, a lo que se agregó una solución de ácido 4-(clorosulfonil)benzoico (396 g, 1,8 mol) disuelto en THF (2,44 l), por goteo. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 72 h, se diluyó con EtOAc (4 l), se lavó con 1N HCl (1 l), salmuera (1 l), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante trituración con EtOAc/heptano (1:1/1 L). Se filtró la suspensión, se lavó con heptano (2 x 250 ml) y se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 18 h para dar 470 g del compuesto **306-C** como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 13,51 (br s, 1H), 10,65 (br s, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 2,03 (s, 3H).

***N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carbometoxi-bencensulfonamida (306-D).** Un matraz de 4 bocas con capacidad para 12 l equipado con un agitador mecánico de pie, adaptador para entrada/salida de N_2 y termopar se cargó con MeOH (7,5 l) y compuesto **306-C** (470 g, 1,35 mol). Se agregó ácido sulfúrico (24 ml, 0,45 mol) a la mezcla de reacción y la reacción se reflujó durante 18 h. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (4 l), se lavó con 1N NaOH (2 l) y H_2O (6 l). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 4 l), los extractos orgánicos combinados se lavaron con

salmuera (1 l), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida para dar **306-D** (material crudo) como un aceite rojo, espeso. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 7,89 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,91-6,85 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

Un matraz de 3 bocas con capacidad para 5 l equipado con un agitador mecánico de pie, adaptador para entrada/salida de N_2 y termopar se cargó con el residuo crudo en H_2O (4 l). La solución se acidificó con 1N HCl (200 ml) hasta que el pH es igual a 1 y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 30 min a temperatura ambiente. El sólido se filtró, se lavó con H_2O (2 x 250 ml) y se secó en un horno de vacío a 50 °C durante 72 h para dar 302 g del compuesto **306-D** como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 10,67 (br s, 1H), 8,13 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,90-7,77 (m, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

Compuesto 141

***N*-[4-fluoro-3-(trifluorometil)-bencil]-*N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carbometoxi-bencensulfonamida.** Un matraz de 4 bocas con capacidad para 12 l equipado con un agitador mecánico de pie, adaptador para entrada/salida de N_2 y termopar se cargó con DMF (4,9 l), compuesto **306-D** (245 g, 0,68 mol) y K2CO3 (112 g, 0,81 mol). Se agregó bromuro de 4-fluoro-3-(trifluorometil) bencilo (210 ml, 0,81 mol) por goteo durante 15 min y la reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en H_2O fría (10 l), se agitó durante 30 min, a lo cual se agregó EtOAc (4 l). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 1 L). Las capas combinadas de EtOAc se lavaron con salmuera (1 l), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y evaporaron bajo presión

reducida. El producto crudo se purificó utilizando cromatografía de columna rápida (SiO_2) eluyendo con heptano-EtOAc para dar 269 g del compuesto **141** como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 8,21 (d, 2H), 8,03 (d, 2H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,71-7,63 (m, 3H), 7,45-7,37 (m, 3H), 4,89 (br s, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).

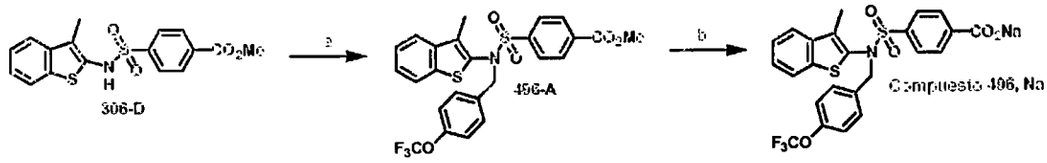
***N*-[4-fluoro-3-(trifluorometil)-bencil]-*N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carboxi-bencensulfonamida (no se exhibe)**. Un matraz de 4 bocas con capacidad para 3 l equipado con un agitador mecánico de pie, adaptador para entrada/salida de N_2, condensador y termopar se cargó con MeOH (1,9 l) y compuesto **141** (190 g, 0,35 mol) seguido por 3M NaOH (412 ml, 1,2 mol) y la mezcla de reacción se reflujó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (2 l) y 1N HCl (2 l), se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 l). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (1,5 l), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El sólido amarillo se colocó en un horno de vacío durante 18 h a 50 °C para dar 158 g del compuesto del título (no se exhibe) como un sólido amarillo. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 13,63 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,71-7,63 (m, 3H), 7,49-7,37 (M, 3H), 4,89 (br s, 1H), 1,95 (s, 3H).

Compuesto 306, Sal de sodio

***N*-[4-fluoro-3-(trifluorometil)-bencil]-*N*-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-4-carboxi-bencensulfonamida** de sodio. Un matraz de 4 bocas con capacidad para 5 l equipado con un agitador mecánico de pie, adaptador para entrada/salida de N_2 y termopar se cargó con MeOH (3,1 l) y el ácido benzoico (310 g, 0,59 mol), se agregó 0,5M NaOMe en MeOH (1,25 l, 0,62 mol), la reacción se agitó durante

1 h a temperatura ambiente y se evaporó bajo presión reducida para dar la sal de sodio cruda como un sólido amarillo. Un matraz de 4 bocas con capacidad para 5 l equipado con un agitador mecánico de pie, adaptador para entrada/salida de N_2, condensador y termopar se cargó con la sal de sodio cruda e IPA (3,5 l), se reflujó durante 1 h y se enfrió a temperatura ambiente hasta el día siguiente. El sólido resultante se filtró, se lavó con IPA frío (250 ml) y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante 18 h, seguido por 100 °C durante 72 h para dar 250 g del compuesto **306** como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 8,04 (d, 2H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,69-7,63 (m, 3H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 4,83 (br s, 1H), 1,94 (s, 3H). Anal. Calcd for $C_{24}H_{16}F_4NNaO_4S_2$: C, 52,34; H, 2,96; N, 2,57; F, 13,93; S, 11,76; Na, 4,21. Hallado: C, 51,62; H, 2,70; N, 2,38; F, 13,73; S, 11,50; Na, 4,44; KF, 0,61.

Ejemplo 92



a) DMF, K2CO3, bromuro de 4-trifluorometoxi bencilo; b) 1. MeOH, NaOH; 2) IPA.

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)-4-carbometoxi-bencensulfonamida (496-A).** Un matraz de 4 bocas con capacidad para 12 l

equipado con un agitador mecánico de pie, adaptador para entrada/salida de N_2 y termopar se cargó con DMF (6,7 l), compuesto **306-D** (334 g, 0,92 mol) y K2CO3 (153 g, 1,11 mol). Se agregó 1-(bromometil)-4-(trifluorometoxi)benceno (178 ml, 1,11 mol) por goteo durante 15 min y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en H_2O fría (13 l) y se agitó durante 18 h. El sólido resultante se filtró, se lavó con heptano (3 x 1 l), se secó bajo vacío durante 18 h a 50 °C, se trituró con IPA (500 ml), se filtró y secó bajo vacío a 50 °C durante 18 h para dar 318 g del compuesto **496-A** como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 8,20 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 4H), 7,30 (d, 2H), 4,81 (br s, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,90 (s, 3H). Anal. calculado para $C_{25}H_{20}F_3NO_5S_2$: C, 56,07; H, 3,76; N, 2,62; F, 10,64; S, 11,97. Hallado: C, 55,85; H, 3,69; N, 2,72; F, 10,57; S, 11,65.

Compuesto 496, sal de sodio

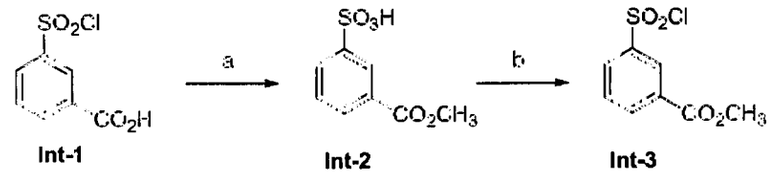
***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)-4-carboxi-bencensulfonamida de sodio.** Un matraz de 4 bocas con capacidad para 3 l equipado con un agitador mecánico de pie, adaptador para entrada/salida de N_2 y termopar se cargó con MeOH (1,0 l) y compuesto **496-A** (100 g, 0,19 mol), se le agregó 3M NaOH (68 ml, 0,21 mol) y la reacción se agitó durante 1 h a 65 °C. La mezcla de reacción se enfrió y evaporó bajo presión reducida para dar la sal de sodio como un sólido crudo amarillo. A la sal de sodio cruda se agregó IPA (250 ml) y la suspensión se calentó (a través de una pistola de calor) hasta que la mezcla se volvió homogénea. La solución se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente, se cultivó con un lote previo de compuesto de sodio **496**, el sólido resultante se

filtró, se lavó con IPA frío (150 ml) y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante 16 h para dar 75 g de la sal de sodio del compuesto **496** como un sólido blanco. ^{1}H-*NMR* (*DMSO-d*$_6$): δ 8,03 (d, 2H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 4H), 7,30-7,27 (d, 2H), 4,76 (br s, 2H), 1,91 (s, 3H). Análisis calculado para $C_{24}H_{19}F_3NNaO_6S_2$: C, 51,34; H, 3,41; N, 2,49; F, 10,15; S, 11,42; Na, 4,09; KF, 3,21. Hallado: C, 50,98; H, 3,10; N, 2,50; F, 9,25; S, 11,36; Na, 4,32; KF, 3,15.

Preparación de intermediarios

Ejemplo 93: Preparación de cloruros de sulfonilo

Ejemplo 93A:



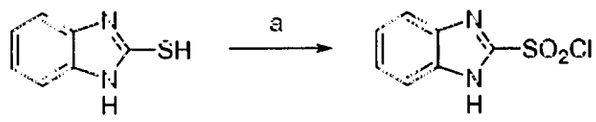
Int-1 Int-2 Int-3

a) 1. DCM, $(COCl)_2$, cat. DMF; 2) MeOH; b) C_6H_5N, $SOCl_2$.

Éster metílico de ácido 3-sulfo-benzoico (Int-2). A una suspensión del compuesto **Int-1** (5,09 g; 23,0 mmol) en DCM (50 ml), a temperatura ambiente, se agregó cloruro de oxalilo (2,41 ml; 27,6 mmol) en una porción, seguido por una gota de DMF y la reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Se agregó MeOH a la mezcla de reacción y la reacción se dejó agitar durante 72 h. El solvente de reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo se secó bajo vacío para dar 4,97 gramos del compuesto **Int-2** como un aceite.

Éster metílico de ácido 3-clorosulfonil-benzoico (Int-3). Al compuesto **Int-2** (4,97 g; 23,0 mmol) se agregó piridina (20 ml) y la solución se agitó bajo N_2 durante 60 min. Se agregó por goteo cloruro de tionilo (4,2 ml; 57,5 mmol), a temperatura ambiente y la reacción se agitó a 55 °C durante 2 h. La reacción se enfrió, el solvente se concentró bajo presión reducida y el líquido se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con 1 N HCl (3x), H_2O, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 4,89 g del compuesto **Int-3** como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 3,87 (s, 3H), 7,44-7,58 (m, 1H), 7,81-7,98 (m, 2H), 8,17-8,27 (m, 1H), 14,50 (s, 1H).

Ejemplo 93B:

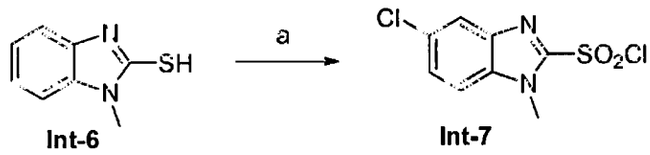


Int-4 **Int-5**

a) H_2O, AcOH, Cl_2.

Cloruro de 1*H*-bencimidazol-2-sulfonil (Int-5). Se enfrió una suspensión de 1-*H*-bencimidazol-2-tiol, compuesto **Int-4** (1,58 g; 10,5 mmol) en 20 % v/v ácido acético agua al 20 % v/v (30/90 ml) hasta alcanzar 0 °C. Se burbujeó gas de cloro en la mezcla hasta lograr su saturación, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C, se filtró, se lavó con agua helada y se secó al aire para dar 2,2 g del compuesto **Int-5** como un sólido blancuzco.

Ejemplo 93C:

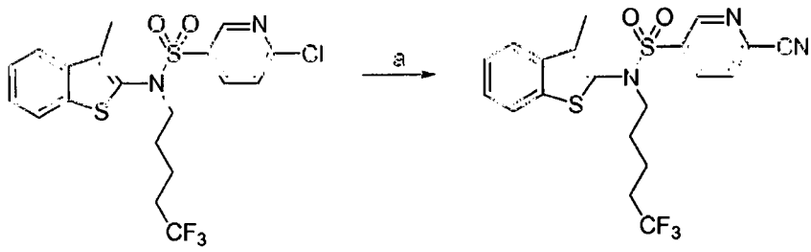


Int-6 **Int-7**

a) CCl_4, H_2O, Cl_2.

Cloruro de 5-cloro-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-sulfonil (Int-7). Se enfrió una suspensión de 1-metil-1*H*-bencimidazol-2-tiol, compuesto **Int-6** (0,538 g; 3,27 mmol) en CCl_4/agua al 20 % v/v (30/90 ml) hasta alcanzar 0 °C. Se burbujeó gas de cloro en la mezcla hasta lograr su saturación, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C, se filtró, se lavó con agua helada y se secó al aire para dar 0,5 g del compuesto **Int-7** como un sólido blanco.

Ejemplo 94: Intermediarios generales de 4-cianopiridilo



Int-8 **Int-9**

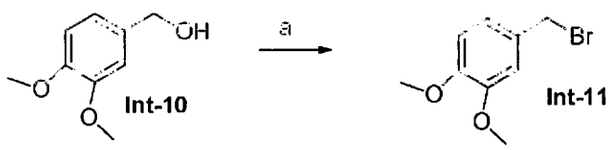
a) DMF, KCN, 18-C-6.

El compuesto **Int-8** se preparó con el método utilizado para sintetizar Cpd **757** del Ejemplo 30, paso A y Ejemplo 3, paso A.

***N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(5,5,5-trifluoro-pentil)-4-ciano-piridin-3-ilsulfonamida (Int-9).** Una solución de compuesto **Int-8** (0,250 g, 0,54 mmol), dimetilformamida (2 ml), cianuro de potasio (0,07 g, 1,08 mmol) y 18-corona-6 éter (0,006 g, 0,022 mmol) se reflujó durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió sobre hielo-agua y se extrajo con EtOAc. El solvente se evaporó *al vacío* y el residuo crudo se concentró para dar 0,25 g del compuesto **Int-9** como una goma oscura. MS: *m/z* 454,0 (MH^+).

Ejemplo 95: Síntesis General de los Intermediarios de Bromuro de Bencilo

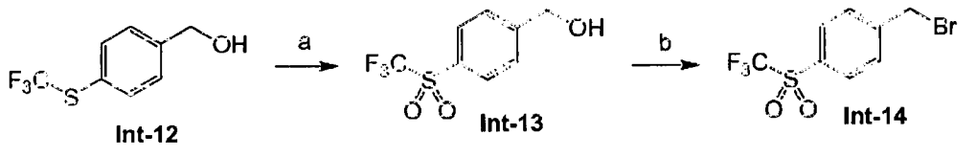
Ejemplo 95A:



a) DCM, PBr_3.

4-bromometil-1,2-dimetoxi-benceno (Int-11). A una solución agitada del **Int-10** (1,0 g, 5,95 mmol) en diclorometano (10 ml), enfriada a 0 °C, se agregó por goteo tribromuro de fósforo (1,93 g, 7,13 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso, la fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó *al vacío* para dar 1,0 g del compuesto **Int-11**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,41 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,85-6,94 (m, 2H).

Ejemplo 95B:



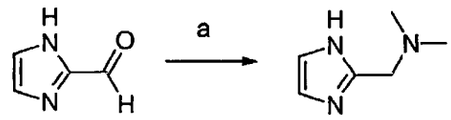
a) TFA, H_2O_2; b) PBr_3, éter.

(4-trifluorometansulfonil-fenil)-metanol (Int-13). A una solución del compuesto **Int-12** (2,08 g, 10,0 mmol) en ácido trifluoroacético (25 ml) se agregó una solución de H_2O_2 al 30 % (5 ml). Luego de agitación a temperatura ambiente durante 5 días, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua (125 ml). Se agregó una cucharada de Pd/C al 10 % para consumir el exceso de H_2O_2 presente y se dejó agitar durante toda la noche. La mezcla se extrajo con dietil éter (3x50 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución $NaHCO_3$ saturada (4x50 ml) y luego se trataron con $NaHCO_3$ sólido hasta su neutralización. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución de Na_2SO_3 al 10 % (50 ml), salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó *al vacío* para dar 2,19 g del compuesto **Int-13** como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 4,70 (s, 2H), 5,62 (br s, 1H), 7,80 (d, 2H), 8,10 (d, 2H).

1-bromometil-4-trifluorometansulfonil-benceno (Int-14). A una solución del compuesto **Int-13** (2,18 g, 9,05 mmol) en dietil éter (25 ml) se agregó PBr_3 (1,3 ml, 13,7 mmol). La reacción se agitó bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 días, se diluyó con dietil éter (100 ml) y se lavó con H_2O (2x50 ml), solución saturada de $NaHCO_3$ (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró

y se evaporó *al vacío* para dar 2,65 g del compuesto **Int-14** como un sólido blancuzco. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 4,53 (s, 2H), 7,69 (d, 2H), 8,03 (d, 2H).

Ejemplo 96: Preparación del Intermediario de 1-(1H-imidazol-2-il)-N,N-dimetilmetanamina

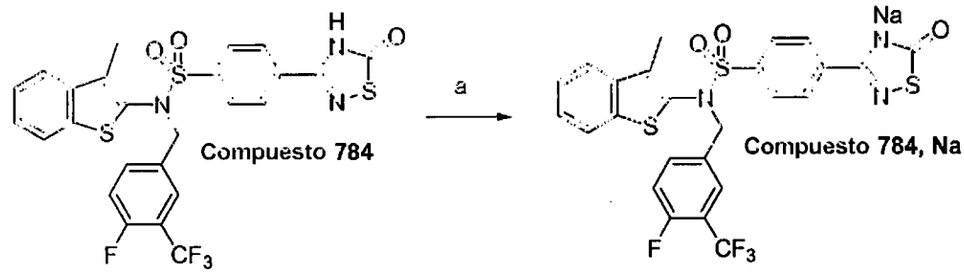


Int-15 **Int-16**

a) MeOH, H_2O, $HN(CH_3)_2$, $NaBH_4$.

1-(1*H*-imidazol-2-il)-*N*,*N*-dimetilmetanamina (Int-16). Una solución del compuesto **Int-15** (5,0 g, 52,03 mmol), MeOH (10 ml), H_2O (15 ml) y dimetilamina (25 ml, 50 mmol) se agitó a 22 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se agitó durante 20 min, agregándosele luego $NaBH_4$ (5,0 g, 139,9 mmol) en una porción y la reacción se calentó a 56 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se apagó con salmuera (100 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se evaporó *al vacío* para dar 4,0 g del compuesto **Int-16** como un sólido amarillo ceroso. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,20 (s, 6H), 3,50 (s, 2H), 6,90 (s, 2H), 10,10 (br s, 1H); MS: *m/z* 125,2 (MH^+).

Ejemplo 97: Preparación de la sal de sodio en general



a) MeOH, 0,117 M NaOMe.

Compuesto 784, sal de sodio

Sodio, *N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-bencensulfonamida. A una solución del compuesto **784** (335,7 mg; 0,579 mmol) suspendida en MeOH (10 ml) se agregó una solución de 0,117 M NaOMe (5,2 ml) y la solución se agitó durante 30 min. El solvente se evaporó bajo presión reducida y se secó bajo vacío a 50 °C para dar 353,8 mg de la sal de sodio del compuesto **784** como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3,34 (s, 3H), 4,88 (br s, 2H), 7,35-7,43 (m, 2H), 7,45-7,47 (t, 1H), 7,54-7,68 (m, 4H), 7,83-7,85 (m, 3H), 8,20-8,22 (d, 2H); MS: *m/z* 580,0 (MH^+).

Utilizando los métodos descritos en los esquemas y ejemplos específicos y adaptaciones de los mismos, se prepararon los compuestos de Fórmula (I) que se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto núm.	G	Y	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	A	B
1	S	H	fenilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
2	S	metilo	1-metil-1*H*-imidazol-4-ilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

3	S	H	fenilo	3-fluorofenilo metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
4	S	Cl	fenilo	4-fluorofenilo metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
5	S	Cl	fenilo	quinolin-8-il metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
6	S	Cl	fenilo	4-trifluoro metoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
7	S	Cl	fenilo	4-fluoro-3-trifluoro metilo fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
8	S	Cl	fenilo	4-trifluoro metilo fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
9	S	H	piridin-2-il	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
10	S	metilo	1-metil-1*H*-imidazol-4-il	quinolin-8-il metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
11	S	metilo	1-metil-1*H*-imidazol-4-il	4-trifluoro metoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
12	S	metilo	piridin-3-il	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
13	S	metilo	piridin-3-il	4-trifluoro metoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
14	S	metilo	piridin-3-il	quinolin-8-il metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
15	S	metilo	tien-3-il	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
16	S	metilo	tien-3-il	4-trifluoro metoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
17	S	metilo	tien-3-il	quinolin-8-il metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
18	S	metilo	benzo[*b*]tio fen-2-il	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
19	S	metilo	benzo[*b*]tio fen-2-il	quinolin-8-il metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
20	S	metilo	quinolin-3-il	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
21	S	metilo	quinolin-3-il	4-trifluoro metoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
22	S	metilo	quinolin-3-il	quinolin-8-il metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

23	S	Cl	fenilo	3-fluorofenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
24	S	Cl	fenilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
25	S	metilo	3-metoxifenil	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
26	S	metilo	4-metoxifenil	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
27	S	metilo	isoquinolin-5-il	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
28	S	metilo	isoquinolin-5-il	4-trifluoro metoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
29	S	metilo	isoquinolin-5-il	quinolin-6-il metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
30	S	metilo	quinolin-6-il	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
31	S	metilo	quinolin-6-il	4-trifluoro metoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
32	S	metilo	quinolin-6-il	quinolin-8-il metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
33	S	H	piridin-3-il	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
34	S	H	metilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
35	S	H	etilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
36	S	H	*n*-propilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
37	S	H	*n*-butilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
38	S	metilo	tien-2-il	4-trifluoro metil-3-fluoro fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
39	S	metilo	piridin-3-il	4-fluoro-3-trifluoro metilo fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
40	S	metilo	etilo	4-fluoro-3-trifluoro metilo fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
41	S	metilo	etilo	3,4-difluoro fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
42	S	metilo	etilo	4-trifluoro metoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

43	S	H	etilo	4-fluoro-3-trifluoro metilfenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
44	S	metilo	Dimetil amino	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
45	S	H	metilo	4-fluoro-3-trifluoro metilo fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
46	S	H	fenilo	4-clorofenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
47	S	H	fenilo	2-metoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
48	S	H	fenilo	3-metoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
49	S	H	fenilo	4-metoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
50	S	H	fenilo	2-fluoro fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
51	S	H	fenilo	3-nitro fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
52	S	H	fenilo	piridin-2-il metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
53	S	H	fenilo	piridin-3-il metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
54	S	H	fenilo	piridin-4-ilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
55	S	H	fenilo	2-nitrofenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
56	S	H	fenilo	2-trifluoro metoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
57	S	H	fenilo	3-trifluoro metoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
58	S	H	fenilo	4-trifluoro metoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
59	S	H	fenilo	fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
60	S	H	fenilo	4-fluoro-3-metoxifenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
61	S	H	fenilo	4-fluoro-3-trifluoro metilo fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
62	S	H	fenilo	2-metil fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

63	S	H	fenilo	3-metil fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
64	S	metilo	4-metoxi-3-fluorofenil	4-fluoro-3-trifluoro metilo fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
65	S	metilo	benzotiazol-6-il	4-fluoro-3-trifluoro metilo fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
66	S	metilo	2-oxo-2,3-dihidro-benzo oxazol-6-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
67	S	metilo	3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4] oxazin-6-il	4-fluoro-3-trifluoro metilfenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
68	S	metilo	4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4] oxazin-7-il	4-fluoro-3-trifluoro metilfenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
69	S	metilo	4-[1,2,3] tiadiazol-4-il-fenil	4-fluoro-3-trifluoro metilfenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
70	S	metilo	3-fenoxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
71	S	metilo	2-(metoxi carbonil)etil	4-fluoro-3-trifluoro metilfenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
72	S	metilo	2,4-dihidroxi-6-metil-pirimidin-5-il	4-fluoro-3-trifluoro metilfenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
73	S	metilo	2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il	4-fluoro-3-trifluoro metilfenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
74	S	metilo	1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il	4-fluoro-3-trifluoro metilfenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
75	S	metilo	2,4-dimetil-tiazol-5-il	4-fluoro-3-trifluoro metilfenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
76	S	metilo	2-cloro piridin-5-il	4-fluoro-3-trifluoro metilfenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
77	S	metilo	2-cloropiridin-3-il	4-fluoro-3-trifluoro metilfenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
78	S	H	tien-2-il	4-fluoro-3-trifluoro metilfenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
79	S	metilo	1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il	4-fluoro-3-trifluoro metilfenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
80	S	Cl	fenilo	ciclohexilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
81	S	Cl	fenilo	2-(*ter*-butoxi)etil	H	H	H	H	CR^5	CR^6

82	S	Cl	fenilo	2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)etil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
83	S	Cl	fenilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
84	S	Cl	fenilo	alilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
85	S	Cl	fenilo	2-(fenil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
86	S	Cl	fenilo	2-(*ter*-butoxicarbonil amino)etil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
87	S	Cl	fenilo	2-(dimetilamino)etil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
88	S	Cl	fenilo	2-(metanosulfonil)etil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
89	S	Cl	fenilo	(N-*ter*-butoxicarbonil pirrolidin-2-il) metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
90	S	Cl	fenilo	(N-*ter*-butoxicarbonil piperidin-4-il) metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
91	S	Cl	fenilo	2-(2-oxo-imidazolidin-1-il) etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
92	S	Cl	fenilo	2-(morfolin-4-il)etil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
93	S	metilo	fenilo	2-(metoxicarbonil)-2(*R*)-metiletilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
94	S	metilo	fenilo	2-(metoxicarbonil)-2(*S*)-metiletilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
95	S	metilo	fenilo	2-(morfolin-4-il)etil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
96	S	metilo	fenilo	2-(piperidin-1-il) etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
97	S	metilo	fenilo	ciclopropilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
98	S	metilo	fenilo	2-(metilsulfanil)etil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
99	S	metilo	fenilo	2-metoxietilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
100	S	metilo	fenilo	2-(*ter*-butoxi)etil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
101	S	metilo	fenilo	Metoxicarbonil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
102	S	metilo	fenilo	2,2-difluoroetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

103	S	metilo	fenilo	(N-*ter*-butoxicarbonil pirrolidin-2-il) metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
104	S	metilo	fenilo	2-feniletil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
105	S	metilo	etilo	2-metoxietilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
106	S	metilo	etilo	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
107	S	metilo	etilo	pent-3-inil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
108	S	metilo	etilo	2-(metilsulfanil)etil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
109	S	metilo	etilo	2-oxo-pirrolidin-5(*S*)-ilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
110	S	metilo	etilo	2-(*ter*-butoxi)etil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
111	S	metilo	etilo	2,2-difluoroetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
112	S	metilo	etilo	ciclopropilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
113	S	metilo	etilo	2-(morfolin-4-il) etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
114	S	metilo	etilo	(N-*ter*-butoxicarbonil pirrolidin-2-il) metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
115	S	H	fenilo	2-feniletil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
116	S	H	fenilo	alilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
117	S	H	fenilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
118	S	H	fenilo	ciclohexilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
119	S	H	fenilo	ciclohexilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
120	S	H	fenilo	2-(metilsulfanil)etil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
121	S	acetilo	etilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
122	S	acetilo	etilo	ciclopropilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
123	S	acetilo	etilo	2-(*ter*-butoxi)etil	H	H	H	H	CR^5	CR^6

124	S	acetilo	etilo	2-(morfolin-4-il) etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
125	S	metilo	fenilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
126	S	metilo	fenilmetilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
127	S	metilo	3-fluorofenil	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
128	S	metilo	2-fluorofenil	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
129	S	metilo	tien-2-il	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
130	S	H	1-metil-1*H*-imidazol-4-il	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
131	S	H	3-fluorofenil	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
132	S	H	4-trifluorometil fenilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
133	S	H	Metansulfonil metilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
134	S	H	4-metoxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
135	S	H	4-metoxi carbonilfenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
136	S	H	3-metoxi carbonilfenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
137	S	metilo	3-metoxi carbonilfenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
138	S	metilo	4-metoxi carbonilfenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
139	S	H	2-metoxi carbonilfenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
140	S	Br	fenilo	4-fluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
141	S	Br	piridin-3-il	3,4-difluorofenilmetilo	H	OCH_3	H	H	CR^5	CR^6
142	S	H	fenilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	OCH_3	CR^5	CR^6
143	S	Cl	fenilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	OCH_3	CR^5	CR^6

144	S	Cl	fenilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	Cl	H	OCH_3	CR^5	CR^6
145a	S	Br	fenilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	NA	H	N	CR^6
145b	S	Cl	fenilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	NA	H	N	CR^6
146	S	H	fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	NA	H	N	CR^6
147	S	H	fenilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	NA	CR^5	N
148	S	Br	fenilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
149	S	Br	piridin-3-il	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
150	S	Br	1-metil-1*H*-imidazol-4-il	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
151	S	Br	metilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
152	S	Br	etilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
153	S	Br	*n*-propilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
154	S	Br	*n*-butilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
155	S	Br	3-fluorofenil	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
156	S	Br	4-trifluorometil fenilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
157	S	Br	metilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
158	S	Cl	fenilo	4-clorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
159	S	Br	fenilo	4-clorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
160	S	Br	fenilo	2-metoxifenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
161	S	Br	fenilo	5-bromo-2-metoxifenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
162	S	Br	fenilo	3-metoxifenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
163	S	Br	fenilo	2-bromo-5-metoxifenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

164	S	Br	fenilo	4-metoxifenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
165	S	Br	fenilo	4-metoxi-3-bromofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
166	S	Br	fenilo	2-fluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
167	S	Br	fenilo	3-nitrofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
168	S	Br	fenilo	piridin-2-ilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
169	S	Br	fenilo	piridin-3-ilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
170	S	Br	fenilo	piridin-4-ilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
171	S	Br	fenilo	2-nitrofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
172	S	Br	fenilo	2-trifluorometoxi fenilo metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
173	S	Br	fenilo	3-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
174	S	Br	fenilo	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
175	S	Br	fenilo	fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
176	S	Br	fenilo	4-fluoro-3-metoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
177	S	Br	fenilo	4-fluoro-3-trifluorometil fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
178	S	Br	fenilo	2-metilfenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
179	S	Br	fenilo	3-metilfenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
180	S	Cl	3-metoxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
181	S	Cl	4-metoxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
182	S	Br	4-metoxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
183	S	Br	etilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

184	S	Br	tien-2-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
185	S	Br	3-metoxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
186	S	Br	tien-3-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
187	S	Cl	tien-3-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
188	S	Br	piridin-3-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
189	S	Cl	piridin-3-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
190	S	Cl	etilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
191	S	Cl	tien-2-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
192	S	Br	4-metoxi carbonilfenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
193	S	Br	3-metoxi carbonilfenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
194	S	Cl	4-metoxi carbonilfenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
195	S	Cl	3-metoxi carbonilfenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
196	S	Cl	2-metoxi carbonilfenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
197	S	Br	2-metoxi carbonilfenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
198	S	ciano	etilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
199	S	pirimidin-5-il	etilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
200	S	2-fluoro fenilo	etilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

201	S	4-fluoro fenilo	etilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
202	S	tien-3-il	etilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
203	S	acetilo	etilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
204	S	acetilo	fenilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
205	S	acetilo	etilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
206	S	formilo	fenilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
207	S	formilo	fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
208	S	formilo	metilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
209	S	formilo	metilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
210	S	formilo	etilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
211	S	formilo	4-metoxi carbonilfenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
212	S	formilo	etilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
213	S	hidroximetilo	fenilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
214	S	hidroximetilo	fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
215	S	hidroximetilo	metilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
216	S	hidroximetilo	metilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
217	S	hidroximetilo	etilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
218	S	hidroximetilo	4-carboxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
219	S	hidroximetilo	etilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

220	S	1-hidroxietil	etilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
221	S	1-hidroxietil	etilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
222	S	1-hidroxietil	fenilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
223	S	1-hidroxietil	fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
224	S	1-hidroxi-etil	metilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
225	S	1-hidroxi-etil	metilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
226	S	1-hidroxi-1-metil-etil	etilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
227	S	1-hidroxi-1-metil-etil	etilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
228	S	acetilo	metilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
229	S	acetilo	metilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
230	S	Br	fenilo	5-(etoxicarbonil) pentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
231	S	Br	fenilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
232	S	Br	fenilo	ciclohexilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
233	S	Br	fenilo	2-feniletil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
234	S	Br	fenilo	2-(*ter*-butoxi)etil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
235	S	Br	fenilo	2(*R*)-3-dihidroxi-propil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
236	S	Br	fenilo	2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)etil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
237	S	Br	fenilo	2-(morfolin-4-il)etil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
238	S	Br	fenilo	2-(dimetilamino)etil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
239	S	Br	fenilo	2-(metansulfonil) etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

240	S	Br	fenilo	2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
241	S	Br	fenilo	*N*-metilpirrolidin-2(*S*)-ilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
242	S	Br	fenilo	2,2-difluoroetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
243	S	Br	fenilo	Metoxicarbonil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
244	S	Br	fenilo	2(*S*)-metoxicarbonil-2-metiletilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
245	S	Br	fenilo	2(*R*)-metoxicarbonil-2-metiletilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
246	S	Br	fenilo	3-fenilpropilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
247	S	Br	fenilo	etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
248	S	Br	fenilo	*n*-hexilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
249	S	Br	fenilo	adamant-1-ilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
250	S	Br	fenilo	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
251	S	Br	fenilo	pent-3-inil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
252	S	Br	fenilo	2-metoxietilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
253	S	Br	fenilo	3-(metilcarbonil) propil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
254	S	Br	fenilo	2-(dimetilfosfo) etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
255	S	Br	fenilo	ciclopropilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
256	S	Br	fenilo	2-(piperidin-1-il)etil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
257	S	Br	fenilo	2-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)etil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
258	S	Br	fenilo	2-oxo-pirrolidin-5(*R*)-ilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
259	S	Br	fenilo	2-oxo-pirrolidin-5(*S*)-ilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
260	S	Br	fenilo	2-(metilsulfanil)etil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
261	S	Br	etilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

262	S	Br	etilo	ciclopropilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
263	S	Br	etilo	2,2-difluoroetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
264	S	Br	etilo	2-(*ter*-butoxi)etil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
265	S	Br	dimetilamino	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
266	S	Br	dimetilamino	ciclopropilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
267	S	Br	dimetilamino	2-(*ter*-butoxi)etil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
268	S	Br	dimetilamino	2,2-difluoroetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
269	S	Br	dimetilamino	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
270	S	Cl	fenilo	2-aminoetil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
271	S	Br	4-carboxifenil	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
272	S	Br	4-carboxifenil	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
273	S	Br	4-carboxifenil	ciclopropilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
274	S	Br	4-carboxifenil	2-metoxietilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
275	S	Br	4-carboxifenil	2-(*ter*-butoxi)etil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
276	S	Br	4-carboxifenil	2,2-difluoroetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
277	S	Br	4-carboxifenil	2-(morfolin-4-il)etil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
278	S	Br	4-carboxifenil	adamant-1-ilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
279	S	Br	4-carboxifenil	ciclohexilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
280	S	1-hidroxietil	etilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
281	S	1-hidroxietil	etilo	ciclopropilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
282	S	1-hidroxietil	etilo	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
283	S	1-hidroxietil	etilo	2-(*ter*-butoxi)etil	H	H	H	H	CR^5	CR^6

284	S	1-hidroxietil	etilo	2-(morfolin-4-il)etil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
285	S	metilo	4-hidroxifenil	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
286	S	metilo	3-hidroxifenil	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
287	S	H	fenilo	3-hidroxifenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
288	S	Cl	3-hidroxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
289	S	Cl	4-hidroxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
290	S	Br	4-hidroxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
291	S	Br	3-hidroxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
292	S	Br	4-carboxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
293	S	Br	3-carboxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
294	S	Cl	4-carboxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
295	S	H	3-carboxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
296	S	H	4-carboxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
297	S	Cl	2-carboxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
298	S	Br	2-carboxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
299	S	formilo	4-carboxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
300	S	H	amino	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
301	S	Br	amino	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

302	S	Cl	amino	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
303	S	bromo	amino	ciclopropilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
304	S	bromo	amino	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
305	S	metilo	3-carboxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
306	S	metilo	4-carboxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfeni lmetil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
307	S	cloro	3-carboxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
308	S	H	4-metilcarbonil fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
309	S	cloro	metilamino	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
310	S	H	2-cloro piridin-3-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
311	S	H	6-cloro-piridin-3-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
312	S	bromo	4-metilcarbonil fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
313	S	metilo carbonil	4-metoxi carbonilfenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
314	S	metilo carbonil	fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
315	S	H	dimetilamino	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
316	S	1-hidroxi-1-metil-etil	fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
317	S	bromo	dimetilamino	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
318	S	Metilo carbonil	4-carboxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetil o	H	H	H	H	CR^5	CR^6

319	S	bromo	2-cloro piridin-3-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
320	S	bromo	6-cloro-piridin-3-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
321	S	cloro	2-cloro piridin-3-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
322	S	bromo	piridin-3-il	3-fluoro-4-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
323	S	bromo	piridin-3-il	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
324	S	bromo	piridin-3-il	3-cloro-6-fluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
325	S	trifluorometilo	fenilo	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
326	S	metilo	5-(2-metil-5-trifluorometil-2*H*-pirazol-3-il)-tien-2-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
327	S	metilo	5-metoxi carbonil-furan-2-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
328	S	metilo	1-metil-3-trifluorometil-1*H*-pirazol-4-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
329	S	metilo	5-(5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tien-2-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
330	S	metilo	5-bromo-6-cloro-piridin-3-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
331	S	metilo	5,6-dicloro-piridin-3-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
332	S	metilo	4-(pirazol-1-il)fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
333	S	metilo	3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
334	S	metilo	4-(oxazol-5-il) fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
335	S	1-hidroxi-etil	4-carboxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

336	S	metilo	3-cloro-4-metilcarbonilamino-fenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
337	S	metilo	6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
338	S	cloro	6-cloro-piridin-3-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
339	S	Metilo carbonil	4-metoxi carbonilfenil	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
340	S	H	piridin-3-il	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
341	S	1-hidroxi-1-metil-etil	4-(1-hidroxi-1-metil-etilo) fenilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
342	S	metilo carbonil	4-carboxifenil	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
343	S	1-hidroxi-1-metil-etil	4-carboxifenil	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
344	S	1-hidroxi-1-metil-etil	4-metilcarbonil fenilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
345	S	bromo	piridin-3-il	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
346	S	dimetilamino-metil	etilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
347	S	metilo amino-metil	etilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
348	S	*n*-propilo amino-metil	etilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
349	S	pirrolidin-1-il metilo	etilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
350	S	bromo	metanosulfonil-metil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
351	S	metilo	4-metilcarbonil fenilo	4,4,4-trifluorobutil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
352	S	metilo	4-metilcarbonil fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
353	S	metilo	3-(2-metil-pirimidin-4-il) fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

354	S	metilo	3-(2-metil-pirimidin-4-il) fenilo	4,4,4-trifluorobutil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
355	S	metilo	8-metoxi-quinolin-5-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
356	S	metilo	8-metoxi-quinolin-5-il	4,4,4-trifluorobutil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
357	S	metilo	2-metoxi piridin-3-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
358	S	metilo	2-dimetilamino piridin-3-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
359	S	metilo	6-metoxi piridin-3-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
360	S	metilo	6-dimetilamino-piridin-3-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
361	S	1-hidroxi-1-metil-etil	4-carboxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
362	S	H	metanosulfonil-metil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
363	S	metilo	metilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
364	S	metilo	metilo	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
365	S	metilo	metilo	ciclopropilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
366	S	metilo	metilo	2-*t*-butoxietil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
367	S	metilo	metilo	3,4-difluorofenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
368	S	metilo	metilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
369	S	metilo	metilo	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
370	S	H	3-cianofenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
371	S	metilo	4-(1-hidroxi-1-metil-etilo)fenilo	4,4,4-trifluorobutil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
372	S	metilo	4-(piridin-4-il oxi)fenilo	4,4,4-trifluorobutil	H	H	H	H	CR^5	CR^6

373	S	metilo	4-(piridin-3-il oxi)fenilo	4,4,4-trifluorobutil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
374	S	metilo	4-(1-hidroxi-1-metil-etilo) fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
375	S	metilo	3-metoxi carbonilfenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	F	H	H	CR^5	CR^6
376	S	metilo	3-carboxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	F	H	H	CR^5	CR^6
377	S	metilo	2-metiltio-piridin-3-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
378	S	metilo	6-metiltio piridin-3-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
379	S	H	piridin-3-il	3-metoxicarbonil fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
380	S	H	piridin-3-il	4-metoxicarbonil fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
381	S	pirrolidin-1-il metilo	fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
382	S	H	metilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
383	S	H	piridin-3-il	4,4,4-trifluorobutil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
384	S	metilo	2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il	4,4,4-trifluorobutil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
385	S	metilo carbonil	4-carboxifenil	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
386	S	metilo carbonil	4-bromofenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
387	S	metilo carbonil	4-cianofenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
388	S	1-hidroxi-1-metil-etil	4-bromofenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
389	S	1-hidroxi-1-metil-etil	4-metilcarbonil fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
390	S	bromo	4-carboxifenil	etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
391	S	bromo	4-carboxifenil	propil	H	H	H	H	CR^5	CR^6

392	S	bromo	4-carboxifenil	pentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
393	S	bromo	4-carboxifenil	hexilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
394	S	bromo	4-carboxifenil	4,4,4-trifluorobutil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
395	S	bromo	4-carboxifenil	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
396	S	bromo	4-carboxifenil	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
397	S	bromo	4-carboxifenil	3-*t*-butoxipropilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
398	S	metilo	4-carboxifenil	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
399	S	metilo	4-carboxifenil	ciclopropilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
400	S	metilo	4-carboxifenil	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
401	S	metilo	4-carboxifenil	2-*t*-butoxietil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
402	S	metilo	4-metoxi carbonilfenil	etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
403	S	metilo	4-carboxifenil	etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
404	S	metilo	4-carboxifenil	propil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
405	S	bromo	piridin-3-il	3-metoxicarbonil fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
406	S	bromo	piridin-3-il	4-metoxicarbonil fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
407	S	bromo	piridin-3-il	4,4,4-trifluorobutil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
408	S	cloro	piridin-3-il	4,4,4-trifluorobutil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
409	S	metilo	4-carboxifenil	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
410	S	metilo	4-carboxifenil	4,4,4-trifluorobutil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
411	S	H	4-cianofenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
412	S	metilo	4-metoxi carbonilfenil	4,4,4-trifluorobutil	H	F	H	H	CR^5	CR^6

413	S	H	4-aminocarbonil fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
414	S	H	4-aminocarbonil fenilo	4,4,4-trifluorobutil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
415	S	1-hidroxi-1-metil-etil	4-metoxi carbonilfenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
416	S	metilo	4-metoxi carbonilfenil	3-t-butoxipropilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
417	S	metilo amino-metil	fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
418	S	di metilo amino-metil	fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
419	S	formilo	4-metoxi carbonilfenil	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
420	S	di metilo amino-metil	4-metoxi carbonilfenil	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
421	$S(O_2)$	H	fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
422	S	metoxi	4-metoxi carbonilfenil	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
423	S	metoxi	4-carboxifenil	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
424	S	H	4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
425	S	H	4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo	4,4,4-trifluorobutil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
426	S	metilo	4-carboxifenil	4,4,4-trifluorobutil	H	F	H	H	CR^5	CR^6
427	S	metilo	4-carboxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	F	H	H	CR^5	CR^6
428	S	bromo	4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
429	S	bromo	4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo	4,4,4-trifluorobutil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
430	$S(O_2)$	H	4-metoxi carbonilfenil	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
431	$S(O_2)$	bromo	fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

432	$S(O_2)$	H	4-carboxifenil	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
433	$S(O_2)$	bromo	4-metoxi carbonilfenil	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
434	$S(O_2)$	metoxi	4-carboxifenil	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
435	$S(O_2)$	bromo	4-carboxifenil	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
436	$S(O_2)$	metoxi	4-metoxi carbonilfenil	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
437	S	bromo	4-carboxifenil	ciclobutilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
438	S	bromo	4-carboxifenil	ciclopentilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
439	S	bromo	4-carboxifenil	biciclo[2.2.1] hept-2-il metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
440	S	bromo	4-carboxifenil	tetrahidropiran-4-il metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
441	S	bromo	4-carboxifenil	2-(dimetilamino)etil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
442	S	H	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
443	S	bromo	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
444	S	H	4-dimetilamino fenilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
445	S	H	4-(pirrolidin-1-il)fenilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
446	S	H	4-(morfolin-4-il)fenilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
447	S	H	4-(1-metil-piperazin-4-il) fenilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
448	S	metilo	2-dimetilamino piridin-3-il	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
449	S	H	4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
450	S	metilo	4-carboxifenil	*n*-butilo	H	F	H	H	CR^5	CR^6
451	S	H	4-carboxifenil	4,4,4-trifluorobutil	H	H	H	H	CR^5	CR^6

452	S	bromo	4-carboxifenil	isobutilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
453	S	bromo	4-carboxifenil	2-(ciclohexiloxi)etil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
454	S	bromo	4-carboxifenil	3-metoxi-3-metil-butil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
455	S	metilo	3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
456	S	H	4-carboxifenil	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
457	S	di metilo amino carbonil	fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
458	S	metilo amino carbonil	fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
459	S	amino carbonil	fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
460	$S(O_2)$	metilo carbonil	fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
461	S	H	3-dimetilamino sulfonilfenil	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
462	S	H	3-dimetilamino sulfonilfenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
463	$S(O_2)$	1-hidroxi-1-metil-etil	fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
464	$S(O_2)$	1-hidroxi-etil	fenilo	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
465	S	amino carbonil	4-metoxi carbonilfenil	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
466	S	metilo amino carbonil	4-metoxi carbonilfenil	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
467	S	di metilo amino carbonil	4-metoxi carbonilfenil	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
468	S	amino carbonil	4-carboxifenil	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
469	S	di metilo amino carbonil	4-carboxifenil	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

470	S	H	4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5] oxatiadiazol-4-il)fenilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
471	S	H	4-(*N*-hidroxi-acetamidinil) fenilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
472	S	H	4-(*N*-(metilcarbonil oxi)acetamidin il)fenilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
473	S	bromo	4-(*N*-hidroxi-acetamidinil) fenilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
474	S	bromo	4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo	ciclopropilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
475	S	bromo	4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
476	S	H	4-bromofenil	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
477	S	cloro	4-carboxifenil	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
478	S	cloro	4-carboxifenil	ciclopropilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
479	S	cloro	4-carboxifenil	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
480	S	cloro	4-carboxifenil	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
481	S	bromo	4-(5-tioxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
482	S	H	4-(*N*-hidroxi-acetamidinil) fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
483	S	H	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
484	S	bromo	4-(2-oxo-2,3-dihidro-2l4-[1,2,3,5] oxatiadiazol-4-il)fenilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
485	S	cloro	4-(2-oxo-2,3-dihidro-2l4-[1,2,3,5] oxatiadiazol-4-il)fenilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
486	S	metilo	4-carboxifenil	fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

487	S	metilo	4-carboxifenil	4-fluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
488	S	metilo	4-carboxifenil	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
489	S	metilo	4-carboxifenil	3-cloro-4-fluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
490	S	metilo	4-carboxifenil	4-difluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
491	S	metilo	4-carboxifenil	3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
492	S	metilo	4-carboxifenil	4-metansulfonil fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
493	S	metilo	4-carboxifenil	pentafluorofenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
494	S	metilo	4-carboxifenil	4-trifluorometil sulfonilfenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
495	S	metilo	4-carboxifenil	piridin-2-ilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
496	S	metilo	4-carboxifenil	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
497	S	metilo	4-carboxifenil	3-fluoro-4-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
498	S	H	4-nitrofenil	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
499	S	H	4-aminofenil	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
500	S	metilo carbonilamino	4-metoxi carbonilfenil	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
501	S	ciclo pentil	4-metoxi carbonilfenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
502	S	ciclo pentil	4-carboxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
503	S	metilo carbonil	4-bromofenil	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
504	S	1-hidroxi-1-metil-etil	4-metoxi carbonilfenil	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
505	S	1-hidroxi-1-metil-etil	4-carboxifenil	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
506	S	1-hidroxi-1-metil-etil	4-bromofenil	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

507	S	H	4-(metan sulfonilamino) fenilo	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
508	S	metan sulfonil amino	fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
509	S	metilo carbonilamino	fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
510	S	metilo	2-carboxietilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
511	S	bromo	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
512	S	cloro	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
513	S	H	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo	4,4,4-trifluorobutil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
514	S	bromo	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo	4,4,4-trifluorobutil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
515	S	cloro	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo	4,4,4-trifluorobutil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
516	S	1-hidroxi-1-metil-etil	4-metoxi carbonilfenil	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
517	S	metilo	4-carboxifenil	3,4,5-trifluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
518	S	metilo	4-carboxifenil	4-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
519	S	metilo	4-carboxifenil	2-fluoro-5-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
520	S	metilo	4-carboxifenil	2,5-diclorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
521	S	metilo	4-carboxifenil	4-cloro-3-fluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
522	S	metilo	4-carboxifenil	4-fluoro-2-trifluorometilfenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
523	S	metilo	4-carboxifenil	benzo[1,3]dioxol-5-il metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

524	S	metilo	4-carboxifenil	2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
525	S	metilo	4-carboxifenil	3,4-dimetoxifenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
526	S	metilo	4-carboxifenil	4-trifluorometiltio fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
527	S	metilo	4-carboxi tien-2-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
528	S	metilo	5-carboxi-3-metil-tien-2-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
529	S	metilo	5-carboxi furan-2-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
530	S	cloro	4-metoxi carbonilfenil	4,4,4-trifluorobutil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
531	S	cloro	4-metoxi carbonilfenil	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
532	S	H	metilamino	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
533	S	metilo	metilamino	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
534	S	1*S**-hidroxi-etilo	etilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
535	S	1*R**-hidroxi-etilo	etilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
536	$S(O_2)$	dimetilamino	4-carboxifenil	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
537	S	cloro	4-carboxifenil	4,4,4-trifluorobutil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
538	S	cloro	4-carboxifenil	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
539	S	metilo	4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
540	S	metilo	4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5] oxatiadiazol-4-il)fenilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
541	S	metilo	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4] oxadiazol-3-il)fenilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

542	S	metilo	4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
543	S	metilo	4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5] oxatiadiazol-4-il)fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
544	S	metilo	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
545	S	metilo	4-carboxifenil	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
546	S	metilo	3-cianofenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
547	S	iso propil	fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
548	S	iso propil	fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
549	S	metilo	3-cianofenil	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
550	S	metilo	3-cianofenil	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
551	S	metilo	3-cianofenil	4,4,4-trifluorobutil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
552	S	metilo	3-cianofenil	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
553	S	cloro	metilamino	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
554	S	bromo	metilamino	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
555	S	metilo	4-(hidroxiamino carbonil)fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
556	S	H	4-carboxifenil	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
557	S	metilo	4-carboxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	CF_3	H	H	CR^5	CR^6
558	S	metilo	4-carboxifenil	*n*-butilo	H	CF_3	H	H	CR^5	CR^6
559	S	bromo	4-(morfolin-4-il)fenilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
560	S	bromo	4-dimetilamino fenilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

561	S	cloro	4-dimetilamino fenilo	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
562	S	cloro	4-(morfolin-4-il)fenilo	n-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
563	S	iso propil	4-metoxi carbonilfenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
564	S	iso propil	4-metoxi carbonilfenil	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
565	S	iso propil	4-metoxi carbonilfenil	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
566	S	iso propil	4-carboxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
567	S	iso propil	4-carboxifenil	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
568	S	iso propil	4-carboxifenil	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
569	S	H	4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
570	S	metilo	4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
571	S	H	4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
572	S	metilo	4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
573	S	H	3-cianofenil	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
574	S	H	3-cianofenil	4,4,4-trifluorobutil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
575	S	H	3-cianofenil	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
576	S	bromo	3-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
577	$S(O_2)$	bromo	fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
578	S	cloro	3-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
579	S	bromo	4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
580	S	cloro	4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6

581	S	bromo	4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5] oxatiadiazol-4-il)fenilo	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
582	S	cloro	4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5] oxatiadiazol-4-il)fenilo	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
583	S	bromo	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
584	S	cloro	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
585	S	cloro	4-aminofenil	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
586	S	H	4-amino-3-clorofenil	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
587	S	bromo	4-aminofenil	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
588	S	bromo	4-amino-3-bromofenil	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
589	S	metilo	4-carboxi-2-fluorofenil	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
590	S	metilo	4-carboxi-2-fluorofenil	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
591	S	metilo	4-carboxi-2-fluorofenil	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
592	S	metilo	4-carboxi-2-fluorofenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
593	S	metilo	4-carboxi-2-fluorofenil	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
594	S	bromo	4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
595	S	bromo	4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
596	S	H	4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5] oxatiadiazol-4-il)fenilo	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6

597	S	H	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
598	S	metilo	4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5] oxatiadiazol-4-il)-fenil	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
599	S	metilo	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
600	S	metilo	2-(metoxi carbonil)etil	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
601	S	metilo	2-(metoxi carbonil)etil	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
602	S	metilo	2-(metoxi carbonil)etil	4,4,4-trifluorobutil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
603	S	metilo	2-(metoxi carbonil)etil	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
604	S	metilo	2-carboxietilo	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
605	S	metilo	2-carboxietilo	4,4,4-trifluorobutil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
606	S	metilo	2-carboxietilo	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
607	S	bromo	4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5] oxatiadiazol-4-il)fenilo	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
608	S	bromo	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
609	S	cloro	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
610	S	H	4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5] oxatiadiazol-4-il)-fenil	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
611	S	metilo	4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5] oxatiadiazol-4-il)fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

612	S	H	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
613	S	metilo	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
614	S	metilo	fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
615	S	metilo	fenilo	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
616	S	metilo	fenilo	4,4,4-trifluorobutil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
617	S	metilo	fenilo	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
618	$S(O_2)$	metilo	fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
619	$S(O_2)$	metilo	fenilo	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
620	$S(O_2)$	metilo	fenilo	4,4,4-trifluorobutil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
621	$S(O_2)$	metilo	fenilo	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
622	$S(O_2)$	metilo	fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
623	S	metilo	4-(metan sulfonilamino carbonil)fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
624	S	bromo	4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5] oxatiadiazol-4-il)fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
625	S	cloro	4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5] oxatiadiazol-4-il)fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
626	S	bromo	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
627	S	cloro	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
628	S	metilo	4-metoxi carbonilfenil	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

629	S	metilo	4-metoxicarbonilfenil	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
630	S	metilo	4-metoxi carbonilfenil	4,4,4-trifluorobutil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
631	S	metilo	4-metoxi carbonilfenil	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
632	$S(O_2)$	metilo	4-carboxifenil	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
633	$S(O_2)$	metilo	4-carboxifenil	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
634	$S(O_2)$	metilo	4-carboxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
635	S	cloro	4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
636	S	cloro	4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
637	S	metilo	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)fenilo	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
638	S	H	4-carboxi-2-fluorofenil	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
639	S	H	4-carboxi-2-fluorofenil	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
640	S	metilo	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)fenilo	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
641	S	metilo	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
642	S	H	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
643	$S(O_2)$	di metilo amino	fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
644	$S(O_2)$	metilo amino	fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
645	$S(O_2)$	4-metil-piperazin-1-il	fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
646	$S(O_2)$	amino	fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

647	$S(O_2)$	pipera zin-1-il	fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
648	$S(O_2)$	metilo amino	fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
649	$S(O_2)$	4-metil-pipera zin-1-il	fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
650	S	bromo	4-aminofenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
651	S	bromo	4-amino-3-bromofenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
652	S	H	4-metansulfonil aminofenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
653	S	H	4-aminofenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
654	S	H	4-bromofenil	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
655	S	H	4-bromofenil	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
656	S	1-hidroxi-1-metil-etil	4-bromofenil	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
657	S	1-hidroxi-1-metil-etil	4-carboxifenil	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
658	S	1-hidroxi-1-metil-etil	4-carboxifenil	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
659	S	cloro	4-(metan sulfonilamino) fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
660	S	bromo	4-(metan sulfonilamino) fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
661	S	bromo	3-bromo-4-(metan sulfonilamino) fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
662	S	metilo	trifluorometilo	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
663	S	H	trifluorometilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
664	S	metilo	trifluorometilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
665	S	metilo	trifluorometilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

666	S	cloro	4-aminofenil	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
667	S	cloro	4-amino-3-cloro-fenil	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
668	S	bromo	4-aminofenil	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
669	S	metilo	2,2,2-trifluoroetil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
670	S	metilo	2,2,2-trifluoroetil	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
671	S	metilo	2,2,2-trifluoroetil	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
672	S	metilo	2,2,2-trifluoroetil	4,4,4-trifluorobutil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
673	S	metilo	2,2,2-trifluoroetil	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
674	S	ciclo propil	4-metoxi carbonilfenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
675	S	ciclo propil	4-carboxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
676	S	cloro	4-(metan sulfonilamino) fenilo	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
677	S	bromo	4-(metan sulfonilamino) fenilo	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
678	S	H	4-(metan sulfonilamino) fenilo	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
679	S	cloro	4-(metan sulfonilamino) fenilo	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
680	S	bromo	4-(metan sulfonilamino) fenilo	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
681	S	cloro	3,5-dicloro-4-metansulfonil aminofenil	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
682	S	cloro	3,5-dicloro-4-metansulfonil aminofenil	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
683	S	bromo	3-bromo-4-(metansulfonil amino)fenilo	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6

684	S	H	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)fenilo	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
685	S	H	4-carboxi-2-fluorofenil	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
686	S	H	4-carboxi-2-fluorofenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
687	S	H	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-fenil	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
688	S	H	4-metilamino fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
689	S	H	4-dimetilamino fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
690	S	cloro	4-metilamino fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
691	S	cloro	3-cloro-4-metilamino fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
692	S	bromo	3-bromo-4-metilamino fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
693	S	bromo	4-metilamino fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
694	S	cloro	4-trifluorometil carbonilamino fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
695	S	bromo	4-trifluorometil carbonilamino fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
696	S	ciclo butil	4-metoxi carbonilfenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
697	S	H	2,2,2-trifluoroetil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
698	S	ciclo butil	4-carboxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
699	S	metilo	3-hidroxipropil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
700	S	metilo	2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

701	S	metilo	4-(2-dimetilamino metil-imidazol-1-il)fenilo	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
702	S	bromo	2,2,2-trifluoroetil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
703	S	cloro	2,2,2-trifluoroetil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
704	S	hidroximetilo	2,2,2-trifluoroetil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
705	S	bromo	metilamino	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
706	S	bromo	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
707	S	bromo	4-carboxi-2-fluorofenil	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
708	S	bromo	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)fenilo	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
709	S	bromo	4-carboxi-2-fluorofenil	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
710	S	bromo	4-carboxi-2-fluorofenil	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
711	S	bromo	4-carboxi-2-fluorofenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
712	S	bromo	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)fenilo	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
713	S	H	3-metansulfonil aminofenil	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
714	S	cloro	3-metansulfonilamin ofenil	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
715	S	bromo	3-metansulfonilamin ofenil	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
716	S	cloro	4-metansulfonilamin ofenil	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
717	S	bromo	4-metansulfonil aminofenil	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

718	S	cloro	4-(ciclopropil sulfonilamino) fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
719	S	bromo	4-(ciclopropil sulfonilamino) fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
720	S	metilo	benzimidazol-2-il	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
721	S	metilo	quinoxalin-5-il	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
722	S	metilo	1-metil-benzimidazol-2-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
723	S	metilo	quinoxalin-5-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
724	S	metilo	2-formiletil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
725	S	metilo	3-hidroxi-3-metil-butil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
726	S	metilo	benzimidazol-2-il	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
727	S	metilo	5-cloro-1-metil-benzimidazol-2-il	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
728	S	metilo	benzimidazol-2-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
729	S	metilo	benzimidazol-2-il	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
730	S	metilo carbonil	4-bromofenil	4-fluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
731	S	metilo carbonil	4-bromofenil	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
732	S	metilo carbonil	4-bromofenil	fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
733	S	metilo carbonil	4-bromofenil	3-cloro-4-fluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
734	S	1-hidroxi-1-metil-etil	4-bromofenil	4-fluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
735	S	1-hidroxi-1-metil-etil	4-bromofenil	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
736	S	1-hidroxi-1-metil-etil	4-bromofenil	fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
737	S	1-hidroxi-1-metil-etil	4-bromofenil	3-cloro-4-fluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

738	S	metilo	4-dimetilamino fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
739	S	metilo	4-dietiloamino fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
740	S	metilo	4-(tiomorfolin-4-il)fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
741	S	metilo	4-(morfolin-4-il)fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
742	S	metilo	4-(piperazin-1-il)fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
743	S	H	4-metansulfonil amino)-2-metoxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
744	S	cloro	4-metansulfonil amino-2-metoxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
745	S	metilo	1-metil-benzimidazol-2-il	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
746	S	metilo	1-metil-benzimidazol-2-il	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
747	S	metilo	2-amino-indan-5-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
748	S	metilo	4-dimetilamino fenilo	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
749	S	metilo	4-(tiomorfolin-4-il)fenilo	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
750	S	metilo	4-(morfolin-4-il)fenilo	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
751	S	metilo	4-(piperidin-1-il)fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
752	S	metilo	4-(piperidin-1-il)fenilo	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
753	S	ciclo propil	4-metoxi carbonilfenil	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
754	S	ciclo butil	4-metoxi carbonilfenil	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
755	S	ciclo propil	4-carboxifenil	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
756	S	ciclo butil	4-carboxifenil	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
757	S	metilo	3-(metoxi carbonil)propil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

758	S	metilo	4-hidroxibutil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
759	S	metilo	4-hidroxi-4-metilpentil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
760	S	metilo	2-(metoxi carbonil)etil	3-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
761	S	metilo	metoxi carbonilmetil	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
762	S	metilo	2-carboxietilo	3-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
763	S	metilo	3-hidroxi-3-metil-butil	3-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
764	S	metilo	3-hidroxipropil	3-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
765	S	metilo	3-carboxipropil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
766	S	cloro	5-cloro-2-metoxi-4-(metansulfonilamino)fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
767	S	metilo	2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
768	S	isopropenil	etilo	4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
769	S	metilo	3-bromopropil	3-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
770	S	metilo	ciclopropilo	3-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
771	S	metilo	4-bromobutil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
772	S	metilo carbonil	4-cianofenil	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
773	S	metilo carbonil	4-cianofenil	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
774	S	metilo	4-carboxi-3-fluorofenil	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
775	S	metilo	4-carboxi-3-fluorofenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
776	S	1-hidroxi-1-metil-etil	etilo	2-fluoro-3-metoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

777	S	metilo	4-(4-metil-piperazin-1-il carbonil)fenilo	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
778	S	metilo	3-(imidazol-1-il)propil	3-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
779	S	metilo	4-(imidazol-1-il)butil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
780	S	cloro	2-hidroxi-4-(metansulfonilamino)fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
781	S	1-hidroxi-1-metil-etil	4-carboxifenil	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
782	S	metilo	4-(pirrolidin-3*S*-il aminocarbonil)-fenil	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
783	S	metilo	4-(pirrolidin-3*R*-il aminocarbonil)-fenil	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
784	S	metilo	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
785	S	metilo	4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
786	S	metilo	6-dimetilamino-piridin-3-il	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
787	S	metilo	6-(dimetilamino) piridin-3-il	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
788	S	metilo	6-(morfolin-4-il)piridin-3-il	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
789	S	metilo	6-(dimetilamino) piridin-3-il	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
790	S	metilo	6-(morfolin-4-il)piridin-3-il	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
791	S	metilo	metoxi carbonilmetil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
792	S	metilo	carboximetilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
793	S	metilo	2-hidroxietil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
794	S	metilo	2-metoxi carboniletil	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

795	S	metilo	2-carboxietilo	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
796	S	metilo	3-hidroxi-3-metil-butil	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
797	S	metilo	2-bromoetil	4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
798	S	metilo	6-(morfolin-4-il)piridin-3-il	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
799	S	metilo	4-dimetilamino fenilo	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
800	S	metilo	4-(morfolin-4-il)fenilo	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
801	S	metilo	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
802	S	1-hidroxi-1-metil-etil	etilo	2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
803	S	iso propenilo	etilo	2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
804	S	metilo	6-(1*H*-tetrazol-5-il)piridin-3-il	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
805	S	metilo	6-(1*H*-tetrazol-5-il)piridin-3-il	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
806	S	metilo	6-(1*H*-tetrazol-5-il)piridin-3-il	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
807	S	metilo	6-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)piridin-3-il	2-(ciclopropil)etilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
808	S	metilo	6-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)piridin-3-il	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
809	S	metilo	6-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)piridin-3-il	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
810	S	metilo	4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)fenilo	4-trifluorometoxi fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
811	S	metilo	4-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)fenilo	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6

812	S	metilo	4-(1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)fenilo	5,5,5-trifluoropentil	H	H	H	H	CR^5	CR^6
813	S	cloro	fenilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	NA	CR^5	N
814	S	cloro	3-carboxifenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	NA	CR^5	N
815	S	cloro	4-carboxifenil	3,3,3-trifluoropropil	H	H	H	NA	CR^5	N
816	S	cloro	3-metoxi carbonilfenil	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	NA	CR^5	N
817	S	H	fenilo	3-fluoropropilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
818	S	metilo	fenilo	2-fluoroetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
819	S	metilo	fenilo	3-fluoropropilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
820	S	hidroximetilo	fenilo	3-fluoropropilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
821	S	1-hidroxi-etil	fenilo	3-fluoropropilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
822	S	1-metoxi-etil	fenilo	3-fluoropropilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
823	S	metilo	4-metoxi carbonilfenil	3-fluoropropilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
824	S	metilo	4-carboxifenil	3-fluoropropilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
825	S	metilo	3,4-difluorofenil	fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
826	S	metilo	3,4-difluorofenil	4-fluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
827	S	1-hidroxi-etil	etilo	4-fluoro-3-metoxifenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
828	S	H	etilo	4-fluoro-3-metoxifenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
829	S	metilo	etilo	2-fluoropiridin-4-il metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
830	S	1-hidroxi-1-metil-etil	fenilo	3-fluoropropilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
831	S	metilo	3,4-difluorofenil	3-fluoropropilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

832	S	metoximetilo	fenilo	3-fluoropropilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
833	S	metilo carbonil	fenilo	3-fluoropropilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
834	S	hidroximetilo	2,5-dibromofenil	3,4-difluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
835	S	1-hidroxi-etil	etilo	2-fluoro-piridin-4-ilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
836	S	1-hidroxi-1-metil-etil	etilo	2-fluoro piridin-4-ilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
837	S	metilo carbonil	etilo	4-fluoro-3-metoxifenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
838	S	1-hidroxi-1-metil-etil	etilo	4-fluoro-3-metoxifenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
839	S	1-metoxi-etil	etilo	4-fluoro-3-trifluorometilfenil metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
840	S	metilo	etilo	2,3,5-trifluoro-piridin-4-ilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
841	S	metilo	3,4-difluorofenil	2-fluoroetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
842	S	H	4-metoxi carbonilfenil	3-fluoropropilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
843	S	H	4-metoxi carbonilfenil	2-fluoroetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
844	S	H	fenilo	2-fluoroetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
845	S	metilo	3-fluoro-4-(4-fluorofenil metoxi)fenilo	4-fluorofenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
846	S	metilo	3-fluoro-4-(fenil metoxi)fenilo	fenilmetilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
847	S	H	etilo	2-fluoropiridin-4-il metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
848	S	metilo carbonil	etilo	2-fluoropiridin-4-il metilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
849	S	bromo	*n*-butilamino	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6
850	S	H	*n*-butilamino	*n*-butilo	H	H	H	H	CR^5	CR^6

Ejemplos biológicos

Ejemplo 1a

Ensayo funcional in vitro para TRPM8 canino

La actividad funcional de los compuestos de Fórmula (I) se determinó midiendo los cambios en la concentración intracelular de calcio, utilizando una tinta fluorescente sensible al Ca^{2+}. Los cambios en la señal fluorescente se controlaron mediante un lector de placa de fluorescencia, ya sea un FLIPR™ (Molecular Devices) o FDSS (Hamamatsu). Los incrementos en la concentración intracelular de Ca^{2+} se detectaron fácilmente ante la activación con icilina. Veinticuatro horas con anterioridad al ensayo, se cultivaron células HEK293 expresando en forma estable al TRPM8 canino en un medio de cultivo en placas de 384 pocillos (base transparente y pared negra) recubiertos con poli-D-lisina (BD Biosciences, NJ, EE. UU.) y se dejaron desarrollar durante la noche en CO_2 al 5 % a 37 °C. El día del ensayo se extrajeron los medios de cultivo y las células se cargaron con tinta de calcio 3 (Molecular Devices) durante 35 min a 37 °C, bajo CO_2 al 5 % y luego durante 25 min a temperatura y atmósfera ambiente. Posteriormente, se ensayaron las células para comprobar incrementos en los niveles intracelulares de Ca^{2+} inducidos por agonistas, utilizando FLIPR™ o FDSS. Se provocaron las células con un compuesto de Fórmula (I) (en concentraciones variables) y se midió el Ca^{2+} intracelular durante 5 min previo a la adición de icilina a todos los pocillos para lograr una concentración final que produce aproximadamente una respuesta máxima del 80 %. Se determinaron los valores EC_{50} o IC_{50} para los compuestos de la presente invención a partir de estudios dosis-respuesta de ocho puntos. Las

curvas se generaron utilizando el promedio de los pocillos cuadruplicados para cada punto de datos. Los datos resultantes se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Cto Núm.	IC_{50} (μM)	%Inh a 0,2 M)	%Inh a 0,5 M)	Cto Núm.	IC_{50} (μM)	%Inh a 0,2 μM)	%Inh a 0,5 μM)
1	0,0240		100	426	0,0300	95	
2	0,0163*		99	427	0,0050	95	
3	0,0350		98	428	0,0100	93	
4	0,0040		97	429	0,0170	93	
5	0,0630		97	430		52	
6	0,0113*		99	431	0,0200	88	
7	0,0073*		97	432		42	
8	0,0100		99	433	0,0330	93	
9	0,0470		98	434	0,0170	90	
10	0,2290		89	435	0,0330	95	
11	0,0330		97	436	0,0040	89	
12	0,0060		97	437	0,0090	92	
13	0,0030		97	438	0,0020	90	
14	0,0189*		99	439	0,0020	86	
15	0,0050		96	440	0,0140	84	
16	0,0060		99	441		37	
17	0,0220		97	442	0,0670	81	
18	0,0810		94	443	0,0140	94	
19			58	444	0,1220	92	
20	0,0060		98	445		58	
21	0,0150		98	446	0,0960	82	
22	0,0320		98	447		19	
23	0,0260		99	448	0,0120	102	
24	0,0088*		100	449	0,0880	97	
25	0,0210		99	450	0,0290	101	
26	0,0200		98	451	0,0680	97	
27	0,0200		99	452	0,0180	101	
28	0,0320		100	453	0,0020	101	
29	0,0330		99	454	0,0040	101	
30	0,0120		100	455	0,0360	101	
31	0,0220		100	456		67	

32	0,0370		100	457	0,0470	93	
33	0,0574		100	458	0,0120	102	
34	0,1841		98	459	0,0090	102	
35	0,0608		100	460	0,0080	102	
36	0,0771		98	461		30	
37	0,0983		96	462		22	
38	0,0030		97	463	0,0260	101	
39	0,0039		101	464	0,0070	102	
40	0,0137		97	465	0,0630	90	
41	0,0054		99	466		66	
42	0,0106		100	467	0,0200	100	
43	0,0250		94	468		16	
44	0,0070		98	469		13	
45	0,0520	97		470		15	
46	0,0840		99	471	0,0590	97	
47	0,1120		97	472	0,0400	88	
48	0,0790		98	473	0,0090	102	
49	0,1700		90	474	0,0080	101	
50	0,0660		99	475	0,0020	102	
51	0,0780		98	476		39	
52	0,1160		99	477	0,0120	100	
53	0,1640		97	478	0,0250	99	
54			65	479	0,0080	100	
55	0,0655		99	480	0,0130	100	
56	0,1031		99	481		69	
57	0,1080		100	482	0,0240	100	
58	0,0455*		98	483	0,0090	101	
59	0,0445		98	484	0,0210	100	
60	0,0283		97	485	0,0210	96	
61	0,0524		95	486	0,0040	100	
62	0,0581		98	487	0,0020	101	
63	0,0740		98	488	0,0010	101	
64	0,0190	96		489	0,0006	101	
65	0,0170	97		490	0,0010	101	
66	0,0040	96		491	0,0010	101	
67	0,0550	77		492	0,0620	91	
68	0,0020	99		493	0,0008	101	
69	0,0030	96		494	0,0009	101	

70	0,0070	99		495	0,0550	98	
71	0,0180	98		496	0,0008	101	
72	0,0260	99		497	0,0004	101	
73		24		498		41	
74	0,0210	97		499	0,0150	101	
75	0,0180	98		500		15	
76	0,0210	95		501		31	
77	0,0220	97		502	0,0100	100	
78	0,0225	102		503	0,0470	96	
79		69		504	0,0180	101	
80	0,0290		98	505	0,0240	98	
81	0,0150		99	506	0,0310	100	
82	0,3190		87	507	0,0340	92	
83	0,0480		101	508		47	
84	0,0350		100	509	0,0320	100	
85	0,0240		100	510	0,0110	102	
86	0,0530		101	511	0,0030	101	
87	0,1700		94	512	0,0040	102	
88	0,2610		88	513	0,0210	101	
89	0,2050		96	514	0,0460	100	
90	0,0210		99	515		49	
91			33	516	0,0190	102	
92	0,0682	79		517	0,0020	102	
93	0,0110	98		518	0,0007	101	
94	0,0180	98		519	0,0060	102	
95	0,0060	97		520	0,0090	102	
96	0,0040	98		521	0,0020	101	
97	0,0140	96		522	0,0040	101	
98	0,0150	97		523	0,0020	101	
99	0,0180	99		524	0,0020	102	
100	0,0068	103		525	0,0060	101	
101	0,0305	101		526	0,0010	102	
102	0,0402	98		527	0,0050	101	
103	0,0908	80		528	0,0160	102	
104	0,0089	98		529		35	
105		20		530		54	
106	0,0190	93		531	0,0460	88	
107		72		532		19	

108		71		533	0,0320	102	
109		14		534	0,0020	102	
110	0,0072	97		535	0,0010	102	
111	0,0920	68		536	0,0770	89	
112	0,0302	95		537	0,0082	104,64	
113		19		538	0,0049	104,55	
114	0,0511*	93		539	0,0067	104,91	
115	0,0795		95	540	0,0122	104,6	
116	0,1017		98	541	0,0108	104,57	
117	0,0537		99	542	0,0023	104,93	
118	0,0480		100	543	0,0072	104,46	
119	0,1336		93	544	0,0018	105,04	
120	0,1560	75		545	0,0019	104,78	
121	0,0350	86		546	0,0683	85,683	
122		23		547	0,0074	104,86	
123		60		548	0,0289	102,47	
124		14		549	0,0159	103,68	
125	0,0050*		99	550	0,0188	103,79	
126			45	551	0,0886	94,385	
127	0,0080		98	552	0,0251	101,3	
128	0,0090		99	553		38,688	
129	0,0028*		101	554		52,301	
130	0,1040		98	555	0,0219	102,49	
131	0,0480		95	556	0,0482	99,314	
132			56	557		39,483	
133	0,0600		97	558	0,0994	80,935	
134		30		559	0,0032	104,59	
135		18		560	0,0657	104,01	
136		40		561	0,0284	103,38	
137	0,0080	98		562	0,0331	102,74	
138	0,0130	83		563	0,0493	94,006	
139	0,0620	91		564		57,717	
140	0,0020		98	565	0,1170	74,399	
141		18		566	0,0018	104,33	
142			60	567	0,0103	104,13	
143			48	568	0,0024	103,99	
144			62	569	0,0350	88	
145	0,0141		100	570	0,0066	101	

146	0,0480		97	571		14	
147	0,0782		96	572	0,0166	101	
148	0,0021*		98	573		28	
149	0,0071*	102	101	574		16	
150	0,0154		100	575		15	
151	0,0167		96	576	0,0191	100	
152	0,0026		95	577	0,0078	101	
153	0,0188		97	578	0,0267	91	
154	0,0362		96	579	0,0088	102	
155	0,0040		99	580	0,0221	101	
156			65	581	0,0251	100	
157	0,0140	100		582	0,0503	96	
158	0,0104		94	583	0,0079	100	
159	0,0134		98	584	0,0159	100	
160	0,0358		97	585	0,0064	101	
161	0,0554		95	586	0,0346	100	
162	0,0045		101	587	0,0039	100	
163	0,0639		92	588	0,0121	101	
164	0,0319		97	589	0,0042	100	
165	0,0037		98	590	0,0061	101	
166	0,0114		94	591	0,0042	101	
167	0,0104		101	592	0,0018	101	
168	0,0142		96	593	0,0076	101	
169	0,0214		98	594	0,0060	101	
170	0,0445		97	595	0,0190	101	
171	0,0193		100	596		17	
172	0,0111		98	597		25	
173	0,0084		99	598	0,0307	101	
174	0,0025		99	599	0,0161	101	
175	0,0046		97	600	0,0089	101	
176	0,0028		97	601	0,0241	100	
177	0,0057		96	602	0,0221	101	
178	0,0355		96	603	0,0103	101	
179	0,0036		98	604		13	
180	0,0430	96		605		18	
181	0,0840	95		606	0,0905	75	
182	0,0100		99	607	0,0368	101	
183	0,0140		99	608	0,0181	101	

184	0,0039		97	609	0,0537	99	
185	0,0064	102		610		55	
186	0,0037	103		611	0,0146	101	
187	0,0060	100		612	0,0537	97	
188	0,0122*	99	101	613	0,0066	101	
189	0,0116	100		614	0,0074	101	
190	0,0152	101		615	0,0073	101	
191	0,0060	105		616	0,0128	101	
192	0,0600	82		617	0,0074	101	
193	0,0145	101		618	0,0104	101	
194		45		619	0,0398	101	
195	0,0473	88		620	0,0234	101	
196	0,0080	99		621	0,0110	101	
197	0,0070	99		622	0,0313	89	
198	0,0100	95		623	0,0070	101	
199	0,0130	91		624	0,0134	103	
200		29		625	0,0204	103	
201		14		626	0,0074	103	
202		32		627	0,0086	103	
203	0,0150		93	628	0,0233	103	
204	0,0060		96	629	0,0262	103	
205	0,0030		96	630	0,0356	103	
206	0,0130	98		631	0,0263	103	
207	0,0160	98		632		12	
208	0,0120	96		633		17	
209	0,0320	98		634		55	
210	0,0080	91		635	0,0074	101	
211	0,0300	80		636	0,0460	103	
212	0,0114	101		637	0,0122	104	
213	0,0014	95		638	0,0600	100	
214	0,0021	97		639	0,1280	84	
215	0,0060	101		640	0,0110	103	
216	0,0140	100		641	0,0140	103	
217	0,0030	88		642	0,0410	90	
218	0,0010	90		643	0,0050	103	
219	0,0078	101		644		63	
220	0,0012*	98	99	645		20	
221	0,0050	92		646		55	

222	0,0017	95		647		21	
223	0,0023	96		648		62	
224	0,0010	100		649		26	
225	0,0040	98		650	0,0040	102	
226	0,0020	99		651	0,0060	103	
227	0,0006*	101		652	0,0850	102	
228	0,0060	101		653	0,0130	102	
229	0,0210	99		654		56	
230	0,0129	100		655		55	
231	0,0290		95	656	0,0537	98	
232	0,0740		94	657	0,0075	101	
233	0,0220		93	658	0,0043	101	
234	0,0100		93	659	0,0141	100	
235			51	660	0,0112	100	
236			68	661	0,0141	100	
237	0,0248*	87	92	662		50,122	
238	0,0930		96	663		17,113	
239	0,0920		96	664		53,117	
240			43	665		27,939	
241	0,1060		97	666	0,0081	102,6	
242	0,0382	95		667	0,0301	102,96	
243	0,0380	98		668	0,0050	102,88	
244	0,0122	100		669	0,0512	96,422	
245	0,0142	102		670	0,0390	99,074	
246	0,0088	102		671	0,0345	100,03	
247	0,0255	99		672	0,0749	75,3	
248	0,0083	98		673	0,0738	94,378	
249	0,0009	97		674	0,0776	85,377	
250	0,0127	102		675	0,0024	100	
251	0,0387	95		676	0,0259	102,32	
252	0,0171	102		677	0,0246	101,48	
253	0,0273	101		678		60,964	
254	0,1250	58		679	0,0579	100,43	
255	0,0860	89		680	0,0561	96,235	
256	0,0300	87		681	0,0674	93,318	
257		62		682	0,0317	101,01	
258		25		683	0,0258	100,57	
259		24		684	0,1448	73,142	

260	0,0500	86		685	0,0119	102,25	
261	0,0126	97		686	0,0047	104,94	
262	0,0670	94		687	0,0569	74,496	
263	0,2030	52		688	0,0602	99	
264	0,0341	99		689	0,0528	86	
265	0,0220	90		690	0,0161	101,25	
266	0,0390	86		691	0,0160	101,81	
267	0,0100	96		692	0,0072	101,48	
268		67		693	0,0252	103,39	
269	0,0160	94		694		42	
270	0,3380		75	695	0,0170	101	
271	0,0117*	98		696	0,0230	97	
272	0,0062*	97		697	0,0640	92	
273	0,0180*	96		698	0,0020	102	
274	0,0360	94		699	0,0060	103	
275	0,0030*	97		700		37	
276	0,0710	76		701	0,0325	95	
277	0,0390	91		702	0,0230	99	
278	0,0010*	98		703	0,0510	80	
279	0,0013	97		704	0,0150	102	
280	0,0380	87		705	0,0190	101	
281		62		706	0,0140	102	
282	0,0700	86		707	0,0030	102	
283	0,0920	82		708	0,0130	102	
284		15		709	0,0060	102	
285	0,0025		100	710	0,0070	102	
286	0,0070		99	711	0,0020	102	
287	0,0298		96	712	0,0040	102	
288	0,0200	90		713		47	
289	0,0270	92		714	0,0290	96	
290	0,0053	103		715	0,0240	101	
291	0,0058	101		716	0,0090	101	
292	0,0008*	98	100	717	0,0050	102	
293	0,0078*	101	101	718	0,0390	96	
294	0,0018	99		719	0,0230	100	
295	0,0330	81		720		52	
296	0,0020	96		721	0,0042	102	
297		21		722		28	

298		18		723	0,0180	102	
299	0,0030	90		724	0,0053	102	
300		21		725	0,0078	102	
301		63		726	0,0903	69	
302		50		727		16	
303		56		728		44	
304		29		729	0,0962	75	
305	0,0120	97		730	0,0236	100	
306	0,0008	102		731	0,0444	87	
307	0,0151	101		732	0,0133	100	
308	0,0698	92		733	0,0134	100	
309	0,0550	93		734	0,0097	102	
310		69		735	0,0268	101	
311	0,1480	82		736	0,0172	101	
312	0,0110	102		737	0,0299	101	
313	0,0210	102		738	0,0089	102	
314	0,0100	102		739	0,0232	90	
315	0,0640	99		740		57	
316	0,0100	101		741	0,0173	101	
317	0,0170	102		742		66	
318	0,0150	101		743		32	
319	0,0240	100		744	0,0573	99	
320	0,0100	100		745	0,0849	74	
321	0,0700	81		746		31	
322	0,0100	99		747		48	
323	0,0100	102		748	0,0053	101	
324	0,0150	100		749		64	
325	0,0050	102		750	0,0092	101	
326		14		751		54	
327	0,0370	97		752		65	
328	0,0350	94		753	0,0272	69	
329		17		754	0,0164	82	
330	0,0880	80		755	0,0009	101	
331	0,0900	71		756	0,0014	101	
332	0,0070	100		757	0,0108	101	
333	0,0090	101		758	0,0051	101	
334	0,0060	98		759	0,0183	101	
335	0,0010	101		760	0,0459	94	

336	0,0150	101		761	0,0400	79	
337	0,0190	101		762	0,0253	101	
338	0,0290	95		763	0,0277	102	
339	0,0262	94		764	0,0221	101	
340		52		765	0,0136	101	
341	0,0140	96		766	0,0078	101	
342	0,0130	100		767	0,0892	77	
343	0,0190	98		768	0,0188	93	
344	0,0127	99		769	0,0440	85	
345	0,0265	99		770	0,0072	95	
346	0,0438	95		771	0,0072	96	
347	0,0571	95		772	0,0057	95	
348		60		773	0,0167	94	
349		42		774	0,0013	95	
350		48		775	0,0016	95	
351	0,0212	97		776	0,0067	95	
352	0,0086	96		777		56	
353	0,0094	98		778	0,1069	87	
354	0,1064	87		779	0,0487	79	
355	0,0296	92		780	0,1450	72	
356	0,0416	93		781	0,0030	102	
357	0,0190	95		782		33	
358	0,0120	92		783		38	
359	0,0170	93		784	0,0033	102	
360	0,0410	92		785	0,0022	102	
361	0,0008	93		786	0,0154	102	
362		67		787	0,0149	102	
363	0,0510	84		788	0,0259	100	
364	0,0440	77		789	0,0117	102	
365		38		790	0,0220	101	
366	0,0400	85		791	0,0231	95	
367	0,0100	91		792		23	
368	0,0180	96		793	0,0155	102	
369	0,0180	98		794	0,0294	101	
370		29		795	0,0246	100	
371	0,0090	94		796	0,0242	101	
372	0,0270	91		797	0,0048	102	
373	0,1230	77		798	0,0359	102	

374	0,0040	89		799	0,0039	102	
375	0,0370	79		800	0,0068	102	
376	0,0260	85		801	0,0028	102	
377		65		802	0,0080	101	
378	0,0970	85		803	0,0308	101	
379		54		804	0,0111	102	
380		24		805	0,0022	103	
381		20		806	0,0130	102	
382		17		807	0,0060	103	
383		49		808	0,0007	102	
384	0,0170	96		809	0,0069	103	
385		54		810	0,0010	102	
386	0,0128	100,87		811	0,0037	103	
387	0,0310	98		812	0,0076	103	
388	0,0190	97		813	0,0280	90	
389	0,0100	97		814	0,1380	80	
390		69		815		44	
391	0,0470	93		816		15	
392	0,0070	93		817	0,0730	80	
393	0,0050	95		818	0,0620	92	
394	0,0090	101		819	0,0210	98	
395	0,0030	101		820	0,0280	102	
396	0,0050	101		821	0,0090	102	
397	0,0080	95		822	0,0490	97	
398	0,0060	101		823	0,0220	102	
399	0,0360	93		824	0,0380	98	
400	0,0050	102		825	0,0250	89	
401	0,0050	91		826	0,0240	97	
402		38		827	0,0066	101	
403		52		828	0,0427	88	
404	0,0530	96		829	0,0230	100	
405	0,0360	95		830	0,0150	102	
406		66		831	0,0500	91	
407	0,0430	96		832	0,0880	76	
408	0,1220	78		833	0,0130	102	
409	0,0100	101		834	0,1230	87	
410	0,0170	96		835	0,0551	89	
411		43		836	0,0240	96	

412		13		837	0,0150	103	
413	0,0460	93		838	0,0041	101	
414		33		839	0,0159	101	
415	0,0050	92		840	0,0981	71,105	
416	0,0120	95		841		55	
417	0,0620	93		842		63	
418	0,0690	90		843		31	
419	0,3450	74		844		31	
420		48		845		24	
421	0,0640	90		846		28	
422	0,0180	97		847		33	
423	0,0070	93		848		68	
424	0,0070	95		849		25	
425	0,0790	86		850		28	

* Los valores IC_{50} se enumeran como un promedio de dos o más determinaciones

Ejemplo 1b

Ensayo funcional in vitro para TRPM8 humano y de rata

Se cultivaron rutinariamente células HEK293 en monocapa en medio mínimo esencial Dulbecco complementado con FBS al 10 %, L-glutamina 1 mM, 100 unidades/ ml de penicilina y 100 ug/ ml de estreptomicina. Las células se mantuvieron en CO2 al 5 % a 37 °C.

Para la expresión funcional del TRPM8, se subclonó el ADNc completo que codifica el TRPM8 humano y de rata en vectores de expresión en células de mamífero pCI-NEO. Los constructos de expresión se transfectan momentáneamente en células HEK293 de acuerdo con las instrucciones del reactivo® (ROCHE) de transfección FuGENE 6. Dentro de las veinticuatro horas, las células transfectadas momentáneamente se recolectan y se las siembra directamente en una placa de ensayo o criopreservadas para su uso en el futuro.

Las células transfectadas pueden ser criopreservadas o transfectadas inmediatamente y colocadas en placa de 384 pocillos recubiertos de poli-D-lisina (BD Biosciences, NJ, EE. UU.) a una densidad de 10.000 células por pocillo en medio de cultivo, dejándose desarrollar durante la noche. Al día siguiente, se extrajo todo el medio y las células se incubaron con 52 µl de tinta de calcio 3 X 0,5 (Molecular Devices) preparada en un amortiguador de ensayo completo conteniendo 20 mM HEPES, BSA al 0,1 % y 2,5 mM de probenecid a 37 °C durante 35 minutos. Luego, las células se incubaron durante otros 15 minutos a temperatura ambiente antes de iniciar los experimentos. Luego de la incubación, las placas se insertaron en un instrumento FDSS, donde las células se provocaron con compuestos de la Fórmula (I) (en concentraciones variables) y se midió el Ca2+ intracelular durante 5 min previo a la adición de la concentración de EC_{80}. Los valores IC50 para los compuestos de la Fórmula (I) se determinaron a partir de estudios dosis-respuesta de ocho puntos.

La intensidad de fluorescencia (FI) máxima lograda al agregar icilina se exportó del instrumento FDSS y se volvió a analizar utilizando GraphPad Prism 3,02 (Graph Pad Software Inc., CA, EE.UU.) donde los datos se normalizaron al porcentaje de respuesta máxima. Las curvas dosis-respuesta del promedio de los pocillos cuadruplicados para cada punto de datos se analizaron utilizando regresión no lineal ya sea de la curva dosis-respuesta sigmoidea o de la curva dosis-respuesta sigmoidea (pendiente variable). Por último, los valores IC50 se calcularon con la mejor curva de dosis determinada por Prism. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Compuesto núm.	Preparación de células	rTRPM8 IC_{50}, nM	hTRPM8 IC_{50}, nM
306	Recién transfectadas	5,0	4,0
496	Criopreservadas	1,8	1,4

Ejemplo 2

Ensayos de fijación de membrana de TRPM8

Para los experimentos de fijación de membrana ("patch clamp" en inglés), se transfectaron en forma estable células HEK293 con TRPM8 canino y se cultivaron en DMEM complementado con suero fetal bovino al 10 %, 100 unidades/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina y 1 mg/ml de G418. Las células se mantuvieron a 37 °C y en CO_2 al 5 %.

La solución extracelular presentaba un contenido (en mM) de: NaCl, 132; EGTA, 1; KCl, 5,4; $MgCl_2$, 0,8; HEPES, 10; glucosa, 10; pH=7,4. Los registros se llevaron a cabo utilizando la técnica de la fijación de membrana celular, 1-2 días después de haber colocado las células en placas de vidrio a densidades apropiadas para el registro celular individual. Las corrientes se amplificaron por un amplificador de fijación de membrana y se filtraron a 2 kHz (Axopatch 200B, Molecular Devices, Union City, CA). Se aplicó mentol (100 µM) a la célula a 0,5 ml/min vía un sistema de perfusión por gravedad. Los registros relacionados con la activación del mentol se llevaron a cabo a 22 °C.

En los experimentos en los que las temperaturas varían, las rampas de temperatura se generaron mediante enfriamiento del perfusato en un enfriador en línea (Model SC-20, Warner Instruments, Hamden, CT) controlado por un controlador de

temperatura (Model CL-100, Warner Instruments). La temperatura en la proximidad de la célula que está siendo registrada se mide con una microsonda térmica en miniatura hecha a la medida para monitorear el termómetro (Model TH-8, Physitemp, Clifton, NJ) y se toman muestras utilizando Digidata 1322A y pClamp 9,0 (Molecular Devices), al mismo tiempo en que las corrientes están siendo medidas en el modo de la fijación de membrana celular. Se toman muestras de la corriente continuamente (a 100 Hz) a un potencial basal de –60 mV.

Los compuestos de Fórmula (I) se diluyeron a partir de 10 mM DMSO (almacenado a -20 °C) en una solución extracelular que contiene 100 µM de mentol o está sujeta a enfriamiento. Se fueron aplicando concentraciones cada vez mayores de compuesto a una célula, de forma acumulativa y se midieron las respuestas dependientes de la concentración luego de lograrse la activación en estado de equilibrio, ya sea a través de 100 µM de mentol o enfriamiento a 10 °C. Se aplicó una concentración saturante de un antagonista de referencia sobre el final del experimento (ya sea en presencia de 100 µM de mentol o a una temperatura de 10 °C) para establecer la línea de partida a partir de la cual deducir todas las otras mediciones.

El porcentaje de inhibición para un compuesto se calcula de la siguiente manera: $100\times(1-I_{comp}/I_0)$; donde I_{comp} y I_0 son amplitudes de corriente en estado de equilibrio ya sea en presencia o ausencia de una concentración de los compuestos de Fórmula (I). Los datos de respuesta de la concentración se ajustan a una función logística de la siguiente manera: $R = 100/(1+c/IC_{50})^p$; en donde R es la porcentaje

de inhibición, p es el coeficiente de Hill y c es la concentración de compuestos de la Fórmula (I). Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Cto	Modo de estimulación	[µM]	%Inh	n	IC_{50} (nM)
284	frío	0,003	24,0	2	8,0
		0,01	71,0	3	
306	mentol	0,0003	11,6	3	1,1
		0,001	47,3	3	
		0,003	78,0	3	
		0,01	94,9	3	
306	frío	0,001	22,4	3	2,3
		0,003	60,1	3	
		0,01	86,2	3	
		0,03	97,3	3	
496	mentol	0,0001	27,5	3	0,183
		0,0003	68,6	3	
		0,001	95,8	3	
		0,003	99,6	3	
496	frío	0,0003	21,6	3	0,554
		0,001	77,7	3	
		0,003	96,4	3	

Modelos in vivo

Ejemplo 3

Inhibición de los comportamientos inducidos por icilina en roedores

Delmar Chemicals Ltd. desarrolló inicialmente la icilina como un compuesto de "super enfriamiento". Posteriormente se demostró que era uno de los agonistas más potentes de TRPM8 que se conocen (McKemy DD y otros. Nature **2002** (Naturaleza 2002), 416(6876): 52-8), que tiene un EC_{50} = 0,2 µM para estimular la

entrada del ión calcio en células transfectadas con TRPM8 (Behrendt HJ y otros. Brit J Pharmacol **2004** (Revista Británica de Farmacología 2004), 141(4): 737-45). Las primeras pruebas in vivo de icilina demostraron que causaba sacudones de "perro mojado" en ratas. Un comportamiento similar con sacudones y saltos también se evidenció en ratones, conejos, gatos, perros y monos. En seres humanos, la icilina produjo una sensación de frescura al entrar en contacto con membranas mucosas, un cosquilleo frío cuando se colocó 0,1 mg en la lengua y frescura en la boca, faringe y pecho durante 30-60 minutos cuando se ingirió 5-10 mg en forma oral (Wei ET, Seid DA, J Pharm Pharmacol. **1983** (Revista de Farmacia y Farmacología. 1983), 35, 110). La inhibición de los sacudones inducidos por icilina en roedores brinda evidencia en cuanto a la utilidad de los antagonistas de TRPM8 de Fórmula (I) para tratar o prevenir una enfermedad, síndrome, trastorno o afección en un sujeto en el cual la enfermedad, síndrome, trastorno o afección está afectada por la modulación de los receptores de TRPM8.

Ejemplo 3a

Inhibición de sacudones de "perro mojado" en ratas inducidos por icilina

Se utilizaron ratas macho Sprague Dawley (220-450 g, Charles River Labs, n= 6-9/ tratamiento) para evaluar la habilidad de los compuestos seleccionados de Fórmula (I) para bloquear los sacudones de "perro mojado" (WDS, en inglés) inducidos por icilina (WDS). Se administraron compuestos de Fórmula (I) en un vehículo apropiado, tal como hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD), metocelulosa, 10 % Solutol, o H_2O, o similares, por la vía apropiada, i.p. o p.o., 30 – 120 minutos

antes de la icilina. Se administró la icilina en PEG-400 o 10 % solutol/H_2O, a 1,0 o 3,0 mg/kg, i.p. y se contaron los sacudones de "perro mojado" espontáneos 10-20 minutos post-icilina. Los resultados se presentaron como porcentaje de inhibición de los sacudones, lo cual se calculó como [1-(compuesto de ensayo conteo WDS / vehículo conteo WDS)] x 100. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Cto	Forma	Dosis	Vía	Vehículo	Pre-icilina min	% Inhibición	ED50, mg/kg
271	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	Agua	30	65	
271	$CO_2^-Na^+$	1 3 10 30	p.o.	Agua	30	28 35 46 88	5,7
272	CO_2^-H	3 10 30	p.o.	metocel	30	26 23 43	
272	CO_2^-H	30	p.o.	HPbCD	30	37	
272	$CO_2^-Na^+$	10 30	p.o.	HPbCD	30	0 72	
272	$CO_2^-Na^+$	3 10 30 100	p.o.	HPbCD	30	0 29 74 75	22
273	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	HPbCD	30	39	
273	$CO_2^-Na^+$	10 30 100	p.o.	HPbCD	30	17 25 71	53
283	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	HPbCD	30	65	
283	$CO_2^-Na^+$	3 10 30 100	p.o.	HPbCD	30	13 -19 13 43	
283	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	Agua	30	71	
296	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	HPbCD	30	27	

306	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	HPbCD	60	99	
306	$CO_2^-Na^+$	3 10 30	p.o.	HPbCD	60	63 99 100	
306	$CO_2^-Na^+$	0,3 1 3 10	p.o.	HPbCD	60	39 9 64 98	2,5
306	$CO_2^-Na^+$	10	p.o.	HPbCD	60	99	
307	CO_2H	30	p.o.	HPbCD	30	13	
309	CO_2H	30	p.o.	HPbCD	30	23	
361	CO_2H	30	p.o.	HPbCD	30	87	
361	$CO_2^-Na^+$	3 10 30	p.o.	Agua	120	38 74 98	4,5
394	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	HPbCD	30	63	
395	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	HPbCD	30	100	
395	$CO_2^-Na^+$	1 3 10 30	p.o.	Agua	60	15 26 55 88	7,6
396	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	HPbCD	30	99	
398	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	HPbCD	30	7	
400	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	HPbCD	30	84	
409	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	HPbCD	30	16	
427	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	Agua	30	82	
429	1*H*, Na tetrazol	30	p.o.	HPbCD	30	41	
429	1*H*, Na tetrazol	30	p.o.	HPbCD	60	36	
435	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	Agua	30	41	
479	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	HPbCD	60	77	
480	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	HPbCD	60	39	
483	1*H*, Na oxadiazol	30	p.o.	Agua c/NaOH	30	19	
486	$CO_2^-Na^+$	10	p.o.	HPbCD	60	18	
487	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	HPbCD	60	99	
488	$CO_2^-Na^+$	10	p.o.	HPbCD	60	73	
489	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	Agua	60	99	
490	$CO_2^-Na^+$	10	p.o.	HPbCD	60	84	
496	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	Agua	60	99	

496	$CO_2^-Na^+$	1 3 10 17,8	p.o.	HPbCD	120	74 100 99 100	
496	$CO_2^-Na^+$	0,1 0,3 1 3	p.o.	HPbCD	120	43 34 79 98	2,5
497	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	Agua	60	96	
502	$CO_2^-Na^+$	10	p.o.	HPbCD	60	14	
505	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	HPbCD	60	72	
519	$CO_2^-Na^+$	10	p.o.	HPbCD	60	-6	
524	$CO_2^-Na^+$	10	p.o.	HPbCD	60	82	
537	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	HPbCD	60	42	
567	$CO_2^-Na^+$	10	p.o.	HPbCD	60	55	
623	$C(O)NNaSO_2CH_3$	10	p.o.	HPbCD	60	33	
627	1*H*, Na oxadiazol	30	p.o.	HPbCD	60	0	
635	1*H*, Na tetrazol	3 10 30 56	p.o.	HPbCD	60	31 -8 53 72	
640	1*H*, Na oxo-tiadiazol	30	p.o.	HPbCD	60	20	
657	$CO_2^-Na^+$	10	p.o.	HPbCD	60	32	
658	$CO_2^-Na^+$	10	p.o.	HPbCD	60	63	
755	$CO_2^-Na^+$	10	p.o.	HPbCD	60	99	
756	$CO_2^-Na^+$	10	p.o.	HPbCD	60	100	
784	1*H*, Na oxo-tiadiazol	30	p.o.	HPbCD	60	79	

Ejemplo 3b

Inversión del comportamiento inducido por icilina en ratas

Se utilizaron ratas macho Sprague Dawley (225–450 g, Charles River Labs, n=4-6/ tratamiento) para evaluar la habilidad de los compuestos seleccionados de Fórmula (I) para invertir los sacudones de "perro mojado" inducidos por

icilina. Se administró icilina en PEG-400 o 10 % solutol/H_2O, a 1,0 o 3,0 mg/kg, i.p. y se contaron los sacudones de "perro mojado" (WDS) 10-20 minutos post-icilina. Los animales que exhibieron 10 o más sacudones se distribuyeron aleatoriamente en grupos de tratamiento y se les administró inmediatamente los compuestos de Fórmula (I) en un vehículo apropiado, tal como hidroxipropil-β- ciclodextrina (HP β CD), metocelulosa, 10 % Solutol, o H_2O, o similares y por la vía apropiada, tal como i.p. o p.o. Se contaron los sacudones de "perro mojado" espontáneos 60-70 minutos luego de la administración del compuesto. Los resultados se presentan como el porcentaje de inhibición de los sacudones, lo cual se calculó como [1-(compuesto de ensayo conteo WDS/ vehículo conteo WDS)] x 100. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

Cto Núm.	Dosis (mg/kg)	Vía	Post-icilina	% Inhibición
2	30	p.o.	1h	18
7	30	p.o.	1h	65
13	30	p.o.	1h	28
14	30	p.o.	1h	-16
15	30	p.o.	1h	-18
125	30	p.o.	1h	39
148	30	p.o.	1h	33
149	30	p.o.	1h	-3
168	30	p.o.	1h	-29
174	30	p.o.	1h	45

177	30	p.o.	1h	66
	3	p.o.	1h	15
	10	p.o.	1h	53
	16,6	p.o.	1h	54
	30	p.o.	1h	52
	100	p.o.	1h	52
188	30	p.o.	1h	7

Ejemplo 3c

Desplazamiento hacia la derecha de la curva dosis-efecto de icilina en ratas

Se administró icilina a ratas macho Sprague Dawley (200–400 g, Charles River Labs, n=6-9/ tratamiento) en un vehículo adecuado (por ej. PEG-400, 10 % Solutol) a 0,1 – 30 mg/kg, i.p. Se contaron los sacudones espontáneos de "perro mojado" 10-20 minutos post-icilina a modo de generar una curva dosis-efecto de icilina. Se administró en forma oral un compuesto de la presente invención en hidroxipropil-β-ciclodextrina 60 minutos antes de la provocación con icilina para evaluar la habilidad del compuesto para inhibir los sacudones espontáneos de "perro mojado" provocados por un rango de dosis de icilina. La ED_{50} de la curva dosis-efecto de icilina generada en presencia del antagonista de TRPM8 puede compararse con la generada en presencia del vehículo para determinar la magnitud del desplazamiento hacia la derecha según se muestra en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 7

Cto	Dosis (mg/kg)	Vía	Pre-icilina	Icilina ED50, mg/kg, i.p., sin pretratamiento	Icilina ED50, mg/kg, i.p., compuesto pretratamiento
306	3	p.o.	60	0,75	2,96

Ejemplo 4

Modelo in vivo del dolor inflamatorio sub-agudo: hiperalgesia inducida por carragenina

La inyección intraplantar de carragenina en la pata trasera de las ratas provoca una fuerte respuesta inflamatoria aguda caracterizada por enrojecimiento, hinchazón e hipersensibilidad de la pata a los estímulos mecánicos y térmicos que típicamente alcanza un pico entre 3 y 6 horas con posterioridad a la aplicación y que se calma en el transcurso de 12-24 horas.

Ejemplo 4a

Hipersensibilidad al Calor Radiante Inducido por Carragenina en Ratas

Para evaluar el efecto de los compuestos de ensayo de Fórmula (I) sobre la hiperalgesia inflamatoria, se evaluaron latencias de respuesta al calor radiante luego de 3 horas de haber administrado una inyección intraplantar de carragenina (Lambda, Type IV, 200 uL) en la pata trasera de ratas macho Sprague-Dawley. El compuesto de prueba se administró 2 horas antes o 1 hora después de la inyección de carragenina. La intención era determinar si el compuesto impediría o retardaría la hipersensibilidad asociada con este inflamógeno. Se determinaron las latencias de respuesta térmica de partida previo a cualquier tratamiento y se volvieron a determinar 3 horas después de la inyección de carragenina. Se calculó el porcentaje en que se revierte la hiperalgesia relacionada con el tratamiento con vehículo (%R) para ambos paradigmas del tratamiento con el compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula y según se muestra en la Tabla 8:

%R = (latencia post compuesto – latencia post vehículo)/ ((latencia de partida – latencia post vehículo) x 100 %

Tabla 8

Compuesto núm.	Forma de Sal	DOSIS	Vía	Vehículo	Tiempo del Tratamiento, horas relativas a la Cg	Porcentaje de Reversión, relativo al vehículo
306	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	HPbCD	-2	64
					1	100
496	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	HPbCD	-2	74
					1	106

Ejemplo 5

Modelo in vivo del dolor inflamatorio crónico: hiperalgesia inducida por el adyuvante de Freund completo (AFC)

La inyección intraplantar del adyuvante de Freund completo (AFC) en roedores provoca una reacción inflamatoria de duración prolongada, caracterizada por una pronunciada hipersensibilidad tanto a los estímulos térmicos como mecánicos. Esta hipersensibilidad alcanza su pico entre 24-72 horas con posterioridad a la inyección y puede durar varias semanas. Para evaluar si los compuestos de ensayo de Fórmula (I) revierten la hipersensibilidad establecida, se puede administrar una inyección intraplantar de 100 µL de AFC (suspendido en una emulsión 1:1 de solución salina y *Mycobacterium tuberculosis* destruida con calor en aceite mineral) en una de las patas traseras de ratas macho Sprague-Dawley (típicamente machos que oscilen entre los 150-350 g). Este modelo también puede llevarse a cabo con una dosificación múltiple o un régimen de dosificación profiláctico diseñado para alterar el curso del desarrollo de la hiperalgesia. Este

ensayo predice el efecto analgésico, anti-alodínico y antihiperalgésico de numerosos agentes clínicos efectivos, incluyendo el acetaminofen, NSAIDS tal como aspirina e ibuprofeno y opiáceos, como la morfina.

Ejemplo 5a

Hipersensibilidad al calor radiante inducido por el AFC en la pata

Se coloca cada rata en una cámara de ensayo sobre una superficie cristalina caliente y se deja aclimatar durante aproximadamente 10 minutos. Luego, se enfoca un estímulo térmico radiante (haz de luz) a través del cristal en la superficie plantar de cada pata trasera. El estímulo térmico se corta automáticamente mediante un relé fotoeléctrico cuando se mueve la pata o cuando se alcanza el tiempo de corte (20 segundos para el calor radiante a ~5 Amps). Se registra una latencia de respuesta inicial (de partida) al estímulo térmico para cada animal previo a la inyección de AFC. Veinticuatro horas después de la inyección intraplantar de AFC, se vuelve a evaluar la latencia de respuesta del animal al estímulo térmico y se compara con el tiempo de respuesta inicial del animal. Solo las ratas que exhiben al menos una reducción del 25 % en la latencia de respuesta (es decir, hiperalgesia) se incluyen en análisis posteriores. Inmediatamente después de la evaluación de la latencia post-AFC, se administra el compuesto de ensayo o el vehículo (generalmente Solutol, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil beta-ciclodextrina o PEG-400) i.p. o p.o. a las ratas. Se evalúan las latencias para la interrupción del tratamiento post-compuesto a intervalos de tiempo fijos, típicamente 30, 60 y

120 minutos. El porcentaje de reversión (%R) de la hipersensibilidad se calcula de acuerdo con la siguiente fórmula:

% Reversión = (Respuesta al Tratamiento-Respuesta al AFC)/(Respuesta Inicial-Respuesta AFC) x 100.

Tabla 9

Cpd Nro.	Forma de Sal	Dosis Alta	Vía	Vehículo	Tiempo de Tratamiento, min	Porcentaje Reversión	ED50
306	$CO_2^-Na^+$	10	p.o.	HPbCD	100	91	
306	$CO_2^-Na^+$	3 5,6 10 30	p.o.	HPbCD	100	31 76 93 59	4
361	$CO_2^-Na^+$	10	p.o.	HPbCD	100	28	
496	$CO_2^-Na^+$	10	p.o.	HPbCD	60	79	
496	$CO_2^-Na^+$	1 3 5,6 10 30	p.o.	HPbCD	60	9 –10 10 24 30	
496	$CO_2^-Na^+$	10	p.o.	HPbCD	60	52	

Ejemplo 5b

Hipersensibilidad al frío inducida por AFC en la pata

Previo a la inyección intraplantar de AFC, se colocaron individualmente ratones o ratas en cámaras de observación elevadas con suelos de malla metálica. A través de los suelos de malla metálica se roció una serie de tres aplicaciones de acetona (0,04 –0,10 ml/aplicación) en la parte de abajo de la pata, utilizando

un dispositivo de jeringa multidosis. Una respuesta positiva reviste la forma de una interrupción abrupta y lamedura de pata. Se registra la duración acumulativa de la lamedura para cada uno de los tres intentos, la cual luego se promedia para dar la respuesta individual. Veinticuatro horas después de la inyección de AFC, la duración de la lamedura de acetona es marcadamente elevada, lo cual implica una hipersensibilidad al frío. Se pueden evaluar los compuestos de ensayo de Fórmula (I) en cuanto a su habilidad para hacer retornar la duración de la lamedura de pata evocada por la acetona a niveles pre-AFC (típicamente cerca de cero) con posterioridad a la administración sistémica. El porcentaje de inhibición se calcula así:

%Inhibición = [1-(duración de lamedura tratamiento / duración lamedura vehículo)] x 100.

Ejemplo 6

Modelos de dolor visceral inducido químicamente por irritantes abdominales

Se inyectó intraperitonealmente un irritante químico (tal como ácido acético, caolina, bradiquinina, fenil-p-(benzo) quinina, bromo-acetilcolina, o zymosan) en ratones, provocando una contracción de la musculatura abdominal, la cual se caracteriza por una elongación del cuerpo que se extiende a través de los miembros posteriores. El número de dichas respuestas se cuantifica y se ve reducido por el pretratamiento con agentes analgésicos, constituyendo así la base para una prueba diagnóstica (Collier HO y otros Br J Pharmacol Chemother **1968**

(Revista Británica de Farmacología y Quimioterapia 1968), 32(2): 295-310). Este tipo de ensayo con irritantes abdominales ha sido utilizado para predecir el efecto analgésico de numerosos agentes clínicamente efectivos, cuya potencia en el análisis de los irritantes abdominales se compara con la magnitud de la dosis necesaria para el alivio del dolor clínico. Tales agentes incluyen el acetaminofen, NSAIDS tales como aspirina e ibuprofeno, opiáceos, tales como morfina y codeína y otros analgésicos que actúan centralmente como el tramadol.

Una modificación al modelo de dolor visceral inducido químicamente por irritantes abdominales consiste en el pre-tratamiento de animales con agentes conocidos por inducir respuestas inflamatorias luego de una inyección intraperitoneal (tal como LPS, zimosan, o tioglicolato). Una pequeña dosis intraperitoneal de dicho agente inflamatorio, administrada horas o días previo a la provocación con el irritante químico agudo, se ha demostrado que aumenta el número de contracciones abdominales observadas (Ribeiro RA y otros Eur J Pharmacol **2000** (Revista Europea de Farmacología 2000), 387(1): 111-8). Al tiempo que algunos agentes analgésicos son efectivos para mitigar la nonicepción visceroquímica aguda, otros, particularmente aquellos que son dependientes de la inducción del receptor son más efectivos para prevenir o revertir la potenciación de respuestas conductuales provocadas por un estímulo inflamatorio precondicionante. Debido a la supra-regulación del receptor de TRPM8 en la inflamación, se puede pronosticar que los antagonistas del TRPM8 que resultan efectivos para reducir el número medio de contracciones, brindan acción analgésica en el uso clínico humano.

La habilidad de los compuestos de fórmula (I) para mitigar las contracciones abdominales inducidas por irritantes químicos luego de un estímulo inflamatorio pre-condicionante se pueden estudiar de la siguiente forma. Se inyecta tioglicolato (3 %, w/v, 2-3 ml *i.p.*) en ratones macho CD1 (20-40 g, Charles River Labs), a un volumen máximo de dosificación de 80 ml/ kg, para inducir la inflamación peritoneal. Luego de un período de pre-inflamación de 24 horas, los ratones se dosifican oralmente con compuestos de Fórmula (I) (30 mg/kg; n=10) o vehículo (HPMC con 2 % Tween 80; n=9) y una hora después son sometidos a provocación con un irritante abdominal de ácido acético (1 %, 10 ml/ kg, i.p.). Inmediatamente después de la inyección del ácido acético, los ratones se colocan individualmente en campanas de cristal (de aproximadamente 15 cm de diámetro) para el conteo de las contracciones abdominales durante los próximos 15 minutos. El número total de contracciones abdominales se suma para cada grupo de tratamiento y se emplea en la siguiente fórmula para calcular el Porcentaje de Inhibición (%I):

%I = [1-(contracciones compuesto de ensayo / contracciones vehículo)] x 100.

Ejemplo 7

Modelo in vivo del dolor neuropático

El nervio ciático es el principal inervador sensorimotor de la pierna y del pie (trasero). La lesión del nervio ciático o de los nervios espinales que lo constituyen produce a menudo comportamientos relacionados con el dolor. En ratas y ratones, la ligadura apretada del nervio espinal L5 con sutura de seda, la

ligadura apretada parcial del nervio ciático con sutura de seda o la ligadura laxa del nervio ciático con gut cromado provocan comportamientos que evocan el dolor neuropático en seres humanos. Estas lesiones (una por animal) se realizan quirúrgicamente en roedores anestesiados. Tanto la lesión del nervio espinal como la del nervio ciático derivan en alodinia, una respuesta dolorosa al estímulo normalmente inocuo, e hiperalgesia, una respuesta exagerada al estímulo normalmente nocivo. Cabe notar que ambos comportamientos relacionados con el dolor son evocados por procedimientos de ensayo y que el uso normal de la pata (por ej., para caminar) no se ve comprometido, aparte de cierta ocasional "protección" de la pata. Posteriormente a la cirugía, el comportamiento de los sujetos, como ser el aseo, alimentación y aumento de peso, es normal, excepto por la hipersensibilidad (según se definió anteriormente) de la pata afectada. Además de la inducción por daño al nervio provocada por golpes accidentales o procedimientos quirúrgicos, el dolor neuropático también puede ser inducido por la diabetes (Fox, A y otros., *Pain (Dolor)* 81:307-316, 1999) o por el tratamiento con agentes quimioterapéuticos, tales como el paclitaxel o la vincristina (Yaksh, TL y otros, *Pain (Dolor)* 93:69-76, 2001).

Los agentes que atenúan el dolor neuropático en la clínica también son efectivos en los modelos de dolor neuropático en roedores. Estos agentes incluyen al recientemente aprobado Cymbalta (Duloxetine, Iyengar, S. y otros., *JPET* **1997** 311:576-584), morfina (Suzuki, R y otros, *Pain (Dolor)* **1999** 80:215-228) y gabapentina (Hunter, JC y otros., *Eur J Pharmacol (Revista Europea de Farmacología)* **2004** 324:153-160). El antagonista del receptor dual

TRPV1/TRPM8, BCTC, redujo la hiperalgesia mecánica y la alodinia táctil en el modelo de dolor neuropático con constricción crónica por lesión en roedores (Pomonis, JD y otros, *JPET* **2004** 306:387-393; Behrendt, H y otros, *Brit J Pharm (Revista Británica de Farmacología)* **2003** 141:737). La alodinia al frío es un síntoma particularmente debilitante de las afecciones por dolor neuropático (Jorum E y otros *Pain (Dolor)* **2003** 101: 229-235). El efecto antialodínico de los compuestos de Fórmula (I) en este modelo de roedores es predictivo del efecto clínico para estos novedosos agentes.

Ejemplo 7a

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

Se utilizaron ratas macho Sprague Dawley (225-450 g; n=5-8/ tratamiento) para evaluar la habilidad de los compuestos seleccionados de Fórmula (I) para revertir la hipersensibilidad al frío inducida por CCL. Se colocaron quirúrgicamente cuatro ligaduras laxas de gut cromado 4-0 alrededor del nervio ciático izquierdo bajo anestesia por inhalación según lo descrito por Bennett y otros (Bennett GJ, Xie YK. *Pain (Dolor)* **1988**, 33(1): 87-107). Transcurridos de 14 a 35 días con posterioridad a la cirugía CCL, los sujetos se colocaron en cámaras de observación elevadas con suelos de malla metálica y se les rociaron cinco aplicaciones de acetona (0,05 ml/aplicación separadas por aproximadamente 5 minutos) en la superficie plantar de sus patas, utilizando una jeringa multidosis. Se consideró como respuesta positiva la interrupción abrupta o el levantamiento de la

pata. Se registró el número de respuestas positivas para cada rata durante las cinco pruebas. Luego de las determinaciones con respecto a la interrupción inicial, se administraron compuestos de Fórmula (I) en un vehículo apropiado, tal como hidroxipropil-β- ciclodextrina (HP β CD), metilcelulosa, Methocel, 10 % Solutol, o H_2O, o similares, por la vía apropiada, i.p. o p.o. El número de interrupciones se volvió a determinar de 1 a 3 h con posterioridad a la administración del compuesto. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de los sacudones, lo cual se calculó para cada sujeto como [1-(interrupciones compuesto de ensayo / interrupciones pre-ensayo)] x 100 y luego se calculó el promedio por tratamiento. Los resultados se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10

Compuesto núm.	Forma de Sal	Dosis, mg/kg	Vía de administración	Vehículo	Tiempo Pretratamiento, hr	Porcentaje de Inhibición	ED50, mg/kg
7	CO_2H	30	p.o.	10 % Solutol	1	47	
		30	i.p.	10 % Solutol	2	66	
177	CO_2H	3 10 30 100	p.o.	10 % Solutol	1	23 49 46 70	
		30	i.p.	10 % Solutol	3	60	
292	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	Agua	3	60	
292	$CO_2^-Na^+$	3 10 30 100	p.o.	Agua	3	7 16 21 67	70
272	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	HPbCD	1	31	
273	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	HPbCD	0,5	49	
271	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	HPbCD	1	77	

271	$CO_2^-Na^+$	10 30 100	p.o.	HPbCD	1	24 44 56	
306	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	HPbCD	6	69	
306	$CO_2^-Na^+$	3 10 17,8 30 56 100	p.o.	HPbCD, agua	4	20 38 57 68 77 77	15
361	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	Agua	4	74	
361	$CO_2^-Na^+$	3 10 30	p.o.	Agua	2	9 17 91	13
395	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	Agua	2	23	
395	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	Agua	2	38	
396	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	Agua	4	50	
400	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	Agua	1	40	
400	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	Agua	3	25	
487	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	HPbCD	3	66	
487	$CO_2^-Na^+$	10	p.o.	HPbCD	3	43	
488	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	HPbCD	2	43	
489	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	Agua	3	96	
489	$CO_2^-Na^+$	10 17,8 30 56	p.o.	Agua	4	13 60 57 70	23
490	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	HPbCD	1	23	
496	$CO_2^-Na^+$	30	p.o.	Agua	2	74	
496	$CO_2^-Na^+$	10 17,8 30 56	p.o.	Agua	4	76 64 72 68	
496	$CO_2^-Na^+$	0,3 1 3 5,6 10	p.o.	HPbCD	4	28 32 23 72 71	3,5

497	CO_2Na^+	30	p.o.	Agua	4	60	
505	CO_2Na^+	30	p.o.	HPbCD	1	11	
524	CO_2Na^+	30	p.o.	HPbCD	3	46	

Ejemplo 7b

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

En ratas macho SD (175- 325 g), cuatro ligaduras sueltas de gut crómico de 4-0 se colocan quirúrgicamente alrededor del nervio ciático izquierdo bajo anestesia por inhalación, según describen Bennet y otros (Bennett GJ, Xie YK. *Pain (Dolor)* 1988, 33(1): 87-107). De siete a 21 días después de la cirugía reparadora de la lesión por constricción crónica del ciático, los sujetos se pueden colocar en un dispositivo comercial de placa fría enfriado mediante elementos peltier de manera que la temperatura de superficie se mantenga en 1 °C. Cada sujeto puede pasar por un período de acondicionamiento de 6 minutos seguido por un período de evaluación de 3 minutos durante el cual se registra la duración total del levantamiento de la pata trasera. Este procedimiento se repite en varios intervalos con anterioridad y posterioridad a la administración sistémica del fármaco. Se pueden evaluar los compuestos de Fórmula (I) con respecto a su habilidad para hacer volver la duración del levantamiento de la pata a niveles pre-lesión. La duración del levantamiento de la pata durante el período de prueba de 3 minutos luego de la administración del compuesto de ensayo se toma como el porcentaje de la duración del levantamiento de la pata durante el período de prueba de 3 minutos previo al tratamiento con el compuesto de ensayo.

Ejemplo 7c

Modelo del dolor neuropático inducido por constricción crónica por lesión (CCL) – Alodinia Mecánica (Prueba de von Frey)

En ratas SD macho (175- 325 g), cuatro ligaduras sueltas de gut crómico de 4-0 se colocan quirúrgicamente alrededor del nervio ciático izquierdo bajo anestesia por inhalación, según describen Bennet y otros (Bennett GJ, Xie YK. *Pain (Dolor)* 1988, 33(1): 87-107). De siete a 21 días después de la cirugía reparadora de la lesión por constricción crónica del ciático, los sujetos se pueden colocar en un estante elevado de cámaras de plexiglas que tengan malla de alambre u otro tipo de revestimiento perforado. La medición de la alodinia mecánica se puede llevar a cabo utilizando pelos de von Frey (Semmes-Weinstein Monofilaments, Stoelting Co., IL) donde las ratas se pueden habituar a las jaulas de malla metálica previo al inicio del experimento. La alodinia estática se puede someter a prueba en las ratas, tocando la superficie plantar de su pata trasera con pelos von Frey en orden de fuerza ascendente (1,2, 1,5, 2,0, 3,6, 5,5, 8,5, 12, 15, 29 y 76 g) durante un máximo de 6 s o hasta que se provoque una respuesta que implique una retirada de la pata. La menor cantidad de fuerza requerida para provocar una respuesta se puede registrar como el umbral de retirada en el log g. Este procedimiento se repite en varios intervalos con anterioridad y posterioridad a la administración sistémica del fármaco. Los compuestos de Fórmula (I) se pueden evaluar por su habilidad para hacer volver el umbral de fuerza que provoca el levantamiento de la pata a niveles pre-lesión.

Ejemplo 8

Modelos de piresis / antipiresis inducidos por un agente inflamatorio

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden someter a ensayo en modelos animales de piresis, de acuerdo con métodos previamente documentos y validados, tales como los descritos por Kozak y otros (Kozak W, Fraifeld V. *Front Biosci (Fronteras en Biociencia)* 2004, 9: 3339-55). La fiebre es un elemento que frecuentemente acompaña una enfermedad inflamatoria. Los modelos animales hacen uso de las propiedades piréticas de la levadura y otros agentes inflamatorios, inyectando una suspensión de levadura u otro agente en forma subcutánea (Tomazetti J y otros *J Neurosci Methods (Revista de Métodos de Neurociencia)* 2005, 147(1): 29-35); Van Miert AS, Van Duin CT. *Eur J Phamacol (Revista Europea de Farmacología* 1977, 44(3): 197-204). Por ejemplo, se pueden alojar en una jaula ratas macho Wistar (75–100 g) en grupos de cuatro a temperatura controlada (23 ± 1 °C) con un ciclo de 12 h luz: 12 h oscuridad (luces encendidas a las 07:00 h) y con suministro de alimento de laboratorio y agua del grifo a voluntad. Todas las mediciones de temperatura se pueden tomar entre las 08:00 y las 19:00 h. Cada animal se puede utilizar solo en un estudio. Se puede tomar la temperatura rectal (TR) insertando una sonda termistor lubricada (diámetro externo: 3 mm) 2,8 cm en el recto del animal. La sonda se puede conectar a un dispositivo digital, que despliegue la temperatura en el extremo de la sonda con una precisión de 0,1 °C y registre los valores en el tiempo. Inmediatamente después de tomar la temperatura rectal basal inicial, se puede inyectar a los animales levadura seca de panadería (Saccharomyces

cerevisiae), disponible en el comercio, suspendida en NaCl al 0,9 % libre de pirógeno (0,05–0,25 g/kg, i.p.) o NaCl al 0,9 % (10 ml/kg). Se pueden registrar los cambios de TR por cada hora durante 12 h y expresarse como la diferencia con respecto al valor basal. Dado que se ha informado previamente que el estrés relacionado con el manejo y la toma de la temperatura alteran la temperatura rectal, se puede hacer que los animales se habitúen a la inyección y al procedimiento de medición durante 2 días previo a la realización de los experimentos. En estas sesiones, los animales pueden someterse al mismo procedimiento de medición de la temperatura que se describió anteriormente y ser inyectados intraperitonealmente (i.p.) con NaCl al 0,9 % (10 ml/kg).

Para evaluar el efecto de los potenciales compuestos antipiréticos sobre la temperatura rectal basal, se puede tomar la TR de los animales durante 4 h y luego de la cuarta medición de la TR, se los puede inyectar subcutáneamente (s.c.) con el vehículo (tal como Solutol al 10 % en 5 ml/kg de agua estéril) o compuestos de la Fórmula (I) preparados en el vehículo. La TR se puede luego registrar a cada hora durante 8 h luego de las inyecciones del compuesto. Para evaluar el efecto de los compuestos de Fórmula (I) sobre la hipertermia inducida por levadura de panadería, se puede tomar la TR de los animales del estudio y luego se les puede inyectar una dosis pirogénica de levadura de panadería (por ejemplo, 0,135 g/kg). Los cambios de TR se pueden registrar a cada hora durante 4 h, cuando se administran los potenciales agentes antipiréticos tales como los compuestos de Fórmula (I). La temperatura rectal puede luego monitorearse durante las próximas 8 h. La temperatura rectal basal y los cambios en la temperatura rectal se pueden expresar

como el promedio ± S.E.M. de la diferencia de la TR a las 7:00 h. Los datos se pueden analizar por análisis de variación de dos vías (ANOVA), tratándose al tiempo de las mediciones como factor sujeto, dependiendo del diseño experimental. El análisis post hoc se puede realizar por una prueba F-test para el efecto simple y por la prueba de Student–Newman–Keuls, cuando corresponda. Un valor de $P < 0,05$ podría considerarse como estadísticamente significativo.

La modificación de la respuesta pirética posterior por parte de los agentes terapéuticos también puede monitorearse por telemetría rectal u otras mediciones de la temperatura corporal. Varios agentes clínicamente relevantes como el acetaminofen, la aspirina y el ibuprofeno, reducen la fiebre en estos modelos. El efecto antipirético de los antagonistas del TRPM8, como ser los compuestos de Fórmula (I), en estos ensayos también serían predictivos de su efecto clínico.

Ejemplo 9

Modelo de artritis reumatoidea inducido por AFC

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden someter a ensayo en modelos animales de artritis reumatoidea, de acuerdo con métodos previamente documentos y validados, como los descritos por Nagakura y otros (Nagakura Y y otros *J Pharmacol Exp Ther* 2003, 306(2): 490-7). Por ejemplo, la artritis puede inducirse por la inoculación de AFC en ratas (ratas macho Lewis de 150–225 g; Charles River). En suma, se pueden mezclar bien 100 mg de Mycobacterium butyricum (Difco, Detroit, MI) con 20 ml de aceite de parafina. Luego, la mezcla se puede colocar en autoclave durante 20 min a 120 °C. Se puede inyectar la mezcla a cada rata en la pata trasera derecha en un volumen de 0,1-ml bajo

anestesia por inhalación. Las ratas que sirven como control pueden ser inyectadas con 0,1 ml de solución salina. Se puede medir el dolor y otros parámetros relacionados con el desarrollo de la enfermedad en las ratas tratadas con AFC o solución salina inmediatamente previo a la inoculación y hasta 28 días con posterioridad a la inoculación. La medición de los parámetros del dolor puede llevarse a cabo tanto para extremos mecánicos como térmicos (frío o calor). La medición de la alodinia mecánica puede realizarse utilizando pelos de von Frey (Semmes-Weinstein Monofilaments, Stoelting Co., IL) donde las ratas pueden habituarse a las jaulas con fondo de malla metálica previo al inicio del experimento. La alodinia estática se puede someter a prueba en las ratas, tocando la superficie plantar de su pata trasera con pelos von Frey en orden de fuerza ascendente (1,2, 1,5, 2,0, 3,6, 5,5, 8,5, 12, 15, 29 y 76 g) durante un máximo de 6 s o hasta que se provoque una respuesta que implique una retirada de la pata. La menor cantidad de fuerza requerida para provocar una respuesta se puede registrar como el umbral de retirada en el log g. Se puede evaluar la hiperalgesia térmica utilizando la prueba de calor radiante donde se puede colocar una fuente de calor radiante móvil bajo una superficie de cristal sobre la cual se coloca la rata. El haz de luz puede concentrarse en la pata trasera y las latencias de retirada de la pata se definen como el tiempo que le toma a la rata retirar su pata trasera de la fuente de calor. La medición de la hiperalgesia articular puede realizarse mediante una modificación del método previamente informado (Rupniak NMJ y otros *Pain* 1997, 71: 89–97). Se puede sostener el torso de cada rata por la parte de atrás con la palma izquierda y se puede

flexionar y extender (uno primero y el otro después y cinco veces en cada dirección) el tobillo dentro de los límites del movimiento con los dedos de la mano derecha. Se puede registrar el número total de vocalizaciones emitidas luego de la manipulación (flexión y extensión, cinco veces en cada dirección) para cada pata (el puntaje máximo es de 10 para cada pata).

El puntaje de movilidad puede obtenerse modificando la escala de evaluación informada por Butler y otros (Butler SH y otros *Pain* 1992, 48: 73–81): puntaje 6, camina normalmente; puntaje 5, camina protegiendo la pata trasera ipsilateral (apoya la pata trasera ipsilateral totalmente en el suelo); puntaje 4, camina protegiendo la pata trasera ipsilateral (solo apoya el dedo de la pata trasera ipsilateral en el suelo); puntaje 3, camina protegiendo ambas patas traseras (apoya la pata trasera contralateral completamente en el suelo); puntaje 2, camina protegiendo ambas patas traseras (solo apoya el dedo de la pata trasera contralateral en el suelo); puntaje 1, se arrastra utilizando solamente las patas delanteras; y puntaje 0, no se mueve. Los volúmenes de la pata se pueden medir por el desplazamiento de volumen de una solución electrolítica en un pletismómetro disponible en el comercio. La pata trasera puede estar hundida en unión con la piel velluda y los volúmenes pueden leerse en un visor digital. El puntaje de la rigidez articular puede obtenerse de la siguiente forma: se sostiene el cuerpo de las ratas por la parte de atrás con la palma izquierda y se flexiona y extiende (una vez en cada dirección) el tobillo dentro de los límites del movimiento con los dedos de la mano derecha. Se puede confirmar de antemano que no hay restricción al movimiento de la articulación del tobillo en las manipulaciones que

implican el movimiento de flexión y extensión en ratas ingenuas y el puntaje puede obtenerse de acuerdo con la escala de evaluación informada por Butler (Butler SH y otros *Pain* 1992, 48: 73–81): puntaje 2, hay restricciones para realizar el movimiento completo del tobillo tanto en la flexión como en la extensión; puntaje 1, hay restricción para realizar el movimiento completo del tobillo en la flexión o en la extensión; y puntaje 0, no hay restricción. Las mediciones del volumen de la pata y la rigidez articular se pueden tomar para ambas patas traseras.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden evaluarse en cuanto a su eficacia antipirética de la siguiente forma: se pueden utilizar treinta y dos ratas (8 ratas por dosis y cuatro dosis por compuesto) que se tratan con AFC y otras ocho ratas como controles ingenuos para cada evaluación del fármaco. Los efectos analgésicos se pueden evaluar el día 9 post-inoculación, cuando la alodinia mecánica, hiperalgesia térmica, hiperalgesia articular y rigidez articular en la pata ipsilateral alcanzan casi el máximo, si bien dichos parámetros en la pata contralateral solo se modificaron ligeramente y la alteración sistémica mostrada por la modificación del puntaje de movilidad es pequeña. El día previo a la evaluación, se puede medir el peso, la alodinia mecánica, hiperalgesia térmica, e hiperalgesia articular de las 32 ratas que habrán de ser utilizadas en la evaluación del compuesto. Las ratas se distribuyen en cuatro grupos (ocho ratas por grupo) de forma tal que las diferencias en los promedios de dichos parámetros entre los grupos se vuelvan pequeñas. Todas las evaluaciones del efecto analgésico y observaciones del comportamiento pueden ser realizadas por un observador ciego al tratamiento con el fármaco.

Los datos se pueden expresar como el promedio +/- S.E.M. La curva de transcurso de tiempo para la alodinia mecánica, la hiperalgesia térmica, hiperalgesia articular, peso corporal y volumen de la pata pueden someterse a un análisis de variación de mediciones repetidas de dos vías con una prueba post hoc test-t. En los experimentos para la evaluación de los compuestos de Fórmula (I), la diferencia en los puntajes entre los grupos tratados con vehículo y los controles ingenuos se puede analizar mediante la prueba t de Student para confirmar cambios significativos en los parámetros del dolor de la pata ipsilateral. Los efectos analgésicos se pueden analizar por la prueba de Dunnett y en cada caso los grupos tratados con fármaco pueden compararse con el grupo tratado con vehículo. En cada análisis estadístico, la comparación puede realizarse para las patas del lado correspondiente. $P < 0,05$ se considera como estadísticamente significativo. En este modelo, los analgésicos de actuación central, morfina y tramadol, calmaron totalmente el dolor, mientras que NSAID, indometacina y diclofenac son parcialmente efectivos, dejando evidencia de la previsibilidad clínica del modelo. El efecto analgésico de los compuestos de Fórmula (I) en este ensayo estarían prediciendo su utilidad clínica en el tratamiento de la artritis.

Ejemplo 10

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

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden someter a ensayo en modelos animales de osteoartritis, de acuerdo con métodos previamente documentados y validados, tales como los descritos por Sluka y otros (Sluka KA, Westlund KN.

Pain (Dolor) 1993, 55(3): 367-77). Por ejemplo, ratas macho Sprague-Dawley (Harlan, Indianapolis, IN) con un peso de 225 a 350 g pueden ser brevemente anestesiadas con halotano vaporizado y luego se les puede inyectar una mezcla de carragenina al 3 % y caolin al 3 % (100 µL en solución salina 0,9 %) en la cavidad articular de una de las rodillas. Luego de la inyección, los animales pueden devolverse a sus jaulas hasta el momento de la prueba. Para las pruebas de comportamiento, los animales pueden colocarse en jaulas de plástico transparentes individuales sobre una superficie elevada de malla metálica que restrinja el movimiento. Los animales se deben dejar aclimatar durante aprodimadamente 1 hora antes de la prueba. Luego se pueden utilizar filamentos de Von Frey, según se describió anteriormente, para realizar pruebas con respecto a respuestas mejoradas al estímulo mecánico. Los filamentos se pueden aplicar sucesivamente a través de la malla metálica perpendicularmente a la superficie plantar entre la tercera y cuarta falange. El umbral de respuesta al estímulo mecánico se puede determinar previo a la inflamación de la articulación de la rodilla; 4 horas después de la inflamación para confirmar el desarrollo de la hiperalgesia; inmediatamente después de la administración del compuesto de ensayo como los de la Fórmula (I) es decir, 5 horas con posterioridad a la inflamación; y a las 8, 12 y 24 horas después de la inflamación.

La prueba de Kruskal-Wallis, una prueba no paramétrica, puede ser utilizado para analizar los efectos con respecto a la frecuencia, intensidad y grupo para la respuesta al estímulo mecánico al inicio, 4 horas después de la inflamación y luego del tratamiento con el compuesto (5 horas, 8 horas, 12 horas y 24 horas después

de la inflamación). Se pueden realizar otras pruebas post hoc entre los grupos utilizando la prueba de Mann-Whitney. Los datos pueden presentarse como la media correspondiente a los percentiles 25 y 27. La significancia es $P \leq 0,05$. Además, la marcha del animal u otro comportamiento relacionado con el dolor puede evaluarse como la medida dependiente del efecto doloroso de la artritis en la actividad del animal (Hallas B, Lehman S, Bosak A y otros *J Am Osteopath Assoc (Revista de la Asociación Osteopática Estadounidense)* 1997, 97(4): 207-14). El efecto del fármaco de ensayo en el comportamiento normal del animal puede cuantificarse a partir de cero, que significa que no hay respuesta, hasta tres para el deterioro incapacitante. El tratamiento analgésico eficaz incluye la indometacina de uso clínico (Motta AF y otros, *Life Sci* 2003 (Ciencias de la Vida 2003), 73(15): 1995-2004). De esta forma, el beneficio de los compuestos de Fórmula (I) en este modelo estaría prediciendo su relevancia clínica.

Ejemplo 11

Modelos de dolor canceroso inducido por células de sarcoma

Los compuestos de Fórmula (I) pueden someterse a ensayo en modelos animales del dolor provocado por cáncer óseo, de acuerdo con métodos previamente documentados y validados, tales como los que se describen en la literatura científica (El Mouedden M, Meert TF. *Pharmacol Biochem Behav* 2005, 82(1): 109-19; Ghilardi JR y otros *J Neurosci* 2005, 25(12): 3126-31). En la preparación para la inoculación celular e inducción del tumor, se pueden cultivar células del sarcoma murino osteolítico (NCTC 2472, American Type Culture Collection (ATCC), Rockville, MD, EE. UU.) en medio NCTC 135 (Invitrogen) que contiene

suero de caballo al 10 % (Gibco) con pasaje 2 veces por semana de acuerdo con los lineamientos de la ATCC. Para su administración, las células se pueden separar mediante raspado y luego centrifugarse a 1000x g. El comprimido puede suspenderse en medio NCTC 135 fresco ($2,5x10^6$ células/20 µL) y luego utilizarse para inoculación intramedular en fémur. En estos experimentos se pueden utilizar ratones macho C3H/HeNCrl (25--30 g, Charles River Labs). Luego de la inducción de anestesia general con xilazina (10 mg/kg i.p.) y quetamina (100 mg/kg i.p.), se debe afeitar la pata trasera izquierda y desinfectarla con povidona–yodo seguido por etano al 70 %. Luego se puede realizar una incisión superficial de 1 cm sobre la rodilla que cubre la patela. El ligamento patelar puede luego cortarse, exponiendo los cóndilos del fémur distal. Se puede insertar una aguja calibre 23 a nivel del corte intercondilar y del canal intramedular del fémur para crear una cavidad para la inyección de la células. Luego se pueden inyectar 20 microlitros de medio (animales falsos) o medio que contiene células tumorales (aprocimadamente $2,5x10^6$ células) en la cavidad ósea utilizando una jeringa. Para evitar que se derramen células fuera del hueso, el sitio de inyección puede sellarse con acrílico dental y cerrarse la herida con puntos dérmicos.

Los comportamientos relacionados con el dolor pueden evaluarse en grupos separados (n =6) de ratones falsos con tumor óseo e hiperalgesia confirmada según lo determinado por comportamiento de levantamiento espontáneo. Los animales pueden ser sometidos a ensayo con respecto a su comportamiento durante un período de 3 semanas previo y con posterioridad a la inoculación del tumor. Se puede registrar el peso corporal de los ratones durante todo el

transcurso del período para ayudar a monitorear el estado de salud general. Para medir el levantamiento espontáneo, los animales pueden habituarse en un cilindro acrílico transparente de 20 cm de diámetro sobre una superficie horizontal y luego ser observados durante 4 min para el comportamiento de levantamiento espontáneo de la pata trasera izquierda. Luego de evaluar el comportamiento del levantamiento espontáneo, los animales pueden ser colocados inmediatamente en un rotarod para ratones (p. ej., ENV-575M\, Med Associates Inc., GA, USA) a una velocidad de 16 rpm durante 2 min, en donde se obtiene el puntaje para el uso del miembro durante el paseo forzado: 4=normal; 3=cojo; 2=no uso parcial de la pata trasera izquierda; 1=no uso sustancial de la pata trasera izquierda; 0=no uso de la pata trasera izquierda. La evaluación de la alodinia frente al frío puede realizarse exponiendo la pata trasera ipsilateral del ratón a 5 aplicaciones repetidas de acetona (20 µL) y cuantificando la frecuencia y/o duración del levantamiento/lamida. La evaluación post-mortem con respecto a la destrucción ósea se puede determinar por procesamiento ACT seguido por escaneo como p. ej., del sistema microtomográfico Skyscan 1076 para imágenes de animales pequeños (Skyscan 1076\, Skyscan, Aartselaar, Bélgica). Los parámetros medidos de histomorfometría con respecto a la destrucción ósea pueden ser posteriormente correlacionados con criterios de valoración del comportamiento. Los efectos antihiperalgésicos, antialodínicos y modificadores de la enfermedad de los compuestos de Fórmula (I) pueden someterse a ensayo en este modelo murino de dolor provocado por cáncer óseo en grupos separados (n =6 por grupo de dosis). Los animales con hiperalgesia confirmada, según lo

determinado por levantamiento espontáneo o provocado por acetona, pueden someterse a ensayo conductual, por ejemplo, los días 15 y 22 luego de la inoculación del tumor en el fémur distal con anterioridad y 1 h después de la administración sistémica del vehículo (p. ej., 20 % HPbCD en agua estéril) o compuestos de Fórmula (I). El análisis estadístico puede llevarse a cabo por ANOVA de una vía para comparar las mediciones del comportamiento y parámetros óseos entre los grupos experimentales. Para comparar las mediciones del comportamiento y parámetros óseos entre animales sham y animales con tumor, se puede utilizar una prueba U de Mann–Whitney. Los resultados se consideran como estadísticamente significativos en $P < 0,05$ (dos colas). Los datos se expresan como promedio+/- S.E.M.

El cáncer óseo provoca dolor intenso en los seres humanos, imitándose en los modelos animales de dolor provocado por cáncer óseo en roedores de la forma como se describió anteriormente. Los tratamientos analgésicos que son eficaces en este modelo incluyen inhibidores COX-2 (Sabino MA, Ghlardi JR, Jongen JL y otros *Chancer Res* (Investigaciones sobre cáncer) 2002, 62(24): 7343-9) y altas dosis de morfina (Luger NM y otros *Pain* (Dolor) 2002, 993(3): 397-406), agentes que se usan clínicamente para el alivio del dolor en pacientes que experimentan dolor por cáncer óseo. Dado que este modelo representa una imitación tan cercana del estado de la enfermedad en los seres humanos, el hallazgo de que la alodinia frente al frío es un síntoma prominente (Lee, Seong y otros *Yonsei Med J* 2005 (Revista de Medicina 2005), 46(2): 252-9) sostiene con solidez el concepto

de que los antagonistas del TRPM8 de la presente invención habrán de suministrar alivio al dolor asociado con el cáncer óseo en seres humanos.

Ejemplo 12

Modelos de tos inducida por irritante respiratorio

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden someter a ensayo en modelos animales de actividad antitusiva, de acuerdo con métodos previamente documentados y validados, como los descritos por: Tanaka, M. y Maruyama, K. *J Pharmacol. Sci* 2005, 99(1), 77-82; Trevisani, M. y otros, *Thorax (Tórax)* 2004, 59(9), 769-72; y Hall, E. y otros, *J Med. Microbiol* 1999, 48: 95-98. Las pruebas se realizan en cámaras transparentes ventiladas con flujo de aire constante de 400 ml/min. El agente tusivo (ácido cítrico 0,25 M o capsaicina 30 mM) puede nebulizarse vía un nebulizador miniultrasónico con una salida de 0,4 ml/min. La aparición de la tos puede detectarse mediante un micrófono de corbata y confirmarse por la postura característica del animal. Los sonidos de tos pueden registrarse y almacenarse digitalmente. Un observador ciego cuenta posteriormente el número de esfuerzos de tos provocados. El algunos casos, los animales pueden sensibilizarse mediante una pre-exposición a ciertos agentes como la ovalbúmina. Se puede administrar un compuesto de ensayo en el pico de tos inducida por un irritante para evaluar los efectos antitusivos del compuesto. Además, se pueden utilizar regímenes de dosificación profilácticos o múltiples para evaluar los compuestos de ensayo con respecto a la modulación del inicio y la duración de la tos inducida por un irritante. Las variaciones de estas pruebas predicen los efectos antitusivos de agentes clínicos efectivos, incluyendo antagonistas de NMDA como dextrorfan y

dextrometorfan, opiáceos como la codeína, antagonistas beta 2 tal como el salbutamol y antimuscarínicos como el ipratropium (Bolser, D.C. y otros, *Eur J Pharmacol* 1995, 277(2-3), 159-64; Braga, P.C. *Drugs Exper Clin Res (Investigaciones en Clínica Experimental de Drogas)* 1994, 20,199-203). La acción antitusiva del mentol tanto en cobayos como en seres humanos (Eccles R. *Curr Allergy Asthma Rep (Informes Actuales sobre Alergia y Asma)* 2003, 3(3): 210-4; Laude EA y otros *Pulm Pharmacol (Farmacología Pulmonar)* 1994, 7(3): 179-84; Morice AH y otros *Thorax (Tórax)* 1994, 49(10): 1024-6) es predictiva de la utilidad clínica de los compuestos de Fórmula (I) como agentes antitusivos.

Ejemplo 13

Modelos de picazón, dermatitis de contacto, eczema y otras manifestaciones de alergia dérmica, hipersensibilidad y/o inflamación inducida por un irritante químico

Los compuestos de Fórmula (I) pueden someterse a ensayo en modelos animales de dermatitis de contacto o picazón, de acuerdo con métodos previamente documentados y validados, como los descritos en la literatura científica (Saint-Mezard P y otros *Eur J Dermatol (Revista Europea de Dermatología)* 2004, 14(5): 284-95; Thomsen J.S. y otros *J Exp Dermatol (Revista de Dermatología Experimental)* 2002, 11(4): 370-5; Weisshaar E y otros Arch Dermatol Res 1998 (Archivos de Investigación en Dermatología 1998) 290(6): 306-11; Wille JJ y otros *Skin Pharmacol (Farmacología de la Piel) Appl Skin Physiol (Fisiología Aplicada a la Piel)* 1999, 12(1-2): 18-27). Se pueden sensibilizar ratones (o especies tales como cobayos o ratas) con 25 ml de

solución de dinitrofluorobenceno al 0,5 % (DNFB diluido 4:1 en acetona: aceite de oliva inmediatamente previo a la aplicación u otros haptenos, tal como 12-miristato-13 acetato, cloruro de picrilo, oxazolona, capsaicina, ácido araquidónico, ácido láctico, ácido trans-retinoico o lauril sulfato de sodio) pintada sobre la piel dorsal afeitada o sin tratamiento (controles). Cinco días después, se pueden aplicar 10 ml de DNFB al 0,2 % DNFB (una dosis no irritante) a ambos lados de la oreja derecha y la misma cantidad solo de solvente sobre la oreja izquierda. Se puede monitorear el grosor de la oreja diariamente utilizando un caliper. Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar en el pico de la inflamación para evaluar la actividad antialérgica de los compuestos. Además, se pueden utilizar regímenes de dosificación profilácticos o múltiples para evaluar el compuesto de ensayo en lo que respecta a la modulación del inicio y duración de la actividad antialérgica. Las variaciones de estos ensayos pueden predecir la actividad antialérgica y el escozor provocado por agentes clínicos efectivos. La habilidad de estos modelos para predecir el efecto terapéutico de los compuestos en afecciones dérmicas humanas se basa en la habilidad de especies cruzadas de serotonina para inducir la picazón (Weisshaar E, Gollnick H. Skin Therapy Lett 2000 (Cartas de Terapias de la Piel 2000), 5(5): 1-2,5). En forma adicional, la propiedad de sensibilización por contacto de importantes fármacos comerciales y la habilidad de los moduladores del canal iónico para prevenir y tratar la sensibilización de la piel en estos modelos (Kydonieus A y otros, *Proceedings of the International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials (Procedimientos del Simposio Internacional de Liberación*

controlada de Materiales Bioactivos) 24th: 23-24, 1997) demuestran la utilidad terapéutica de los compuestos de Fórmula (I) en la sensibilización dérmica.

Ejemplo 14

Modelos de rinitis y otras manifestaciones de hipersensibilidad nasal y/o inflamación inducida por un irritante químico

Se pueden probar compuestos de la Fórmula (I) en modelos animales de rinitis, de acuerdo con métodos previamente documentados y validados, como los descritos en la literatura científica (Hirayama Y y otros Eur *J Pharmacol* 2003 (Revista Europea de Farmacología 2003), 467 (1-3): 197-203; Magyar T y otros *Vaccine* 2002 (Vacuna 2002), 20(13-14): 1797-802; Tiniakov RL y otros. *J Appl Physio* 2003 (Revista de Fisiología Aplicada 2003), 94(5): 1821-8). Se pueden hacer pruebas en ratones, conejillos de indias, perros o humanos en respuesta a la molestia intranasal con uno o más irritantes como aire frío, capsaicina, bradiquinina, histamina, polen, sulfato de dextrano, diisocianato de 2,4-tolileno, Bordetella bronquiséptica, Pasteurella multódica o ácido acético. En algunos casos, los animales pueden sensibilizarse mediante pre-exposición a ciertos agentes incluyendo, aunque sin limitación, ambrosía u ovalbúmina. Con anterioridad o posterioridad a la administración del irritante, el sujeto de ensayo puede recibir, respectivamente, la administración profiláctica o terapéutica de los compuestos de Fórmula (I) una o más veces, o el vehículo de control, por vía enteral o parenteral. Las diferencias significativas que son indicativas de rinitis nasal o sensibilización para los sujetos tratados con el compuesto de ensayo comparadas con los sujetos tratados con vehículo puede tomarse como evidencia de la actividad anti-rinitis. Las

variables independientes incluyen dosis, frecuencia y vía de administración, intervalo de tiempo entre la administración profiláctica o terapéutica del compuesto de ensayo y provocación con un irritante así como el genotipo sexual y no sexual del sujeto de ensayo. El papel de la inflamación neurogénica en estos estados de hipersensibilidad demuestran que los compuestos de Fórmula (I), desensibilizan o bloquean la sensibilización que subyace a estos estados de enfermedad.

Ejemplo 15

Modelos de ansiedad, trastorno de pánico y otras respuestas fóbicas o de inadaptación estresantes

Se pueden probar compuestos de la Fórmula (I) en modelos animales de ansiedad, trastornos de pánico y otras respuestas no adaptativas, de acuerdo con métodos previamente documentados y validados, como los descritos por Cryan y Holmes (Cryan JF, Holmes A. *Nat Rev Drug Discov* 2005, 4(9): 775-90) o Braw y otros (Y. Braw y otros *Behav Brain Res* 2006, 167: 261–269). Específicamente, para los estudios en ratas, se pueden utilizar los siguientes aparatos: un ruedo de campo abierto (62 cmx62 cm) cercado por paredes opacas (30 cm de alto) y laberinto en cruz de dos brazos abiertos, 50 cmx10 cm y dos brazos cerrados, 50 cmx10 cmx40 cm con techo abierto, dispuesto de forma tal que los dos brazos de cada tipo se hallen uno frente al otro. El laberinto se encuentra elevado a una altura de 70 cm. Las paredes de los brazos cerrados están hechas de Plexiglas negro, mientras que los pisos son de Plexiglas blanco. Se pueden analizar las grabaciones de video utilizando el sistema "Observer" (Noldus Information Technology). Se puede sacar una rata de su jaula original,

pesarla y colocarla con cuidado en el centro del ruedo de campo abierto. Se puede dejar que la rata explore el campo abierto libremente al tiempo que se registra su comportamiento en video durante 5 min. Luego, se puede transferir al laberinto en cruz y colocarla en el centro, frente a un brazo cerrado. El comportamiento de la rata puede volverse a registrar en video durante 5 min, después de lo cual esta se puede volver a colocar en su jaula original. Se puede limpiar el aparato utilizando una solución de etanol al 70 % entre rata y rata. Las mediciones del campo abierto y el laberinto en cruz se pueden agrupar en dos clases de comportamiento, a saber "comportamientos relacionados con la ansiedad" y "actividad". Las mediciones del campo abierto pueden incluir 1) mediciones de ansiedad: % de tiempo en el cuadrado central, % del número de ingresos al cuadrado central (del total de ingresos al cuadrado), % del tiempo de congelación, latencia de la primera congelación (la congelación se computa cuando el sujeto queda inmóvil durante al menos 3 segundos; y 2) mediciones de la actividad: total de ingresos al cuadrado, número de veces en que se para en las dos patas traseras, latencia de la primera vez que se para en las dos patas traseras. Las mediciones del laberinto en cruz pueden incluir 1) ansiedad: % del tiempo en los brazos abiertos, % del número de ingresos a los brazos abiertos (del total de ingresos), número de veces que introduce la cabeza sin protección, latencia del ingreso al brazo abierto; y 2) actividad: total de ingresos a todos los brazos. Los comportamientos relacionados con la ansiedad y la actividad se pueden analizar mediante ANOVA de una vía sobre cada una de las

mediciones, para cada una de las comparaciones entre los sujetos. Los análisis de laberinto en cruz pueden llevarse a cabo de manera similar.

Los ensayos también pueden efectuarse de esta manera en ratones o ratas a modo de medir la prevención de otros estímulos ambientales adversos tales como las pruebas anti-conflicto de Geller o Vogel, el ensayo de luz/oscuridad y el ensayo de campo abierto con agujeros (ver Cryan JF, Holmes A. *Nat Rev Drug Discov (Descubrimiento de Drogas en Revista de la Naturaleza 2005)* 2005, 4(9): 775-90). Previo a la exposición ambiental, el sujeto de ensayo puede recibir la administración profiláctica de los compuestos de Fórmula (I) una o más veces, o del vehículo de control (p. ej., 10 % Solutol en agua estéril), por vía enteral o parenteral. Se puede medir el tiempo acumulativo o el número de veces que se exhibe un comportamiento adverso. Las diferencias significativas en una o más de estas mediciones para los sujetos tratados con compuesto de ensayo comparadas con los sujetos tratados con vehículo se pueden tomar como evidencia de la actividad ansiolítica. Porque estos modelos están validados farmacológicamente por la eficacia de los ansiolíticos clínicamente útiles. (Cryan JF, Holmes A. *Nat Rev Drug Discov* 2005 (Descubrimiento de Drogas en Revista de la Naturaleza 2005), 4(9): 775-90), serán útiles para la detección de compuestos ansiolíticos de la Fórmula (I).

Ejemplo 16

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

Los compuestos de Fórmula (I) pueden someterse a ensayo en modelos animales de incontinencia urinaria, de acuerdo con métodos previamente documentados y

validados, como los descritos en la literatura científica (Kaiser S, Plath T, (Metagen Pharmaceuticals GmbH, Alemania DE Patente 10215321; McMurray G y otros *Br J Pharmacol (Revista Británica de Farmacología)* 2006, 147 Suppl 2: S62-79). El TRPM8 se expresa en la próstata, testículos, túbulos seminíferos, piel del escroto y vejiga inflamada en humanos (Stein RJ y otros *J Urol* 2004, 172(3): 1175-8; Stein RJ y otros J Urol 2004 (Revista de Urología 2004), 172(3): 1175-8; Mukerji y otros BMC Urology 2006, 6:6). La excitación de los receptores TRPM8 mediante enfriamiento o aplicación de mentol provoca la contracción de la vejiga y una disminución del volumen del umbral de micción (Tsukimi Y, Mizuyachi K y otros *Urology* 2005, 65(2): 406-10). Para evaluar los compuestos de la Fórmula (I) en busca de una potencial actividad de incontinencia urinaria, se implantan catéters en las vejigas de ratas Sprague-Dawley que permiten la liberación de fluido (por lo general salino) y el control de la presión (mediante un transductor de presión). Los registros cistométricos pueden monitorearse con un polígrafo para evaluar el intervalo vacío, presión umbral, capacidad de la vejiga, cumplimiento de la vejiga y el número de contracciones espontáneas de la vejiga. Por ejemplo, el catéter en la vejiga puede conectarse a una bomba de infusión Harvard y las vejigas se pueden bombear durante la noche con solución salina a 2 ml/h. A la mañana siguiente, el catéter en la vejiga se puede unir (utilizando un conector "T") a un transductor de presión Statham (Model P23Db) y a una bomba de infusión Harvard. Se puede colocar una cubeta de plástico a un transductor de fuerza de desplazamiento (Grass FTO3) debajo de la jaula de la rata para recoger y registrar el volumen de orina. La evaluación cistométrica de la función de la vejiga puede iniciarse mediante

infusión de solución salina (20 ml/h) y luego de la primera micción, la infusión se mantiene durante 20 min. Dos horas después del primer período cistométrico, las ratas pueden dosificarse oralmente con compuestos de Fórmula (I) y realizarse la segunda cistometría entre 30 min y 4 h con posterioridad al compuesto de ensayo. Se puede administrar de forma similar el vehículo apropiado (p. ej., 10 % Solutol en agua estéril) a grupos de ratas que sirvieron como controles y la cistometría puede llevarse a cabo en los mismos tiempos respectivos.

Los compuestos de Fórmula (I) también pueden evaluarse bajo condiciones de hipertrofia e inestabilidad vesicular. Bajo anestesia, se ata una ligadura de seda alrededor de la uretra proximal de roedores, produciendo una obstrucción parcial de la salida y un posterior desarrollo hipertrofiado de la vejiga durante 6 a 9 semanas (Woods M. y otros, *J Urology* 2001, 166:1142-47). Luego se puede evaluar los registros de cistometría según lo descrito anteriormente. Tales procedimiento preclínicos son sensibles a los compuestos que presentan utilidad clínica para el tratamiento de la incontinencia urinaria (Soulard C y otros *J Pharmacol Exp Ther* 1992, 260(3): 1152-8) y la actividad de los compuestos de Fórmula (I) en este modelo sería predictiva de su utilidad clínica.

Ejemplo 17

Modelos in vivo para estados de dolor central potenciados por el frío

Las lesiones del cerebro o la médula espinal, tales como las provocadas por golpes, flujo interrumpido de sangre o enfermedades neurodegenerativas, con frecuencia precipitan una afección relacionada con el dolor central. Ejemplos de tales lesiones se caracterizan, en parte, por una hipersensibilidad al

estímulo con frío incluyendo esclerosis múltiple (Morin C y otros *Clin J Pain* 2002, 18(3): 191-5; Svendsen KB y otros *Pain* 2005, 114(3): 473-81), apoplejía o isquemia cerebral (Greenspan JD y otros Pain. 2004, 109(3): 357-66) y lesión de la médula espinal (Defrin R, Ohry A, Blumen N, Urca G. *Pain* 2001, 89(2-3): 253-63; Defrin R y otros *Brain* 2002, 125(Pt 3): 501-10; Finnerup NB y otros *Anesthesiology* 2005, 102(5): 1023-30). Cada una de estas afecciones puede ser fácilmente emulada en modelos animales para evaluar la habilidad de los compuestos de Fórmula (I) para apaciguar el estado de hipersensibilidad. Por ejemplo, se puede realizar una lesión de la médula espinal (LME) en ratas adultas Sprague–Dawley con un peso corporal de 150–200 g al momento de la cirugía (Erichsen y otros *Pain* 2005, 116: 347-358). Luego, las ratas pueden ser anestesiadas con hidrato de cloral (300 mg/kg, i.p., Sigma, USA) y se puede insertar un catéter en la vena yugular. A continuación se puede realizar una incisión de línea media en la piel de la espalda para exponer las vértebras T11-L2. Los animales pueden posicionarse debajo de un láser iónico de argón sintonizable (Innova model 70, Coherent Laser Products Division, CA, EE. UU.) operando a una longitud de onda de 514 nm con una potencia promedio de 0,17 W. La luz láser puede enfocarse en un haz fino que cubra la vértebra T13, la cual puede ser irradiada durante 10 min. Inmediatamente previo a la irradiación, se puede inyectar eritrosina B (Aldrich, 32,5 mg/kg disuelta en solución salina al 0,9 %) por vía intravenosa a través del catéter yugular. Debido al rápido metabolismo de la eritrosina B, la inyección puede repetirse luego de 5 min a modo de mantener concentraciones sanguíneas apropiadas.

Durante la irradiación, la temperatura corporal se puede mantener a 37-38 °C mediante una almohadilla térmica. Luego de la irradiación, se puede cerrar la herida en capas y se puede suturar la piel.

Las ratas SCI pueden someterse rutinariamente a ensayo con respecto a la presencia de comportamientos relacionados con el dolor durante 3–4 semanas con posterioridad a la cirugía. Se puede afeitar el pelaje de los animales al menos un día antes del examen del umbral de dolor cutáneo para evitar la sensibilización de los receptores de la piel. Durante el ensayo, las ratas pueden mantenerse paradas por parte del examinador y se puede examinar el área de los flancos y los miembros posteriores con respecto a la hipersensibilidad a la estimulación sensorial. El día del ensayo del fármaco, este se puede administrar a ratas SCI de acuerdo con el cronograma experimental y se puede medir el tiempo de los comportamientos relacionados con el dolor. Para someter a ensayo la presencia de alodinia frente al frío, se puede pulverizar cloruro de etilo o acetona sobre la piel de los animales, a menudo aquella que se ha determinado previamente que es sensible a la estimulación mecánica mediante prueba con filamentos de von Frey. La respuesta posterior a la estimulación con frío puede observarse y clasificarse de acuerdo con la siguiente escala: 0, sin respuesta visible; 1, respuesta localizada (contracción cutánea) sin vocalización; 2, vocalización efímera; 3, vocalización sostenida. Se puede utilizar la prueba ANOVA de Kruskal Wallis para analizar los efectos generalizados de los datos no paramétricos obtenidos en respuesta a la estimulación con frío luego del pretratamiento con los compuestos de Fórmula (I) o con vehículo.

Ejemplo 18

Modelo in vivo para temblor post-anestésico

El temblor post-anestésico espontáneo similar a los escalofríos es común durante la recuperación de la anestesia. Los riesgos postoperatorios a los que están sujetos los pacientes incluyen un aumento del nivel metabólico de hasta el 400 %, hipoxemia, dehiscencia de una herida, daño dental y desgarro de reparaciones quirúrgicas delicadas. La etiología del temblor post-anestésico espontáneo se atribuye comúnmente a escalofríos termorreguladores normales en respuesta a la hipotermia intraoperatoria. En la mayoría de las salas de operación y recuperación, los escalofríos se controlan mediante el uso de humidificadores, mantas, e inhalación de oxígeno caliente humidificado. Sin embargo, el control farmacológico constituye una modalidad efectiva de tratamiento alternativo (Bhatnagar S y otros *Anaesth Intensive Care* 2001, 29(2): 149-54; Tsai YC, Chu KS. *Anesth Analg* 2001, 93(5): 1288-92). Los compuestos de Fórmula (I) se pueden analizar con respecto a su habilidad para mitigar los temblores post-anestésicos inducidos, mediante la utilización de modelos animales como los descritos por Nikki y otros (Nikki P, Tammisto T. *Acta Anaesthesiol Scand* 1968, 12(3): 125-34) y Grahn (Grahn, DA y otros *J Applied Physiology* 1996, 81: 2547-2554). Por ejemplo, se pueden implantar quirúrgicamente ratas Wistar (machos, con un peso de 250-450 g) con un dispositivo de registro EEG/EMG para analizar la actividad relacionada con temblores post-anestésicos. Los electrodos EEG se ubican bilateralmente a 2 mm de la línea media y en forma adyacente a bregma y lamda. Luego de un período de recuperación de una semana, se puede monitorear el EEG frontal-occipital, EMG

crudo y actividades EMG integradas, así como tres temperaturas (de la piel, rectal y de manta de agua durante la anestesia) y la temperatura ambiente post-anestesia se puede monitorear a lo largo de todo el experimento utilizando termopares de cobre-constantin. Las señales del EEG y EMG se pueden registrar en papel poligráfico (5 mm/s, polígrafo Grass modelo 7E) y, durante la recuperación de la anestesia, el EEG se puntúa por computadora en 10 segundos epocs ya sea sincronizado: amplitud alta (100 μV), frecuencia baja (dominada 1-4 Hz), característica del sueño de onda lenta (tipo SWS) o desincronizado: baja amplitud (75 μV), frecuencia alta (dominada 5-15 Hz), característica del despertar y de la fase del sueño de movimiento ocular rápido (tipo W). La actividad EMG puede cuantificarse como el promedio sumado del intervalo voltaje/tiempo mediante el procesamiento de la señal EMG cruda a través de un integrador (Grass modelo 7P3, constante de tiempo 0,5 s). El día del experimento se puede colocar al animal en una pequeña caja de acrílico (15 x 15 x 15 cm), exponiéndolo a una mezcla vapor-aire de halotano (halotano 4 %). Inmediatamente después de la inducción de la anestesia, se puede sacar al animal del recinto y anestesiarlo a través de un cono nasal. Luego de haber cesado la anestesia, se pueden analizar dos etapas de recuperación: salida de la anestesia y restauración de la actividad conductual (recuperación conductual). La salida de la anestesia puede definirse como un aumento de la actividad tónica del EMG y una modificación en el EEG del patrón tipo SWS al patrón tipo W. Desde el punto de vista del comportamiento, la recuperación ha tenido lugar cuando el animal se levanta de una posición prona e inicia movimientos coordinados. Los intervalos de tiempo desde que termina la

anestesia hasta la salida y la recuperación conductual pueden medirse en todos los animales. Los datos de los intervalos de tiempo pueden someterse a repetidos análisis de medición de variables y se puede emplear el método de Scheffe para evaluar las diferencias entres pares de medios.

Ejemplo 19

Respuestas presoras cardiovasculares evocadas por el frío

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden someter a ensayo en animales y humanos con respecto a su habilidad para mitigar respuestas presoras cardiovasculares evocadas por la exposición al frío. El enfriamiento ambiental estacional se encuentra directamente asociado con una elevada presión arterial y una mayor incidencia de episodios coronarios en poblaciones humanas de todo el mundo (Barnett, AG y otros *J Epidemiol Community Heath* 2005, 59 551-557). La hipertensión pulmonar evocada por el frío y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica agravada por el frío son indicaciones clínicas susceptibles a una sensibilidad cardiopulmonar intensificada al frío (Marno P y otros Eur Respiratory Review 2006, 15 (101): 185.; Acikel M y otros Int J of Cardiol (2004) 97: 187– 192). La prueba presora del frío analiza los cambios de presión arterial (PA) y la percepción del dolor al frío durante la inmersión de una mano en agua helada durante 2-3 minutos. Esta prueba puede utilizarse para caracterizar los compuestos analgésicos (Koltzenberg M y otros *Pain* 2006, 126(1-3): 165-74) y para evaluar la hipersensibilidad al frío (Desmeules JA y otros *Arthritis Rheum* 2003, 48(5): 1420-9). Los compuestos de Fórmula (I) se pueden estudiar en un paradigma de presor con frío en ratas anestesiadas para determinar si el

antagonismo del TRPM8 estaría interfiriendo con la respuesta presora a la presión arterial frente a la estimulación con frío de las patas delanteras. Ratas macho Sprague-Dawleys (300 –450 g) anestesiadas con pentobarbital sódico son instrumentadas con un catéter yugular y una cánula situada en la arteria carótida conectados a un transductor de presión. Se administra por infusión el vehículo (p. ej., 20 % HPbCD en agua estéril) o compuesto de ensayo (1 ml/kg) durante un minuto a través de catéter intravenoso. Diez minutos después, ambos miembros anteriores son colocados en hielo picado durante 5 minutos. Alternativamente, los tratamientos con compuesto de ensayo y vehículo pueden administrarse oralmente en el momento apropiado previo a las canulaciones quirúrgicas y provocación con frío. Las modificaciones porcentuales de la presión arterial promedio en respuesta al estímulo con frío se calculan para los pretratamientos con vehículo y compuesto de ensayo. El porcentaje de inhibición atribuido al tratamiento con el compuesto de ensayo se determina luego utilizando la siguiente fórmula: % Inhibición = [1- (% de modificación de PA evocada por frío post-compuesto de ensayo / % de modificación de PA post-vehículo evocada por frío)] x 100. Los resultados se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11

Compuesto núm.	Forma de Sal	DOSIS	Vía	Vehículo	Tiempo del Tratamiento, horas relativas a la provocación con frío	% de Inhibición, relativo al vehículo
306	$CO_2^-Na^+$	1 3 10 30	p.o.	HPbCD	1,5	16 41 62 75

Ejemplo 20

Vasoconstricción inducida por frío: ramificaciones para la perfusión tisular

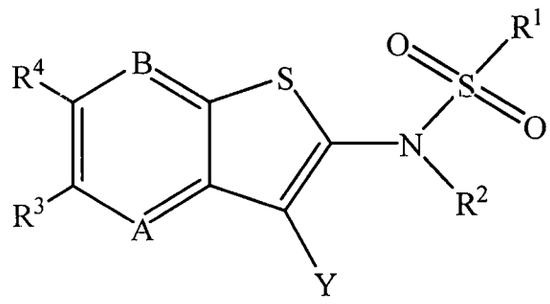
Se puede hablar de daño a un tejido corporal cuando el flujo sanguíneo se ve comprometido o interrumpido. Las razones del compromiso vascular incluyen enfermedad vascular periférica (Lamah M y otros, European journal of vascular y endovascular surgery (1999), 18(1), 48-51), lesiones traumáticas anteriores o lesiones por congelación, síndrome de Raynaud (Lutolf, O y otros Microvascular research (1993), 46(3), 374-82), neuropatía diabética (Forst T y otros, Clinical science (Londres, Inglaterra: 1979) (1998), 94(3), 255-61.), intervención quirúrgica y desregulación autonómica (Gherghel D y otros, Investigative ophthalmology & visual science (2004), 45(10), 3546-54). En el caso de la perfusión marginal en reposo, la vasoconstricción potenciada por temperaturas frías puede agravar los síntomas y potenciar la lesión tisular (Cankar K y otros, The Journal of hand surgery (2000), 25(3), 552-8; Lutolf O y otros Microvascular research (1993), 46(3), 374-82.). Varias de estas afecciones pueden emularse fácilmente en modelos animales a fin de evaluar la habilidad de los antagonistas del TRPM8 tales como los compuestos de Fórmula (I) para preservar la perfusión tisular frente al enfriamiento local. Por ejemplo, se puede realizar una evaluación láser Doppler del flujo sanguíneo de la piel en las patas de ratas anestesiadas (Hord A H y otros, Anesthesia y analgesia (1999), 88(1), 103-8), en donde la pata está sujeta a una serie de pasos con temperaturas decrecientes por contacto físico con un elemento de enfriamiento Peltier bajo control por computadora. El láser Doppler mide la

perfusión de la piel frente a la vasoconstricción inducida por enfriamiento, generando así una relación temperatura x perfusión. Se predice que la administración sistémica de un antagonista TRPM8 habrá de desplazar la curva para preservar la perfusión a temperaturas reducidas relativas al pretratamiento con vehículo. Se prevé que esta actividad resulta terapéutica para proteger al tejido de la hipo-perfusión y la isquemia, minimizando así los síntomas asociados (p. ej., dolor) y el potencial daño tisular.

Al tiempo que la memoria descriptiva que antecede enseña los principios de la presente invención, proporcionando ejemplos con fines ilustrativos, se comprenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales comprendidas dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de Fórmula (I)



(I)

en donde

A es CR^5 o N;

B es CR^6 o N; con la condición de que A y B sean $C(R^5)$ y $C(R^6)$, respectivamente, cuando G es $S(O)_2$;

Y es

(i) H;

(ii) isopropenilo;

(iii) C_{1-6} alquilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 cloro sustituyentes;

(iv) C_{3-6} cicloalquilcarbonilo;

(v) fenilcarbonilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, fluoro, o cloro;

(vi) fenilcarbonilo sustituido con trifluorometilo y opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado de trifluorometilo, cloro, fluoro, o C_{1-4} alquilo;

(vii) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de cloro, fluoro, bromo, trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, hidroxi, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, amino, C_{1-3} alquilamino, o di(C_{1-3})alquilamino;

(viii) heteroarilo benzofusionado opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, fluoro, bromo, trifluorometilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, amino, C_{1-3} alquilamino, o di(C_{1-3})alquilamino;

(ix) bromo;

(x) cloro;

(xi) fluoro;

(xii) yodo;

(xiii) ciano;

(xiv) formilo;

(xv) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, fluoro, o cloro;

(xvi) C(OH)(C_{1-3} alquilo)$_2$;

(xvii) C_{3-6} cicloalquilo;

(xviii) C_{1-2} alquilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado independientemente de C_{1-4} alcoxicarbonilo, ciano, C_{1-3} alquiltio, C_{1-4} alcoxi, o NR^7R^8, en donde R^7 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilcarbonilo, o C_{1-3} alquilsulfonilo y R^8 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo; o R^7 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

(xix) C_{1-4} alcoxicarbonilo;

(xx) C_{1-3} alcoxi;

(xxi) hidroxi;

(xxii) C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, fluoro, bromo, C_{1-4} alcoxi, hidroxi, C_{1-3} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, amino, C_{1-2} alquilamino, di(C_{1-2})alquilamino, o C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes halógeno; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de C_{1-3} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, amino, C_{1-2} alquilamino, di(C_{1-2})alquilamino y C_{1-6} alquilo sustituido con uno a tres sustituyentes halógeno;

(xxiii) NR^9R^{10}, en donde R^9 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilcarbonilo, o C_{1-3} alquilsulfonilo y R^{10} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo, o R^9 y R^{10} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5 ó 6 miembros que

contiene, opcionalmente, un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y en donde el anillo de 5 ó 6 miembros está sustituido opcionalmente con un sustituyente C_{1-4} alquilo; con la condición de que cuando G es S y R^{10} es hidrógeno, R^9 sea diferente de hidrógeno y C_{1-4} alquilo;

(xxiv) aminocarbonilo;

(xxv) metilaminocarbonilo;

(xxvi) dimetilaminocarbonilo; o

(xxvii) arilohidroxi(C_{1-3})alquilo;

R^1 es

(i) CF_3;

(ii) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de C_{1-3} alquilsulfonilo, C_{1-4} alcoxicarbonilo, formilo, hidroxi, carboxi, trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-3} alquiltio, bromo, ciano, R^{11}, o R^{12};

(iii) aril(C_{1-2} alquilo), en donde el anillo del grupo arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, o carboxi; con la condición de que no más de dos sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de trifluorometilo, C_{1-4} alcoxicarbonilo y carboxi;

(iv) heteroarilo(C_{1-6} alquilo), en donde el grupo heteroarilo está unido a través de un heteroátomo de nitrógeno y se selecciona de imidazolilo,

triazolilo, o tetrazolilo; y donde el grupo imidazolilo está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de C_{1-4} alquilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, carboxilo, aminometilo, metilamino-metilo, o dimetilamino-metilo; e imidazolilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente adicional seleccionado de C_{1-4} alquilo, fluoro, o cloro;

(v) C_{3-8} cicloalquilo o ciclohexilo sustituido en la posición 4 con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de ciano, C_{1-4} alcoxicarbonilo, carboxilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3} alquil)aminocarbonil, amino-metilo, metilamino-metilo, dimetilamino-metilo, R^{11} y R^{12};

(vi) C_{5-6} cicloalquil benzo-fusionado unido a la porción benzo del sistema de anillos y donde la porción C_{5-6}cicloalquilo de C_{5-6} cicloalquil benzo-fusionado está opcionalmente sustituida con amino, (C_{1-3}alquil)amino, o di(C_{1-3}alquil)amino;

(vii) fenilo sustituido con 3- o 4-imidazolilo, en donde el punto de unión del imidazolilo es a través de un heteroátomo de nitrógeno; y donde el imidazolilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de C_{1-3} alquilo, 2-ciano, cloro, bromo, amino-C_{1-2} alquilo, (C_{1-2} alquil)amino-C_{1-2} alquilo y di(C_{1-2} alquil)amino- C_{1-2} alquilo; en donde di(C_{1-3} alquilo) se toma opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual está unido para formar un anillo de 5 ó 6

miembros que contiene, opcionalmente, un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y en donde el anillo formado por di(C_{1-3} alquil)amino está opcionalmente sustituido con C_{1-3}alquilo; con la condición de que no más de uno de los sustituyentes es amino-C_{1-2} alquilo, (C_{1-2} alquil)amino-C_{1-2} alquilo, o di(C_{1-2} alquil)amino- C_{1-2} alquilo;

(viii) fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes de cloro o fluoro o un sustituyente hidroxilo, cloro, fluoro, bromo, C_{1-4} alcoxi, triflúorometoxi, 3- o 4- feniloxi, 3- o 4- heteroariloxi, en donde el anillo heteroarilo es un anillo de 6 miembros que contiene miembros de anillos de carbono y 1 ó 2 miembros de anillo heteroátomo de nitrógeno, C_{1-3} alquilsulfonilo, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, hidroxi, carboxi, ciano, nitro, 3- o 4- heteroarilo, en donde el heteroarilo no es imidazolilo, C_{1-3} alquilcarbonilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminocarbonilo, C_{1-3} alquillsulfonilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminosulfonilo, P(O)(OC_{1-3} alquilo)$_2$, P(O)$(OH)_2$, SO_3H, C(O)NHOH, C(=N)NH_2, C(=NOH)NH_2, C(=N(metilcarboniloxi))NH_2, o SO_2NH_2; con la condición de que no más de dos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de triflúorometoxi, feniloxi 3- o 4- substituido, 3- o 4- heteroariloxi, C_{1-3} alquilsulfonilo, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, carboxi, ciano, 3- o

4- heteroarilo, C_{1-3} alquilcarbonilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3}) alquilaminocarbonilo, C_{1-3} alquilsulfonilaminocarbonilo, di(C_{1-3}) alquilaminosulfonilo y P(O)(OC_{1-3} alquilo)$_2$ y no más de uno de los sustituyentes se selecciona del grupo que consiste de – P(O)$(OH)_2$, -SO_3H, carboxi, C(O)NHOH, C(=N)NH_2, C(=NOH)NH_2, C(=N(C_{1-3}alquilcarboniloxi)NH_2 y -SO_2NH_2; en donde el feniloxi opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de metil y fluoro;

y en donde el sustituyente heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de C_{1-3} alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino, cloro, bromo, carboxi, C_{1-2} alcoxicarbonilo, C_{1-2} alcoxicarbonilmetilo, carboximetilo, amino-C_{1-2} alquilo, (C_{1-2} alquil)amino-C_{1-2} alquilo y di(C_{1-2} alquil)amino- C_{1-2} alquilo; con la condición de que no más de uno de los sustituyentes esté seleccionado del grupo que consiste de carboxi, C_{1-2} alcoxicarbonilo, C_{1-2} alcoxicarbonilmetilo, carboximetilo, amino-C_{1-2} alquilo, (C_{1-2} alquil)amino-C_{1-2} alquilo y di(C_{1-2} alquil)amino- C_{1-2} alquilo;

(ix) naftilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxi, cloro, fluoro, bromo, C_{1-4} alcoxicarbonilo y carboxi;

(x) C_{6-10} arilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de cloro, fluoro, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, carboxi, hidroxi, o C_{1-3} alquilo;

(xi) fenilo sustituido con R^{11} o R^{12} en la posición 3 ó 4; y opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado de fluoro, cloro, o C_{1-3} alquilo;

(xii) piridin-3-ilo sustituido en un átomo de carbono que no sea el adyacente al carbono que porta $S(O)_2$ con un sustituyente seleccionado de *N*-imidazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, R^{11}, o R^{12}; en donde piridin-3-ilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente adicional seleccionado de fluoro, cloro, o C_{1-3} alquilo; y además en donde el grupo *N*-imidazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y los grupos oxadiazolilo y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente, el(los) sustituyente(s) se seleccionan independientemente del grupo que consiste de C_{1-4} alquilo, trifluorometilo, ciano, amino, metilamino, dimetilamino, cloro, bromo, carboxi, C_{1-2} alcoxicarbonilo, C_{1-2} alcoxicarbonilmetilo, carboximetilo, amino-C_{1-2} alquilo, (C_{1-2} alquil)amino-C_{1-2} alquilo y di(C_{1-2} alquil)amino- C_{1-2} alquilo; con la condición de que no más de uno de los sustituyentes esté seleccionado del grupo que consiste de carboxi, C_{1-2} alcoxicarbonilo, C_{1-2} alcoxicarbonilmetilo, carboximetilo, trifluorometilo, ciano, amino-C_{1-2} alquilo, (C_{1-2} alquil)amino-C_{1-2} alquilo y di(C_{1-2} alquil)amino- C_{1-2} alquilo;

(xiii) imidazolilo sustituido con R^{11} o R^{12}; y el imidazolilo está opcionalmente sustituido en un heteroátomo de nitrógeno con C_{1-4} alquilo;

(xiv) un anillo seleccionado de fenilo o piridin-3-ilo, en donde el anillo está sustituido con $NR^{15}R^{16}$; en donde R^{15} es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilcarbonilo, trifluorometilcarbonilo, trifluorometilsulfonilo, C_{3-6} cicloalquilsulfonilo, o C_{1-3} alquilsulfonilo; y R^{16} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo; o R^{15} y R^{16} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes oxo; y en donde el anillo formado por $NR^{15}R^{16}$ está opcionalmente sustituido con C_{1-3}alquilo, C_{1-2} alcoxicarbonilo, o carboxi; y en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, hidroxi, fluoro, cloro y bromo;

(xv) fenilo sustituido con $C(O)NR^{17}R^{18}$, en donde R^{17} es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilcarbonilo, pirrolidin-3-ilo, o C_{1-3} alquilsulfonilo; y R^{18} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo; o R^{17} y R^{18} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo

adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo;

(xvi) fenilo sustituido con 4 ó 5 fluoro sustituyentes;

(xvii) (fenilo sustituido en la posición 4 con $-Q-C(R^xR^y)-(CH_2)_{0-1}CO_2H$, en donde Q es un enlace u O; y en donde R^x y R^y son independientemente hidrógeno o metilo; o R^x y R^y se toman junto con el átomo de carbono al cual están ambos unidos para formar un anillo ciclopropilo;

(xviii) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-4} alquilo, cloro, fluoro, bromo, trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, oxo, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, carboxi, amino, C_{1-3} alquilamino, di(C_{1-3})alquilamino, morfolin-4-ilo, o heteroarilo; en donde el grupo heteroarilo está sustituido opcional e independientemente con uno a dos sustituyentes seleccionado del grupo que consiste de C_{1-3} alquilo, trifluorometilo, fluoro y cloro; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de trifluorometilo C_{1-4} alcoxi, oxo, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, carboxi, amino, C_{1-3} alquilamino y di(C_{1-3})alquilamino;

(xix) heteroarilo benzo-fusionado opcionalmente sustituido en un átomo de carbono con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, cloro, fluoro, bromo,

difluorometilo, trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, oxo, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, carboxi, amino, C_{1-3} alquilamino, o di(C_{1-3})alquilamino; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, oxo, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, carboxi, amino, C_{1-3} alquilamino y di(C_{1-3})alquilamino; y el heteroarilo benzo-fusionado está opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno con C_{1-3} alquilo;

(xx) heterociclo benzo-fusionado opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de trifluorometilo, C_{1-3} alquilcarbonilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, trifluorometilcarbonilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxi, oxo, carboxi, o C_{1-4} alcoxicarbonilo; de forma tal que cuando el heterociclo benzo-fusionado está sustituido en el anillo heterocíclico, los sustituyentes en el anillo heterocíclico se seleccionan de oxo, hidroxi, C_{1-4} alquilo, o trifluorometilcarbonilo; con la condición de que no más de un sustituyente sea trifluorometilcarbonilo; y con la condición de que cuando el heterociclo benzo-fusionado está sustituido con trifluorometilcarbonilo, al menos uno de los miembros del anillo del heterociclo es un heteroátomo de nitrógeno y el punto de unión al sustituyente trifluorometilcarbonilo es a través del heteroátomo de nitrógeno;

(xxi) amino;

(xxii) C_{1-6} alquilamino; o

(xxiii) di(C_{1-6} alquil)amino;

R^2 es

(i) C_{3-6} cicloalquilo;

(ii) C_{1-2} alquilo sustituido con adamantilo o norbornanilo;

(iii) C_{1-6} alquilo sustituido con dos grupos C_{6-10} arilos, en donde uno de los grupos arilo está sustituido, opcionalmente, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, fluoro, bromo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de fluor, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, triflúorometilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminocarbonilo, C_{1-3} alquillsulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de fluoro, nitro, amino, C_{1-3} alquilamino, di(C_{1-3})alquilamino, o C_{1-3} alquilcarbonilo; con la condición de que no más de dos sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de C_{1-4} alcoxi sustituido con 1 a 3 sustituyentes de fluoro, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, triflúorometilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminocarbonilo, C_{1-3} alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de fluoro, nitro, amino, C_{1-3} alquilamino, di(C_{1-3})alquilamino y C_{1-3} alquilcarbonilo; y el otro de los grupos arilo está sustituido, opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado de cloro, fluoro, bromo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3}

alquiltio, ciano, triflúorometilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminocarbonilo, C_{1-3} alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, nitro, amino, C_{1-3} alquilamino, di(C_{1-3})alquilamino, o C_{1-3} alquilcarbonilo;

(iv) C_{1-6} alquilo sustituido con un grupo C_{6-10} arilo y opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado de hidroxi u oxo, en donde el grupo C_{6-10} arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de cloro, fluoro, bromo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, trifluorometiltio, ciano, trifluorometilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminocarbonil, C_{1-3} alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, nitro, amino, C_{1-3} alquilamino, di(C_{1-3})alquilamino, o C_{1-3} alquilcarbonilo; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de C_{1-4} alcoxi sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, trifluorometiltio, ciano, trifluorometilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3})alquilaminocarbonil, C_{1-3} alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, nitro, amino, C_{1-3} alquilamino, di(C_{1-3})alquilamino y C_{1-3} alquilcarbonilo;

(v) C_{1-6} alquilo sustituido con fenilo, en donde el fenilo está sustituido con 4 ó 5 fluoro sustituyentes; o fenilo está sustituido con metoxi y de 3 a 4 fluoro sustituyentes;

(vi) C_{1-6} alquilo sustituido con un grupo heteroarilo y opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado de oxo o hidroxi, en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes o 1 sustituyente seleccionado de cloro, bromo, trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, o C_{1-4} alquilo;

(vii) C_{1-6} alquilo sustituido con un grupo heteroarilo benzo-fusionado y opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado de oxo o hidroxi, en donde el grupo heteroarilo benzo-fusionado está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de cloro, fluoro, bromo, trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, o C_{1-4} alquilo;

(viii) C_{1-6} alquilo sustituido con un grupo heterociclo, en donde el grupo heterociclo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxicarbonilo, oxo, o hidroxi; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de oxo e hidroxi;

(ix) C_{1-6} alquilo sustituido con benzo[1,3]dioxo-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, o 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il; o

(x) C_{2-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de ciano, trifluorometilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfonilo, amino, C_{1-3} alquilamino, di(C_{1-3})alquilamino, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, fluoro, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxicarbonilo, C_{1-4} alcoxicarbonilamino, hidroxi, $P(O)(OC_{1-3})_2$, C_{3-6} cicloalquiloxi, C_{3-4} cicloalquilo, o C_{5-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, oxo y C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno o hidroxi; con la condición de que no más de uno de los sustituyentes en el C_{1-4} alquilo de C_{5-8} cicloalquilo C_{1-4} alquilo sustituido sea hidroxi y no más de dos de los sustituyentes en el C_{5-8} cicloalquilo sea oxo;

R^3 es

(i) hidrógeno,

(ii) C_{1-6} alquilo,

(iii) trifluorometilo,

(iv) C_{1-4} alcoxi,

(v) bromo,

(vi) cloro,

(vii) fluoro, o

(viii) hidroxi;

R^4 es

(i) hidrógeno,

(ii) fluoro,

(iii) cloro, o

(iv) metilo;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es

(i) hidrógeno,

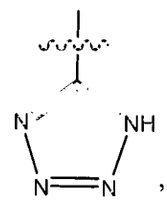
(ii) fluoro,

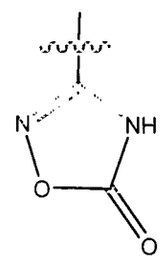
(iii) cloro,

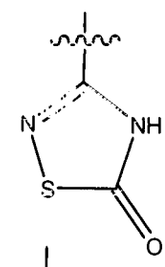
(iv) metoxi, o

(v) metilo;

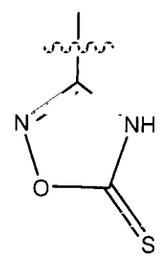
R^{11} se selecciona de

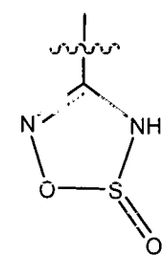


,


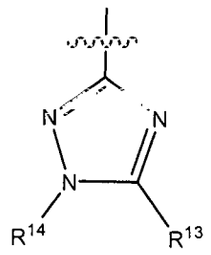
,


,

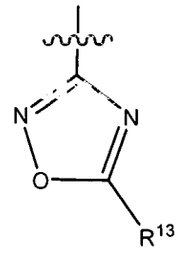


, o


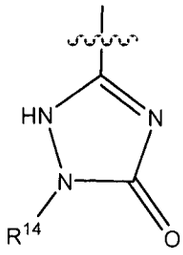
R^{12} se selecciona de



,



, o



en donde R^{13} es H, -C_{1-4} alquilo, -$CH_2CO_2CH_3$, -$CH_2NH(C_{1-3}$alquilo), -CH_2 $N(C_{1-3}$alquilo$)_2$, o -CH_2CO_2H; y R^{14} es -C_{6-10} arilo, -C_{1-6} alquilo, -C_{1-3} alquil-OH, o -C_{1-3}alquilCO_2H;

con la condición de que cuando R^1 es C_{6-10} arilo, en donde C_{6-10} arilo es fenilo, sustituido con carboxi en la posición 2, Y no sea hidrógeno;

con la condición de que cuando R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con al menos un sustituyente $P(O)(OCH_3)_2$,R^1 es C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido;

con la condición de que cuando R^2 sea C_{1-6} alquilo sustituido con al menos un sustituyente C_{1-6} alcoxicarbonilo, R^1 sea C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido;

con la condición de que cuando Y es fenilo no sustituido y R^1 es etilo, R^2 no sea 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo;

con la condición de que cuando R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con un heterociclo no sustituido que comprende al menos un heteroátomo de nitrógeno, el punto de unión al grupo suspendido sea mediante un heteroátomo de nitrógeno; con la

condición de que cuando R^2 es alquilo sustituido o no sustituido C_{1-6}, R^1 no sea fenilo sustituido en la posición 3- con R^{11} o R^{12};

con la condición de que la Fórmula (I) sea diferente de

un compuesto en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-cianofenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es octahidro-quinolizina-1-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es 1-hidroxietilo, R^1 es 2,2,2-trifluoroetilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-piperazina-1-ilcarbonilfenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es metilcarbonilamino, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es H, R^1 es 3-aminocarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es metilaminocarbonilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es $S(O_2)$, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(5-tioxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es 4-metil-piperazin-1-ilcarbonilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(1-hidroxietilo)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es dimetilaminometil, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es H, R^1 es 3-cianofenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5, yR^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3-fluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2-fluoroetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3-fluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6; y

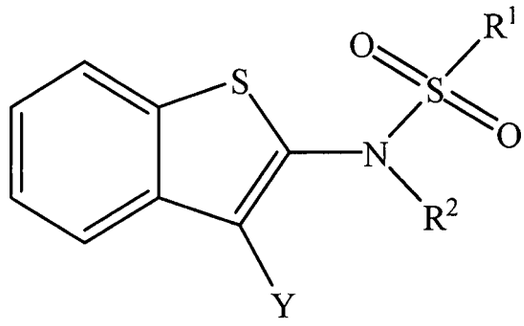
un compuesto en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2-fluoroetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es $S(O_2)$, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto en donde G es S, Y es H, R^1 es 3-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

y enantiómeros, diastereómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, de Fórmula II:



(II)

y enantiómeros, diastereómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

3. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde cuando R^1 es C_{6-10} arilo, C_{6-10} arilo es fenilo sustituido con carboxi en la posición 2, e Y es cloro.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde A es CR^5 y B es CR^6.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde cuando A es N, B es CR^6 y G es S; o, cuando B es N, A es CR^5 y G es S.

6. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 4 ó 5, en donde R^6 es hidrógeno.

7. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde Y es hidrógeno; isopropenilo; pirimidinilo; tienilo; bromo; cloro; fluoro; yodo; ciano; formilo; aminocarbonilo; metilaminocarbonilo; dimetilaminocarbonilo; C_{1-6} alquilcarbonilo; C_{3-6} cicloalquilo; C_{1-3} alcoxi; C_{1-2} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de hidroxi, C_{1-4} alcoxi, fluoro, cloro, o NR^7R^8, en donde R^7 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilcarbonilo, o C_{1-3} alquilsulfonilo y R^8 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo o R^7 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 5 ó 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; NR^9R^{10}, en donde R^9 es C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilcarbonilo, o C_{1-3} alquilsulfonilo y R^{10} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo, o R^9 y R^{10} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 5 ó 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y en donde el anillo de 5 ó 6 elementos está sustituido, opcionalmente con un C_{1-4} alquilo sustituyente; con la condición de que cuando G es S y R^{10} es hidrógeno, R^9 no es hidrógeno o C_{1-4} alquilo; o C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con 1 a tres grupos independientemente seleccionados de cloro, fluoro, o bromo; o Y es metilamino o dimetilamino cuando G es $S(O)_2$.

8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde Y es hidrógeno, isopropenilo, formilo, metilo, isopropilo, triflúorometilo, metoxi, cloro, acetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 1-metoxietilo, 1-hidroxi-1-metil-etilo, metilamino-metilo, dimetilamino-metilo, *n*-propilamino-metilo, pirrolidin-1-ilmetilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, piperazin-1-ilo; ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilcarbonilo, metanosulfonilamino, bromo, pirimidin-5-ilo, tien-3-ilo, 2-fluorofenilo, o 4-fluorofenilo; o Y es metilamino o dimetilamino cuando G es $S(O)_2$.

9. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde Y es hidrógeno, metilo, isopropilo, isopropenilo, triflúorometilo, metoxi, cloro, acetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 1-metoxietilo, 1-hidroxi-1-metil-etilo, metilamino-metilo, dimetilamino-metilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilcarbonilo, o bromo; o Y es dimetilamino cuando G es $S(O)_2$.

10. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^1 es C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo que consiste de C_{1-3} alquilsulfonilo, C_{1-3} alcoxicarbonilo, hidroxi, carboxi, formilo, triflúorometilo, bromo y heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con C_{1-4} alquilo, aminometilo, metilamino-metilo, o dimetilamino-metilo.

11. Un compuesto de conformidad con la reivindicación cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^1 es heteroarilo(C_{1-6} alquilo) y en donde el grupo heteroarilo está unido mediante un heteroátomo de nitrógeno y se selecciona de

imidazolilo, triazolilo, o tetrazolilo; en donde el grupo imidazolilo está sustituido, opcionalmente, con 1 sustituyente seleccionado de C_{1-2} alquilo, triflúorometilo, hidroxi, carboxi, aminometilo, metilamino-metilo, o dimetilamino-metilo.

12. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^1 es ciclopropilo no sustituido o ciclohexilo sustituido en la posición 4 con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de C_{1-4} alcoxicarbonilo, carboxi, aminocarbonilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, di(C_{1-3} alquilo)aminocarbonilo, aminometilo, metilamino-metilo, dimetilamino-metilo, R^{11} y R^{12}.

13. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^1 es fenilo sustituido con 3- o 4-imidazolilo, en donde el punto de unión del imidazolilo lo constituye un heteroátomo de nitrógeno; y en donde el imidazolilo está opcional e independientemente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de C_{1-3} alquilo, amino-C_{1-2} alquilo, (C_{1-2} alquilo)amino-C_{1-2} alquilo y di(C_{1-2} alquilo)amino-C_{1-2} alquilo; en donde di(C_{1-3} alquilo) se toma opcionalmente en conjunto con el átomo de nitrógeno al que está unido para formar un anillo de pirrolidinilo o piperadinilo; con la condición de que no más de uno de los sustituyentes sea amino-C_{1-2} alquilo, (C_{1-2} alquilo)amino-C_{1-2} alquilo, o di(C_{1-2} alquilo)amino- C_{1-2} alquilo.

14. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^1 es metilo, etilo, propilo, butilo, fenilmetilo, carboximetilo, metoxicarbonilmetilo, 2-(metoxicarbonil)etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-bromoetilo, 2-hidroxietilo, 2-formiletilo, 2-carboxietilo, 3-bromopropilo, 3-hidroxipropilo, 3-(metoxicarbonil)propilo, 3-(imidazol-1-il)propilo, 4-(imidazol-1-il)butilo, 3-hidroxi-3-

metil-butilo, 4-bromobutilo, 4-hidroxibutilo, 4-(4-metil-piperazin-1-il)butilo, 4-hidroxi-4-metilpentilo, o metanosulfonilmetilo.

15. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxi, fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, 3- o 4-heteroarilo, 3- o 4-feniloxi, 3- o 4-heteroariloxi, C_{1-3} alquilsulfoniloaminocarbonilo, di(C_{1-3}) alquiloaminosulfonilo, C(=NOH)NH_2, C(O)NHOH, C(C=N(C_{1-3} alquilcarboniloxi))NH_2, aminocarbonilo, C_{1-4} alquilo sustituido con uno a tres sustituyentes de cloro o fluoro o un sustituyente hidroxi, C_{1-3} alquilcarbonilo, C_{1-3} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alcoxi, o carboxi; en donde el feniloxi está sustituido, opcionalmente con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de metilo y fluoro.

16. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente hidroxi sustituyente, hidroxi, fluoro, bromo, ciano, nitro, tiadazolilo, pirazol-1-ilo, 2-metil-pirimidin-4-ilo, oxazol-5-ilo, 1*H*-tetrazol-5-ilo, 2*H*-tetrazol-5-ilo, 1*H*-tetrazol-5-ilo, 3- o 4-feniloxi, 3- o 4-piridiniloxi, metanosulfonilaminocarbonilo, di(metil)aminosulfonilo, C(=NOH)NH_2, C(O)NHOH, C(C=N(metilcarboniloxi))NH_2, triflúorometilo, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metoxi, o carboxi; en donde el feniloxi está sustituido, opcionalmente con un sustituyente de fluoro.

17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, en donde R^1 es fenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2,5-dibromofenilo, 4-bromofenilo, 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenilo, fenilo, 4-hidroxi-3-fluorofenilo, 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)fenilo, 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)fenilo, 4-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)fenilo, 4-(1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilo, 3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)fenilo, 3-fluoro-4-(fenilmetoxi)fenilo, 3-fluoro-4-(4-fluorofenilmetoxi)fenilo, 4-piridina-3-iloxifenilo, 4-piridina-4-iloxifenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 4-metilcarbonilfenilo, 3-dimetilaminosulfonilfenilo, 4-(metanosulfonilaminocarbonil)fenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-carboxifenilo, 3-carboxifenilo, 4-(2-dimetilaminometil-imidazol-1-il)fenilo, 4-(*N*-hidroxi-acetamidinil)fenilo, 4-hidroxiaminocarbonilfenilo, 4-(N-(metilcarboniloxi)acetamidinil)fenilo, 4-(pirazol-1-il)fenilo, 3-(2-metil-pirimidin-4-il)fenilo, 4-(oxazol-5-il)fenilo, 3-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, 3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenilo, 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, o 3-metoxifenilo.

18. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^1 es fenilo sustituido con R^{11} o R^{12} en la posición 3 ó 4; y, opcionalmente, un sustituyente adicional seleccionado de fluoro, cloro, o C_{1-3} alquilo.

19. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^1 es un anillo seleccionado de indanilo o tetralinilo, en donde el anillo se une mediante un átomo de carbono no saturado y la porción saturada del anillo es sustituida con amino, (C_{1-3} alquilo)amino, o di(C_{1-3} alquilo)amino.

20. El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, en donde R^1 es 2-aminoindan-5-ilo.

21. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^1 es piridin-3-ilo sustituido con 5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo o 1*H*-tetrazol-5-ilo.

22. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^1 es un anillo seleccionado de fenilo o piridina-3-ilo, en donde el anillo es sustituido con $NR^{15}R^{16}$; en donde R^{15} es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, metilcarbonilo, trifluorometilcarbonilo, ciclopropilsulfonilo, o C_{1-3} alquilsulfonilo; y R^{16} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo; o R^{15} y R^{16} se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperadin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, o pirrolidin-1-ilo; y en donde el anillo formado por $NR^{15}R^{16}$ está sustituido, opcionalmente con C_{1-3}alquilo; y en donde el fenilo está sustituido, opcionalmente con uno a dos sustituyentes adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste de metoxi, hidroxi, cloro y bromo.

23. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^1 es fenilo sustituido con $C(O)NR^{17}R^{18}$, en donde R^{17} es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, pirrolidin-3-ilo, o C_{1-3} alquilsulfonilo; y R^{18} es hidrógeno; o R^{17} y R^{18}se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar 4-metil-piperazina-1-ilo.

24. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^1 es piridinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-ilo, tienilo, imidazolilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, isoxazolilo,

isoquinolinilo, benzooxazinilo, tiadiazolilo, furanilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzimidazolilo, pirimidinilo, o furanilo, cualquiera de los cuales puede ser opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alcoxi, hidroxi, oxo, cloro, bromo, triflúorometilo, C_{1-3} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, di(C_{1-3})alquiloamino, o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de 1*H*-tetrazol-5-ilo, isoxazolilo y pirazolilo; en donde el heteroarilo que no es tetrazol-5-ilo es opcional e independientemente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de C_{1-3} alquilo, cloro y triflúorometilo; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de hidroxi, heteroarilo y oxo.

25. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 24, en donde R^1 es piridinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-ilo, tienilo, imidazolilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, furanilo, isoquinolinilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, o pirimidinilo, cualquiera de los cuales puede ser opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-3} alquilo, metoxi, hidroxi, oxo, cloro, bromo, triflúorometilo, metoxicarbonilo, carboxi, metiltio, dimetilamino, o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de 1*H*-tetrazol-5-ilo, isoxazolilo y pirazolil; en donde el heteroarilo que no sea tetrazol-5-ilo es opcional e independientemente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formdo por C_{1-3} alquilo, cloro y triflúorometilo; con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccionen del grupo que consiste de hidroxi, heteroarilo y oxo.

26. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^1 es tetrahidroisoquinolinilo, dihidrobenzooxazinilo, tetrahidropirimidinilo, o dihidrobenzooxazolilo, cualquiera de los cuales puede ser opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-4} alquilo, trifluorometilcarbonilo, u oxo; con la condición de que no más de un sustituyente sea trifluorometilcarbonilo y el punto de unión al sustituyente trifluorometilcarbonilo se encuentre a través de un heteroátomo de nitrógeno.

27. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^1 es 1-metil-1*H*-imidazol-4-ilo, piridina-3-ilo, 6-(1*H*-tetrazol-5-il)piridina-3-ilo, 2-cloropiridina-3-ilo, 6-cloropiridina-3-ilo, 6-dimetilaminopiridina-3-ilo, 2-dimetilaminopiridina-3-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 2-metoxipiridin-3-ilo, 5-bromo-6-cloropiridina-3-ilo, 5,6-dicloropiridina-3-ilo, 6-metiltiopiridina-3-ilo, 2-metiltiopiridina-3-ilo, quinoxalin-5-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, 4-carboxitien-2-ilo, 5-carboxi-3-metil-tien-2-ilo, 5-(5-triflúorometilo-isoxazol-3-il)-tien-2-ilo, 5-(2-metil-5-triflúorometilo-2*H*-pirazol-3-il)-tien-2-ilo, 6-cloro-imidazol [2,1-*b*]tiazol-5-ilo, benzo[*b*]tiofen-2-ilo, quinolin-8-ilo, 8-metoxiquinolin-5-ilo, isoquinolin-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzimidazol-2-ilo, 1-metilbenzimidazol-2-ilo, 5-cloro-1-metil-benzimidazol-2-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, 2,4-dihidroxi-6-metilpirimidin-5-ilo, 2-(2,2,2-trifluoro-acetilo)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilo, 2-(2,2,2-trifluoro-acetilo)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-ilo, 2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-ilo, 1,3,5-trimetilo-1*H*-pirazol-4-ilo, 1-metil-3-triflúorometilo-1*H*-pirazol-4-ilo, 5-metoxicarbonilfuran-2-ilo,

5-carboxifuran-2-ilo, 2,4-dimetil-tiazol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilo, o 2-cloropiridin-5-ilo.

28. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 27, en donde R^1 es 1-metil-1*H*-imidazol-4-ilo, piridin-3-ilo, 6-(1*H*-tetrazol-5-il)piridin-3-ilo, 2-cloropiridin-3-ilo, 2-cloropiridin-5-ilo, 6-cloropiridin-3-ilo, 6-dimetilaminopiridin-3-ilo, 2-dimetilaminopiridin-3-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 2-metoxipyridin-3-ilo, 5-bromo-6-cloropiridin-3-ilo, 5,6-dicloropiridin-3-ilo, 6-metiltiopiridin-3-ilo, quinoxalin-5-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, 4-carboxitien-2-ilo, 5-carboxi-3-metil-tien-2-ilo, 6-cloro-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-ilo, benzo[*b*]tiofen-2-ilo, quinolin-8-ilo, 8-metoxiquinolin-5-ilo, isoquinolin-5-ilo, 2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzimidazol-2-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, 2,4-dihidroxi-6-metilpirimidin-5-ilo, 1,3,5-trimetilo-1*H*-pirazol-4-ilo, 1-metil-3triflúorometilo -triflúorometilo-1*H*-pirazol-4-ilo, 5-metoxicarbonilfuran-2-ilo, 2,4-dimetil-tiazol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilo, o 2-(2,2,2-trifluoro-acetilo)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilo.

29. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^1 es tienilo opcional e independientemente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de metilo o carboxi; imidazolilo opcionalmente sustituido con 1 metilo sustituyente; piridinilo opcionalmente sustituido con 1*H*-tetrazol-5-ilo, dimetilamino, cloro, metoxi, o metiltio y opcionalmente sustituido con un bromo o cloro sustituyente adicional; furanilo opcionalmente sustituido con 1 metoxicarbonilo sustituyente; quinolinilo opcionalmente sustituido con 1 metoxi sustituyente; isoquinolinil; benzotiofenil;

imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-ilo opcionalmente sustituido con 1 cloro sustituyente; benzotiazolil; benzimidazol-2-ilo; dihidrobenzooxazolil opcionalmente sustituido con un oxo sustituyente; dihidrobenzooxazinilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de metil u oxo; pirimidinilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de oxo o hidroxi; tetrahidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido en un heteroátomo de nitrógeno con un sustituyente trifluorometilcarbonil; o pirazolil opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de metil o triflúorometilo con la condición de que no más de 1 sustituyente sea triflúorometilo.

30. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^1 es amino, metilamino, o dimetilamino.

31. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^1 es CF_3.

32. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde R^2 es ciclohexilo.

33. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado de ciclopropil, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

34. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde R^2 es ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, 2-(ciclopropil)etilo, o ciclohexilmetilo.

35. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde R^2 es C_{1-2} alquilo sustituido con fenilo, en donde el fenilo está

sustituido con 4 ó 5 fluoro sustituyentes; o fenilo es sustituido con metoxi y 3 a 4 fluoro sustituyentes.

36. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, o 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-ilo.

37. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado de pirrolidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, tetrahidropiran-4-ilo, o piperidinilo; cualquiera de los cuales está sustituido, opcionalmente con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxicarbonilo, u oxo; con la condición de que más de dos de los sustituyentes son oxo.

38. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde R^2 es 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etilo, (N-terc-butoxicarbonilpirrolidinil)metilo, (2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-etilo, morfolin-4-il-etilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, 2-(piperidin-1-il)etilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, (N-terc-butoxicarbonilpirrolidinil)metilo, 5-oxo-pirrolidin-2-ilmetilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, (N-terc-butoxicarbonilpirrolidinil)metilo, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il) etil, 2(piperidina-1-il)etilo, 5-oxo-pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-2-ilmetilo, o piperidin-4-ilmetil.

39. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-4} alquilo, triflúorometilo, C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, C_{1-3} alquilotio, trifluorometiltio, C_{1-3} alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, C_{1-3}

alquiloaminocarbonil, di(C_{1-3}) alquiloaminocarbonil, C_{1-4} alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, cloro, fluoro, bromo, hidroxi o nitro con la condición de que no más de dos de los sustituyentes se seleccione del grupo que consiste de triflúorometilo, C_{1-4} alcoxi sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes, C_{1-3} alquilotio, trifluorometiltio, C_{1-3} alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, C_{1-3} alquiloaminocarbonil, di(C_{1-3}) alquiloaminocarbonil; C_{1-4} alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 fluoro sustituyentes y nitro.

40. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 39, en donde R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de metoxi, fluoro, nitro, trifluorometoxi, trifluorometilo, metiltio, trifluorometiltio, metoxicarbonilo, metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, metilo, cloro, bromo, o hidroxi.

41. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 40, en donde R^2 es 3-metoxifenilmetilo, 4-metoxifenilmetilo, 2-fluorofenilmetilo, 3-fluorofenilmetilo, 4-fluorofenilmetilo, 3,4,5-trifluorofenilmetilo, 3,4-difluorofenilmetilo, 2-nitrofenilmetilo, 2-trifluorometoxifenilmetilo, 3-trifluorometoxifenilmetilo, 4-trifluorometoxifenilmetilo, 4-difluorometoxifenilmetilo, 4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenilmetilo, fenilmetilo, 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, 4-fluoro-2-trifluorometilfenilmetilo, 2-metilfenilmetilo, 3-metilfenilmetilo, 2,5-diclorofenilmetilo, 3-cloro-4-fluorofenilmetilo, 4-cloro-3-fluorofenilmetilo, 2-(fenil)etilo, 4-clorofenilmetilo, 2-metoxifenilmetilo, 5-bromo-2-metoxifenilmetilo, 3-metoxifenilmetilo, 4-fluoro-3-metoxifenilmetilo, 2-bromo-5-metoxifenilmetilo, 4-metoxi-3-bromofenilmetilo, 3-nitrofenilmetilo, 3-

metoxicarbonilfenilmetilo, 4-metoxicarbonilfenilmetilo, 4-trifluorometiltiofenilmetilo, 4-trifluorometilsulfonilfenilmetilo, o 3-hidroxifenilmetilo.

42. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado de piridinilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, o quinolinilo; en donde el piridinilo está sustituido, opcionalmente con uno a tres fluoro sustituyentes o 1 sustituyente seleccionado de cloro, bromo, trifluorometilo, C_{1-4} alcoxi, hidroxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-3} alquiltio, ciano, o C_{1-4} alquilo.

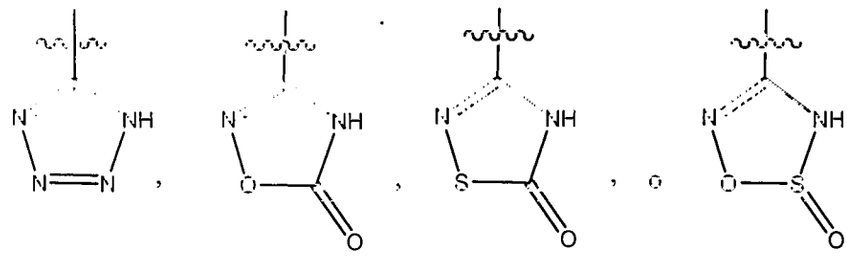
43. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 42, en donde R^2 es quinolin-8-ilmetilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, piridin-2-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, 2,3,6-trifluoro-piridin-4-ilmetilo, o 2-fluoro-piridina-4-ilmetilo.

44. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde R^2 es C_{1-2} alquilo sustituido con adamantil; o R^2 es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-6} alcoxi; C_{1-4} alcoxicarbonilamino; di(C_{1-3})alquilcamino; C_{1-6} alquilsulfonilo; C_{1-6} alquilotio; fluoro; C_{2-6} alquenilo; C_{1-6} alcoxicarbonilo; trifluorometilo; C_{2-6} alquinilo; C_{1-6} alquilcarbonilo; $P(O)(OC_{1-3})_2$; C_{3-6} cicloalquiloxi; o amino.

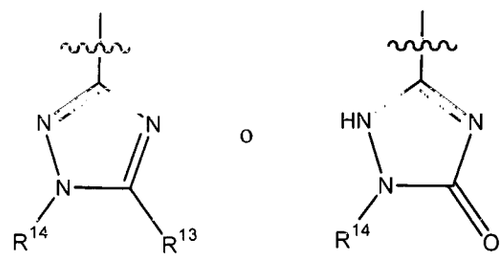
45. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde R^2 es etil, 2-(terbutoxi)etilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, alilo, 2-(terc-butoxicarbonilamino)etilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-(metanosulfonilo)etilo, 2-(metoxicarbonil)-2(*R*)-metiletilo, 2-(metoxicarbonil)-2(*S*)-metiletilo, 2-

(metilsulfanil)etilo, metoxicarbonilmetilo, 2-metoxietilo, 3-metoxi-3-metil-butilo, 3,3,3,-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluoro-butilo, 5,5,5-trifluoropentilo, pent-3-inilo, 2-fluoroetilo, 3-fluoropropilo, 2,2-difluoroetilo, 2-ciclohexiloxi-etilo, 2-t-butoxietilo, 3-t-butoxipropilo, 5-(etoxicarbonil)pentilo, 2(*R*),3-dihidroxipropilo, 2(*S*)-metoxicarbonil-2-metiletilo, 2(*R*)-metoxicarbonil-2-metiletilo, o 3-(metilcarbonil)propilo.

46. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde R^{11} se selecciona de

1. 

47. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde R^{12} se selecciona de



en donde R^{13} es H, -C_{1-4} alquilo, -$CH_2NH(C_{1-3}$alquilo), -$CH_2NH(C_{1-3}$alquilo)$_2$, o -CH_2CO_2H; y R^{14} es -C_{1-2} alquilo, -C_{1-3} alquil-OH, o -C_{1-3}alquilCO_2H.

48. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que es

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metiletilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es 4-carboxifenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es hidroximetilo, R_1 es 4-carboxifenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I) donde G es S, Y es 1-hidroxietilo, R_1 es etilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometil-fenil-metilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es 4-carboxifenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es 4-carboxifenilo, R_2 es *n*-butilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es 4-carboxifenilo, R_2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es 4-carboxifenilo, R_2 es ciclopropilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es 4-carboxifenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6; o

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R_1 es etilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 6-morfolin-4-il-piridin-3-ilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4 y R^5 son hidrógeno, A es CR^5 y B es N;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4 y R^5 son hidrógeno, A es CR^5 y B es N;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6; o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

49. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que es

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metiletilo, R_1 es etilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es 4-carboxifenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es adamant-1-ilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es hidroximetilo, R_1 es 4-carboxifenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-etilo, R_1 es metilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es 4-carboxifenilo, R_2 es adamant-1-ilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxietilo, R_1 es etilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometil-fenil-metilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es 4-carboxifenilo, R_2 es ciclohexilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es hidroximetilo, R_1 es fenilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxietilo, R_1 es fenilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es 4-carboxifenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R_1 es etilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es 4-carboxifenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 4-fluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es hidroximetilo, R_1 es fenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxietilo, R_1 es fenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es 4-hidroxifenilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es etilo, R_2 es 3,4-difluorofenilo

metilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 4-fluoro-3-metoxifenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es tien-2-ilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es acetilo, R_1 es etilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es tien-2-ilo, R_2 es 4-trifluorometilo-3-fluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es 4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es hidroximetilo, R_1 es etilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es formilo, R_1 es 4-carboxifenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es piridin-3-ilo, R_2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es 4-carboxifenilo, R_2 es 2-(*ter*-butoxi)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 3-metilo fenilometilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 4-metoxi-3-bromofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es tien-3-ilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es piridin-3-ilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es tien-2-ilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es fenilo, R_2 es 4-fluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es fenilo, R_2 es 2-(piperidin-1-il)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es 3-fluorofenilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es 2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-etilo, R_1 es metilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 3-metoxifenilo

metilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es fenilometilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxietilo, R_1 es etilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es tien-3-ilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es fenilo, R_2 es 3,4-difluoro

fenilometilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es 4-hidroxifenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es etilo, R_2 es 3,4-difluorofenilo

metilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es 3-hidroxifenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es quinolin-8-ilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es acetilo, R_1 es fenilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es tien-3-ilo, R_2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 tien-3-ilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es tien-2-ilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es fenilo, R_2 es 2-(morfolin-4-il)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es piridin-3-ilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es acetilo, R_1 es metilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es hidroximetilo, R_1 es metilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es 4-carboxifenilo, R_2 es *n*-butilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es 3-metoxifenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es fenilo, R_2 es 2-(*ter*-butoxi)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es 3-fenoxifenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es dimetilamino, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es 2-metoxicarbonilfenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es 3-hidroxifenilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es piridin-3-ilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es etilo, R_2 es 2-(*ter*-butoxi)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es fenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es hidroximetilo, R_1 es etilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es 3-carboxifenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es 3-metoxicarbonilfenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es 2-metoxicarbonilfenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es 3-fluorofenilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es formilo, R_1 es etilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es *n*-hexilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 3-trifluorometoxi

fenilometilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es fenilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 3-fenilpropilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es fenilo, R_2 es 2-feniletilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es 2-fluorofenilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 2-(*ter*-butoxi)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es dimetilamino, R_2 es 2-(*ter*-butoxi)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es fenilo, R_2 es 4-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es 4-metoxifenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es ciano, R_1 es etilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 3-nitrofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es fenilo, R_2 es 4-clorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es etilo, R_2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es fenilo, R_2 es 2-(metoxicarbonil)-2(*R*)-metiletilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 2-trifluorometoxifenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es fenilo, R_2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 2-fluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es formilo, R_1 es etilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es piridin-3-ilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es 4-carboxifenilo, R_2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es quinolin-6-ilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es formilo, R_1 es metilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 2(*S*)-metoxicarbonil-2-metiletilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es piridin-3-ilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es etilo, R_2 es *n*-butilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 3,3,3-trifluoropropil, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 5-(etoxicarbonil)

pentilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es pirimidin-5-el, R_1 es etilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es formilo, R_1 es fenilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 4-clorofenil

metilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es etilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es etilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es metilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es hidroximetilo, R_1 es metilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es fenilo, R_2 es ciclopropilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 3,4-difluorofenil

metilo, R_3 y R_4 son hidrógeno, R_6 es hidrógeno, A es N y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es fenilo, R_2 es 3,4-difluorofenil

metilo, R_3 y R_4 son hidrógeno, R_6 es hidrógeno, A es N y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es piridin-2-ilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 2(*R*)-metoxicarbonil-2-metiletilo R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es 3-metoxicarbonilo fenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es fenilo, R_2 es 2-(metilsulfanil)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es acetilo, R_1 es etilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es fenilo, R_2 es 2-(*ter*-butoxi)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es quinolin-8-ilo, R_2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es etilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6; o

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es 1-metil-1*H*-imidazol-4-ilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 3-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-metilcarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 6-cloro-piridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es 3-fluoro-4-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es 3-cloro-6-fluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es triflúorometilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(pirazol-1-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(oxazol-5-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-etilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-cloro-4-metilcarbonilamino-fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-metilcarbonilfenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-metilcarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-(2-metil-pirimidin-4-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-dimetilaminopiridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es metilo, R^2 es 3,4-difluoro-fenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-metilcarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es pentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es hexilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3-*t*-butoxipropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2-*t*-butoxietilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 3-*t*-butoxipropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metoxi, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^4 es fluoro, R^3, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es metoxi, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es ciclobutilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es ciclopentilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es tetrahidropiran-4-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-dimetilaminopiridin-3-ilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2-ciclohexiloxi-etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3-metoxi-3-metil-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilaminocarbonilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es aminocarbonilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es metilcarbonilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es 1-hidroxi-etilo, R^1 es fenilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(*N*-hidroxi-acetamidinil)fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es ciclopropilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es fenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3-cloro-4-fluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-difluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es pentafluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-trifluorometilsulfonilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3-fluoro-4-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-aminofenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es ciclopentilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-carboxietilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3,4,5-trifluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2-fluoro-5-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2,5-diclorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-cloro-3-fluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-2-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3,4-dimetoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-trifluorometiltiofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxitien-2-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1*S**-hidroxi-etilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1*R**--hidroxi-etilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es isopropilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-cianofenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(morfolin-4-il)fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es isopropilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es isopropilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es isopropilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es bromo, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-aminofenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-aminofenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-amino-3-bromofenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxi-2-fluorofenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxi-2-fluorofenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxi-2-fluorofenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxi-2-fluorofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxi-2-fluorofenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-(metoxicarbonil)etilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-(metoxicarbonil)etilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(metanosulfonilaminocarbonil)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es dimetilamino, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-aminofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-amino-3-bromofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-aminofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(metanosulfonilamino)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(metanosulfonilamino)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 3-bromo-4-(metanosulfonilamino)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-aminofenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-aminofenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es ciclopropilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-carboxi-2-fluorofenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-carboxi-2-fluorofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 3-bromo-4-metilaminofenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es ciclobutilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-hidroxipropilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es hidroximetilo, R^1 es 2,2,2-trifluoroetilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-yl)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxi-2-fluorofenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-yl)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxi-2-fluorofenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxi-2-fluorofenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxi-2-fluorofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-yl)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(metansulfonilamino)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(metansulfonilamino)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es quinoxalin-5-ilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-formiletilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-hidroxi-3-metil-butilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es fenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es 3-cloro-4-fluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es 4-fluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-dimetilaminofenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-dimetilaminofenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(morfolin-4-il)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es ciclopropilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es ciclobutilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-(metoxicarbonil)propilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-hidroxibutilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-carboxipropilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 5-cloro-2-metoxi-4-(metansulfonilamino)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es ciclopropilo, R^2 es 3-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-bromobutilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-cianofenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxi-3-fluorofenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxi-3-fluorofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es etilo, R^2 es 2-fluoro-3-metoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-yl)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-yl)fenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 6-dimetilamino-piridin-3-ilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 6-dimetilamino-piridin-3-ilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;6

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 6-dimetilamino-piridin-3-ilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-hidroxietilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-bromoetilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-dimetilaminofenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(morfolin-4-il)fenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es etilo, R^2 es 2,4,5-trifluoro-3-metoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

50. Un compuesto de la reivindicación 1, que es

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es dimetilamino, R_2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es formilo, R_1 es fenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es 1-metilo-1*H*-imidazol-4-ilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es metilo, R_2 es 3,4-difluorofenilo

metilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es benzotiazol-6-ilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 2-metoxietilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es 4-carboxifenilo, R_2 es ciclopropilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es 2-(metoxicarbonil)etilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es fenilo, R_2 es 2-(metoxicarbonil)-2(*S*)-metiletilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es fenilo, R_2 es 2-metoxietilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es *n*-propilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es piridin-3-ilo, R_2 es quinolin-3-ilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es 4-metoxi-3-fluorofenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 etilo, R_2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 2-nitrofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es 4-metoxifenilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es isoquinolin-5-ilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es 3-hidroxifenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es 3-metoxifenilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es fenilo, R_2 es (N-*terc*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-ilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es acetilo, R_1 es metilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es 2-cloropiridin-5-ilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es piridin-3-ilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es dimetilamino, R_2 es *n*-butilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es tien-3-ilo, R_2 es quinolin-8-ilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es quinolin-6-ilo, R_2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 2-feniletilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es 2-cloropiridin-3-ilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es tien-3-ilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es fenilo, R_2 es 2-(fenil)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 2-(morfolin-4-il)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es etilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es 2,4-dihidroxi-6-metil-pirimidin-5-ilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es fenilo, R_2 es 3-fluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es 4-hidroxifenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 3-(metilcarbonil)propilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es 4-fluoro-3-metoxifenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es *n*-butilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es fenilo, R_2 es ciclohexilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es 3-hidroxifenil

metilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 2-(piperidin-1-il)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es formilo, R_1 es 4-metoxicarbonilo

fenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es etilo, R_2 es ciclopropilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es fenilo, R_2 es metoxicarbonilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 4-metoxifenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es isoquinolin-5-ilo, R_2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es quinolin-8-ilo, R_2 es quinolin-8-ilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es formilo, R_1 es metilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es isoquinolin-5-ilo, R_2 es quinolin-8-ilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es 1-metilo-1*H*-imidazol-4-ilo, R_2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es 3-carboxifenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es etilo, R_2 es 2-(*terc*-butoxi)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es 3-fluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es acetilo, R_1 es etilo, R_2 es *n*-butilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es fenilo, R_2 es alilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 2-metilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 2-metoxifenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es 4-carboxifenilo, R_2 es 2-metoxietilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es *n*-butilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es quinolin-6-ilo, R_2 es quinolin-8-ilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxietilo, R_1 es etilo, R_2 es *n*-butilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es metoxicarbonilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 2,2-difluoroetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es pent-3-inilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es 4-carboxifenilo, R_2 es 2-(morfolin-4-il)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es dimetilamino, R_2 es ciclopropilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es fenilo, R_2 es 2,2-difluoroetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es 3-metoxifenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es fenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es piridin-4-ilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6; o

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es 4-trifluorometoxi

fenilometilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es dimetilamino, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 2-cloropiridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 5-metoxicarbonil-furan-2-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 1-metil-3-trifluorometil-1*H*-pirazol-4-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 6-cloro-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 6-cloro-piridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es dimetilamino-metilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-metilcarbonilfenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 8-metoxiquinolin-5-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 8-metoxiquinolin-5-ilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-metoxipiridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 6-metoxipiridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 6-dimetilaminopiridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es metilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es metilo, R^2 es 2-*t*-butoxietilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es metilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es metilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-piridin-4-iloxifenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^4 es fluoro, R^3, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^4 es fluoro, R^3, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-cianofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es propilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es ciclopropilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es 3-metoxicarbonilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4,4,4-trifluoro-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-aminocarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metoxi, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^4 es fluoro, R^3, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es bromo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es bromo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es metoxi, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es *n*-butilo, R^4 es fluoro, R^3, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es isobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es dimetilaminocarbonilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es dimetilaminocarbonilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(*N*-(metilcarboniloxi)acetamidinil)fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es ciclopropilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(*N*-hidroxi-acetamidinil)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(metansulfonilamino)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilamino, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 5-carboxi-3-metiltien-2-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es metilamino, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es isopropilo, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-cianofenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-cianofenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(hidroxiaminocarbonil)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-dimetilaminofenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-morfolin-4-il-fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es isopropilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 3-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 3-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-amino-3-cloro-fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)-fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-(metoxicarbonil)etilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-(metoxicarbonil)etilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-amino-3-cloro-fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2,2,2-trifluoroetilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2,2,2-trifluoroetilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(metansulfonilamino)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(metansulfonilamino)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 3,5-dicloro-4-(metansulfonilamino)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 3-bromo-4-(metansulfonilamino)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-metilaminofenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 3-cloro-4-metilaminofenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-metilaminofenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-trifluorometilcarbonilaminofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es ciclobutilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(2-dimetilaminometil-imidazol-1-il)fenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 2,2,2-trifluoroetilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es metilamino, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 3-(metansulfonilamino)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 3-(metansulfonilamino)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(ciclopropilsulfonilamino)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(ciclopropilsulfonilamino)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es quinoxalin-5-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es 4-fluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es fenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es 3-cloro-4-fluorofenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-dietilaminofenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(morfolin-4-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es ciclopropilo, R^1 es 4-(metoxicarbonil)fenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es ciclobutilo, R^1 es 4-(metoxicarbonil)fenilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-hidroxi-4-metilpentilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-(metoxicarbonil)etilo, R^2 es 3-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es metoxicarbonilmetilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-carboxietilo, R^2 es 3-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrogeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-hidroxi-3-metil-butilo, R^2 es 3-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-hidroxipropilo, R^2 es 3-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es isopropenilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-bromopropilo, R^2 es 3-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-cianofenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(imidazol-1-il)butilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 6-morfolin-4-il-piridin-3-ilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 6-morfolin-4-il-piridin-3-ilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es metoxicarbonilmetilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-metoxicarboniletilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-carboxietilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-hidroxi-3-metil-butilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 6-morfolin-4-il-piridin-3-ilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es isopropenilo, R^1 es etilo, R^2 es 2,4,5-trifluoro-3-metoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6; o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

51. Un compuesto de la reivindicación 1, que es

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es piridin-2-ilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es 3-metoxicarbonilfenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4 y R_6 son hidrógeno, A es N y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es fenilo, R_2 es *n*-butilo, R_3,R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es 3-fluorofenilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es ciclohexilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 2-(metilsulfanil)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es etilo, R_2 es (*N-terc*-butoxicarbonilpirrolidin-2-il)metilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es metilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es fenilo, R_2 es 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es *n*-butilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 5-bromo-2-metoxifenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es piridin-3-ilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es 2-metilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es metansulfonilmetilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es etilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es 2-metoxicarbonilfenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es fenilo, R_2 es quinolin-8-ilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 2-bromo-5-metoxifenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es 2-nitrofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es 2-fluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es etilo, R_2 es ciclopropilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es fenilo, R_2 es 2-(morfolin-4-il)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxietilo, R_1 es etilo, R_2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es 4-carboxifenilo, R_2 es 2,2-difluoroetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es 3-metilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es ciclohexilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es *n*-propilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es 3-nitrofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4 y R_5 son hidrógeno, A es CR_5 y B es N;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es 3-metoxifenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es 2-feniletilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es benzo[*b*]tiofen-2-ilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es 4-clorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es 4-metoxifenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es ciclopropilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es fenilo, R_2 es (N-*terc*-butoxicarbonilpirrolidin-2-il)metilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 2-(metansulfonil)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es etilo, R_2 es 2,2-difluoroetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxietilo, R_1 es etilo, R_2 es 2-(*terc*-butoxi)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 2-(dimetilamino)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es *n*-butilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es alilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es 2-trifluorometoxifenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es 1-metil-1*H*-imidazol-4-ilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es N-metilpirrolidin-2(*S*)-ilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es 3-trifluorometoxifenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es 2-metoxifenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es piridin-2-ilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 2-(dimetilfosfo)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6; o

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es ciclohexilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-metilcarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es metilamino, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 6-cloro-piridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es dimetilamino, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 2-cloropiridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 5-metoxicarbonil-furan-2-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 1-metil-3-trifluorometil-1*H*-pirazol-4-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 5-bromo-6-cloropiridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 5,6-dicloropiridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es dimetilamino-metilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilamino-metilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-(2-metil-pirimidin-4-il)fenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 8-metoxiquinolin-5-ilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 6-dimetilaminopiridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es metilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es metilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es metilo, R^2 es 2-*t*-butoxietilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-piridin-3-iloxifenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^4 es fluoro, R^3, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 6-metiltiopiridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-cianofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es propilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilamino-metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es dimetilamino-metilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es H, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-dimetilaminofenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-morfolin-4-il-fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(1H-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es aminocarbonilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(*N*-hidroxi-acetamidinil)fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-metansulfonilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es piridin-2-ilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es dimetilamino, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-cianofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-cianofenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es *n*-butilo, R^4 es trifluorometilo, R^3, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-dimetilaminofenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es isopropilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-carboxietilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-carboxi-2-fluorofenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-carboxi-2-fluorofenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-metansulfonilaminofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxi-1-metil-etilo, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2,2,2-trifluoroetilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2,2,2-trifluoroetilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2,2,2-trifluoroetilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es ciclopropilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(metansulfonilamino)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(metansulfonilamino)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 3,5-dicloro-4-(metansulfonilamino)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-metilaminofenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 2,2,2-trifluoroetilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 2,2,2-trifluoroetilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 1*H*-benzimidazol-2-ilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 1*H*-benzimidazol-2-ilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-metansulfonilamino-2-metoxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 1-metil-benzimidazol-2-ilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 3-(imidazol-1-il)propilo, R^2 es 3-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 2-hidroxi-4-(metansulfonilamino)fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6; o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

52. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que es

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es 2-metilsulfaniletilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es piridin-3-ilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es 4-metoxifenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es fenilo, R_2 es 2-(dimetilamino)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es metilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es etilo, R_2 es 2,2-difluoroetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es fenilo, R_2 es (N-*ter*-butoxicarbonilpirrolidin-2-il)metilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es 1-metilo-1*H*-imidazol-4-ilo, R_2 es quinolin-8-il metilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es fenilo, R_2 es 2-(metansulfonil)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es fenilo, R_2 es 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es fenilo, R_2 es 2-aminoetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es etilo, R_2 es pent-3-inilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es etilo, R_2 es 2-(metilsulfanil)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es dimetilamino, R_2 es 2,2-difluoroetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es amino, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxietilo, R_1 es etilo, R_2 es ciclopropilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 2-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es acetilo, R_1 es etilo, R_2 es 2-(*ter*-butoxi)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es amino, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es 3-metoxicarbonilfenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es tien-3-ilo, R_1 es etilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es 4-metoxifenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 2-fluorofenilo, R_1 es etilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 2-oxo-pirrolidin-5(*R*)-ilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 2-oxo-pirrolidin-5(*S*)-ilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es 2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es acetilo, R_1 es etilo, R_2 es ciclopropilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es amino, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es 2-carboxifenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es etilo, R_2 es 2-metoxietilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es etilo, R_2 es 2-(morfolin-4-il)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es 2-carboxifenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es piridin-3-ilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3 es hidrógeno, R_4 es metoxi, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 1-hidroxietilo, R_1 es etilo, R_2 es 2-(morfolin-4-il)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es etilo, R_2 es 2-oxo-pirrolidin-5(*S*)-ilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es acetilo, R_1 es etilo, R_2 es 2-(morfolin-4-il)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es 4-fluorofenilo, R_1 es etilo, R_2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es 4-trifluorometilfenilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es piridin-4-ilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es fenilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3 es hidrógeno, R_4 es Cl, R_5 es hidrógeno, R_6 es metoxi, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es fenilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4 y R_5 son hidrógeno, R_6 es metoxi, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es benzo[*b*]tiofen-2-ilo, R_2 es quinolin-8-il metilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R_1 es 4-trifluorometilfenilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 2(*R*),3-dihidroxipropilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es fenilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4 y R_5 son hidrógeno, R_6 es metoxi, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R_1 es fenilmetilo, R_2 es 3,4-difluorofenilmetilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Br, R_1 es fenilo, R_2 es 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6; o

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es Cl, R_1 es fenilo, R_2 es 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)etilo, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno, A es CR_5 y B es CR_6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es amino, R^2 es ciclopropilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es amino, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 2-cloropiridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 5-(2-metil-5-trifluorometil-2*H*-pirazol-3-il)-tien-2-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 5-(5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tien-2-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es *n*-propilamino-metilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es *n*-propilamino-metilo, R^1 es etilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-metilcarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es fenilo, R^2 es ciclopropilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 3-cianofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-metiltio-piridin-3-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es -metoxicarbonilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es 4-metoxicarbonilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es pirrolidin-1-ilmetilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es metilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es piridin-3-ilo, R^2 es 4-metoxicarbonilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-cianofenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^4 es fluoro, R^3, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-aminocarbonilfenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es formilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es dimetilamino-metilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es H, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es H, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2-dimetilamino-etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-pirrolidin-1-ilfenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(1-metil-piperazin-4-il)fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 3-dimetilaminosulfonilfenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 3-dimetilaminosulfonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilaminocarbonilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es aminocarbonilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es dimetilaminocarbonilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es 4-(5-tioxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-nitrofenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilcarbonilamino, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es ciclopentilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metansulfonilamino, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenilo, R^2 es 4,4,4-trifluoro-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 5-carboxifuran-2-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es metilamino, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es metilamino, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es bromo, R^1 es metilamino, R^2 es *n*-butilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es isopropilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es isopropilo, R^1 es 4-metoxicarbonilfenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 3-cianofenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 3-cianofenilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 3-cianofenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-carboxietilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-carboxietilo, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ4-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)-fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es metilo, R^1 es 4-carboxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es metilamino, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es 4-metil-piperazin-1-ilo, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es amino, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es piperazin-1-ilo, R^1 es fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es metilamino, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es $S(O_2)$, Y es 4-metil-piperazin-1-ilo, R^1 es fenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-bromofenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es trifluorometilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es trifluorometilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es trifluorometilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es trifluorometilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-metansulfonilaminofenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es cloro, R^1 es 4-trifluorometilcarbonilaminofenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^5, R^4 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 3-metansulfonilaminofenilo, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 1*H*-benzimidazol-2-ilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 1-metil-benzimidazol-2-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 5-cloro-1-metil-benzimidazol-2-ilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 1*H*-benzimidazol-2-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(tiomorfolin-4-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(piperazin-1-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es H, R^1 es 4-methanesulfonilamino-2-metoxifenilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 1-metil-benzimidazol-2-ilo, R^2 es 4-trifluorometoxifenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 2-amino-indan-5-ilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(tiomorfolin-4-il)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(piperidin-1-il)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(piperidin-1-il)fenilo, R^2 es 5,5,5-trifluoropentilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

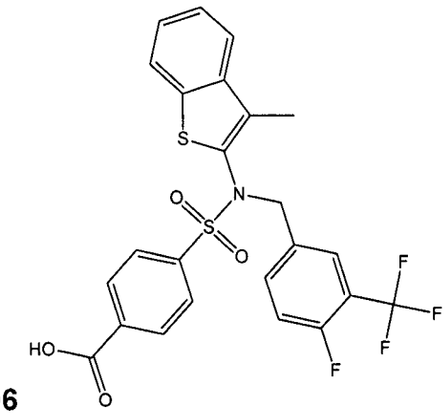
un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(pirrolidin-3S-ilaminocarbonil)-fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

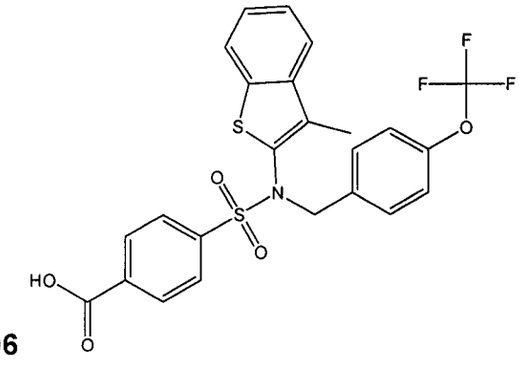
un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es 4-(pirrolidin-3*R*-ilaminocarbonil)-fenilo, R^2 es 2-(ciclopropil)etilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6;

un compuesto de Fórmula (I), en donde G es S, Y es metilo, R^1 es carboximetilo, R^2 es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, A es CR^5 y B es CR^6; o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

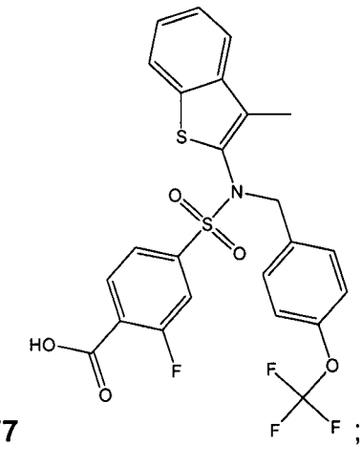
53. Un compuesto de la Fórmula (I), en donde los compuestos poseen una fórmula seleccionada del grupo que consiste de:



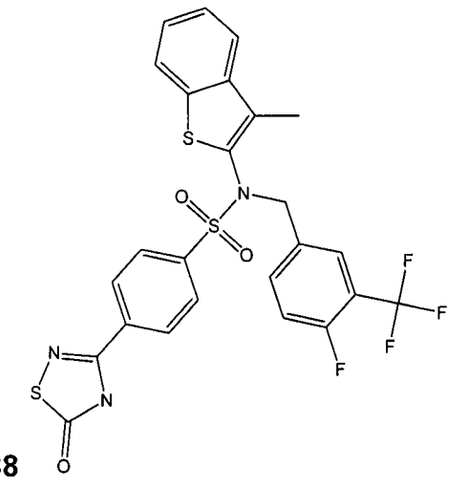
Compuesto 306 ;



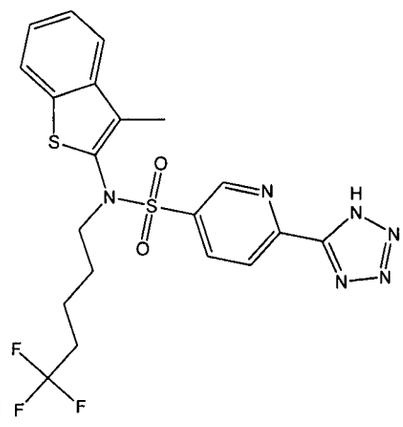
Compuesto 496 ;



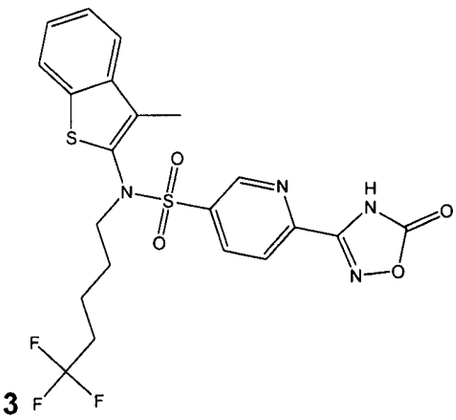
Compuesto 777 ;



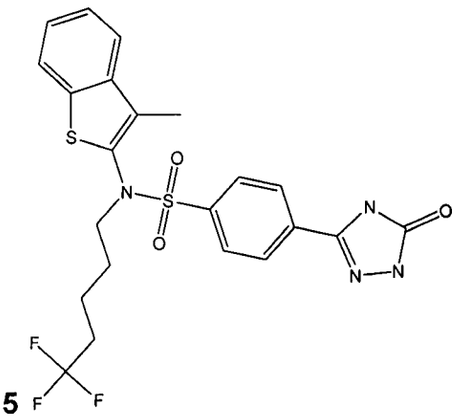
Compuesto 788 ;



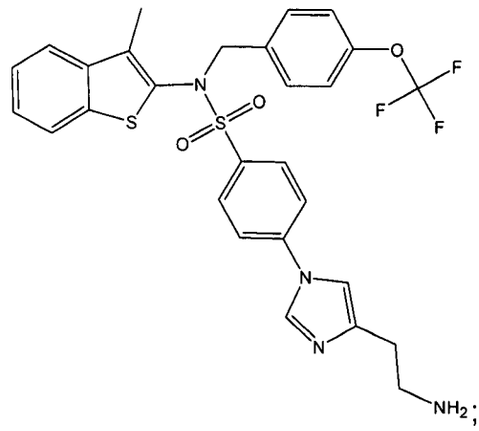
Compuesto 810 ;



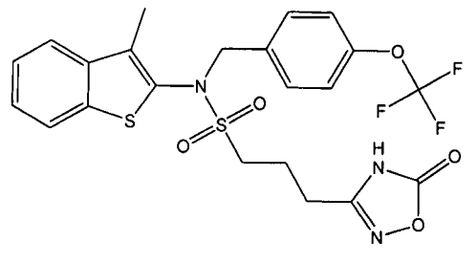
Compuesto 813 ;



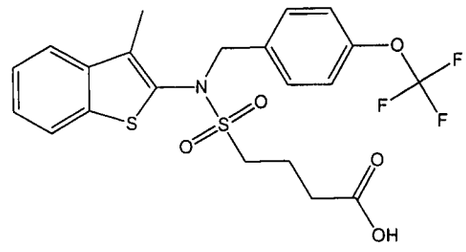
Compuesto 815 ;



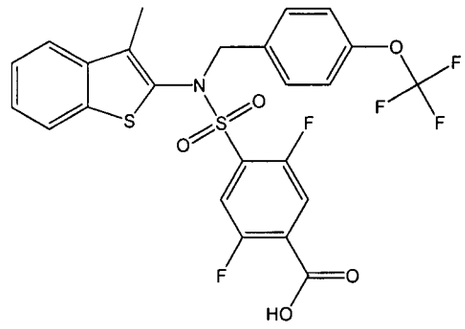
;



;



; y



;

o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

54. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

55. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 54, en donde la composición es un forma de dosificación oral sólida.

56. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 54, en donde la composición es un jarabe, un elixir o una suspensión.

57. Un método para tratar el dolor inflamatorio, afecciones por hipersensibilidad inflamatoria, dolor neuropático, ansiedad y depresión en un sujeto que lo necesita, que comprende la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53.

58. El método de conformidad con la reivindicación 57, en donde el dolor inflamatorio se debe a enfermedad inflamatoria del intestino, dolor visceral, migraña, dolor post-operatorio, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de espalda, dolor lumbar, dolor en las articulaciones, dolor abdominal, dolor en el pecho, parto, enfermedades musculoesqueléticas, enfermedades de la piel, dolor de muelas, piresis, quemaduras, quemaduras de sol, picaduras de víbora, picadura de víbora venenosa, picadura de arañas, picaduras de insectos, vejiga neurogénica, cistitis intersticial, infección del tracto urinario, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, picazón, eczema, faringitis, mucositis, enteritis, síndrome de intestino irritable, colecistitis, pancreatitis, síndrome del dolor posmastectomía, dolor menstrual, endometriosis, cefalea por sinusopatía, cefalea tensional o aracnoiditis.

59. El método de conformidad con la reivindicación 57, en donde el dolor inflamatorio es hiperalgesia inflamatoria.

60. El método de conformidad con la reivindicación 59, en donde la hiperalgesia inflamatoria es hiperalgesia inflamatoria somática o hiperalgesia inflamatoria visceral.

61. El método de conformidad con la reivindicación 59, en donde la hiperalgesia inflamatoria se debe a inflamación, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de espalda, dolor en las articulaciones, dolor abdominal, enfermedades musculoesqueléticas, enfermedades de la piel, dolor post-operatorio, cefaleas, fibromialgia, dolor de muelas, quemaduras, quemaduras de sol, picaduras de insectos, vejiga neurogénica, incontinencia urinaria, cistitis intersticial, infección del tracto urinario, tos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, picazón, eczema, faringitis, enteritis, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Chron o colitis ulcerosa.

62. El método de conformidad con la reivindicación 57, en donde la afección por hipersensibilidad inflamatoria es incontinencia urinaria, hipertrofia prostática benigna, tos, asma, rinitis, hipersensibilidad nasal, picazón, dermatitis de contacto, alergia dérmica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

63. El método de conformidad con la reivindicación 57, en donde el dolor neuropático se debe a cáncer, un trastorno neurológico, cirugía de columna vertebral o nervios periféricos, un tumor cerebral, una lesión traumática del cerebro (TBI, por sus siglas en inglés), trauma de la espina dorsal, síndrome de dolor crónico, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, una neuralgia, lupus, sarcoidosis, neuropatía periférica, neuropatía periférica bilateral, neuropatía diabética, dolor central, neuropatías asociadas con lesión de la espina dorsal,

apoplejía, esclerosis lateral amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés), enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, neuritis ciática, neuralgia mandibular, neuritis periférica, polineuritis, dolor en muñón, dolor en miembro fantasma, fractura ósea, dolor neuropático oral, dolor de Charcot, síndrome doloroso regional complejo tipo I y II (CRPS I/II), radiculopatía, síndrome de Guillain-Barre, meralgia parestésica, síndrome de boca ardiente, neuritis óptica, neuritis posfebril, neuritis migratoria, neuritis segmentaria, neuritis de Gombault, neuronitis, neuralgia cervicobraquial, neuralgia craneal, neuralgia geniculada, neuralgia glosofaríngea, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática, neuralgia intercostal, neuralgia mamaria, neuralgia de Morton, neuralgia nasociliar, neuralgia occipital, neuralgia roja, neuralgia de Sluder, neuralgia esfenopalatina, neuralgia supraorbital, vulvodinia o neuralgia vidiana.

64. El método de conformidad con la reivindicación 63, en donde la neuralgia es neuralgia trigeminal, neuralgia glosofaríngea, neuralgia posherpética o causalgia.

65. El método de conformidad con la reivindicación 57, en donde el dolor neuropático es alodinia neuropática al frío.

66. El método de conformidad con la reivindicación 65, en donde la alodinia neuropática al frío es un dolor que deriva de cirugía o trauma de columna vertebral o nervios periféricos, lesión cerebral traumática (TBI), neuralgia trigeminal, neuralgia posherpética, causalgia, neuropatía periférica, neuropatía diabética, dolor central, apoplejía, neuritis periférica, polineuritis, síndrome doloroso regional complejo tipo I y II (CRPS I/II), o radiculopatía.

67. El método de conformidad con la reivindicación 57, en donde la ansiedad es ansiedad social, trastorno de estrés postraumático, fobias, fobia social, fobias especiales, trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad de separación o trastorno generalizado de ansiedad.

68. El método de conformidad con la reivindicación 57, en donde la depresión es una depresión mayor, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional, depresión post-natal, depresión maníaca o depresión bipolar.

69. Un método para tratar la hiperalgesia somática inflamatoria en la que existe una hipersensibilidad a los estímulos térmicos; el método comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53.

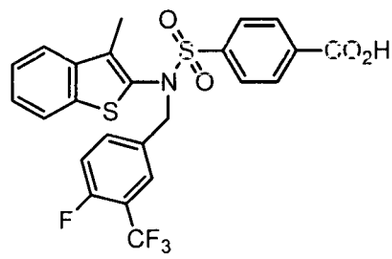
70. Un método para tratar la hiperalgesia visceral inflamatoria en la que existe una irritabilidad visceral potenciada; el método comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53.

71. Un método para tratar la alodinia neuropática al frío en la que existe una hipersensibilidad a los estímulos del enfriamiento; el método comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53.

72. Un método para tratar una enfermedad cardiovascular agravada por el frío en un sujeto que lo necesita; el método comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53.

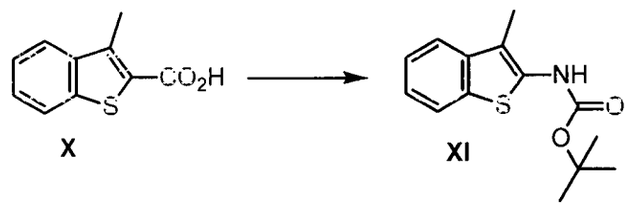
73. El método de conformidad con la reivindicación 72, en donde la enfermedad cardiovascular se selecciona del grupo que consiste de enfermedad vascular periférica, hipertensión vascular, hipertensión pulmonar, enfermedad de Raynaud y enfermedad de las arterias coronarias.

74. Un proceso para la preparación del compuesto 306:



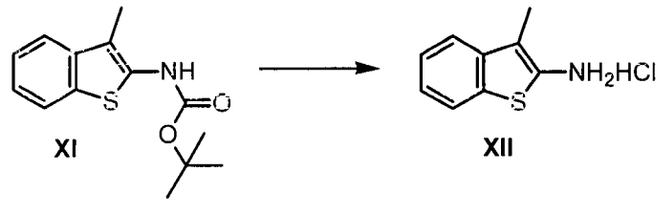
Compuesto 306

el proceso comprende



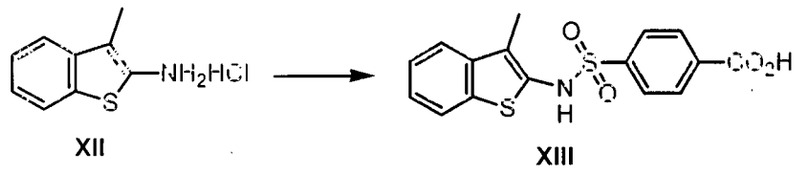
X XI

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula X con alcohol *t*-butílico y una amina terciaria; en un solvente orgánico; seguido de la adición de una mezcla de difenilfosforilazida en un solvente orgánico; a una temperatura de aproximadamente 110 °C; para dar un compuesto de Fórmula XI;



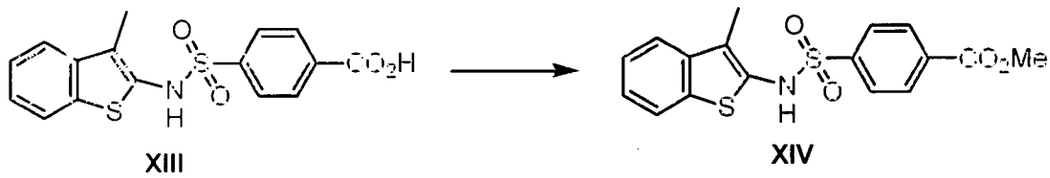
XI XII

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XI con un ácido mineral o un ácido orgánico; puro o en un solvente orgánico; a una temperatura de aproximadamente 21 °C hasta aproximadamente 22 °C; para dar un compuesto de Fórmula XII;



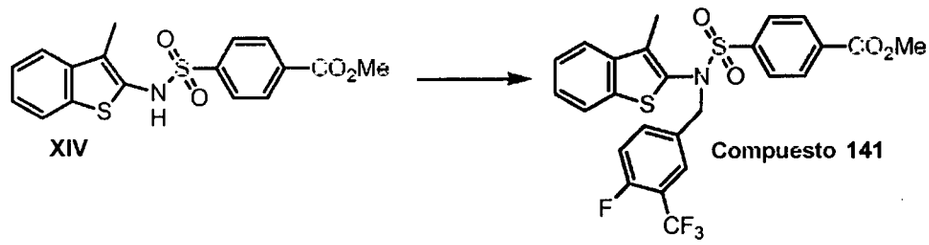
XII XIII

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XII con ácido 4-(clorosulfonil)benzoico; en un solvente orgánico; a una temperatura de aproximadamente 21 °C hasta aproximadamente 22 °C; para dar un compuesto de Fórmula XIII;

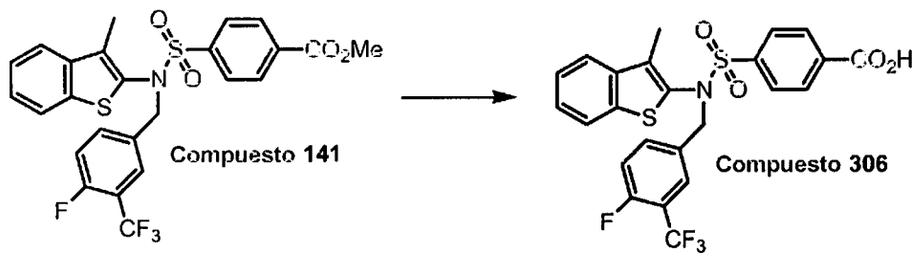


XIII XIV

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XIII en presencia de metanol; seguido por la adición de ácido sulfúrico; a una temperatura de aproximadamente 64 °C hasta aproximadamente 65 °C; para dar un compuesto de Fórmula XIV;



hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XIV en un solvente orgánico; en presencia de una base inorgánica; seguido por la adición de 4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil bromuro; a una temperatura de aproximadamente 21 °C hasta aproximadamente 22 °C; para dar el Compuesto 141;



tratar el Compuesto 141 con un hidróxido de metal; puro o en un solvente orgánico; a una temperatura de aproximadamente 64 °C hasta aproximadamente 66 °C; para dar el Compuesto 306.

PRD2852WOPCT

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

0	**For receiving Office use only**	
0-1	International Application No.	PCT/US08/70425
0-2	International Filing Date	18 JUL 2008 (18.07.08)
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	PCT INTERNATIONAL APPLICATION RO/US

0-4	**Form PCT/RO/101 PCT Request**	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.029.204 MT/FOP 20080701/0.20.5.12
0-5	**Petition** The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	**Receiving Office (specified by the applicant)**	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	**Applicant's or agent's file reference**	PRD2852WOPCT
I	**Title of Invention**	SULFONAMIDES AS TRPM8 MODULATORS
II	**Applicant**	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
II-5	Address	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	732-524-6586
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
II-10	e-mail	TTracy@corus.jnj.com
II-10(a)	E-mail authorization The receiving Office, the International Searching Authority, the International Bureau and the International Preliminary Examining Authority are authorized to use this e-mail address to send, if the Office or Authority so wishes, advance copies of notifications in respect of this international application.	Yes

PRD2852WOPCT

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

III-1	**Applicant and/or inventor**	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	BRANUM, Shawn T.
III-1-5	Address	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. 1000 Route 202 PO Box 300 Raritan, New Jersey 08869 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US
III-2	**Applicant and/or inventor**	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	COLBURN, Raymond W.
III-2-5	Address	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. Welsh & McKean Roads PO Box 776 Spring House, Pennsylvania 19477 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	**Applicant and/or inventor**	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	DAX, Scott L.
III-3-5	Address	3 Quail Drive Landenberg, Pennsylvania 19350 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US

PRD2852WOPCT

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

III-4	**Applicant and/or inventor**	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	FLORES, Christopher M.
III-4-5	Address	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. Welsh & McKean Roads PO Box 776 Spring House, Pennsylvania 19477 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US
III-5	**Applicant and/or inventor**	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	JETTER, Michele C.
III-5-5	Address	3036 Brambling Lane Norristown, Pennsylvania 19403 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US
III-6	**Applicant and/or inventor**	
III-6-1	This person is	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	LIU, Yi
III-6-5	Address	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. Welsh & McKean Roads PO Box 776 Spring House, Pennsylvania 19477 United States of America
III-6-6	State of nationality	US
III-6-7	State of residence	US

PRD2852WOPCT

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

III-7	**Applicant and/or inventor**	
III-7-1	This person is	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	LUDOVICI, Donald
III-7-5	Address	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. Welsh & McKean Roads PO Box 776 Spring House, Pennsylvania 19477 United States of America
III-7-6	State of nationality	US
III-7-7	State of residence	US
III-8	**Applicant and/or inventor**	
III-8-1	This person is	applicant and inventor
III-8-2	Applicant for	US only
III-8-4	Name (LAST, First)	MACIELAG, Mark J.
III-8-5	Address	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. Cedarbrook Corporate Center 8 Clark Drive Cranbury, New Jersey 08512 United States of America
III-8-6	State of nationality	US
III-8-7	State of residence	US
III-9	**Applicant and/or inventor**	
III-9-1	This person is	applicant and inventor
III-9-2	Applicant for	US only
III-9-4	Name (LAST, First)	MATTHEWS, Jay M.
III-9-5	Address	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. Welsh & McKean Roads PO Box 776 Spring House, Pennsylvania 19477 United States of America
III-9-6	State of nationality	US
III-9-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

III-10	**Applicant and/or inventor**	
III-10-1	This person is	applicant and inventor
III-10-2	Applicant for	US only
III-10-4	Name (LAST, First)	MCNALLY, James J.
III-10-5	Address	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. Welsh & McKean Roads PO Box 776 Spring House, Pennsylvania 19477 United States of America
III-10-6	State of nationality	US
III-10-7	State of residence	US
III-11	**Applicant and/or inventor**	
III-11-1	This person is	applicant and inventor
III-11-2	Applicant for	US only
III-11-4	Name (LAST, First)	REANEY, Laura M.
III-11-5	Address	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. Welsh & McKean Roads PO Box 776 Spring House, Pennsylvania 19477 United States of America
III-11-6	State of nationality	US
III-11-7	State of residence	US
III-12	**Applicant and/or inventor**	
III-12-1	This person is	applicant and inventor
III-12-2	Applicant for	US only
III-12-4	Name (LAST, First)	RUSSELL, Ronald K.
III-12-5	Address	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. 1000 Route 202 South OMP Building Raritan, New Jersey 08869 United States of America
III-12-6	State of nationality	US
III-12-7	State of residence	US

PRD2852WOPCT

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

III-13	**Applicant and/or inventor**	
III-13-1	This person is	applicant and inventor
III-13-2	Applicant for	US only
III-13-4	Name (LAST, First)	QIN, Ning
III-13-5	Address	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. Welsh & McKean Roads PO Box 776 Spring House, Pennsylvania 19477 United States of America
III-13-6	State of nationality	US
III-13-7	State of residence	US
III-14	**Applicant and/or inventor**	
III-14-1	This person is	applicant and inventor
III-14-2	Applicant for	US only
III-14-4	Name (LAST, First)	WELLS, Kenneth M.
III-14-5	Address	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. 1000 Route 202 PO Box 300 Raritan, New Jersey 08869 United States of America
III-14-6	State of nationality	US
III-14-7	State of residence	US
III-15	**Applicant and/or inventor**	
III-15-1	This person is	applicant and inventor
III-15-2	Applicant for	US only
III-15-4	Name (LAST, First)	YOUELLS, Scott C.
III-15-5	Address	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. Welsh & McKean Roads PO Box 776 Spring House, Pennsylvania 19477 United States of America
III-15-6	State of nationality	US
III-15-7	State of residence	US

PRD2852WOPCT

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

III-16	**Applicant and/or inventor**	
III-16-1	This person is	applicant and inventor
III-16-2	Applicant for	US only
III-16-4	Name (LAST, First)	YOUNGMAN, Mark A.
III-16-5	Address	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. Welsh & McKean Roads PO Box 776 Spring House, Pennsylvania 19477 United States of America
III-16-6	State of nationality	US
III-16-7	State of residence	US
IV-1	**Agent or common representative; or address for correspondence** The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Phillip S.
IV-1-2	Address	Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-6586
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	TTracy@corus.jnj.com
IV-1-5(a)	E-mail authorization The receiving Office, the International Searching Authority, the International Bureau and the International Preliminary Examining Authority are authorized to use this e-mail address to send, if the Office or Authority so wishes, advance copies of notifications in respect of this international application.	Yes
IV-2	**Additional agent(s)**	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	TRACY, Timothy E. (39,401)
V	**DESIGNATIONS**	
V-1	**The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.**	

PRD2852WOPCT

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

VI-1	**Priority claim of earlier national application**		
VI-1-1	Filing date	18 July 2007 (18.07.2007)	
VI-1-2	Number	60/950,456	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	**Priority document request** The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VI-3	**Incorporation by reference :** where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.		
VII-1	**International Searching Authority Chosen**	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	**Declarations**	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	–	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	–	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	–	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	–	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	–	

PRD2852WOPCT

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	9	✓
IX-2	Description	517	–
IX-3	Claims	99	–
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	–
IX-7	TOTAL	626	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	–
IX-18	PCT-SAFE physical media	–	✓
IX-20	**Figure of the drawings which should accompany the abstract**		
IX-21	**Language of filing of the international application**	English	
X-1	**Signature of applicant, agent or common representative**	/Timothy E. Tracy, Reg. No. 39,401/	
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
X-1-2	Name of signatory	TRACY, Timothy	
X-1-3	Capacity	Proxy Holder	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	**Date of actual receipt of the purported International application**	18 JUL 2008 (18.07.08)
10-2	**Drawings:**	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	**Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application**	
10-4	**Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)**	
10-5	**International Searching Authority**	ISA/EP
10-6	**Transmittal of search copy delayed until search fee is paid**	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	**Date of receipt of the record copy by the International Bureau**	

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
22 January 2009 (22.01.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/012430 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 333/36 (2006.01) *A61K 31/381* (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01) *A61P 13/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/070425

(22) International Filing Date: 18 July 2008 (18.07.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/950,456 18 July 2007 (18.07.2007) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.** [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BRANUM, Shawn T.** [US/US]; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., 1000 Route 202, PO Box 300, Raritan, New Jersey 08869 (US). **COLBURN, Raymond W.** [US/US]; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., Welsh & McKean Roads, PO Box 776, Spring House, Pennsylvania 19477 (US). **DAX, Scott L.** [US/US]; 3 Quail Drive, Landenberg, Pennsylvania 19350 (US). **FLORES, Christopher M.** [US/US]; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., Welsh & McKean Roads, PO Box 776, Spring House, Pennsylvania 19477 (US). **JETTER, Michele C.** [US/US]; 3036 Brambling Lane, Norristown, Pennsylvania 19403 (US). **LIU, Yi** [US/US]; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., Welsh & McKean Roads, PO Box 776, Spring House, Pennsylvania 19477 (US). **LUDOVICI, Donald** [US/US]; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., Welsh & McKean Roads, PO Box 776, Spring House, Pennsylvania 19477 (US). **MACIELAG, Mark J.** [US/US]; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., Cedarbrook Corporate Center, 8 Clark Drive, Cranbury, New Jersey 08512 (US). **MATTHEWS, Jay M.** [US/US]; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., Welsh & McKean Roads, PO Box 776, Spring House, Pennsylvania 19477 (US). **MCNALLY, James J.** [US/US]; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., Welsh & McKean Roads, PO Box 776, Spring House, Pennsylvania 19477 (US). **REANEY, Laura M.** [US/US]; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., Welsh & McKean Roads, PO Box 776, Spring House, Pennsylvania 19477 (US). **RUSSELL, Ronald K.** [US/US]; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., 1000 Route 202 South, OMP Building, Raritan, New Jersey 08869 (US). **QIN, Ning** [US/US]; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., Welsh & McKean Roads, PO Box 776, Spring House, Pennsylvania 19477 (US). **WELLS, Kenneth M.** [US/US]; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., 1000 Route 202, PO Box 300, Raritan, New Jersey 08869 (US). **YOUELLS, Scott C.** [US/US]; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., Welsh & McKean Roads, PO Box 776, Spring House, Pennsylvania 19477 (US). **YOUNGMAN, Mark A.** [US/US]; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., Welsh & McKean Roads, PO Box 776, Spring House, Pennsylvania 19477 (US).

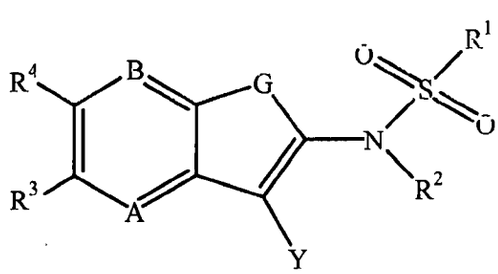
(74) Agents: **JOHNSON, Phillip S.** et al.; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, New Jersey 08933 (US).

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

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,

[Continued on next page]

(54) Title: SULFONAMIDES AS TRPM8 MODULATORS



(I)

(57) Abstract: ABSTRACT Disclosed are compounds, compositions and methods for treating various diseases, syndromes, conditions and disorders, including pain. Such compounds are represented by Formula (I) as follows: wherein A, B, G, Y, R^1, R^2, R^3, and R^4 are defined herein.

WO 2009/012430 A1

P70

NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44*bis*)

Applicant's or agent's file reference PRD2852WOPCT	**FOR FURTHER ACTION**	See item 4 below
International application No. PCT/US2008/070425	International filing date *(day/month/year)* 18 July 2008 (18.07.2008)	Priority date *(day/month/year)* 13 July 2007 (13.07.2007)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 *bis*.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

   In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

   - ☒ Box No. I — Basis of the report
   - ☐ Box No. II — Priority
   - ☐ Box No. III — Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - ☐ Box No. IV — Lack of unity of invention
   - ☒ Box No. V — Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   - ☒ Box No. VI — Certain documents cited
   - ☐ Box No. VII — Certain defects in the international application
   - ☒ Box No. VIII — Certain observations on the international application

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44*bis*.3(c) and 93*bis*.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44*bis* .2).

	Date of issuance of this report 19 January 2010 (19.01.2010)
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Beate Giffo-Schmitt e-mail: pt03.pct@wipo.int

Form PCT/IB/373 (January 2004)

872

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2008/070425	18.07.2008	18.07.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D333/36 C07D495/04 A61K31/381 A61P13/00

Applicant
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	See form PCT/ISA/210	De Jong, Bart Telephone No. +31 70 340-2833

Form (PCT/ISA/237) (Cover Sheet) (April 2005)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2008/070425

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in electronic form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-74
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-74
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-74
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V.

Reference is made to the following document:

D1 : WO 2007/017094 A (BAYER HEALTHCARE) 15 February 2007

The present application relates to compounds of formula (I), which are TRPM8 modulators. These compounds are novel especially due to the restricted meanings of group Y.

Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses benzyloxy-phenylmethylcarbamate derivatives, which are also TRPM8 modulators. In view of the many structural differences, it was not obvious for the skilled person to come to the compounds of the present application starting from D1, without an inventive step.

Claims 57-73 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize claims directed to the use of a compound in medical treatment as patentable claims, but may allow claims directed to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Re Item VIII.

Group G is defined in claim 1, but is not present in the Markush formula (I).

The purpose of the numerous proviso's in claim 1 is not clear.

Claim 53 is a dependent claim, but does not refer to another claim.

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.
PCT/US2008/070425

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

JOHNSON, Phillip S.
Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, New Jersey 08933
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
15 January 2010 (15.01.2010)

Applicant's or agent's file reference
PRD2852WOPCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2008/070425

International filing date *(day/month/year)*
18 July 2008 (18.07.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
TELEHA, Christopher Johnson & Johnson Pharmaceutical P&D, L.L.C. Welsh & McKean Roads P.O. Box 776 Spring House, PA 19477 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 87 20

Authorized officer
Thorax Bernard
e-mail pt03.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 03

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2008/070425

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

JOHNSON, Phillip S.
Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, New Jersey 08933
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
15 January 2010 (15.01.2010)

Applicant's or agent's file reference
PRD2852WOPCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2008/070425

International filing date *(day/month/year)*
18 July 2008 (18.07.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
REANEY, Laura M. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. Welsh & McKean Roads PO Box 776 Spring House, Pennsylvania 19477 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
REANY, Laura M. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. Welsh & McKean Roads PO Box 776 Spring House, Pennsylvania 19477 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 87 20

Authorized officer
Thorax Bernard
e-mail pt03.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 03

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

JOHNSON, Phillip S.
Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, New Jersey 08933
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 03 September 2008 (03.09.2008)	
Applicant's or agent's file reference PRD2852WOPCT	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/US2008/070425	International filing date *(day/month/year)* 18 July 2008 (18.07.2008)
International publication date *(day/month/year)* **Not yet published**	Priority date *(day/month/year)* 18 July 2007 (18.07.2007)
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. *(If applicable)* The **letters "NR"** appearing in the right-hand column denote **a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau** under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. *(If applicable)***An asterisk (*)** appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes **a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b)** (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
18 July 2007 (18.07.2007)	60/950,456	US	01 August 2008 (01.08.2008)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Beate Giffo-Schmitt
e-mail PT03.PCT@WIPO.INT
Telephone No. +41 22 338 74 03

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-010634- -00000-0000
Fecha: 2010-02-02 15:30:53 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 880

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que p[illegible] solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☑ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☑ Indicación que se solicita una PCT
- ☑ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☑ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D` ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

REFERENCIA	Radicación No.	10 10634
	Solicitud internacional	PCT/US2008/070425
	Fecha inicio fase nacional	18/02/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	04774

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del titulo primero de la Circular Única Nº 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 09 ABR. 2010
adpa11