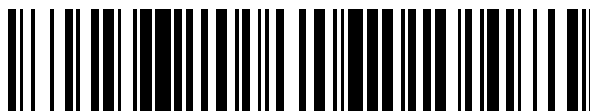


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 189**

51 Int. Cl.:

**C07D 491/048** (2006.01)

**A61K 31/4355** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2013 E 13707053 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2015 EP 2804865**

54 Título: **Derivados de amida heterocíclica como antagonistas del receptor P2X<sub>7</sub>**

30 Prioridad:

**20.01.2012 WO PCT/IB2012/050282**

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

**11.03.2016**

73 Titular/es:

**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)  
Gewerbstrasse 16  
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**HILPERT, KURT;  
HUBLER, FRANCIS;  
KIMMERLIN, THIERRY;  
RENNEBERG, DORTE y  
STAMM, SIMON**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 563 189 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de amida heterocíclica como antagonistas del receptor P2X<sub>7</sub>

La presente invención se refiere a derivados de amida heterocíclicos de la fórmula (I) y a su uso como productos farmacéuticos. La invención también se refiere a aspectos relacionados que incluyen los procedimientos para la preparación de los compuestos, las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I) y, especialmente, su uso como antagonistas del receptor P2X<sub>7</sub>.

Los receptores P2X<sub>7</sub> (P2RX7) pertenecen a la familia de receptores ionotrópicos P2X que son activados por nucleótidos extracelulares, en particular el trifosfato de adenosina (ATP). El P2RX7 se distingue de otros miembros de la familia P2X por las altas concentraciones (intervalo de mM) de ATP que se requieren para activarlo y su capacidad de formar un poro grande tras la estimulación prolongada o repetida (North, R. A., *Physiol. Rev.* 2002, 82 (4), 1013-67; Surprenant, A., Rassendren, F. y col., *Science* 1996, 272 (5262), 735-8; Virginio, C., MacKenzie, A. y col., *J. Physiol.*, 1999, 519, 335-46). El P2RX7 está presente en muchos tipos celulares, especialmente en aquellos que se sabe que están involucrados en procedimientos inflamatorios e inmunológicos. Esto se refleja tanto dentro de la periferia como del SNC, ya que se ha demostrado que el cebado de los monocitos y la microglía por el lipopolisacárido S (LPS) seguido de la estimulación por el ATP conducen a la liberación local y el procesamiento de la IL1 $\beta$  y de otros miembros de la familia, incluyendo la IL18, a través de un mecanismo mediado por el P2RX7. En efecto, los ratones que carecen del receptor P2X<sub>7</sub> son incapaces de liberar la IL1 $\beta$  después del cebado con LPS y de la estimulación con ATP, proporcionando pruebas adicionales de su papel en esta vía (Solle, M., Labasi, J. y col., *J. Biol. Chem.*, 2001, 276 (1), 125-32). Además, la excreción de L-selectina de los monocitos, macrófagos y linfocitos, la desgranulación en los mastocitos y la apoptosis en los linfocitos se asocian todas a la estimulación del P2RX7. El P2RX7 también se expresa en células epiteliales y endoteliales (Ferrari, D., Chiozzi, P. y col., *Neuropharmacology* 1997, 36 (9), 1295-301; Wiley, J. S., Chen, J. R. y col., *Ciba Found Symp.* 1996, 198, 149-60 y 160-5; North, R. A., *Physiol. Rev.* 2002, 82 (4), 1013-67). Además de su papel en la periferia, puede tener una función importante en la neurotransmisión dentro del SNC a través de su activación en las neuronas postsinápticas y/o presinápticas centrales y periféricas y en la glía (Deuchars, S. A., Atkinson, L. y col., *J. Neurosci.* 2001, 21 (18), 7143-52; Sperlagh, B., Kofalvi, A. y col., *J. Neurochem.* 2002, 81 (6), 1196-211). Los datos recientes que han surgido usando la hibridación *in situ* demostraron que el ARNm del receptor P2X<sub>7</sub> estaba ampliamente distribuido por todo el cerebro de la rata. Específicamente, entre las áreas de alta expresión de ARNm de P2X<sub>7</sub> se señalaron la corteza piriforme, el hipocampo, los núcleos pontinos y el asta anterior de la médula espinal (Yu, Y., Ugawa, S. y col., *Brain Res.* 2008, 1194, 45-55). Por tanto, existe un fundamento terapéutico para el uso de los bloqueantes de los canales iónicos del P2X<sub>7</sub> en el tratamiento de una diversidad de patologías. Estas incluyen, pero no se limitan a las enfermedades asociadas al sistema nervioso central, tales como el ictus o las lesiones y enfermedades asociadas a la neurodegeneración y la neuroinflamación, tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la epilepsia, la esclerosis lateral amiotrófica, las lesiones agudas de la médula espinal además de la meningitis, los trastornos del sueño, los trastornos del estado de ánimo y la ansiedad, así como el dolor crónico, neuropático e inflamatorio. Además, los trastornos periféricos inflamatorios y las enfermedades autoinmunes, incluyendo pero no limitados a la artritis reumatoide, la osteoartritis, la psoriasis, la dermatitis alérgica, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la hiperreactividad de las vías respiratorias, el choque séptico, la bronquitis, la glomerulonefritis, el síndrome del intestino irritable, las lesiones en la piel, el enfisema pulmonar, la distrofia muscular de las cinturas de las extremidades de tipo 2B, la fibrosis, el síndrome de sinovitis Acné Pustulosis, la aterosclerosis, las lesiones por quemaduras, las lesiones de la médula espinal, la Hiperostosis Osteítis, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, el crecimiento y metástasis de células malignas, la leucemia mioblástica, la diabetes, el traumatismo, la meningitis, la osteoporosis, las lesiones por quemaduras, la cardiopatía isquémica, las venas varicosas y el traumatismo, son todos ejemplos en los que se ha implicado a la afectación de los canales del P2X<sub>7</sub>. Además, un informe reciente sugiere que existe un vínculo entre el P2RX7 y el dolor crónico, inflamatorio y neuropático (Chessell, I. P., Hatcher, J. P. y col., *Pain*, 2005, 114 (3), 386-96). En conjunto, estos hallazgos indican un papel para el receptor P2X<sub>7</sub> en el proceso de la transmisión sináptica neuronal y, por tanto, un posible papel para los antagonistas del P2X<sub>7</sub> como herramientas terapéuticas novedosas para tratar el dolor neuropático.

En vista de las observaciones anteriores, existe una necesidad significativa de antagonistas del P2X<sub>7</sub> que puedan usarse eficientemente en el tratamiento del dolor neuropático, el dolor inflamatorio crónico, la inflamación y las afecciones neurodegenerativas.

En el documento WO 2005/111003 se ha desvelado un derivado de dihidrofuropiridina diferente, que también es un antagonista del receptor P2X<sub>7</sub>.

En lo sucesivo se presentan diversas realizaciones de la invención:

- 1) La presente invención se refiere a derivados de amida heterocíclicos de fórmula (I),



(I)

en la que

**n** representa 1 o 2;

**X** representa -N- o -N(O)-;

**R<sup>1</sup>** representa hidrógeno o halógeno (preferentemente hidrógeno o flúor);

**R<sup>2</sup>** representa hidrógeno o metilo; y

**R<sup>3</sup>** representa

- aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), que en la parte alquilo está opcionalmente monosustituido con hidroxilo o heterociclilo; y que en la parte arilo está mono-, di- o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxil-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxil-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), ciano, halógeno y fenoxi; o
- heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), que en la parte alquilo está monosustituido con heterociclilo; y que en la parte heteroarilo está mono-, di- o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halógeno; o
- cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), que está monosustituido con -C(O)NH<sub>2</sub> o un fenilo opcionalmente mono-, di- o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno; o
- cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>), que está opcionalmente monosustituido con hidroxilo u oxo; y que está anelado con un fenilo opcionalmente mono-, di- o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno; o
- cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), que en la parte alquilo está opcionalmente monosustituido con hidroxilo; y que en la parte cicloalquilo está opcionalmente disustituido con halógeno y opcionalmente monosustituido con hidroxilo, arilo o heteroarilo, en el que los grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente mono-, di- o trisustituidos con halógeno;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los sustituyentes en un doble enlace pueden estar presentes en la configuración (Z)- o (E)- a menos que se indique lo contrario. Por tanto, los compuestos de fórmula (I) pueden estar presentes como mezclas de estereoisómeros o, preferentemente, como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse de una manera conocida por el experto en la materia.

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de acuerdo con la invención y se pretende que se apliquen de manera uniforme en toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que una definición expresamente expuesta de otra manera proporcione una definición más amplia o más limitada.

El término "alquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. La expresión "alquilo (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" (siendo x e y cada uno un entero), se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) contiene de uno a cuatro átomos de carbono. En una realización, los isótopos de hidrógeno de cualquier grupo alquilo pueden estar presentes de acuerdo con su abundancia natural o uno, dos o tres átomos de hidrógeno de un grupo alquilo pueden estar reemplazados por átomos de deuterio. En una realización preferida, los isótopos de hidrógeno de cualquier grupo alquilo pueden estar presentes de acuerdo con su abundancia natural. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Son ejemplos adicionales trideuterometilo y 2,2,2-trideuterioetilo. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido como se define explícitamente.

En el caso de que un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sea un sustituyente de un grupo arilo, la expresión "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" significa grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se han definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos: metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Son ejemplos adicionales trideuterometilo y 2,2,2-trideuterioetilo. Se prefieren metilo, trideuterometilo y etilo. Se prefieren más metilo y etilo; y el que más se prefiere es metilo.

En el caso de que un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sea un sustituyente de un grupo heteroarilo, la expresión "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" significa grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se han definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos: metilo, etilo, *n*-

propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefieren metilo y etilo; y el que más se prefiere es metilo.

La expresión "aril-alquilo ( $C_x-C_y$ )" (siendo  $x$  e  $y$  cada uno un entero) se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de  $x$  a  $y$  átomos de carbono, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por arilo como se define a continuación. Por ejemplo, un grupo aril-alquilo ( $C_1-C_3$ ) se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a tres átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por arilo. Los ejemplos representativos de grupos aril-alquilo ( $C_1-C_3$ ) incluyen aril-metilo, 1-aril-etilo, 2-aril-etilo, 1-aril-prop-1-ilo, 2-aril-prop-1-ilo, 1-aril-prop-2-ilo, 2-aril-prop-2-ilo y 3-aril-prop-1-ilo. Se prefieren aril-metilo, 1-aril-etilo y 2-aril-etilo; se prefieren más aril-metilo y 1-aril-etilo; y el que más se prefiere es aril-metilo. El resto alquilo del grupo aril-alquilo ( $C_1-C_3$ ) puede estar sin sustituir o sustituido como se define explícitamente. En el caso de que el resto alquilo esté sustituido, se prefiere que el átomo de nitrógeno del resto amida y un heteroátomo del sustituyente no estén unidos al mismo átomo de carbono del resto alquilo.

La expresión "heteroaril-alquilo ( $C_x-C_y$ )" (siendo  $x$  e  $y$  cada uno un entero) se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de  $x$  a  $y$  átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por heteroarilo como se define a continuación. Por ejemplo, un grupo heteroaril-alquilo ( $C_1-C_3$ ) se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a tres átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por heteroarilo. Los ejemplos representativos de grupos heteroaril-alquilo ( $C_1-C_3$ ) incluyen heteroaril-metilo, 1-heteroaril-etilo, 2-heteroaril-etilo, 1-heteroaril-prop-1-ilo, 2-heteroaril-prop-1-ilo, 1-heteroaril-prop-2-ilo, 2-heteroaril-prop-2-ilo y 3-heteroaril-prop-1-ilo. Se prefieren heteroaril-metilo, 1-heteroaril-etilo y 2-heteroaril-etilo; el que más se prefiere es 2-heteroaril-etilo. El resto alquilo del grupo heteroaril-alquilo ( $C_1-C_3$ ) puede estar sin sustituir o sustituido como se define explícitamente. En el caso de que el resto alquilo esté sustituido, se prefiere que el átomo de nitrógeno del resto amida y un heteroátomo del sustituyente no estén unidos al mismo átomo de carbono del resto alquilo.

La expresión "cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-alquilo ( $C_x-C_y$ )" (siendo  $x$  e  $y$  cada uno un entero) se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de  $x$  a  $y$  átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ) como se define a continuación. Por ejemplo, un grupo cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-alquilo ( $C_1-C_3$ ) se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a tres átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ). Los ejemplos representativos de grupos cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-alquilo ( $C_1-C_3$ ) incluyen cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-metilo, 1-cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-etilo, 2-cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-etilo, 1-cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-prop-1-ilo, 2-cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-prop-1-ilo, 1-cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-prop-2-ilo, 2-cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-prop-2-ilo y 3-cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-prop-1-ilo. Se prefieren cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-metilo y 1-cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-etilo; el que más se prefiere es cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-metilo. El resto alquilo del grupo cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-alquilo ( $C_1-C_3$ ) puede estar sin sustituir o sustituido como se define explícitamente. En el caso de que el resto alquilo esté sustituido, se prefiere que el átomo de nitrógeno del resto amida y un heteroátomo del sustituyente no estén unidos al mismo átomo de carbono del resto alquilo.

La expresión "hidroxi-alquilo ( $C_x-C_y$ )" (siendo  $x$  e  $y$  cada uno un entero) se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de  $x$  a  $y$  átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por -OH. Por ejemplo, un grupo hidroxi-alquilo ( $C_1-C_3$ ) se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a tres átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por -OH. Los ejemplos representativos de grupos hidroxi-alquilo ( $C_1-C_3$ ) incluyen hidroxi-metilo, 1-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-propilo y 3-hidroxi-propilo. Se prefieren hidroxi-metilo y 1-hidroxi-etilo y el que más se prefiere es hidroxi-metilo.

La expresión "hidroxi-alcoxi ( $C_2-C_3$ )-alquilo ( $C_x-C_y$ )" (siendo  $x$  e  $y$  cada uno un entero) se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de  $x$  a  $y$  átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por hidroxi-alcoxi ( $C_2-C_3$ ) como se define a continuación. Por ejemplo, un grupo hidroxi-alcoxi ( $C_2-C_3$ )-alquilo ( $C_1-C_2$ ) se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene uno o dos átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por hidroxi-alcoxi ( $C_2-C_3$ ). Los ejemplos representativos de grupos hidroxi-alcoxi ( $C_2-C_3$ )-alquilo ( $C_1-C_2$ ) incluyen hidroxi-alcoxi ( $C_2-C_3$ )-metilo, 1-[hidroxi-alcoxi ( $C_2-C_3$ )]-etilo y 2-[hidroxi-alcoxi ( $C_2-C_3$ )]-etilo. Se prefiere el hidroxi-alcoxi ( $C_2-C_3$ )-metilo (y especialmente el (2-hidroxi-etoxi)-metilo).

La expresión "fluoroalquilo ( $C_x-C_y$ )" (siendo  $x$  e  $y$  cada uno un entero) se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de  $x$  a  $y$  átomos de carbono en el que uno o más átomos de hidrógeno (y posiblemente todos) se han reemplazado por flúor. Por ejemplo, un grupo fluoroalquilo ( $C_1-C_3$ ) contiene de uno a tres átomos de carbono en el que de uno a siete átomos de hidrógeno se han reemplazado por flúor.

En el caso de que un grupo "fluoroalquilo ( $C_1-C_3$ )" sea un sustituyente de un grupo arilo o heteroarilo, la expresión "fluoroalquilo ( $C_1-C_3$ )" significa grupos fluoroalquilo ( $C_1-C_3$ ) como se han definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos: difluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Se prefiere el trifluorometilo.

El término "alquenilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada que contiene de dos a cuatro átomos de carbono. La expresión "alquenilo ( $C_x-C_y$ )" (siendo  $x$  e  $y$  cada uno un entero)

se refiere a un grupo alqueno como se ha definido anteriormente que contiene de  $x$  a  $y$  átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alqueno ( $C_2-C_4$ ) contiene de dos a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alqueno ( $C_2-C_4$ ) incluyen etenilo, propenilo y butenilo. El preferido es etenilo.

5 El término "alcoxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-O-, en el que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente. La expresión "alcoxi ( $C_x-C_y$ )" (siendo  $x$  e  $y$  cada uno un entero) se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente que contiene de  $x$  a  $y$  átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi ( $C_1-C_4$ ) contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.

10 En el caso de que un grupo alcoxi ( $C_1-C_4$ ) sea un sustituyente de un grupo arilo o heteroarilo, la expresión "alcoxi ( $C_1-C_4$ )" significa grupos alcoxi ( $C_1-C_4$ ) como se han definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos: metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefieren metoxi y etoxi; y el que más se prefiere es metoxi.

15 La expresión "hidroxi-alcoxi ( $C_x-C_y$ )" (siendo  $x$  e  $y$  cada uno un entero), usada sola o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente que contiene de  $x$  a  $y$  átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por -OH. Por ejemplo, un grupo hidroxi-alcoxi ( $C_2-C_3$ ) se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente que contiene dos o tres átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por -OH. Los ejemplos representativos de grupos hidroxi-alcoxi ( $C_2-C_3$ ) incluyen 2-hidroxi-etoxi, 2-hidroxi-prop-1-oxi, 3-hidroxi-prop-1-oxi y 1-hidroxi-prop-2-oxi. Se prefiere el 2-hidroxi-etoxi.

20 La expresión "alcoxi ( $C_1-C_2$ )-alquilo ( $C_1-C_2$ )" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por alcoxi ( $C_1-C_2$ ) como se ha definido anteriormente que contiene uno o dos átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi ( $C_1-C_2$ )-alquilo ( $C_1-C_2$ ) incluyen metoxi-metilo, etoxi-metilo, 1-metoxi-etilo, 2-metoxi-etilo, 1-etoxi-etilo y 2-etoxi-etilo. Se prefiere el metoxi-metilo.

25 La expresión "fluoroalcoxi ( $C_x-C_y$ )" (siendo  $x$  e  $y$  cada uno un entero) se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente que contiene de  $x$  a  $y$  átomos de carbono en el que uno o más átomos de hidrógeno (y posiblemente todos) se han reemplazado por flúor. Por ejemplo, un grupo fluoroalcoxi ( $C_1-C_3$ ) contiene de uno a tres átomos de carbono en el que de uno a siete átomos de hidrógeno se han reemplazado por flúor.

En el caso de que "fluoroalcoxi ( $C_1-C_3$ )" sea un sustituyente de un grupo arilo, la expresión "fluoroalcoxi ( $C_1-C_3$ )" significa grupos fluoroalcoxi ( $C_1-C_3$ ) como se han definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos: difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. Se prefiere el trifluorometoxi.

30 La expresión "cicloalquilo ( $C_x-C_y$ )" (siendo  $x$  e  $y$  cada uno un entero), usado solo o en combinación, significa un grupo cicloalquilo que contiene de  $x$  a  $y$  átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ) contiene de 3 a 7 átomos de carbono; y un grupo cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Son ejemplos de grupos cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ): ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Son ejemplos de grupos cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ): ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El grupo cicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido como se define explícitamente.

En el caso de que un grupo cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) sea un sustituyente de un grupo arilo o heteroarilo, la expresión significa grupos cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) como se han definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Se prefiere el ciclopropilo.

40 En el caso de que "**R**<sup>3</sup>" represente "cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), que está monosustituido con -C(O)NH<sub>2</sub> o un fenilo opcionalmente mono-, di- o trisustituido" la expresión "cicloalquilo ( $C_3-C_7$ )" significa grupos cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ) como se han definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Se prefieren ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El grupo cicloalquilo está sustituido como se define explícitamente.

45 En el caso de que "**R**<sup>3</sup>" represente "cicloalquilo ( $C_5-C_7$ ), que está opcionalmente monosustituido con hidroxilo u oxo; y que está anelado con un fenilo opcionalmente mono-, di- o trisustituido" la expresión "cicloalquilo ( $C_5-C_7$ ) que está anelado con un fenilo opcionalmente mono-, di- o trisustituido" significa un grupo cicloalquilo ( $C_5-C_7$ ) como se ha definido anteriormente, que está anelado con un grupo fenilo opcionalmente mono-, di- o trisustituido, en el que el grupo cicloalquilo y el grupo fenilo están sin sustituir o sustituidos como se define explícitamente. Son ejemplos de dichos grupos: indanilo (preferido), 1,2,3,4-tetrahidronaftilo o 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulenilo, en los que el grupo cicloalquilo y el grupo fenilo están sin sustituir o sustituido como se define explícitamente. Son ejemplos preferidos: indan-1-ilo, 2-hidroxi-indan-1-ilo, 3-oxo-indan-1-ilo, 4,6-dicloro-indan-1-ilo y 5,7-dicloro-indan-1-ilo. Son ejemplos preferidos adicionales 5-cloro-indan-1-ilo, 7-cloro-indan-1-ilo, 7-bromo-indan-1-ilo, 5,7-dicloro-1-oxo-indan-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo y 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo. El que más se prefiere es 5,7-dicloro-indan-1-ilo. En el caso de que el resto cicloalquilo ( $C_5-C_7$ ) esté sustituido con hidroxilo, se prefiere que el átomo de nitrógeno del resto amida y el sustituyente no estén unidos al mismo átomo de carbono del resto cicloalquilo ( $C_5-C_7$ ).

En el caso de que "**R**<sup>3</sup>" represente "cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-alquilo ( $C_1-C_3$ )" la expresión "cicloalquilo ( $C_3-C_7$ )" significa grupos cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ) como se han definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos: ciclopropilo,

ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Se prefieren ciclohexilo y cicloheptilo. El grupo cicloalquilo está sin sustituir o sustituido como se define explícitamente.

El término halógeno significa fluoro, cloro, bromo o yodo; preferentemente fluoro, cloro o bromo. En el caso de que "R<sup>1</sup>" represente "halógeno" el término significa preferentemente fluoro, cloro o bromo; preferentemente fluoro o cloro; y mucho más preferentemente, fluoro.

En el caso de que "halógeno" sea un sustituyente de un grupo arilo, fenilo o heteroarilo, el término "halógeno" significa fluoro, cloro, bromo o yodo; preferentemente fluoro, cloro o bromo; y mucho más preferentemente, cloro.

En el caso de que "halógeno" sea un sustituyente de un grupo cicloalquilo o heterocicilo, el término "halógeno" significa fluoro, cloro, bromo o yodo; preferentemente fluoro o cloro; y mucho más preferentemente, fluoro.

El término "arilo", usado solo o en cualquier combinación, significa un grupo fenilo o naftilo. Se prefiere un grupo fenilo. El grupo arilo está sin sustituir o sustituido como se define explícitamente.

En el caso de que "R<sup>3</sup>" represente "aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)", el término "arilo" significa fenilo o naftilo. Se prefiere un grupo fenilo. El grupo arilo está sin sustituir o sustituido como se define explícitamente. Son ejemplos: 4-cloro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-6-fluoro-fenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, 2-bromo-4,6-dicloro-fenilo, 3-cloro-2-metil-fenilo, 2,4-dicloro-6-metil-fenilo, 2,4-dicloro-6-etil-fenilo, 2,4-dicloro-6-ciclopropil-fenilo, 2,4-dicloro-6-vinil-fenilo, 2,4-dicloro-6-hidroximetil-fenilo, 2,4-dicloro-6-metoxi-fenilo, 2,4-dicloro-6-metoximetil-fenilo, 2,4-dicloro-6-(2-hidroxi-etoxi)-fenilo, 2,4-dicloro-6-(2-hidroxi-etoximetil)-fenilo, 2-cloro-3-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-2-trifluorometil-fenilo, 2,4-dicloro-6-trifluorometil-fenilo, 3-fluoro-4-trifluorometoxi-fenilo, 2-cloro-3-ciano-fenilo, 2-cloro-4-cianofenilo, 4-trifluorometil-fenilo y 4-fenoxi-fenilo. Son ejemplos adicionales: 2,4,6-tricloro-fenilo, 2,4-dicloro-6-trideuterometil-fenilo, 2-cloro-6-hidroximetil-fenilo, 4-cloro-2-hidroximetil-fenilo y 2-cloro-4-trifluorometil-fenilo. Son ejemplos preferidos: 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2-bromo-4,6-dicloro-fenilo, 3-cloro-2-metil-fenilo, 2,4-dicloro-6-metil-fenilo, 2,4-dicloro-6-etil-fenilo, 2,4-dicloro-6-ciclopropil-fenilo, 2,4-dicloro-6-vinil-fenilo, 2,4-dicloro-6-hidroximetil-fenilo, 2,4-dicloro-6-metoximetil-fenilo, 2,4-dicloro-6-(2-hidroxi-etoximetil)-fenilo, 2-cloro-3-trifluorometil-fenilo y 2,4-dicloro-6-trifluorometil-fenilo.

En el caso de que "arilo" sea un sustituyente de un grupo cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), el término "arilo" significa fenilo o naftilo. Se prefiere un grupo fenilo. El grupo arilo está sin sustituir o sustituido como se define explícitamente. Un ejemplo preferido es fenilo.

El término "heteroarilo", usado solo o en combinación, significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre.

Se prefiere un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contenga 1, 2 o 3 heteroátomos (preferentemente 1 o 2 heteroátomos) seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre (preferentemente oxígeno y nitrógeno). El que más se prefiere es un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno. Son ejemplos de dichos grupos heteroarilo furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, isobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[2,1,3]oxadiazolilo, benzo[2,1,3]tiadiazolilo, benzo[1,2,3]tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y ftalazinilo. Son ejemplos preferidos furanilo oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo y pirazinilo. El grupo heteroarilo está sin sustituir o sustituido como se define explícitamente.

En el caso de que "R<sup>3</sup>" represente "heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)", el término "heteroarilo" significa un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente. Se prefiere un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contenga 1, 2 o 3 heteroátomos (preferentemente 1 o 2 heteroátomos), seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre (preferentemente oxígeno y nitrógeno). El que más se prefiere es un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno. Son ejemplos preferidos furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo y pirazinilo. Son ejemplos más preferidos piridilo (en particular piridin-3-ilo) y pirimidilo (en particular pirimidin-5-ilo). El grupo heteroarilo está sin sustituir o sustituido como se define explícitamente. Son ejemplos preferidos de grupos heteroarilo sin sustituir o sustituidos: 2-cloro-piridin-5-ilo, 2-metil-piridin-5-ilo, 2-metoxi-piridin-5-ilo, 2-trifluorometil-piridin-5-ilo, 2-metil-pirimidin-5-ilo, 2-ciclopropil-pirimidin-5-ilo y 2-trifluorometil-pirimidin-5-ilo. Los que más se prefieren son 2-cloro-piridin-5-ilo y 2-trifluorometil-pirimidin-5-ilo.

En el caso de que "heteroarilo" sea un sustituyente de un grupo cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), el término "heteroarilo" significa un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente. Se prefiere un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contenga 1, 2 o 3 heteroátomos (preferentemente 1 o 2 heteroátomos), seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre (preferentemente oxígeno y nitrógeno). El que más se prefiere es un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno. Son ejemplos preferidos furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo y pirazinilo. Son ejemplos más preferidos piridilo (en

particular piridin-3-ilo) y pirimidilo (en particular pirimidin-5-ilo); el que más se prefiere es piridilo (en particular piridin-3-ilo). El grupo heteroarilo está sin sustituir o sustituido como se define explícitamente. Un ejemplo preferido de un grupo heteroarilo sin sustituir o sustituido es 2-cloro-piridin-5-ilo.

5 El término "heterociclilo", usado solo o en combinación, se refiere a un resto monocíclico saturado de 5 a 7 miembros de anillo que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; entendiéndose que un grupo heterociclilo no contiene 2 átomos de azufre. El átomo de azufre de un grupo heterociclilo puede estar en forma oxidada, es decir, en forma de un sulfóxido o un sulfonilo. Se prefiere un resto monocíclico saturado de 5 o 6 miembros de anillo (especialmente de 6 miembros de anillo) que contenga 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y oxígeno. El grupo heterociclilo está sin sustituir o sustituido como se define explícitamente.

10 En el caso de que "heterociclilo" sea un sustituyente de un grupo aril-alquilo ( $C_1-C_3$ ), el término "heterociclilo" significa un grupo heterociclilo como se ha definido anteriormente. Se prefiere un resto monocíclico saturado de 5 o 6 miembros de anillo (especialmente de 6 miembros de anillo) que contenga 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y oxígeno. Son ejemplos de dichos grupos heterociclilo: pirrolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y dioxanilo. Son ejemplos preferidos piperidinilo (en particular piperidin-1-ilo) y morfolinilo (en particular morfolin-4-ilo); el más preferido es piperidinilo (en particular piperidin-1-ilo). El grupo heterociclilo está sin sustituir o mono- o disustituido con halógeno (en particular flúor). Un ejemplo de un grupo heterociclilo sin sustituir o mono o disustituido es 4,4-difluoro-piperidin-1-ilo.

20 En el caso de que "heterociclilo" sea un sustituyente de un grupo heteroaril-alquilo ( $C_1-C_3$ ), el término "heterociclilo" significa un grupo heterociclilo como se ha definido anteriormente. Se prefiere un resto monocíclico saturado de 5 o 6 miembros de anillo (especialmente de 6 miembros de anillo) que contenga 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y oxígeno. Son ejemplos de dichos grupos heterociclilo: pirrolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y dioxanilo. Son ejemplos preferidos piperidinilo (en particular piperidin-1-ilo) y morfolinilo (en particular morfolin-4-ilo). El grupo heterociclilo está sin sustituir o mono- o disustituido con halógeno (en particular flúor). Son ejemplos de grupos heterociclilo sin sustituir o mono o disustituido: 4,4-difluoro-piperidin-1-ilo y morfolin-4-ilo.

2) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en los que:  $n$  representa 1 o 2;

30  $X$  representa -N- o -N(O)-;  
 $R^1$  representa hidrógeno o flúor;  
 $R^2$  representa hidrógeno; y  
 $R^3$  representa

- aril-alquilo ( $C_1-C_2$ ), que en la parte arilo está mono-, di- o trisustituido (preferentemente di- o trisustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquenilo ( $C_2-C_4$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_4$ ), hidroxi-alquilo ( $C_1-C_3$ ), hidroxi-alcoxi ( $C_2-C_3$ )-alquilo ( $C_1-C_2$ ), alcoxi ( $C_1-C_2$ )-alquilo ( $C_1-C_2$ ), fluoroalquilo ( $C_1-C_3$ ) y halógeno; o
- heteroaril-alquilo ( $C_1-C_2$ ) (preferentemente 2-heteroaril-etilo), que en la parte alquilo está monosustituido con heterociclilo; y que en la parte heteroarilo está mono- o disustituido (preferentemente monosustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo ( $C_1-C_4$ ), fluoroalquilo ( $C_1-C_3$ ) y halógeno (preferentemente entre fluoroalquilo ( $C_1-C_3$ ) y halógeno); o
- cicloalquilo ( $C_5-C_7$ ), que está anelado con un fenilo opcionalmente mono-, di- o trisustituido (preferentemente mono- o disustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno; o
- cicloalquil ( $C_5-C_7$ )-alquilo ( $C_1-C_2$ ), que en la parte cicloalquilo está opcionalmente disustituido con halógeno (preferentemente flúor) y monosustituido con arilo o heteroarilo, en el que los grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente mono- o disustituidos con halógeno;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

3) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en los que:  $n$  representa 1 o 2;

50  $X$  representa -N- o -N(O)-;  
 $R^1$  representa hidrógeno o flúor;  
 $R^2$  representa hidrógeno; y  
 $R^3$  representa

- aril-metilo, que en la parte arilo está di- o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquenilo ( $C_2-C_4$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_4$ ), hidroxi-alquilo ( $C_1-C_3$ ), hidroxi-alcoxi ( $C_2-C_3$ )-alquilo ( $C_1-C_2$ ), alcoxi ( $C_1-C_2$ )-alquilo ( $C_1-C_2$ ), fluoroalquilo ( $C_1-C_3$ ) y halógeno (y preferentemente entre metilo, etilo, ciclopropilo, trifluorometilo, fluoro, cloro y bromo); o
- ciclopentilo, que está anelado con un fenilo mono- o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno; o

- ciclohexil-metilo, que en la parte ciclohexilo está opcionalmente disustituido con flúor y monosustituido con arilo o heteroarilo, en el que los grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente mono- o disustituidos con halógeno;
- y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.
- 5 4) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3), en los que **n** representa 1;
- y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.
- 10 5) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3), en los que **n** representa 2;
- y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.
- 15 6) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), en los que **X** representa -N-;
- y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.
- 20 7) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 6), en los que **R<sup>1</sup>** representa hidrógeno;
- y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.
- 25 8) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 6), en los que **R<sup>1</sup>** representa flúor;
- y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.
- 30 9) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 8), en los que **R<sub>2</sub>** representa hidrógeno;
- y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.
- 35 10) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) o 4) a 9), en los que **R<sup>3</sup>** representa
- aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), que en la parte arilo está mono-, di o trisustituido (preferentemente di o trisustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxialcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halógeno; o
  - cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>), que está anelado con un fenilo opcionalmente mono-, di o trisustituido (preferentemente mono- o disustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno; o
  - cicloalquil (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), que en la parte cicloalquilo está opcionalmente disustituido con halógeno (preferentemente flúor) y monosustituido con arilo o heteroarilo, en el que los grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente mono- o disustituidos con halógeno;
- 40 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.
- 45 11) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) o 4) a 9), en los que **R<sup>3</sup>** representa
- cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>), que está anelado con un fenilo opcionalmente mono-, di o trisustituido (preferentemente mono- o disustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno; o
  - cicloalquil (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), que en la parte cicloalquilo está opcionalmente disustituido con halógeno (preferentemente flúor) y monosustituido con arilo o heteroarilo, en el que los grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente mono- o disustituidos con halógeno;
- 50 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.
- 12) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 9), en los que **R<sup>3</sup>** representa



- aril-metilo, que en la parte arilo está di- o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxil-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halógeno (y preferentemente entre metilo, etilo, ciclopropilo, trifluorometilo, flúor, cloro y bromo); o
- ciclopentilo, que está anelado con un fenilo mono- o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno; o
- ciclohexil-metilo, que en la parte ciclohexilo está opcionalmente disustituido con flúor y monosustituido con arilo o heteroarilo, en el que los grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente mono- o disustituidos con halógeno;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

13) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 9), en los que

**R<sup>3</sup>** representa

- ciclopentilo, que está anelado con un fenilo mono- o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno; o
- ciclohexil-metilo, que en la parte ciclohexilo está opcionalmente disustituido con flúor y monosustituido con arilo o heteroarilo, en el que los grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente mono- o disustituidos con halógeno;

20 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

14) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 4) a 9), en los que

**R<sup>3</sup>** representa aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (preferentemente aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)), que en la parte alquilo está opcionalmente monosustituido con hidroxil o heterociclico; y que en la parte arilo está mono-, di- o trisustituido (preferentemente di- o trisustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxil-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxil-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), ciano, halógeno y fenoxi (y preferentemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxil-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halógeno);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

15) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 9), en los que

**R<sup>3</sup>** representa aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) (preferentemente aril-metilo), que en la parte arilo está di- o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxil-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halógeno (y preferentemente entre metilo, etilo, ciclopropilo, trifluorometilo, flúor, cloro y bromo);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

16) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 4) a 9), en los que

**R<sup>3</sup>** representa heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), que en la parte alquilo está monosustituido con heterociclico; y que en la parte heteroarilo está mono-, di- o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halógeno (preferentemente de fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halógeno);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

17) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) o 4) a 9), en los que

**R<sup>3</sup>** representa heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) (preferentemente 2-heteroaril-etilo), que en la parte alquilo está monosustituido con heterociclico; y que en la parte heteroarilo está mono- o disustituido (preferentemente monosustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halógeno (preferentemente entre fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halógeno);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

18) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 4) a 9), en los que

**R<sup>3</sup>** representa cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>), que está opcionalmente monosustituido con hidroxil u oxo; y que está anelado con un fenilo opcionalmente mono-, di- o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno; y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

19) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 9), en los que

$R^3$  representa cicloalquilo ( $C_5-C_6$ ) (preferentemente ciclopentilo), que está anelado con un fenilo mono- o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

20) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 4) a 9), en los que

$R^3$  representa cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-alquilo ( $C_1-C_3$ ), que en la parte alquilo está opcionalmente monosustituido con hidroxilo; y que en la parte cicloalquilo está opcionalmente disustituido con halógeno y opcionalmente monosustituido con hidroxilo, arilo o heteroarilo, en el que los grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente mono-, di- o trisustituidos con halógeno;

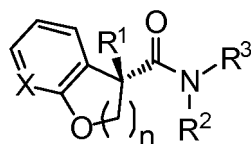
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

21) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 9), en los que

$R^3$  representa cicloalquil ( $C_5-C_7$ )-alquilo ( $C_1-C_2$ ) (preferentemente ciclohexil-metilo), que en la parte cicloalquilo está opcionalmente disustituido con flúor y monosustituido con arilo o heteroarilo, en el que los grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente mono- o disustituidos con halógeno;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

22) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 21), en los que la configuración absoluta del centro estereogénico es como se representa en la fórmula (I<sub>st1</sub>)

(I<sub>st1</sub>)

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

23) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 21), en los que la configuración absoluta del centro estereogénico es como se representa en la fórmula (I<sub>st2</sub>);

(I<sub>st2</sub>)

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

24) Se seleccionan compuestos preferidos de fórmula (I) como se definen en la realización 1), entre el grupo que consiste en:

- ((S)-1-Ciclohexil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido (S)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- ((S)-1-Ciclohexil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido (R)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- 2,4-Dicloro-6-metil-bencilamida del ácido (S)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- 2,4-Dicloro-6-metil-bencilamida del ácido (R)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- [(S)-1-(2,4-Dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (S)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- [(S)-1-(2,4-Dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (R)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- ((S)-1-Ciclohexil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;
- [(S)-1-(2,4-Dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;
- (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;
- 2,4-Dicloro-6-metil-bencilamida del ácido 3-fluoro-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- 2,4-Dicloro-6-metil-bencilamida del ácido 4-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;
- ((S<sup>\*</sup>)-1-Cicloheptil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido (S<sup>\*</sup>)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- ((R<sup>\*</sup>)-1-Cicloheptil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido (S<sup>\*</sup>)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- 2,4-Dicloro-6-fluoro-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

- 2-Cloro-3-trifluorometil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 2,4-Dicloro-6-metil-bencilamida del ácido (S)-3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 2,4-Dicloro-6-metil-bencilamida del ácido (R)-3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 [1-(6-Cloro-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 5 2,3-Dicloro-bencilamida del ácido 3-fluoro-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 2,4-Dicloro-6-ciclopropil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 2,4-Dicloro-6-etil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 2,4-Dicloro-6-vinil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 10 2,4-Dicloro-6-hidroximetil-bencilamida del ácido (S)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 2,4-Dicloro-6-hidroximetil-bencilamida del ácido (R)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 2,4-Dicloro-6-metoxi-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 ((S\*)-2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 15 [(R\*)-2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 [(S\*)-2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 [(R\*)-2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 20 3-Cloro-2-metil-bencilamida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 2-Cloro-4-fluoro-bencilamida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 4-Fenoxi-bencilamida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 2,3-Dicloro-bencilamida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 4-Cloro-bencilamida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 25 4-Trifluorometil-bencilamida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 (4-Cloro-bencil)-metil-amida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 [2-(2,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 30 2-Cloro-3-trifluorometil-bencilamida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 2,4-Dicloro-6-metil-bencilamida del ácido 8-oxi-3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 3-Cloro-2-metil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 2-Cloro-4-fluoro-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 4-Fenoxi-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 35 2,3-Dicloro-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 4-Cloro-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 4-Trifluorometil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 (4-Cloro-bencil)-metil-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 [2-(2,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 40 2,4-Dicloro-6-(2-hidroxietoxi)-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 2,4-Dicloro-6-hidroximetil-bencilamida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 (1-Cicloheptil-2-hidroxietil)-amida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 3-Fluoro-4-trifluorometoxi-bencilamida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 (1-Fenil-ciclohexilmetil)-amida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 2-Cloro-3-trifluorometil-bencilamida del ácido 3-fluoro-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 45 2-Cloro-3-ciano-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 3-Fluoro-4-trifluorometoxi-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 [1-(2,4-Dicloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 [(S\*)-2-Morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 50 [(R\*)-2-Morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 2-Cloro-4-ciano-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 [2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 55 (1-Carbamoil-ciclopropil)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 (2-Fenil-ciclopropil)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 ((1*S*,2*R*)-2-Hidroxietil-indan-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 (2-Carbamoil-ciclohexil)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 (1-(6-Cloropiridin-3-il)-4,4-difluorociclohexilmetil)-amida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 60 2,4-Dicloro-6-trifluorometil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 (R)-Indan-1-ilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 [(R)-1-(2,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido (S)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 [(R)-1-(2,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido (R)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 65 2,4-Dicloro-6-metoximetil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 3-Cloro-2-trifluorometil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

- 5 [(S\*)-2-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 [(R\*)-2-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- 10 ((S\*)-5,7-Dicloro-indan-1-il)-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 ((R\*)-5,7-Dicloro-indan-1-il)-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 [2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- 15 2-Bromo-4,6-dicloro-bencilamida del ácido (S)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 2-Bromo-4,6-dicloro-bencilamida del ácido (R)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 [(S)-2-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido (S)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- 20 [(R)-2-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido (S)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 [(S)-2-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido (R)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- 25 [(R)-2-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido (R)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 [2-(6-Metoxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 ((S\*)-3-Oxo-indan-1-il)-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 ((R\*)-3-Oxo-indan-1-il)-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- 30 [2-(6-Metil-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 [2-(2-Ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 [2-Morfolin-4-il-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- 35 2,4-Dicloro-6-(2-hidroxi-etoximetil)-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 ((S\*)-4,6-Dicloro-indan-1-il)-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico; y  
 ((R\*)-4,6-Dicloro-indan-1-il)-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

o sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos;

30 debe entenderse para cualquiera de los compuestos que se han enumerado anteriormente, que un centro estereogénico, que no está específicamente asignado, puede estar en configuración absoluta (*R*-) o absoluta (*S*-); por ejemplo, el centro estereogénico en la posición 3 de la estructura central de 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridina o en la posición 4 de la estructura central de 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridina puede estar en configuración absoluta (*R*) o configuración absoluta (*S*). Por ejemplo, un compuesto enumerado como 2-cloro-3-trifluorometil-bencilamida del ácido 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico puede ser 2-cloro-3-trifluorometil-bencilamida del ácido (S)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico, 2-cloro-3-trifluorometil-bencilamida del ácido (R)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico o cualquier mezcla de los mismos; y un compuesto enumerado como [(S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico puede ser [(S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (S)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico, [(S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (R)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico o cualquier mezcla de los mismos. En particular, los compuestos que contienen más de un centro estereogénico pueden estar, en cada centro estereogénico, que no está específicamente asignado, en configuración absoluta (*R*) o absoluta (*S*); por ejemplo un compuesto enumerado como [2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico puede ser [(S)-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido (S)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico, [(R)-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido (S)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico, [(S)-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido (R)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico, [(R)-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido (R)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico o cualquier mezcla de los mismos. La asignación de dos estereocentros uno relativo al otro se indica con un asterisco; por ejemplo, un compuesto enumerado como ((S\*)-1-cicloheptil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico puede ser ((S)-1-cicloheptil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido (S)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico, ((R)-1-cicloheptil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido (R)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico o cualquier mezcla de los mismos.

55 25) Se seleccionan compuestos preferidos adicionales de fórmula (I) como se definen en la realización 1) entre el grupo que consiste en:

- 2,4-Dicloro-6-trideuterometil-bencilamida del ácido (S)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 2,4-Dicloro-6-trideuterometil-bencilamida del ácido (R)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 ((S\*)-5-Cloro-indan-1-il)-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 ((R\*)-5-Cloro-indan-1-il)-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 ((S\*)-7-Cloro-indan-1-il)-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 ((R\*)-7-Cloro-indan-1-il)-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 2-Cloro-4-trifluorometil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 (5,7-Dicloro-indan-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

[3-(2,4-Dicloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 ((R)-1,2,3,4-Tetrahidronaftalen-1-il)-amida del ácido (S)-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 ((R)-1,2,3,4-Tetrahidronaftalen-1-il)-amida del ácido (R)-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 5 (7-Cloro-indan-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 ((R)-8-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido (S)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 ((R)-8-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido (R)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 (7-Bromo-indan-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 2,4,6-Tricloro-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 2,4-Dicloro-6-metil-bencilamida del ácido 7-oxi-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 10 (5,7-Dicloro-1-oxo-indan-2-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 4-Cloro-2-hidroximetil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico; y  
 2-Cloro-6-hidroximetil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico; o sales (en particular  
 las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

15 Debe entenderse para cualquiera de los compuestos enumerados anteriormente, que un centro estereogénico,  
 que no está específicamente asignado, puede estar en configuración absoluta (*R*) o absoluta (*S*); por ejemplo, el  
 centro estereogénico en la posición 3 de la estructura central de 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridina o en la posición 4  
 de la estructura central de 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridina puede estar en configuración absoluta (*R*) o  
 20 configuración absoluta (*S*). Por ejemplo, un compuesto enumerado como 2,4,6-tricloro-bencilamida del ácido 2,3-  
 dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico puede ser 2,4,6-tricloro-bencilamida del ácido (S)-2,3-dihidro-furo[2,3-  
*b*]piridin-3-carboxílico, 2,4,6-tricloro-bencilamida del ácido (R)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico o  
 cualquier mezcla de los mismos. En particular, los compuestos que contienen más de un centro estereogénico  
 pueden estar, en cada centro estereogénico, que no está específicamente asignado, en configuración absoluta  
 25 (*R*) o absoluta (*S*); por ejemplo, un compuesto enumerado como (7-bromo-indan-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-  
 furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico puede ser ((S)-7-bromo-indan-1-il)-amida del ácido (S)-2,3-dihidro-furo[2,3-  
*b*]piridin-3-carboxílico, ((R)-7-bromo-indan-1-il)-amida del ácido (S)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico,  
 ((S)-7-bromo-indan-1-il)-amida del ácido (R)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico, ((R)-7-bromo-indan-1-il)-  
 amida del ácido (R)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico o cualquier mezcla de los mismos. La asignación  
 30 de dos estereocentros uno relativo al otro se indica con un asterisco; por ejemplo, un compuesto enumerado  
 como ((S\*)-5-cloro-indan-1-il)-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico puede ser ((S)-5-  
 cloro-indan-1-il)-amida del ácido (S)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico, ((R)-5-cloro-indan-1-il)-amida del  
 ácido (R)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico o cualquier mezcla de los mismos.

Se entiende bien que la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1); o de acuerdo con la  
 35 realización 1) limitada por las características de una realización dependiente de la realización 1); o de acuerdo con la  
 realización 1) limitada por las características de una cascada de realizaciones dependientes, por ejemplo, en forma  
 de la "la realización 3) dependiente de la realización 2) dependiente de la realización 1)". En el caso de una  
 realización que depende de más de una realización diferente, se entiende que cada combinación se desvela  
 específicamente. Además, en el caso de que una realización sea dependiente de más de una realización diferente y  
 40 una o más de dichas otras realizaciones sean asimismo dependientes de una o más realizaciones adicionales, se  
 entiende que cada combinación se desvela específicamente si es obtenible con respecto a las dependencias y  
 dependencias múltiples dadas. En particular, las realizaciones que son resultado de cascadas de más de tres  
 realizaciones que dependen entre sí pueden interpretarse bajo la observancia de las dependencias y dependencias  
 múltiples dadas y, por tanto, se pretende que sean desveladas específicamente. Son ejemplos representativos de  
 45 realizaciones que son posibles sobre la base de las dependencias de las realizaciones 1) a 25) como se han  
 desvelado anteriormente en el presente documento y que, por tanto, están incluidas y se desvelan específicamente  
 junto con el presente documento de forma individualizada:

1, 2 + 1, 3 + 1, 4 + 1, 4 + 3 + 1, 5 + 1, 5 + 3 + 1, 6 + 1, 6 + 3 + 1, 7 + 1, 7 + 3 + 1, 8 + 1, 8 + 3 + 1, 9 + 1, 9 + 3 + 1,  
 9 + 7 + 1, 9 + 7 + 3 + 1, 9 + 8 + 1, 9 + 8 + 3 + 1, 10 + 1, 10 + 7 + 1, 10 + 7 + 3 + 1, 10 + 8 + 1, 10 + 8 + 3 + 1, 10 +  
 9 + 1, 10 + 9 + 3 + 1, 10 + 9 + 7 + 1, 10 + 9 + 7 + 3 + 1, 10 + 9 + 8 + 1, 10 + 9 + 8 + 3 + 1, 11 + 1, 11 + 7 + 1, 11 +  
 50 7 + 3 + 1, 11 + 8 + 1, 11 + 8 + 3 + 1, 11 + 9 + 1, 11 + 9 + 3 + 1, 11 + 9 + 7 + 1, 11 + 9 + 7 + 3 + 1, 11 + 9 + 8 + 1,  
 11 + 9 + 8 + 3 + 1, 12 + 1, 12 + 3 + 1, 12 + 7 + 1, 12 + 7 + 3 + 1, 12 + 8 + 1, 12 + 8 + 3 + 1, 12 + 9 + 1, 12 + 9 + 3  
 + 1, 12 + 9 + 7 + 1, 12 + 9 + 7 + 3 + 1, 12 + 9 + 8 + 1, 12 + 9 + 8 + 3 + 1, 13 + 1, 13 + 3 + 1, 13 + 7 + 1, 13 + 7 + 3  
 + 1, 13 + 8 + 1, 13 + 8 + 3 + 1, 13 + 9 + 1, 13 + 9 + 3 + 1, 13 + 9 + 7 + 1, 13 + 9 + 7 + 3 + 1, 13 + 9 + 8 + 1, 13 + 9  
 + 8 + 3 + 1, 14 + 1, 14 + 7 + 1, 14 + 7 + 3 + 1, 14 + 8 + 1, 14 + 8 + 3 + 1, 14 + 9 + 1, 14 + 9 + 3 + 1, 14 + 9 + 7 +  
 55 1, 14 + 9 + 7 + 3 + 1, 14 + 9 + 8 + 1, 14 + 9 + 8 + 3 + 1, 15 + 1, 15 + 3 + 1, 15 + 7 + 1, 15 + 7 + 3 + 1, 15 + 8 + 1,  
 15 + 8 + 3 + 1, 15 + 9 + 1, 15 + 9 + 3 + 1, 15 + 9 + 7 + 1, 15 + 9 + 7 + 3 + 1, 15 + 9 + 8 + 1, 15 + 9 + 8 + 3 + 1, 16  
 + 1, 16 + 7 + 1, 16 + 7 + 3 + 1, 16 + 8 + 1, 16 + 8 + 3 + 1, 16 + 9 + 1, 16 + 9 + 3 + 1, 16 + 9 + 7 + 1, 16 + 9 + 7 + 3  
 + 1, 16 + 9 + 8 + 1, 16 + 9 + 8 + 3 + 1, 17 + 1, 17 + 7 + 1, 17 + 7 + 3 + 1, 17 + 8 + 1, 17 + 8 + 3 + 1, 17 + 9 + 1, 17  
 + 9 + 3 + 1, 17 + 9 + 7 + 1, 17 + 9 + 7 + 3 + 1, 17 + 9 + 8 + 1, 17 + 9 + 8 + 3 + 1, 18 + 1, 18 + 7 + 1, 18 + 7 + 3 +  
 60 1, 18 + 8 + 1, 18 + 8 + 3 + 1, 18 + 9 + 1, 18 + 9 + 3 + 1, 18 + 9 + 7 + 1, 18 + 9 + 7 + 3 + 1, 18 + 9 + 8 + 1, 18 + 9 +  
 8 + 3 + 1, 19 + 1, 19 + 3 + 1, 19 + 7 + 1, 19 + 7 + 3 + 1, 19 + 8 + 1, 19 + 8 + 3 + 1, 19 + 9 + 1, 19 + 9 + 3 + 1, 19 +  
 9 + 7 + 1, 19 + 9 + 7 + 3 + 1, 19 + 9 + 8 + 1, 19 + 9 + 8 + 3 + 1, 20 + 1, 20 + 7 + 1, 20 + 7 + 3 + 1, 20 + 8 + 1, 20 +  
 8 + 3 + 1, 20 + 9 + 1, 20 + 9 + 3 + 1, 20 + 9 + 7 + 1, 20 + 9 + 7 + 3 + 1, 20 + 9 + 8 + 1, 20 + 9 + 8 + 3 + 1, 21 + 1,  
 21 + 3 + 1, 21 + 7 + 1, 21 + 7 + 3 + 1, 21 + 8 + 1, 21 + 8 + 3 + 1, 21 + 9 + 1, 21 + 9 + 3 + 1, 21 + 9 + 7 + 1, 21 + 9

5 + 7 + 3 + 1, 21 + 9 + 8 + 1, 21 + 9 + 8 + 3 + 1, 22 + 1, 22 + 3 + 1, 22 + 7 + 1, 22 + 7 + 3 + 1, 22 + 8 + 1, 22 + 8 + 3 + 1, 22 + 9 + 1, 22 + 9 + 3 + 1, 22 + 9 + 7 + 1, 22 + 9 + 7 + 3 + 1, 22 + 9 + 8 + 1, 22 + 9 + 8 + 3 + 1, 22 + 10 + 1, 22 + 10 + 7 + 1, 22 + 10 + 7 + 3 + 1, 22 + 10 + 8 + 1, 22 + 10 + 8 + 3 + 1, 22 + 10 + 9 + 1, 22 + 10 + 9 + 3 + 1, 22 + 10 + 9 + 7 + 1, 22 + 10 + 9 + 7 + 3 + 1, 22 + 10 + 9 + 8 + 1, 22 + 10 + 9 + 8 + 3 + 1, 22 + 15 + 1, 22 + 15 + 3 + 1, 22 + 15 + 7 + 1, 22 + 15 + 7 + 3 + 1, 22 + 15 + 8 + 1, 22 + 15 + 8 + 3 + 1, 22 + 15 + 9 + 1, 22 + 15 + 9 + 3 + 1, 22 + 15 + 9 + 7 + 1, 22 + 15 + 9 + 7 + 3 + 1, 22 + 17 + 8 + 1, 22 + 17 + 8 + 3 + 1, 22 + 17 + 9 + 1, 22 + 17 + 9 + 3 + 1, 22 + 17 + 9 + 7 + 1, 22 + 17 + 9 + 7 + 3 + 1, 22 + 17 + 9 + 8 + 1, 22 + 17 + 9 + 8 + 3 + 1, 22 + 19 + 1, 22 + 19 + 3 + 1, 22 + 19 + 7 + 1, 22 + 19 + 7 + 3 + 1, 22 + 19 + 8 + 1, 22 + 19 + 8 + 3 + 1, 22 + 19 + 9 + 1, 22 + 19 + 9 + 3 + 1, 22 + 19 + 9 + 7 + 1, 22 + 19 + 9 + 7 + 3 + 1, 22 + 19 + 9 + 8 + 1, 22 + 19 + 9 + 8 + 3 + 1, 22 + 21 + 1, 22 + 21 + 3 + 1, 22 + 21 + 7 + 1, 22 + 21 + 7 + 3 + 1, 22 + 21 + 8 + 1, 22 + 21 + 8 + 3 + 1, 22 + 21 + 9 + 1, 22 + 21 + 9 + 3 + 1, 22 + 21 + 9 + 7 + 1, 22 + 21 + 9 + 7 + 3 + 1, 22 + 21 + 9 + 8 + 1, 22 + 21 + 9 + 8 + 3 + 1, 23 + 1, 23 + 3 + 1, 23 + 7 + 1, 23 + 7 + 3 + 1, 23 + 8 + 1, 23 + 8 + 3 + 1, 23 + 9 + 1, 23 + 9 + 3 + 1, 23 + 9 + 7 + 1, 23 + 9 + 7 + 3 + 1, 23 + 9 + 8 + 1, 23 + 9 + 8 + 3 + 1, 23 + 10 + 1, 23 + 10 + 3 + 1, 23 + 10 + 7 + 1, 23 + 10 + 7 + 3 + 1, 23 + 10 + 8 + 1, 23 + 10 + 8 + 3 + 1, 23 + 10 + 9 + 1, 23 + 10 + 9 + 3 + 1, 23 + 10 + 9 + 7 + 1, 23 + 10 + 9 + 7 + 3 + 1, 23 + 10 + 9 + 8 + 1, 23 + 10 + 9 + 8 + 3 + 1, 23 + 15 + 1, 23 + 15 + 3 + 1, 23 + 15 + 7 + 1, 23 + 15 + 7 + 3 + 1, 23 + 15 + 8 + 1, 23 + 15 + 8 + 3 + 1, 23 + 15 + 9 + 1, 23 + 15 + 9 + 3 + 1, 23 + 15 + 9 + 7 + 1, 23 + 15 + 9 + 7 + 3 + 1, 23 + 15 + 9 + 8 + 1, 23 + 15 + 9 + 8 + 3 + 1, 23 + 17 + 1, 23 + 17 + 3 + 1, 23 + 17 + 7 + 1, 23 + 17 + 7 + 3 + 1, 23 + 17 + 8 + 1, 23 + 17 + 8 + 3 + 1, 23 + 17 + 9 + 1, 23 + 17 + 9 + 3 + 1, 23 + 17 + 9 + 7 + 1, 23 + 17 + 9 + 7 + 3 + 1, 23 + 17 + 9 + 8 + 1, 23 + 17 + 9 + 8 + 3 + 1, 23 + 19 + 1, 23 + 19 + 3 + 1, 23 + 19 + 7 + 1, 23 + 19 + 7 + 3 + 1, 23 + 19 + 8 + 1, 23 + 19 + 8 + 3 + 1, 23 + 19 + 9 + 1, 23 + 19 + 9 + 3 + 1, 23 + 19 + 9 + 7 + 1, 23 + 19 + 9 + 7 + 3 + 1, 23 + 19 + 9 + 8 + 1, 23 + 19 + 9 + 8 + 3 + 1, 23 + 21 + 1, 23 + 21 + 3 + 1, 23 + 21 + 7 + 1, 23 + 21 + 7 + 3 + 1, 23 + 21 + 8 + 1, 23 + 21 + 8 + 3 + 1, 23 + 21 + 9 + 1, 23 + 21 + 9 + 3 + 1, 23 + 21 + 9 + 7 + 1, 23 + 21 + 9 + 7 + 3 + 1, 23 + 21 + 9 + 8 + 1, 23 + 21 + 9 + 8 + 3 + 1, 24 + 1 y 25 + 1;

25 en las que no debe interpretarse que la lista anterior sea limitativa con respecto a realizaciones adicionales que también son posibles sobre la base de las dependencias de las realizaciones 1) a 25) como se han desvelado anteriormente en el presente documento y que también están incluidas. En la lista anterior los números se refieren a las realizaciones de acuerdo a su numeración proporcionada anteriormente en el presente documento mientras que "+" indica la dependencia de otra realización. Las realizaciones individuales diferentes están separadas por comas.

30 En otras palabras, "4 + 3 + 1", por ejemplo, se refiere a la realización 4) que depende de la realización 3) que depende de la realización 1), es decir, la realización "4 + 3 + 1" corresponde a la realización 1) limitada además por las características de las realizaciones 3) y 4).

35 La presente invención también incluye compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados, especialmente los marcados con  $^2\text{H}$  (deuterio), compuestos que son idénticos a los compuestos de fórmula (I) excepto por que uno o más átomos han sido reemplazados cada uno por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que por lo general se encuentra en la naturaleza. Los compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados, especialmente los marcados con  $^2\text{H}$  (deuterio), y las sales de los mismos están dentro del ámbito de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con el isótopo más pesado  $^2\text{H}$  (deuterio) puede conducir a una mayor estabilidad metabólica, dando como resultado, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o menores necesidades de dosificación; o puede conducir a una menor inhibición de las enzimas del citocromo P450, dando como resultado, por ejemplo, un perfil de seguridad mejorado. En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) no están isotópicamente marcados o están marcados solo con uno o más átomos de deuterio. En una subrealización, los compuestos de fórmula (I) no están isotópicamente marcados en absoluto. Los compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados pueden prepararse de manera análoga a los procedimientos que se describen en el presente documento a continuación, pero usando la variación isotópica apropiada de reactivos o materiales de partida adecuados.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de ácido o base inorgánicas u orgánicas, atóxicas, véase, por ejemplo, "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217.

50 Cuando se usa la forma plural para los compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, se pretende que ésta también signifique un único compuesto, sal, composición farmacéutica, enfermedad y similares.

55 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 25), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para su uso como medicamentos. En particular, los compuestos de fórmula (I) modulan el receptor  $\text{P2X}_7$ , es decir, actúan como antagonistas del receptor  $\text{P2X}_7$  y son útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades que se asocian con la activación del receptor  $\text{P2X}_7$  tales como el dolor; enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias; enfermedades óseas y articulares, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades oculares, enfermedades cutáneas, enfermedades abdominales y del tracto gastrointestinal; enfermedades genitourinarias; cáncer; otros trastornos autoinmunes y alérgicos y otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico.

60 En particular, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 25), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento del dolor. Dolor se

refiere al dolor agudo; dolor crónico; dolor asociado a torceduras y esguinces; dolor articular crónico; dolor asociado a la fiebre reumática; dolor musculoesquelético; dolor lumbar y de cuello; dolor inflamatorio; dolor neuropático; dolor visceral; dolor asociado a la gripe o a otras infecciones virales; dolor asociado al cáncer y a la invasión tumoral; dolor articular y óseo; dolor facial atípico; dolor asociado a la migraña, el dolor de muelas y la dismenorrea; cefalea incluyendo la cefalea tensional y la cefalea en racimo; dolor asociado a la isquemia miocárdica; dolor asociado a trastornos intestinales funcionales; dolor mantenido simpáticamente; miositis; dolor asociado a la quimioterapia del cáncer y dolor postoperatorio.

El dolor neuropático incluye especialmente la neuropatía diabética, la ciática, el dolor lumbar no específico, la neuralgia del trigémino, el dolor por esclerosis múltiple, la fibromialgia, la neuropatía relacionada con el VIH, la neuralgia postherpética y el dolor resultado del traumatismo físico, la amputación, el síndrome del miembro fantasma, la cirugía medular, el cáncer, las toxinas o las afecciones inflamatorias crónicas. Además, las afecciones con dolor neuropático incluyen el dolor asociado a sensaciones normalmente no dolorosas tales como "hormigueos" (parestesias y disestesias), la sensibilidad al tacto aumentada (hiperestesia), la sensación dolorosa después de un estímulo inocuo (alodinia dinámica, estática, térmica o al frío), la sensibilidad a estímulos nocivos aumentada (hiperalgesia térmica, al frío, mecánica), la sensación dolorosa continuada después de la retirada del estímulo (hiperpatía) o una ausencia o déficit en vías sensoriales selectivas (hipoalgesia).

Las afecciones con dolor articular crónico incluyen especialmente la artritis reumatoide, la osteoartritis, la espondilitis reumatoide, la artritis gotosa y la artritis juvenil.

El dolor asociado a trastornos intestinales funcionales incluye especialmente la dispepsia no ulcerosa, el dolor torácico no cardíaco y el síndrome del intestino irritable.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 25), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias. Las enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias incluyen la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos que causan demencia incluyendo, pero no limitados a, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob de nueva variante (ECJnv), la esclerosis lateral amiotrófica, la amiloidosis, la esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes, la aterosclerosis y vasculitis cerebral; la arteritis temporal; la miastenia gravis, la enfermedad de Huntington, la demencia con cuerpos de Lewy y la enfermedad de Parkinson.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 25), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades óseas y articulares. Las enfermedades óseas y articulares incluyen las artritis tales como la artritis reumatoide, la osteoartritis, la gota o la artropatía cristalina; degeneración del disco intervertebral; degeneración de la articulación temporomandibular; enfermedad de la remodelación ósea tal como la osteoporosis, la enfermedad de Paget o la osteonecrosis; policondritis; esclerodermia; trastorno mixto del tejido conectivo; espondiloartropatías; enfermedad periodontal tal como la periodontitis; artritis asociadas a o que incluyen la osteoartritis/osteoartrosis, tanto primarias como secundarias a, por ejemplo, la displasia congénita de la cadera; espondilitis cervical y lumbar; enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas que incluyen la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica, la artritis reactiva y la espondiloartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías y trastornos óseos relacionados con la infección tales como la tuberculosis, incluyendo la enfermedad de Potts y el síndrome de Poncet; sinovitis aguda y crónica inducida por cristales, incluyendo la gota por uratos, la enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico y bursitis, sinovitis y tendinitis relacionada con la apatita de calcio; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y esclerodermia limitada; lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo y enfermedad indiferenciada del tejido conectivo; miopatías inflamatorias incluyendo la dermatomiositis y la polimiositis; polimialgia reumática; artritis juvenil incluyendo las artritis inflamatorias idiopáticas de cualquier distribución de articulaciones y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis incluyendo la arteritis de células gigantes, la arteritis de Takayasu, el síndrome de Churg-Strauss, la poliarteritis nodosa, la poliarteritis microscópica y las vasculitis asociadas a la infección viral, las reacciones de hipersensibilidad, las crioglobulinas y las paraproteínas; fiebre Mediterránea Familiar, síndrome de Muckle-Wells y fiebre Hiberniana Familiar, enfermedad de Kikuchi; y artralgiyas, tendinitis y miopatías inducidas por fármacos incluyendo las distrofia y otras miopatías inflamatorias.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 25), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias. Las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias incluyen el asma, incluyendo el asma bronquial, alérgico, intrínseco y extrínseco, el asma inducido por el ejercicio, el inducido por fármacos (incluyendo el inducido por aspirina y AINE) y el inducido por polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las gravedades y otras causas de hiperreactividad de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, incluyendo la bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluyendo la alveolitis fibrosante criptogénica, las neumonías intersticiales idiopáticas, la fibrosis que complican el tratamiento antineoplásico y la infección crónica, incluyendo la tuberculosis, la aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la

5 vasculatura pulmonar e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva incluyendo el tratamiento de la tos crónica asociada a afecciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias y de la tos yatrogénica; rinitis aguda y crónica incluyendo la rinitis medicamentosa y la rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional incluyendo la rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal e infección vírica aguda incluyendo el resfriado común, e infección debida al virus sincitial respiratorio, la gripe, el coronavirus (incluyendo el SARS) y el adenovirus.

10 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 25), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Las enfermedades cardiovasculares incluyen la aterosclerosis, que afecta a la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis; miocardiopatías inflamatorias y autoinmunes incluyendo el sarcoide miocárdico; lesiones isquémicas por reperfusión; endocarditis, valvulitis y aortitis incluyendo las infecciosas (por ejemplo la sífilítica); vasculitis y trastornos de las venas proximales y periféricas, incluyendo la flebitis y la trombosis, incluyendo la trombosis venosa profunda y las complicaciones de las venas varicosas.

15 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 25), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades oculares. Las enfermedades oculares incluyen la blefaritis; conjuntivitis, incluyendo la conjuntivitis perenne y la alérgica primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunes, degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmitis incluyendo la oftalmitis simpática; sarcoidosis e infecciones de los ojos, incluyendo las infecciones fúngicas, virales y bacterianas.

20 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 25), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades cutáneas. Las enfermedades cutáneas incluyen la psoriasis, la quemadura de la piel, la dermatitis atópica, la dermatitis por contacto u otras dermatosis eccematosas y las reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito- y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenoso, sarcoide cutáneo, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolisis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritema tóxico, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme, celulitis, tanto infeccioso como no infeccioso; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melanoma y otras lesiones displásicas y trastornos inducidos por fármacos incluyendo las erupciones fijas.

30 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 25), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades del tracto abdominal y gastrointestinal. Las enfermedades del tracto abdominal y gastrointestinal incluyen la hepatitis, incluyendo la hepatitis autoinmune, la alcohólica y la vírica; fibrosis y cirrosis hepáticas; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica; diarrea no inflamatoria; glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, incluyendo el reflujo; gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis incluyendo la colitis ulcerosa, proctitis, prurito anal; enfermedad celíaca, enfermedad/síndrome del intestino irritable y alergias relacionadas con los alimentos que pueden tener efectos lejos del intestino, por ejemplo migraña, rinitis o eccema; rechazo de aloinjerto incluyendo el rechazo de aloinjerto agudo y crónico después de, por ejemplo, un trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o después de una transfusión de sangre y enfermedad crónica de injerto contra huésped.

40 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 25), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades genitourinarias. Las enfermedades genitourinarias incluyen la nefritis incluyendo la intersticial y la glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluyendo la cistitis (intersticial) aguda y crónica y la úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, cistitis hemorrágica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis; enfermedad de Peyronie y disfunción eréctil, tanto masculina como femenina.

50 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 25), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento del cáncer. El tratamiento del cáncer incluye el tratamiento de tumores cerebrales, de próstata, pulmón, mama, ovario, intestino y colon, estómago, páncreas, piel y médula ósea (incluyendo las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como el linfoma no Hodgkin y de Hodgkin; incluyendo la prevención y el tratamiento de enfermedades metastásicas y recidivas tumorales, y de síndromes paraneoplásicos.

55 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 25), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de otros trastornos alérgicos y autoinmunes. Otros trastornos autoinmunes y alérgicos incluyen la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Graves, la enfermedad de Addison, la diabetes mellitus, la púrpura idiopática trombocitopénica, la fascitis eosinofílica, el síndrome de hiper-IgE y el síndrome antifosfolípídico.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 25), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico. Otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico



incluyen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la lepra, el síndrome de Sezary y los síndromes paraneoplásicos.

5 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 25), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de trastornos del estado de ánimo, depresivos, del sueño y de ansiedad.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 25), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento del traumatismo inducido por lesiones y de lesiones de la médula espinal.

10 Especialmente, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 25), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas entre uno, varios o todos los siguientes grupos de enfermedades y trastornos:

1) Dolor, en el que el dolor se refiere al dolor agudo; dolor crónico; dolor asociado a torceduras y esguinces; dolor articular crónico; dolor asociado a la fiebre reumática; dolor musculoesquelético; dolor lumbar y de cuello; dolor inflamatorio; dolor neuropático; dolor visceral; dolor asociado a la gripe o a otras infecciones virales; dolor asociado al cáncer y a la invasión tumoral; dolor articular y óseo; dolor facial atípico; dolor asociado a la migraña, el dolor de muelas y la dismenorrea; cefalea incluyendo la cefalea tensional y la cefalea en racimo; dolor asociado a la isquemia miocárdica; dolor asociado a trastornos intestinales funcionales; dolor mantenido simpáticamente; miositis; dolor asociado a la quimioterapia del cáncer y dolor postoperatorio;

20 El dolor neuropático incluye especialmente la neuropatía diabética, la ciática, el dolor lumbar no específico, la neuralgia del trigémino, el dolor por esclerosis múltiple, la fibromialgia, la neuropatía relacionada con el VIH, la neuralgia postherpética y el dolor resultado del traumatismo físico, la amputación, el síndrome del miembro fantasma, la cirugía medular, el cáncer, las toxinas o las afecciones inflamatorias crónicas. Además, las afecciones con dolor neuropático incluyen el dolor asociado a sensaciones normalmente no dolorosas tales como "hormigueos" (parestias y disestesias), la sensibilidad al tacto aumentada (hiperestesia), la sensación dolorosa después de un estímulo inocuo (alodinia dinámica, estática, térmica o al frío), la sensibilidad a estímulos nocivos aumentada (hiperalgesia térmica, al frío, mecánica), la sensación dolorosa continuada después de la retirada del estímulo (hiperpatía) o una ausencia o déficit en vías sensoriales selectivas (hipoalgesia);

25 Las afecciones con dolor articular crónico incluyen especialmente la artritis reumatoide, la osteoartritis, la espondilitis reumatoide, la artritis gotosa y la artritis juvenil;

30 El dolor asociado a trastornos intestinales funcionales incluye especialmente la dispepsia no ulcerosa, el dolor torácico no cardíaco y el síndrome del intestino irritable;

2) Enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias tales como la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos que causan demencia incluyendo, pero no limitados a, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob de nueva variante (ECJnv), la esclerosis lateral amiotrófica, la amiloidosis, la esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes, la aterosclerosis y vasculitis cerebral; la arteritis temporal; la miastenia gravis, la enfermedad de Huntington, la demencia con cuerpos de Lewy y la enfermedad de Parkinson;

3) Enfermedades óseas y articulares tales como las artritis tal como la artritis reumatoide, la osteoartritis, la gota o la artropatía cristalina; degeneración del disco intervertebral; degeneración de la articulación temporomandibular; enfermedad de la remodelación ósea tal como la osteoporosis, la enfermedad de Paget o la osteonecrosis; policondritis; esclerodermia; trastorno mixto del tejido conjuntivo; espondiloartropatías; enfermedad periodontal tal como la periodontitis; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y esclerodermia limitada; lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conjuntivo y enfermedad indiferenciada del tejido conectivo; miopatías inflamatorias incluyendo la dermatomiositis y la polimiositis; polimialgia reumática; artritis juvenil incluyendo las artritis inflamatorias idiopáticas de cualquier distribución de articulaciones y síndromes asociados, y la fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis incluyendo la arteritis de células gigantes, la arteritis de Takayasu, el síndrome de Churg-Strauss, la poliarteritis nodosa, la poliarteritis microscópica y las vasculitis asociadas a la infección viral, las reacciones de hipersensibilidad, las crioglobulinas y las paraproteínas; síndrome de Muckle-Wells y fiebre Hiberniana Familiar, enfermedad de Kikuchi; y artralgiyas, tendinitis y miopatías inducidas por fármacos;

4) Enfermedades obstructivas de las vías respiratorias tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); fibrosis quística; enfisema pulmonar; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; fibrosis pulmonar, incluyendo la fibrosis que complica la tuberculosis; y tos crónica asociada a afecciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias;

5) Enfermedades cardiovasculares tales como las miocardiopatías inflamatorias y autoinmunes;

6) Enfermedades oculares tales como los trastornos degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina;

7) Enfermedades cutáneas tales como la psoriasis, la quemadura de la piel, la dermatitis atópica, la dermatitis por contacto u otras dermatosis eccematosas; y el lupus eritematoso discoide;

5 8) Enfermedades abdominales y del tracto gastrointestinal tales como la fibrosis y la cirrosis hepáticas; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica; enfermedad de Crohn; colitis incluyendo la colitis ulcerosa; y enfermedad/síndrome de intestino irritable;

9) Enfermedades genitourinarias tales como la nefritis, incluyendo la intersticial y la glomerulonefritis; síndrome nefrótico; y cistitis incluyendo la cistitis aguda y crónica (intersticial); y

10 10) Otros trastornos autoinmunes y alérgicos tales como la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Graves, la enfermedad de Addison, la diabetes mellitus, la púrpura trombocitopénica idiopática, la fascitis eosinofílica, el síndrome de hiper-IgE y el síndrome antifosfolípido.

Mucho más preferentemente, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 25), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas entre uno, varios o todos los siguientes grupos de enfermedades y trastornos:

15 1) Dolor, en el que el dolor se refiere al dolor agudo; dolor crónico; dolor asociado a torceduras y esguinces; dolor articular crónico; dolor asociado a la fiebre reumática; dolor musculoesquelético (preferido); dolor lumbar y de cuello; dolor inflamatorio; dolor neuropático (preferido); dolor visceral; dolor asociado a la gripe o a otras infecciones virales; dolor asociado al cáncer y a la invasión tumoral; dolor articular y óseo; dolor facial atípico; dolor asociado a la migraña, el dolor de muelas y la dismenorrea; cefalea incluyendo la cefalea tensional y la cefalea en racimo; dolor asociado a la isquemia miocárdica; dolor asociado a trastornos intestinales funcionales;

20 2) Dolor mantenido simpáticamente; miositis; dolor asociado a la quimioterapia del cáncer y dolor postoperatorio; El dolor neuropático incluye especialmente la neuropatía diabética, la ciática, el dolor lumbar no específico, la neuralgia del trigémino, el dolor por esclerosis múltiple, la fibromialgia, la neuropatía relacionada con el VIH, la neuralgia postherpética y el dolor resultado del traumatismo físico, la amputación, el síndrome del miembro fantasma, la cirugía medular, el cáncer, las toxinas o las afecciones inflamatorias crónicas. Además, las afecciones con dolor neuropático incluyen el dolor asociado a sensaciones normalmente no dolorosas tales como "hormigueos" (parestias y disestesias), la sensibilidad al tacto aumentada (hiperestesia), la sensación dolorosa después de un estímulo inocuo (alodinia dinámica, estática, térmica o al frío), la sensibilidad a estímulos nocivos aumentada (hiperalgesia térmica, al frío, mecánica), la sensación dolorosa continuada después de la retirada del estímulo (hiperpatía) o una ausencia o déficit en vías sensoriales selectivas (hipoalgesia);

25 3) Las afecciones con dolor articular crónico incluyen especialmente la artritis reumatoide, la osteoartritis, la espondilitis reumatoide, la artritis gotosa y la artritis juvenil; El dolor asociado a trastornos intestinales funcionales incluye especialmente la dispepsia no ulcerosa, el dolor torácico no cardíaco y el síndrome del intestino irritable;

2) Artritis reumatoide y osteoartritis;

35 3) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); y

4) Enfermedad de Crohn.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 25) para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente.

40 La presente invención también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables y a composiciones y formulaciones farmacéuticas de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 25).

Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 25) (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como el agente activo y opcionalmente vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes.

45 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 25) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para la administración enteral (tal como especialmente por vía oral) o parenteral (incluyendo la aplicación tópica o la inhalación).

50 La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que será familiar para cualquier experto en la materia (véase, por ejemplo, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]), combinando los compuestos de fórmula (I) descritos o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente con otras sustancias de valor terapéutico, en una forma de administración galénica junto con vehículos sólidos o líquidos adecuados, atóxicos, inertes y terapéuticamente compatibles y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno mencionados en el presente documento, que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 25) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Cualquier referencia a un compuesto de fórmula (I), (I<sub>ST1</sub>) o (I<sub>ST2</sub>) en el presente texto, debe entenderse que se refiere también a las sales (y especialmente a las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos, según sea apropiado y conveniente. Las preferencias indicadas por los compuestos de fórmula (I) por supuesto se aplican, cambiando lo que se deba cambiar, a los compuestos de fórmula (I<sub>ST1</sub>) y a los compuestos de fórmula (I<sub>ST2</sub>) así como a las sales y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), de fórmula (I<sub>ST1</sub>) y de fórmula (I<sub>ST2</sub>). Lo mismo se aplica a estos compuestos como medicamentos, a las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos como principios activos o a los usos de estos compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades de acuerdo con la presente invención.

15 A menos que se use en relación a temperaturas, el término "aproximadamente" (o, como alternativa, "aproximadamente") situado antes de un valor numérico "X" se refiere, en la presente solicitud, a un intervalo que se extiende desde X menos el 10 % de X hasta X más el 10 % de X y, preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos el 5 % de X hasta X más el 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" (o, como alternativa, "aproximadamente") situado antes de una temperatura "Y" se refiere, en la presente solicitud, a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C hasta Y más 10 °C y, preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C. Además, la expresión "temperatura ambiente" (TA) como se usa en el presente documento se refiere a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

20 Siempre que se use la palabra "entre" para describir un intervalo numérico, debe entenderse que los puntos extremos del intervalo indicado están explícitamente incluidos en el intervalo. Por ejemplo: si se describe que un intervalo de temperaturas está entre los 40 °C y los 80 °C, esto significa que los puntos extremos 40 °C y 80 °C están incluidos en el intervalo; o si se define una variable como que es un entero entre 1 y 4, esto significa que la variable es el entero 1, 2, 3 o 4.

25 Los compuestos de fórmula (I) pueden fabricarse mediante los procedimientos que se proporcionan a continuación, mediante los procedimientos que se proporcionan en los Ejemplos o mediante procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar según los reactivos o disolventes particulares que se utilicen, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante los procedimientos de optimización habituales.

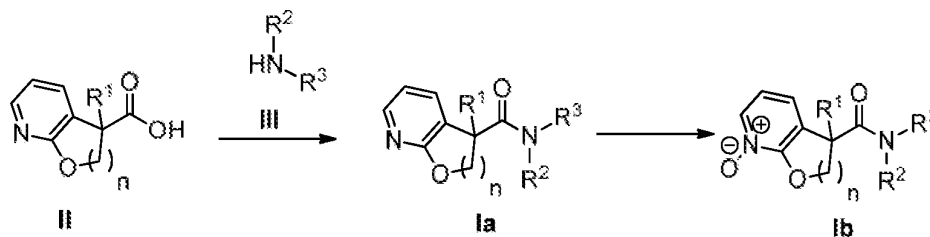
Si no se indica lo contrario, los grupos genéricos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X$  y  $n$  son como se definen para la fórmula (I). Otras abreviaturas que se usan se definen en la sección experimental.

35 En algunos casos, los grupos genéricos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X$  y  $n$  podrían ser incompatibles con el montaje que se ilustra en los esquemas a continuación y, por tanto, requerirán el uso de grupos protectores (GP). El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Para los fines de la presente explicación, se asumirá que dichos grupos protectores son como sean necesarios en el lugar.

#### Preparación de los compuestos de fórmula (I):

40 Los compuestos de fórmula (Ia) pueden prepararse mediante la reacción de un ácido (II) con una amina (III) usando reactivos de acoplamiento de amidas convencionales tales como HOBt/EDC.HCl, TBTU, T<sub>3</sub>P o HATU y una base como DIPEA en un disolvente como DCM, THF o DMF preferentemente a temperaturas de entre la TA y los 45 °C (esquema 1).

45 Los compuestos de fórmula (Ib) pueden prepararse mediante la oxidación de compuestos de fórmula (Ia) con un reactivo oxidante adecuado tal como el ácido 3-cloroperbenzoico en un disolvente tal como DCM o THF a temperaturas de entre 0 °C y 45 °C.



**Esquema 1: Síntesis de compuestos de fórmula (I)**

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse como se describe en la parte experimental a continuación.

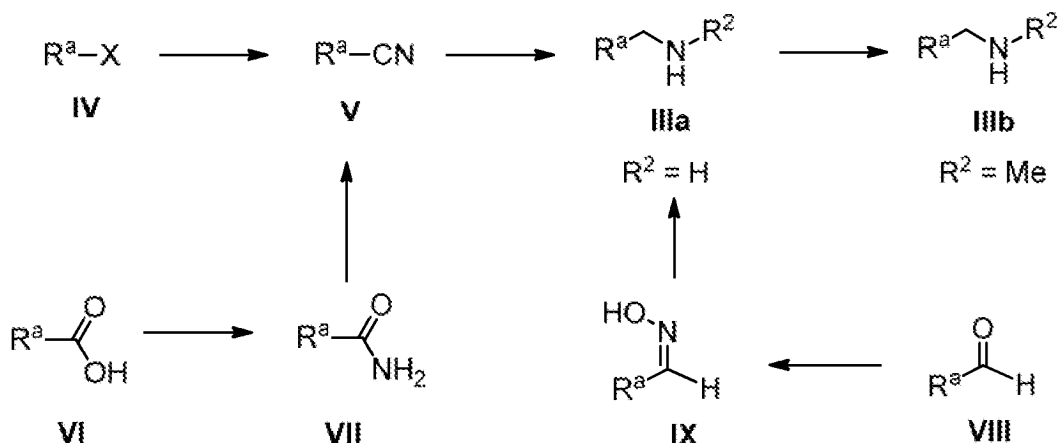
Los compuestos de fórmula (III), si no están disponibles en el mercado, pueden prepararse siguiendo los procedimientos que se esbozan en los Esquemas a continuación.

Los compuestos de fórmula (III), en los que  $R^2$  representa hidrógeno y  $R^3$  representa aril-alquilo ( $C_2-C_3$ ) pueden prepararse a partir de haluros (IV), en los que X es, preferentemente, bromo o yodo y  $R^a$  representa aril-alquilo ( $C_1-C_2$ ), a través de la cianuración con NaCN o KCN en un disolvente como  $CH_3CN$ , EtOH o DMF preferentemente a temperaturas de entre la TA y los 65 °C. Los nitrilos formados (V) pueden reducirse mediante la hidrogenación con níquel Raney como catalizador en un disolvente tal como  $NH_3$  en MeOH. Como alternativa, puede usarse un agente reductor tal como  $BH_3$  en THF preferentemente a temperaturas de entre 0 °C y 65 °C o tal como  $LiAlH_4$  o  $Zn(BH_4)_2$  en un disolvente tal como THF o  $Et_2O$  preferentemente a temperaturas de entre 0 °C y 50 °C, para formar aminas (IIIa) (esquema 2). De la misma manera, los compuestos de fórmula (IIIa), en los que  $R^a$  representa arilo, que contiene en la parte arilo un sustituyente hidroxil-alquilo ( $C_1-C_3$ ) pueden prepararse a partir de nitrilos (V) en los que la parte arilo en  $R^a$  está sustituida con un alcoxi-carbonilo o un resto alcoxi-carbonil-alquilo ( $C_1-C_2$ ). Análogamente, los compuestos de fórmula (III), en los que  $R^2$  representa hidrógeno y  $R^3$  representa aril-metilo (tal como bencilo) pueden prepararse mediante la reducción de nitrilos (V) en los que  $R^a$  representa arilo (y en particular mediante la reducción con  $BH_3$  en THF).

Como alternativa, los nitrilos de fórmula (V) pueden sintetizarse partiendo de ácidos carboxílicos de fórmula (VI), en los que  $R^a$  representa aril-alquilo ( $C_1-C_2$ ) o arilo, mediante la preparación de las correspondientes carboxamidas (VII) en condiciones convencionales de acoplamiento de amidas que pueden deshidratarse usando TFAA como agente deshidratante en presencia de  $Et_3N$  en un disolvente tal como DCM, preferentemente a temperaturas de entre 0 °C y la TA.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (III) en los que  $R^2$  representa hidrógeno y  $R^3$  representa aril-alquilo ( $C_1-C_3$ ) pueden prepararse en dos etapas a partir de aldehídos de fórmula (VIII) en los que  $R^a$  representa aril-alquilo ( $C_1-C_2$ ) o arilo, a través de la formación de las correspondientes oximas (IX) usando clorhidrato de hidroxilamina en condiciones convencionales tales como en un disolvente que puede ser EtOH, a temperaturas de entre la TA y los 60 °C, seguido de una reducción de las respectivas oximas usando polvo de zinc en un disolvente como el ácido acético y preferentemente a temperaturas de entre 0 °C y la TA o mediante el uso de  $BH_3$  en un disolvente como THF preferentemente a temperaturas de entre la TA y los 60 °C.

Los compuestos de fórmula (IIIb), en los que  $R^2$  representa metilo, pueden sintetizarse mediante una reacción de aminación reductora de una amina primaria de fórmula (IIIa) usando formaldehído a través de hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador adecuado tal como  $PtO_2$  o níquel Raney en disolvente como EtOH preferentemente a temperaturas de entre la TA y los 45 °C, o en presencia de un agente reductor tal como  $NaBH_4$  o  $NaBH(OAc)_3$  en un disolvente como MeOH o  $ClCH_2CH_2Cl$  a temperaturas de entre la TA y los 65 °C. Como alternativa, puede hacerse la metilación con MeI en presencia de una base tal como NaH en un disolvente adecuado como THF o DMF a temperaturas de entre los 0 °C y la TA (esquema 2).

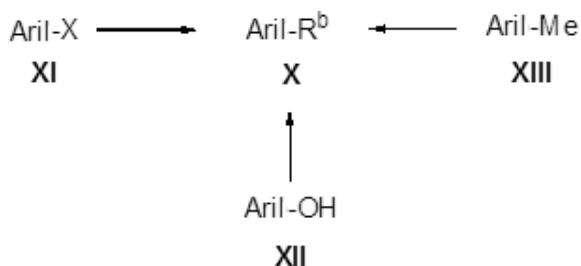


**Esquema 2: Síntesis de compuestos de fórmula (III)**

**en los que  $R^3$  representa aril-alquilo ( $C_1-C_3$ )**

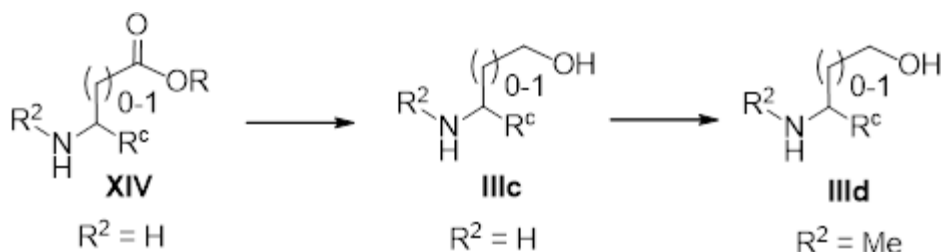
Los compuestos de fórmula (X), en los que "arilo" representa un grupo arilo que es parte de  $R^3$  que representa aril-alquilo ( $C_1-C_3$ ) y en los que  $R^b$  es un sustituyente alquilo ( $C_1-C_4$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_4$ ), hidroxil-alcoxi ( $C_2-C_3$ ), hidroximetilo, alcoxi ( $C_1-C_2$ )-metilo o hidroxil-alcoxi ( $C_2-C_3$ )-metilo, pueden prepararse siguiendo los procedimientos que se esbozan en el esquema 3.

- 5 Los compuestos de fórmula (X), en los que "arilo" representa un grupo arilo que es parte de R<sup>3</sup> que representa aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y en los que R<sup>b</sup> es un sustituyente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XI) en los que X es un átomo de halógeno (preferentemente bromo) mediante una reacción de acoplamiento de tipo Suzuki. La reacción de Suzuki puede realizarse, por ejemplo, con derivados del ácido alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-bórico o derivados del ácido cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-bórico (por ejemplo, ácido etilbórico) en presencia de una base adecuada tal como K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y un catalizador de paladio como acetato de paladio, con trifenilfosfina en un disolvente tal como tolueno o dioxano, preferentemente a temperaturas de entre la TA y los 100 °C.
- 10 Los compuestos de fórmula (X), en los que "arilo" representa un grupo arilo que es parte de R<sup>3</sup> que representa aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y en los que R<sup>b</sup> es un sustituyente alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o un hidroxialcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>), pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XII) mediante una reacción de alquilación usando una base como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente tal como DMF en presencia del agente alquilante apropiado tal como alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S o hidroxialquil (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-S, en los que S representa un grupo saliente tal como bromo o yodo (por ejemplo, yodometano).
- 15 Los compuestos de fórmula (X), en los que "arilo" representa un grupo arilo que es parte de R<sup>3</sup> que representa aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y en los que R<sup>b</sup> es un sustituyente hidroximetilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-metilo o hidroxialcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-metilo, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XIII) mediante (1) una reacción de bromación de tipo Wohl-Ziegler usando condiciones convencionales como NBS en presencia de cantidades catalíticas de AIBN en un disolvente tal como clorobenceno preferentemente a temperaturas de entre 40 °C y 80 °C y (2) seguido de una reacción de sustitución del respectivo bromuro de bencilo con, por ejemplo, NaOH, NaOMe, NaOEt o AcO-alquil (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-ONa.
- 20 Los compuestos de fórmula (X), en los que "arilo" representa un grupo arilo que es parte de R<sup>3</sup> que representa aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y en los que R<sup>b</sup> es un sustituyente hidroxietilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o hidroxialcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>), pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XI) mediante (1) una reacción de acoplamiento de tipo Stille usando, por ejemplo, tributilestanilacetato de etilo en presencia de un catalizador adecuado tal como diclorobis(tri-  
25 toliilfosfina)paladio opcionalmente en combinación con bromuro de zinc en un disolvente tal como DMF, preferentemente a temperaturas de entre la TA y los 80 °C; y (2) seguida de una reducción del correspondiente éster con LiAlH<sub>4</sub> en un disolvente tal como THF preferentemente a temperaturas de entre los 0 °C y la TA; y opcionalmente (3) seguida de una reacción de alquilación usando una base como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente tal como DMF en presencia del agente alquilante apropiado tal como alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S o hidroxialquil (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-S, en los que S representa un grupo saliente tal como bromo o yodo (por ejemplo, yodometano).
- 30 Los compuestos de fórmula (X), en los que "arilo" representa un grupo arilo que es parte de R<sup>3</sup> que representa aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y en los que R<sup>b</sup> es un sustituyente hidroxipropilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-propilo o hidroxialcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-propilo, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XI) mediante (1) un acoplamiento de tipo Heck usando, por ejemplo, metacrilato en presencia de una base tal como Et<sub>3</sub>N y un catalizador adecuado como tetraquis(trifenilfosfina)paladio en un disolvente tal como DMF, preferentemente a temperaturas de entre la TA y los  
35 100 °C y (2) seguida de una reducción del correspondiente éster insaturado con LiAlH<sub>4</sub> en un disolvente tal como THF, preferentemente a temperaturas de entre los 0 °C y la TA y opcionalmente (3) seguida de una reacción de alquilación usando una base como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente tal como DMF en presencia del agente alquilante apropiado tal como alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S o hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-S, en los que S representa un grupo saliente tal como bromo o yodo (por ejemplo, yodometano).
- 40 Los materiales de partida (XI), (XII) o (XIII) para las transformaciones que se describen en el esquema 3 pueden ser nitrilos de fórmula (V), aldehídos de fórmula (VIII) o aminas de fórmula (IIIa), en los que la función amino está protegida por un grupo protector tal como un grupo ftalimida; grupo que puede escindirse después de la respectiva transformación como se describe en el esquema 3 con, por ejemplo, hidracina en un disolvente como EtOH a una temperatura de aproximadamente la TA. Son materiales de partida preferidos para la transformación de compuestos  
45 de fórmula (XI) en compuestos de fórmula (X) las aminas de fórmula (IIIa), en las que la función amino está protegida por un grupo protector tal como un grupo ftalimida y en las que R<sup>a</sup> representa arilo o aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>). Son materiales de partida preferidos para la transformación de compuestos de fórmula (XII) en compuestos de fórmula (X) los aldehídos de fórmula (VIII) en los que R<sup>a</sup> representa arilo. Son materiales de partida preferidos para la transformación de compuestos de fórmula (XIII) en compuestos de fórmula (X) los nitrilos de fórmula (V) en los  
50 que R<sup>a</sup> representa arilo.



**Esquema 3: Síntesis de compuestos de fórmula (X)**

5 Los compuestos de fórmula (III) en los que  $R^2$  representa hidrógeno y  $R^3$  representa un grupo aril-alquilo ( $C_1-C_3$ ) o un grupo cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-alquilo ( $C_1-C_3$ ), grupos que en la parte alquilo están monosustituidos con hidroxilo, pueden prepararse a partir de derivados de aminoácidos (XIV), en los que  $R^c$  es arilo, aril-metilo o cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ) y R representa alquilo ( $C_1-C_4$ ) (preferentemente metilo o etilo), a través de la reducción con  $LiAlH_4$  o  $BH_3$  en un disolvente tal como THF o mediante el uso de  $NaBH_4$  en MeOH, preferentemente a temperaturas de entre 0 °C y la TA para formar los respectivos aminoalcoholes (esquema 4). Los compuestos de fórmula (IIIId), en los que  $R^2$  representa metilo, pueden sintetizarse en las condiciones mencionadas anteriormente.

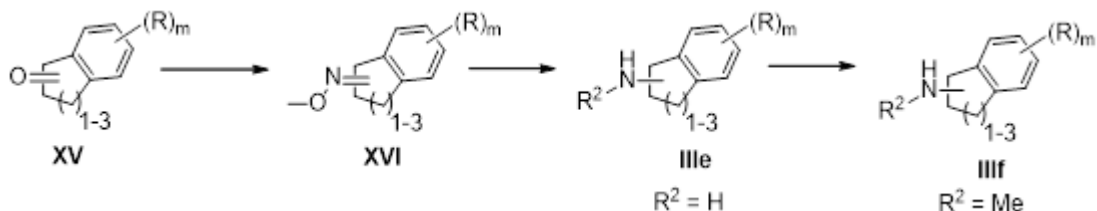


10

**Esquema 4: Síntesis de compuestos de fórmula (III) en los que  $R^3$  representa un grupo aril-alquilo ( $C_1-C_3$ ) o un grupo cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-alquilo ( $C_1-C_3$ ), grupos que en la parte alquilo están monosustituidos con hidroxilo**

15 Los compuestos de fórmula (III) en los que  $R^2$  representa hidrógeno y  $R^3$  representa cicloalquilo ( $C_5-C_7$ ), que está anelado con un fenilo opcionalmente sustituido pueden prepararse en dos etapas a partir de cetonas (XV), en las que R representa halógeno y m representa 0, 1, 2 o 3 a través de (1) la formación de oximas usando condiciones convencionales tales como O-metilhidroxilamina en un disolvente como MeOH opcionalmente en presencia de NaOAc para formar compuestos de fórmula (XVI) y (2) una reacción de hidrogenación en presencia de un agente reductor tal como  $BH_3$  en un disolvente tal como THF, preferentemente a temperaturas de entre la TA y los 60 °C (esquema 5). Los compuestos de fórmula (IIIIf), en los que  $R^2$  representa metilo, pueden prepararse en las condiciones mencionadas anteriormente.

20

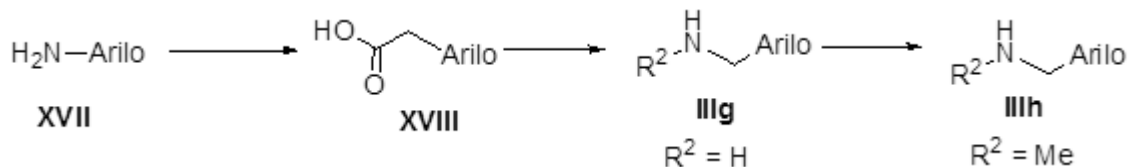


**Esquema 5: Síntesis de compuestos de fórmula (III) en los que  $R^3$  representa cicloalquilo ( $C_5-C_7$ ), que está anelado con un fenilo opcionalmente sustituido**

25 Como alternativa, los compuestos de fórmula (III), en los que  $R^2$  representa hidrógeno y  $R^3$  representa aril-metilo, pueden prepararse a partir de derivados de anilina (XVII) mediante una reacción de tipo arilación de Meerweing usando una sal de Cu(II) como  $CuCl_2$ , tBu-nitrito y 1,1-dicloroetileno en un disolvente como  $CH_3CN$  seguido de calentamiento a reflujo en MeOH en presencia de metóxido de sodio y el posterior tratamiento con  $H_2SO_4$  concentrado, preferentemente a una temperatura de entre la TA y los 90 °C. La hidrólisis de los derivados de éster que se obtienen usando condiciones convencionales tales como NaOH o LiOH en una mezcla de agua y un disolvente orgánico adecuado tal como MeOH, EtOH o THF, proporciona los correspondientes compuestos de

30

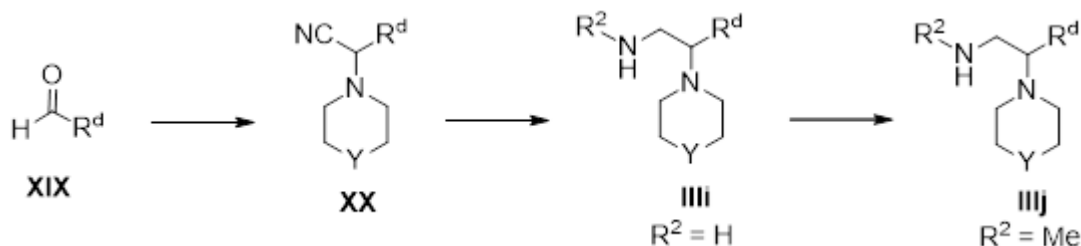
fórmula (XVIII). Un reordenamiento de Curtius usando DPPA en un disolvente adecuado como tolueno, preferentemente a temperaturas de aproximadamente 100 °C, seguido del tratamiento con agua o trimetilsilanolato de potasio a temperaturas de aproximadamente 0 °C conduce a los compuestos de fórmula (IIIg), en los que R<sup>2</sup> es hidrógeno (esquema 6). Los compuestos de fórmula (IIIh), en los que R<sup>2</sup> representa metilo y R<sup>3</sup> representa aril-metilo, pueden prepararse en las condiciones de metilación mencionadas anteriormente.



**Esquema 6: Síntesis de compuestos de fórmula (III) en los que R<sup>3</sup> representa aril-metilo**

Los compuestos de fórmula (III), en los que R<sup>2</sup> representa hidrógeno y R<sup>3</sup> representa un grupo aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o un grupo heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), grupos que en la parte alquilo están monosustituídos con heterociclilo, pueden prepararse de manera análoga a los procedimientos descritos en el documento WO2009/132000 o siguiendo los procedimientos que se esbozan en el esquema 7 a continuación.

Los compuestos de fórmula (XX), en los que Y representa O o CF<sub>2</sub>, pueden prepararse a partir de aldehídos (XIX), en los que R<sup>d</sup> representa arilo o heteroarilo, mediante una condensación de Strecker con el respectivo grupo heterociclilo en presencia de TMSCN en un disolvente tal como DCM o CH<sub>3</sub>CN, preferentemente a temperaturas de entre 0 °C y la TA. La hidrogenación de amino nitrilos (XX) en presencia de un catalizador como níquel Raney en un disolvente tal como NH<sub>3</sub> en MeOH proporciona las respectivas aminas (IIIi), en las que Y representa O o CF<sub>2</sub>. Los compuestos de fórmula (IIIj), en los que R<sup>2</sup> representa metilo, pueden prepararse en las condiciones mencionadas anteriormente.

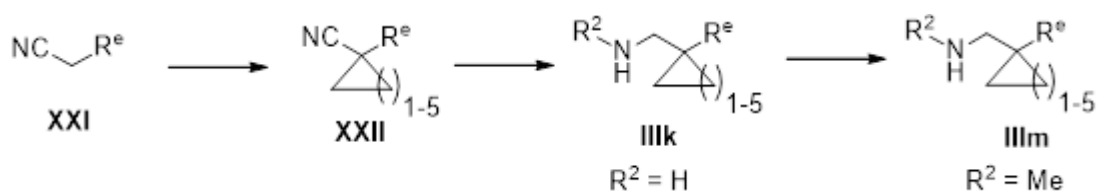


**Esquema 7: Síntesis de compuestos de fórmula (III) en los que R<sup>3</sup> representa un grupo aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)**

**o un grupo heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), grupos que en la parte alquilo están monosustituídos con heterociclilo**

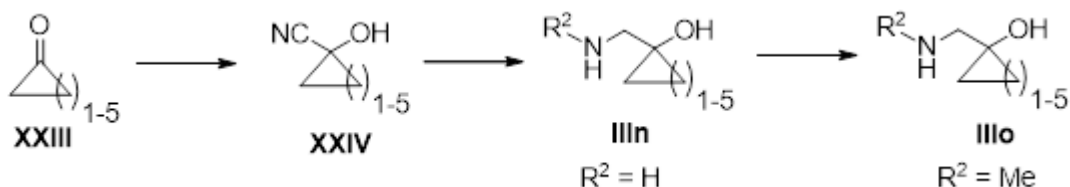
Los compuestos de fórmula (III), en los que R<sup>2</sup> representa hidrógeno y R<sup>3</sup> representa un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) que en la parte cicloalquilo está monosustituído con arilo o heteroarilo, pueden prepararse de manera análoga a los procedimientos descritos en el documento WO2009/012482 o siguiendo los procedimientos que se esbozan en el Esquema 8 a continuación.

Los derivados de acetonitrilo de partida (XXI), en los que R<sup>e</sup> representa arilo o heteroarilo, pueden alquilarse con dihaloalcanos tales como 1-bromo-2-cloroetano, 1,3-dibromopropano, 1,4-dibromobutano o 1,5-dibromopentano en presencia de una base como THF o DMSO, preferentemente a temperaturas de entre 0 °C y la TA para formar los respectivos compuestos de fórmula (XXII). La reducción de nitrilos (XXII) puede realizarse mediante la hidrogenación con níquel Raney como catalizador en un disolvente tal como NH<sub>3</sub> en MeOH. Como alternativa, puede usarse un agente reductor tal como BH<sub>3</sub> en THF, preferentemente a temperaturas de entre la TA y los 65 °C (esquema 8). Los compuestos de fórmula (IIIm) en los que R<sup>2</sup> representa metilo, pueden prepararse en las condiciones mencionadas anteriormente.



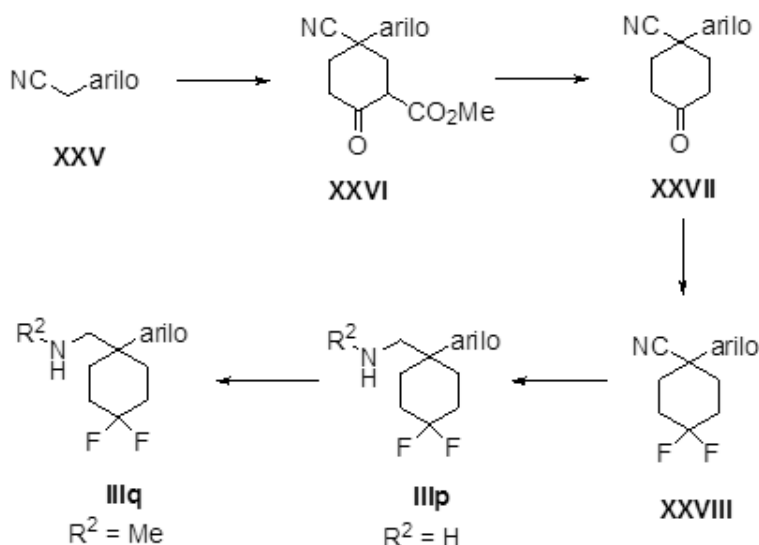
**Esquema 8: Síntesis de compuestos de fórmula (III) en los que  $R^3$  representa un grupo cicloalquil ( $C_3$ - $C_7$ )-metilo que en la parte cicloalquilo está monosustituido con arilo o heteroarilo**

- 5 Los compuestos de fórmula (III), en los que  $R^2$  representa hidrógeno y  $R^3$  representa un grupo cicloalquil ( $C_3$ - $C_7$ )-metilo que en la parte cicloalquilo está monosustituido con hidroxilo, pueden prepararse a través de la cianuración de cetonas (XXIII) usando NaCN o TMSCN en un disolvente adecuado como el ácido acético, preferentemente a temperaturas de entre 0 °C y la TA (esquema 9). La reducción de cianohidrin (XXIV) puede realizarse como se ha descrito anteriormente para los compuestos de fórmula (XXII). Los compuestos de fórmula (IIIo), en los que  $R^2$
- 10 representa metilo, pueden prepararse en las condiciones mencionadas anteriormente.



**Esquema 9: Síntesis de compuestos de fórmula (III) en los que  $R^3$  representa un grupo cicloalquil ( $C_3$ - $C_7$ )-metilo que en la parte cicloalquilo está monosustituido con hidroxilo**

- 15 Los compuestos de fórmula (III), en los que  $R^2$  representa hidrógeno y  $R^3$  representa un grupo ciclohexil-alquilo que en la parte ciclohexilo está disustituido con flúor, pueden prepararse como se describe en el esquema 10. Por ejemplo, una reacción doble en tándem de adición de Michael-condensación de Dieckmann con metilacrilato [*J. Org. Chem.*, 72, 7455-7458 (2007)] del respectivo derivado de acetonitrilo (XXV) seguida de una descarboxilación de Krapcho en condiciones convencionales usando DMSO húmedo como disolvente en presencia de un anión de haluro (por ejemplo, LiCl), preferentemente a temperaturas de entre 100 °C y 150 °C y difluorinación usando DAST en un disolvente tal como DCM, preferentemente a temperaturas de entre -78 °C y la TA, proporciona los respectivos
- 20 compuestos de difluoro de fórmula (XXVIII) (esquema 10). La reducción de nitrilo (XXVIII) puede realizarse como se ha descrito anteriormente para los compuestos de fórmula (XXII). Los compuestos de fórmula (IIIq), en los que  $R^2$  representa metilo, pueden prepararse en las condiciones mencionadas anteriormente.



- 25 **Esquema 10: Síntesis de compuestos de fórmula (III) en los que  $R^3$  representa un grupo ciclohexil-alquilo que en la parte ciclohexilo está disustituido con flúor**



**Parte Experimental****Abreviaturas** (como se usan en el presente documento y en la descripción anterior)

|    |                  |   |
|----|------------------|---|
|    | Ac               | acetilo   |
|    | AIBN             | azobisisobutironitrilo  |
| 5  | anh.             | anhidro   |
|    | ac.              | acuoso  |
|    | ATP              | adenosina-5'-trifosfato   |
|    | CC               | cromatografía en columna  |
|    | ADNc             | ácido desoxirribonucleico complementario                                |
| 10 | SNC              | sistema nervioso central  |
|    | DAST             | trifluoruro de dietilaminoazufre  |
|    | DCM              | diclorometano   |
|    | DEA              | dietilamina   |
|    | DIPEA            | diisopropiletilamina  |
| 15 | DMAP             | dimetilaminopiridina  |
|    | DMEM             | medio de Eagle modificado de Dulbecco                                   |
|    | DMF              | dimetilformamida  |
|    | DMSO             | dimetilsulfóxido  |
|    | ADN              | ácido desoxirribonucleico   |
| 20 | DPPA             | difenilfosforil azida   |
|    | Et               | etilo   |
|    | EDC.HCl          | clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida             |
|    | SFB              | suero fetal bovino  |
|    | FLIPR            | lector de placas de formación de imágenes fluorescentes                 |
| 25 | h                | hora  |
|    | HATU             | hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurano |
|    | Hept             | heptanos  |
|    | HMDA             | hexametildisilazida   |
|    | HOAT             | 1-hidroxi-7-azabenzotriazol   |
| 30 | HOBT             | hidrato de 1-hidroxibenzotriazol  |
|    | AV               | alto vacío  |
|    | DI               | diámetro interno  |
|    | CL-EM            | cromatografía líquida - espectrometría de masas                         |
|    | LDA              | diisopropilamida de litio   |
| 35 | M                | molar   |
|    | Me               | metilo  |
|    | min              | minuto  |
|    | MTBE             | éter <i>terc</i> -butil metílico  |
|    | N                | normal  |
| 40 | NBS              | N-bromosuccinimida  |
|    | NFSI             | N-fluorobencenosulfonimida  |
|    | RMN              | resonancia magnética nuclear  |
|    | PBS              | solución salina amortiguada con fosfato                                 |
|    | GP               | grupo protector   |
| 45 | Rf               | factor de retención   |
|    | ARN              | ácido ribonucleico  |
|    | TA               | temperatura ambiente  |
|    | sat.             | saturado o saturada   |
|    | TBTU             | tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurano    |
| 50 | tBu              | <i>terc</i> -butilo   |
|    | TFA              | ácido trifluoroacético  |
|    | TFFA             | anhídrido trifluoroacético  |
|    | THF              | tetrahidrofurano  |
|    | CCF              | cromatografía en capa fina  |
| 55 | TMS              | trimetilsililo  |
|    | T <sub>3</sub> P | anhídrido propilfosfónico   |
|    | t <sub>R</sub>   | tiempo de retención   |
|    | UV               | ultravioleta  |
|    | Vis              | visible   |

60 *Procedimientos de caracterización usados*

RMN: Bruker Avance 400, 400 MHz: los desplazamientos químicos se proporcionan en ppm relativos al disolvente usado; multiplicidades: s = singulete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, m = multiplete; a = ancho; las constantes de acoplamiento se proporcionan en Hz.

CL-EM: Thermo Finnigan MSQ Surveyor con bomba binaria Agilent 1100 y DAD. Condiciones: eluyentes: A: H<sub>2</sub>O + TFA al 0,04 %; B: CH<sub>3</sub>CN; gradiente: B al 5 % → B al 95 %; tiempo de ejecución: 1,5 min; caudal: 4,5 ml/min; detección: UV/Vis + EM; el t<sub>R</sub> se proporciona en minutos.

CL-EM (A): columna Waters Xbridge C18; 2,5 μm, 4,6 × 30°mm

5 CL-EM (B): columna Waters Atlantis T3; 5 μm, 4,6 × 30°mm

CL-EM (C): columna Zorbax SB-aq; 3,5 μm; 4,6 × 50°mm Condiciones: CL-EM (D): eluyentes: A: H<sub>2</sub>O + NH<sub>4</sub>OH 13°mmol/l; B: CH<sub>3</sub>CN; gradiente: B al 5 % → B al 95 %; tiempo de ejecución: 1,5 min; caudal: 4,5 ml/min; detección: UV/Vis + EM; el t<sub>R</sub> se proporciona en minutos; columna Waters Xbridge C18; 2,5 μm, 4,6 × 50°mm CL-EM: Waters

10 Acquity UPLC (ACQ-CM, -ACQ-BSM-ACD-SM) Condiciones: CL-EM (E): eluyentes: A: H<sub>2</sub>O + ácido fórmico al 0,05 % v/v; B: CH<sub>3</sub>CN + ácido fórmico al 0,045 % v/v; gradiente: B al 2% → B al 98%; tiempo de ejecución: 2 min; caudal: 1,2 ml/min; detección: UV 214 nm + ELSD y EM; columna Acquity UPLC CSH C18; 1,7 μm; 2,1 × 50°mm.

Condiciones: CL-EM (F): eluyentes: A: H<sub>2</sub>O + TFA al 0,05 % v/v; B: CH<sub>3</sub>CN + TFA al 0,045 % v/v; gradiente: B al 2% → B al 98%; tiempo de ejecución: 2 min; caudal: 1,2 ml/min; detección: UV 214 nm + ELSD y EM; columna Acquity UPLC CSH C18; 1,7 μm; 2,1 × 50°mm.

15 CCF: *gel de sílice 60 F<sub>254</sub> Merck*, espesor de la capa: 0,25°mm.

Procedimientos de purificación usados

La cromatografía en columna (CC) (G) se realizó usando *gel de sílice 60 Merck* (0,063-0,200°mm) o usando cartuchos rellenos previamente (SNAP KP-SIL™, SNAP KP-NH™, Isolute™) suministrados por Biotage

CL-EM preparativa (fase normal): caudal: 40 ml/min. Detección: UV-Vis y/o EM.

20 Columna: SiOH Macherey-Nagel Nucleosil; 10 μM; 21 × 100°mm

Eluyentes: A = Hept, B = EtOAc, C = MeOH

Condiciones (H):

| t (min) | 0  | 0,4 | 0,5 | 6,0 | 6,2 | 7,8 | 7,9 | 8,8 | 8,9 | 9,0 |
|---------|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| % de A  | 90 | 90  | 70  | 40  | 25  | 25  | 0   | 0   | 90  | 90  |
| % de B  | 10 | 10  | 30  | 55  | 70  | 70  | 30  | 30  | 10  | 10  |
| % de C  | 0  | 0   | 0   | 5   | 5   | 5   | 70  | 70  | 0   | 0   |

Condiciones (I):

| t (min) | 0  | 0,4 | 0,5 | 6,0 | 6,2 | 7,8 | 7,9 | 8,8 | 8,9 | 9,0 |
|---------|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| % de A  | 90 | 90  | 50  | 20  | 10  | 10  | 0   | 0   | 90  | 90  |
| % de B  | 10 | 10  | 50  | 65  | 70  | 70  | 30  | 30  | 10  | 10  |
| % de C  | 0  | 0   | 0   | 15  | 20  | 20  | 70  | 70  | 0   | 0   |

25

CL-EM preparativa (en fase inversa): caudal: 75 ml/min. Detección: UV-Vis y/o EM.

XBridge: columna Waters Xbridge C18; 10 μm, 30 × 75°mm

Ácidos: eluyentes: A = H<sub>2</sub>O con ácido fórmico al 0,5 %; B = CH<sub>3</sub>CN

Básicos: eluyentes: A = H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OH al 0,125 %; B = CH<sub>3</sub>CN

30 Gradiente apolar: B al 30 % → B al 95 % durante 3,5 min, después B al 95 % durante 2,5 min

Gradiente normal: B al 20 % → B al 95 % durante 4 min, después B al 95 % durante 2 min

Gradiente polar: B al 10 % → B al 95 % durante 4 min, después B al 95 % durante 2 min

Gradiente muy polar: B al 5 % → B al 50 % durante 3 min, después B al 50 % → B al 95 % durante 1 min y, finalmente, B al 95 % durante 2 min

35 Gradiente extremadamente polar: B al 0 % durante 1 min, después B al 0 % → B al 20 % durante 2,5 min, después B al 20 % → B al 95 % durante 0,5 min y, finalmente, B al 95 % durante 2 min

|                                | ácidos | básicos |
|--------------------------------|--------|---------|
| gradiente apolar               | (J)    | (K)     |
| gradiente normal               | (L)    | (M)     |
| gradiente polar                | (N)    | (P)     |
| gradiente muy polar            | (Q)    | (T)     |
| gradiente extremadamente polar | (U)    | (V)     |

Los racematos pueden separarse en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa. Las respectivas condiciones se describen a continuación.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no limitan en absoluto el ámbito de los mismos.

#### **A. Preparación de precursores e intermedios**

##### **5 A.1 Síntesis de derivados de ácido carboxílico (II)**

##### **A.1.1 Síntesis de ácido 3-fluoro-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico**

##### **A.1.1.1 Síntesis de ácido furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico**

10 A una suspensión de furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxaldehído (67°mmol) [*J. Heterocyclic Chem.*, 23, 1465 (1986)] en 52 ml de H<sub>2</sub>O se le añadieron NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (67°mmol), 260 ml de t-BuOH, 71 ml de 2-metil-2-buteno seguido de la adición en porciones de NaClO<sub>2</sub> (100°mmol) a 0 °C. Después de 15 min, se retiró el baño de enfriamiento y la reacción se agitó durante 24 h a TA. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con solución de HCl 1 N y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para obtener el compuesto deseado en forma de un sólido de color beige.

15 CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,41 min; [M+H]<sup>+</sup>: 164,21.

##### **A.1.1.2 Síntesis del éster metílico del ácido furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico**

20 A una suspensión de ácido furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico (53°mmol) en 85 ml de DCM se le añadieron EDC.HCl (58°mmol), DMAP (16°mmol) y 4,3 ml de MeOH. La suspensión de color beige se agitó a la TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de DCM y se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó tres veces con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para obtener el compuesto deseado en forma de un sólido de color gris.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,56 min; [M+H]<sup>+</sup>: 178,14.

##### **A.1.1.3 Síntesis del éster metílico del ácido 2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico**

25 A una suspensión del éster metílico del ácido furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico (48°mmol) en 180 ml de MeOH se le añadió NaOAc (97°mmol). El matraz se evacuó y se rellenoó tres veces con argón, se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> húmedo al 20 % sobre carbono (1000 mg) y la reacción se agitó durante 20 h en una atmósfera de hidrógeno. Después, se filtró sobre un lecho de celita de 2 cm y se lavó con EtOH (50 ml) y EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,40 min; [M+H]<sup>+</sup>: 180,26.

##### **30 A.1.1.4 Síntesis del éster metílico del ácido 3-fluoro-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico**

35 A una solución de LiHMDS (1,4°mmol; 1 M en THF) en 1 ml de THF se le añadió una solución del éster metílico del ácido 2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico (0,56°mmol) en 1 ml de THF a -78 °C. Después de 45 min, se añadió gota a gota NFSI (0,83°mmol), disuelto en 1 ml de THF, aún a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche, dejando que se calentase lentamente a la TA. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación mediante CC usando Hept/EtOAc (7/3 a 3/7) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,48 min; [M+H]<sup>+</sup>: 198,20.

##### **A.1.1.5 Síntesis de ácido 3-fluoro-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico**

40 A una solución del éster metílico del ácido 3-fluoro-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico (0,30°mmol) en 3 ml de EtOH y 2 ml de MeOH se le añadió una solución de LiOH.H<sub>2</sub>O (0,33°mmol) en 1 ml de H<sub>2</sub>O. La reacción se agitó a TA durante 50 min. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de EtOAc y se extrajo dos veces con agua. La fase acuosa se acidificó a pH 3 y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

45 CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,20 min; [M+H]<sup>+</sup>: 184,08.

##### **A.1.2 Síntesis del ácido 2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico**

A una solución del éster metílico del ácido 2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico (21,2°mmol) en 20 ml de EtOH y 15 ml de MeOH se añadió una solución de LiOH.H<sub>2</sub>O (23,3°mmol) en 6 ml de H<sub>2</sub>O. Después de que se agitara a TA durante 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con 20 ml EtOAc y se extrajo dos veces con agua. La fase acuosa

se acidificó a pH 3 y se extrajo cinco veces con EtOAc y tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color beige.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,25 min; [M+H]<sup>+</sup>: 166,00.

### 5 **A.1.3 Síntesis del ácido 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-carboxílico**

#### **A.1.3.1 Síntesis del éster etílico del ácido 3-(2-cloropiridin-3-il)-3-hidroxiopropanoico**

10 A una solución de 14,5 ml de diisopropilamina en 336 ml de THF se le añadieron 49 ml de n-BuLi (2,5 M en hexanos) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min y se enfrió a -78 °C antes de añadir gota a gota 10 ml de EtOAc. Después de otros 30 min, se añadió una solución de 2-cloro-3-piridina carboxaldehído (84,8 mmol), disuelto en 84 ml de THF. La mezcla se agitó durante 30 min a -78 °C y después se dejó entibiar a la TA. Después de que se agitara durante 1,5 h, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación con CC (KP-SIL™ suministrado por Biotage) usando Hept/EtOAc (10/1) a EtOAc proporcionó el compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo.

15 CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,51 min; [M+H]<sup>+</sup>: 230,19.

#### **A.1.3.2 Síntesis de 1-(2-cloropiridin-3-il)propano-1,3-diol**

20 A una solución del éster etílico del ácido 3-(2-cloropiridin-3-il)-3-hidroxiopropanoico (66,7 mmol) en 47 ml de THF se le añadió una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (100 mmol) en 219 ml de THF a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante una hora y, después, se inactivó mediante la adición en forma consecutiva de 3,8 ml de agua, 3,8 ml de solución acuosa de NaOH al 15 % y 11,4 ml de agua. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con MTBE y EtOAc. El filtrado se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,29 min; [M+H]<sup>+</sup>: 188,19.

#### **A.1.3.3 Síntesis de 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-ol**

25 Una mezcla de 1-(2-cloropiridin-3-il)propano-1,3-diol (62,9 mmol) y KOtBu (189 mmol) en 240 ml de tBuOH (secado en tamices moleculares de 3Å) se calentó a 80 °C durante 2,5 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a aproximadamente 1/4 de su volumen, se diluyó con agua y se extrajo 5 veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación con CC (KP-SIL™ suministrado por Biotage) usando MeOH/DCM (99/1 a 95/5) proporcionó el compuesto deseado en forma de un aceite de color anaranjado.

30 CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,13 min; [M+H]<sup>+</sup>: 152,21.

#### **A.1.3.4 Síntesis de 4-cloro-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridina**

35 A una mezcla de 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-ol (21 mmol) en 80 ml de DCM se le añadieron 2,3 ml de cloruro de tionilo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y, después, a temperatura de reflujo durante 30 min. Después del enfriamiento a la TA, se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la mezcla se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para obtener el producto deseado en forma de un aceite de color naranja.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,41 min; [M+H]<sup>+</sup>: 170,01.

#### **A.1.3.5 Síntesis de 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-carbonitrilo**

40 A una mezcla de 4-cloro-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridina (18,7 mmol) en 60 ml de DMF se le añadió KCN (56,1 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante toda la noche. Después de enfriarse a la TA, la mezcla se diluyó con solución acuosa de NaOH 0,5 M y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron de nuevo con solución acuosa de NaOH 0,5 M y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación con CC (KP-SIL™ suministrado por Biotage) usando Hept/EtOAc (4/1) a EtOAc proporcionó el compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo.

45 CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,28 min; [M+H]<sup>+</sup>: 161,10.

#### **A.1.3.6 Síntesis del ácido 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-carboxílico**

50 Una solución de 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-carbonitrilo (8,87 mmol) en 17,6 ml de solución acuosa de HCl al 32 % se agitó a 90 °C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y el sólido restante se suspendió en MeOH y se filtró. La evaporación del disolvente proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,15$  min;  $[M+H]^+$ : 180,27.

#### A.1.4 Síntesis del ácido 4-fluoro-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-carboxílico

##### A.1.4.1 Síntesis de 4-fluoro-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-carbonitrilo

5 A una solución de 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-carbonitrilo (0,62°mmol) en 4,5 ml de THF se le añadió NaHMDA (0,75°mmol; 1 M en THF) a -78 °C. Después de una hora, se añadió una solución de NFSI (0,75°mmol) en 0,5 ml de THF a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min, a 0 °C durante 2 h y, finalmente, a TA durante toda la noche. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación con CC (KP-SIL™ suministrado por Biotage) usando Hept a Hept/EtOAc (4/1) proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido incoloro.

10 CL-EM (A):  $t_R = 0,50$  min;  $[M+H]^+$ : 179,23.

##### A.1.4.2 Síntesis del ácido 4-fluoro-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-carboxílico

15 Una solución de 4-fluoro-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-carbonitrilo (0,09°mmol) en 0,2 ml de solución acuosa de HCl al 32 % se agitó a 90 °C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y se secó a AV para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,15$  min;  $[M+CH_3CN+H]^+$ : 239,23.

#### A.2 Síntesis de derivados de amino (III)

##### A.2.1 Síntesis de 2-amino-2-cicloheptilanol

##### A.2.1.1 Síntesis del éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-2-cicloheptilacético

20 A una solución del éster *terc*-butílico de N-(difenilmetileno)glicerina (6,83°mmol) y bromuro de (*R*)-4,4-dibutil-2,6-bis(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidro-3H-dinaftol[7,6,1,2-cde]azepinio (6,84 μmol) en 45 ml de tolueno se le añadieron secuencialmente bromuro de cicloheptilo (8,2°mmol) y CsOH H<sub>2</sub>O (34,2°mmol) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 10 min y, después, a TA durante 4 días. Se añadió otra porción de bromuro de (*R*)-4,4-dibutil-2,6-bis(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidro-3H-dinaftol[7,6,1,2-cde]azepinio (6,84 μmoles) y se continuó agitando a TA durante otras 24 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se concentraron y el residuo se disolvió en 100 ml de THF. Se añadió una solución de 100 ml de ácido cítrico acuoso 0,5 M y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se concentró a la mitad de su volumen y se extrajo dos veces con Et<sub>2</sub>O. Se basificó la capa acuosa con NaHCO<sub>3</sub> sólido y se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para obtener el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo.

30 CL-EM (A):  $t_R = 0,61$  min;  $[M+H]^+$ : 228,29.

##### A.2.1.2 Síntesis de 2-amino-2-cicloheptilanol

35 A una solución de 3,43 ml de LiAlH<sub>4</sub> (1 M en THF) en 8 ml de THF se le añadió una solución de éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-2-cicloheptilacético (1,72°mmol) en 3 ml de THF a 0 °C. El baño de hielo se retiró y se siguió agitando a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con agua y una solución NaOH 1 M, se filtró a través de un lecho de celita y se lavó con EtOAc. El filtrado se basificó con una solución de NaOH 1 M a pH 8-9 y, después, se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para obtener el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. El producto en bruto se disolvió en 3 ml de Et<sub>2</sub>O y se añadió gota a gota una solución de HCl 4 M en dioxano a 0 °C. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó al vacío para proporcionar la correspondiente sal de HCl en forma de un sólido de color amarillo.

40 CL-EM (A):  $t_R = 0,39$  min;  $[M+H]^+$ : 158,14.

##### A.2.2 Síntesis de 2,4-dicloro-6-fluorobencilamina

##### A.2.2.1 Síntesis de 2,4-dicloro-6-fluorobenzonitrilo

45 A una solución de 2,4-dicloro-6-fluorobenzamida (5,07°mmol) (documento US 20060178386) en 74 ml de DCM se le añadió Et<sub>3</sub>N (15,2°mmol) seguido de TFAA (10,1°mmol) a 0 °C. Después de 30 min, se añadió agua, se separó la fase orgánica y se concentró al vacío. La purificación con CC (KP-SIL™ suministrado por Biotage) usando Hept a Hept/EtOAc (4/1) proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido incoloro.

CL-EM (A):  $t_R = 0,80$  min; RMN <sup>1</sup>H ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ: 7,94 (s, 1H); 7,91 (s, 1H).

50

**A.2.2.2 Síntesis de 2,4-dicloro-6-fluorobencilamina**

5 A una solución de 2,4-dicloro-6-fluorobenzonitrilo (3,87<sup>o</sup>mmol) en 15 ml de THF se le añadió una solución de BH<sub>3</sub> (15,5<sup>o</sup>mmol; 1 M en THF) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. Después del enfriamiento a 0 °C, se añadió agua seguida de MeOH y, después, la mezcla se calentó a 70 °C durante 10 min. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió en agua y EtOAc. La fase acuosa se separó, se basificó con NaOH 1 M y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para obtener el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,39 min; [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>: 234,90.

**A.2.3 Síntesis de 2,4-dicloro-6-ciclopropilbencilamina****10 A.2.3.1 Síntesis de 2-(2-bromo-4,6-diclorobencil)isoindolina-1,3-diona**

15 A una solución de 1-bromo-2-(bromometil)-3,5-diclorobenceno (1,98<sup>o</sup>mmol) [*J. Med. Chem.*, 35 (22), 4221 (1992)] en 10 ml de CH<sub>3</sub>CN se le añadieron ftalimida (1,98<sup>o</sup>mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,93<sup>o</sup>mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h y, después, a TA durante toda la noche. Se añadió solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la mezcla se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color beige.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,99 min; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,91-7,71 (m, 4H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,13 (s, 2H).

**A.2.3.2 Síntesis de 2,4-dicloro-6-ciclopropilbencilamina**

20 A una solución de 2-(2-bromo-4,6-diclorobencil)isoindolina-1,3-diona (1,96<sup>o</sup>mmol) en 16 ml de tolueno y 0,8 ml de agua se le añadieron K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (6,85<sup>o</sup>mmol), trifenilfosfina (0,23<sup>o</sup>mmol), ácido ciclopropilbórico (2,35<sup>o</sup>mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,15<sup>o</sup>mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 24 h cuando se añadieron otra porción de ácido ciclopropilbórico (1,96<sup>o</sup>mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,15<sup>o</sup>mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 días adicionales, se enfrió a la TA, se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido de color blanco en bruto. El sólido se disolvió en 15 ml de EtOH y se añadieron 12,6 ml de monohidrato de hidracina. Después de agitar a TA durante 30 min, se añadió EtOAc. La fase acuosa se basificó con una solución de NaOH 1 M y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. La purificación con CC (KP-NH<sup>TM</sup> suministrado por Biotage) proporcionó el compuesto deseado en forma de un aceite de color rojo/marrón.

25 CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,60 min; [M+H]<sup>+</sup>: 216,15.

**30 A.2.4 Síntesis de 2,4-dicloro-6-etilbencilamina y 2,4-dicloro-6-vinilbencilamina**

35 A una solución de 2-(2-bromo-4,6-diclorobencil)isoindolina-1,3-diona (4,31<sup>o</sup>mmol) en 35 ml de tolueno y 1,7 ml de agua se le añadieron K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (15,1<sup>o</sup>mmol), trifenilfosfina (0,50<sup>o</sup>mmol), ácido etilbórico (4,31<sup>o</sup>mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,32<sup>o</sup>mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 48 h cuando se añadieron otra porción de ácido etilbórico (2,1<sup>o</sup>mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,32<sup>o</sup>mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 días adicionales, se enfrió a TA, se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido de color blanco. Este sólido se disolvió en 20 ml de EtOH, se añadieron 10,3 ml de monohidrato de hidracina y la mezcla se agitó a TA durante 35 min. Se añadió EtOAc, la fase acuosa se basificó con una solución de NaOH 1 M y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar una mezcla de ambos productos en forma de un aceite de color naranja.

40 CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,51 min; [M+H]<sup>+</sup>: 204,05. (2,4-dicloro-6-etilbencilamina)

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,49 min; [M+H]<sup>+</sup>: 202,04. (2,4-dicloro-6-vinilbencilamina)

**A.2.5 Síntesis de (2-(aminometil)-3,5-diclorofenil)metanol****A.2.5.1 Síntesis de 2-(bromometil)-4,6-diclorobenzonitrilo**

45 Una solución de 2,4-dicloro-6-metilbenzonitrilo (16,9<sup>o</sup>mmol) en 34 ml de clorobenceno se calentó a 50 °C cuando se añadió NBS (18,6<sup>o</sup>mmol). El matraz se purgó con Ar antes de que se añadiera AIBN (1,69<sup>o</sup>mmol) de una vez aún a 50 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a 78 °C. Después de 2 h y de 4 h, se añadió otra porción de AIBN (1,69<sup>o</sup>mmol) y se continuó calentando a 78 °C durante toda la noche. Después, el disolvente se retiró por evaporación, el residuo resultante se redisolvió en Et<sub>2</sub>O y el sólido restante se retiró por filtración. El filtrado se lavó dos veces con solución de HCl 2 N y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación con CC (KP-SIL<sup>TM</sup> suministrado por Biotage) usando Hept a EtOAc proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillento.

50

CL-EM (A):  $t_R = 0,88$  min; RMN  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$ : 8,02 (2, 1H), 7,92 (s, 1H), 4,79 (s, 2H).

#### A.2.5.2 Síntesis de acetato de 3,5-dicloro-2-cianobencilo

5 A una solución de 2-(bromometil)-4,6-diclorobenzonitrilo (15,1 $^\circ$ mmol) en 30 ml de AcOH se le añadió NaOAc (75,7 $^\circ$ mmol). La suspensión se calentó a 100  $^\circ\text{C}$  durante 2 h. El disolvente se retiró por evaporación y el residuo se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró al vacío. La purificación con CC (KP-SIL<sup>TM</sup> suministrado por Biotage) usando Hept/EtOAc (95/5 a 30/70) proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco.

CL-EM (B):  $t_R = 0,88$  min; RMN  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$ : 8,02 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,12 (s, 3H).

#### A.2.5.3 Síntesis de (2-(aminometil)-3,5-diclorofenil)metanol

10 A una solución de acetato de 3,5-dicloro-2-cianobencilo (11,7 $^\circ$ mmol) en 50 ml de THF se le añadió una solución de  $\text{BH}_3$  (50 $^\circ$ mmol; 1 M en THF). La mezcla de reacción se calentó a 75  $^\circ\text{C}$  durante 7 h y, después, se enfrió a 0  $^\circ\text{C}$ . Se añadió agua seguida de MeOH y la mezcla se concentró. El residuo se recogió en agua y EtOAc, se acidificó con solución de HCl 1 N y se extrajo con DCM. Después, la fase acuosa se basificó con solución de NaOH 1 M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron al vacío. La purificación con CC usando DCM/ $\text{Et}_3\text{N}$  (99/1) a DCM/MeOH/ $\text{Et}_3\text{N}$  (90/10/1) proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido de color rosado.

CL-EM (B):  $t_R = 0,42$  min; RMN  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$ : 7,46 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,76 (s, 2H).

#### A.2.6 Síntesis de 2,4-dicloro-6-metoxibencilamina

##### A.2.6.1 Síntesis de 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldehído

20 A una solución de 4,6-diclorosalicilaldehído (2,69 $^\circ$ mmol) en 5 ml de DMF se le añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5,39 $^\circ$ mmol) seguido de yodometano (2,96 $^\circ$ mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50  $^\circ\text{C}$  durante 3,5 h. A TA, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó tres veces con agua y, después, con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color beige.

CL-EM (A):  $t_R = 0,78$  min; RMN  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$ : 10,30 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,39 (s, 3H).

##### A.2.6.2 Síntesis de oxima de 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldehído

30 Una solución de 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldehído (2,39 $^\circ$ mmol) en 5 ml de DMF se enfrió a 0  $^\circ\text{C}$  y se añadió NaOAc (2,63 $^\circ$ mmol) seguido de clorhidrato de hidroxilamina (2,63 $^\circ$ mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 min. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó una vez con agua y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco.

CL-EM (A):  $t_R = 0,73$  min;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 220,14.

##### A.2.6.3 Síntesis de 2,4-dicloro-6-metoxibencilamina

35 Una suspensión de oxima de 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldehído (2,24 $^\circ$ mmol) en 3 ml de AcOH se enfrió a 0  $^\circ\text{C}$  y se añadió polvo de zinc (8,53 $^\circ$ mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Se filtró sobre un lecho de celita y se lavó con EtOAc y MeOH. El filtrado se concentró y se redisolvió en agua (pH 4 con solución de HCl 2 N). Se lavó una vez con EtOAc, la fase acuosa se basificó con una solución de NaOH 1 M, se extrajo tres veces con EtOAc y DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,47$  min;  $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+$ : 246,99.

#### A.2.7 Síntesis de 2-(2-(aminometil)-3,5-diclorofenoxi)etanol

##### A.2.7.1 Síntesis de acetato de 2-(3,5-dicloro-2-formilfenoxi)etilo

45 A una solución de 4,6-diclorosalicilaldehído (3,72 $^\circ$ mmol) en 5 ml de DMF se le añadió  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,72 $^\circ$ mmol) seguido de KI (3,72 $^\circ$ mmol) y acetato de 2-bromoetilo (8,68 $^\circ$ mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100  $^\circ\text{C}$  durante 4 h y después se agitó a TA durante tres días. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó tres veces con agua y, después, con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron al vacío. La purificación con CC (KP-SIL<sup>TM</sup> suministrado por Biotage) usando Hept/EtOAc (4/1) a EtOAc proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido de color beige.

CL-EM (B):  $t_R = 0,86$  min;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 227,12.

**A.2.7.2 Síntesis de acetato de 2-(3,5-dicloro-2-((hidroxiimino)metil)fenoxi)etilo**

Una solución de acetato de 2-(3,5-dicloro-2-formilfenoxi)etilo (1,48°mmol) en 2,5 ml de DMF se enfrió a 0 °C y se añadió NaOAc (1,62°mmol) seguido de hidroxilamina HCl (1,62°mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó una vez con agua y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación con CC (KP-SIL™ suministrado por Biotage) usando Hept y EtOAc proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco.

CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,81 min; [M+H]<sup>+</sup>: 292,25.

**A.2.7.3 Síntesis de 2-(2-(aminometil)-3,5-diclorofenoxi)etanol**

Una suspensión de acetato de 2-(3,5-dicloro-2-((hidroxiimino)metil)fenoxi)etilo (1,15°mmol) en 2 ml de AcOH se enfrió a 0 °C y se añadió polvo de zinc (4,36°mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Se filtró en un lecho de celita y se lavó con EtOAc y MeOH. El filtrado se concentró y se redisolvió en agua (pH 4 con solución de HCl 2 N). Se lavó una vez con EtOAc, la fase acuosa se basificó con una solución de NaOH 1 M y se extrajo tres veces con EtOAc y DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,46 min; [M+H]<sup>+</sup>: 236,01.

**A.2.8 Síntesis de 2-cloro-3-cianobencilamina****A.2.8.1 Síntesis de 3-(bromometil)-2-clorobenzonitrilo**

Una solución de 2-cloro-3-metilbenzonitrilo (6,6°mmol) en 25 ml de clorobenceno se calentó a 50 °C cuando se añadió NBS (7,9°mmol). El matraz se purgó con Ar antes de que se añadiera AIBN (0,66°mmol) de una vez, aún a 50 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. El disolvente se retiró por evaporación, el residuo resultante se redisolvió en Et<sub>2</sub>O y se lavó tres veces con solución de HCl 1 N y salmuera. Se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación con CC (KP-SIL™ suministrado por Biotage) usando Hept a Hept/EtOAc (85/15) proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,78 min; RMN <sup>1</sup>H ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ: 7,98 (m, 2H), 7,58 (t, 1H), 4,80 (s, 2H).

**A.2.8.2 Síntesis de 2-cloro-3-cianobencilamina**

A una solución de 3-(bromometil)-2-clorobenzonitrilo (0,87°mmol) en 9 ml de DMF se le añadió NaN<sub>3</sub> (1,3°mmol) y la solución marrón resultante se agitó a TA durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La azida en bruto se redisolvió en 4,3 ml de THF y 0,1 ml de agua. Se añadió trifenilfosfina (1,04°mmol) y la mezcla se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se acidificó con solución de HCl 0,1 N hasta alcanzar pH 3 y se extrajo 3 veces con Et<sub>2</sub>O. La fase acuosa se basificó con una solución de NaOH 1 M y se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite amarillento.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,31 min; [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>: 208,04.

**A.2.9 Síntesis de 2-cloro-4-cianobencilamina**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la 2-cloro-3-cianobencilamina, reemplazando el 3-cloro-4-metilbenzonitrilo al 2-cloro-3-metilbenzonitrilo.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,31 min; [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>: 208,06.

**A.2.10 Síntesis de 2,4-dicloro-6-trifluorometilbencilamina****A.2.10.1 Síntesis del éster metílico del ácido 2,4-dicloro-6-trifluorometilfenilacético**

A una suspensión de CuCl<sub>2</sub> (3,0°mmol) en 30 ml CH<sub>3</sub>CN se le añadió tBu-nitrito (4,1°mmol) seguido de la adición gota a gota de 1,1-dicloroetilen (39,1°mmol). Se añadió lentamente una solución de 2,4-dicloro-6-trifluorometilfenilamina (2,2°mmol) en 2 ml de CH<sub>3</sub>CN. Después de agitarse durante toda la noche a TA, la reacción se inactivó con solución acuosa de HCl al 25 % y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de la retirada del disolvente, el producto en bruto se redisolvió en 3 ml de MeOH. Después de añadir 2,4 ml de una solución de NaOMe al 30 % en MeOH, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. Después, se añadieron 1,8 ml de una solución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrada a TA y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Después de concentrarse al vacío, el sólido resultante se repartió entre agua y DCM. La fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La purificación con CC usando Hept/EtOAc (10/1) proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color amarillento.



CL-EM (A):  $t_R = 0,93$  min; RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$ : 8,11 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,65 (s, 3H).

#### A.2.10.2 Síntesis del ácido 2,4-dicloro-6-trifluorometilfenilacético

5 A una solución de éster metílico del ácido 2,4-dicloro-6-trifluorometilfenilacético (0,93 $^{\circ}$ mmol) en 3 ml de THF se le añadió una solución acuosa de LiOH (2,8 $^{\circ}$ mmol; 2 M). Después de agitarse a TA durante 3 días, se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. La fase acuosa se acidificó a pH 2-3 con solución de HCl 1 N y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

CL-EM (A):  $t_R = 0,78$  min; RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$ : 12,8 (s amplio, 1H), 8,08 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 3,86 (s, 2H).

#### A.2.10.3 Síntesis de 2,4-dicloro-6-trifluorometilbencilamina

10 A una solución de ácido 2,4-dicloro-6-trifluorometilfenilacético (0,36 $^{\circ}$ mmol) en 3 ml de tolueno se le añadieron  $Et_3N$  (0,44 $^{\circ}$ mmol) y DPPA (0,36 $^{\circ}$ mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110  $^{\circ}C$  durante 3 h, se enfrió a 0  $^{\circ}C$  y se añadió una solución de trimetilsilanolato de potasio (0,73 $^{\circ}$ mmol; 1 M en THF). Después de que se agitara a TA durante 30 min, se añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % y la mezcla se extrajo dos veces con  $Et_2O$ .  
15 La fase acuosa se basificó con una solución de NaOH 1 M y se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

CL-EM (A):  $t_R = 0,48$  min;  $[M+CH_3CN+H]^+$ : 284,91.

#### A.2.11 Síntesis de 2,4-dicloro-6-metoximetilbencilamina

##### A.2.11.1 Síntesis de 2,4-dicloro-6-(metoximetil)benzonitrilo

20 A una suspensión de 2-(bromometil)-4,6-diclorobenzonitrilo (1,04 $^{\circ}$ mmol) (A.2.5.1) en 2,5 ml de MeOH se le añadió una solución de NaOMe (1,27 $^{\circ}$ mmol; 0,5 M en MeOH). Se calentó la mezcla de reacción a 50  $^{\circ}C$  durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío, se redisolvió en EtOAc y, después, se lavó dos veces con una solución acuosa de  $KHSO_4$ , dos veces con una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color naranja.

25 CL-EM (A):  $t_R = 0,84$  min; RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$ : 7,97 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 4,59 (s, 2H), 3,37 (s, 3H).

##### A.2.11.2 Síntesis de 2,4-dicloro-6-metoximetilbencilamina

30 Una solución de  $BH_3$  (3,5 ml, 1 M en THF) se añadió a una solución de 2,4-dicloro-6-(metoximetil)benzonitrilo (0,88 $^{\circ}$ mmol) en 3 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó a 60  $^{\circ}C$  durante 2 h. A 0  $^{\circ}C$ , se añadieron gota a gota 3,5 ml de MeOH y la mezcla se agitó hasta que se completó el desprendimiento de los gases. Se añadió una solución acuosa NaOH al 10 % mientras se mantenía el enfriamiento. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color naranja.

CL-EM (A):  $t_R = 0,45$  min;  $[M+H]^+$ : 220,26.

#### A.2.12 Síntesis de 2-trifluorometil-3-clorobencilamina

35 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la 2-cloro-3-cianobencilamina, reemplazando el 1-cloro-3-metil-2-(trifluorometil)benceno al 2-cloro-3-metilbenzonitrilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,44$  min;  $[M+CH_3CN+H]^+$ : 250,99.

#### A.2.13 Síntesis de 5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina

##### A.2.13.1 Síntesis de oxima de 5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona O-metilo

40 A una solución de 5,7-dicloro-1-indanona (0,34 $^{\circ}$ mmol) en 2 ml de MeOH se le añadió HCl de O-metilhidroxilamina (0,34 $^{\circ}$ mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 17 h y se calentó a 50  $^{\circ}C$  durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

45 CL-EM (A):  $t_R = 0,99$  min;  $[M+H]^+$ : 229,96.

##### A.2.13.2 Síntesis de 5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina

Una solución de  $BH_3$  (0,6 ml, 1 M en THF) se añadió a una solución de oxima de 5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona O-metilo (0,31 $^{\circ}$ mmol) en 1 ml de THF. Se calentó la mezcla de reacción a 60  $^{\circ}C$  durante 3 días. Se añadió una

solución acuosa de NaOH 1 M y se continuó con el calentamiento a 60 °C durante 24 h adicionales. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

5 CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,46 min; [M+H]<sup>+</sup>: 202,03.

#### A.2.13.3 Separación quiral de 5,7-dicloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina

Se separó rac 5,7-dicloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina en los respectivos enantiómeros usando HPLC preparativa quiral (Daicel, ChiralPak AY-H; de 5 μm, 20 × 250 mm; Hept/EtOH 90/10 DEA al 0,1 %; caudal: 16 ml/min), detección: UV 210 nm.

10 HPLC analítica quiral (Daicel, ChiralPak AY-H, 5 μm, 250 × 4,6 mm, Hept DEA al 0,05 %/EtOH DEA al 0,05 % 90/10; caudal: 0,8 ml/min), detección: UV 210 nm.

Enantiómero A: t<sub>R</sub> = 7,57 min;

Enantiómero B: t<sub>R</sub> = 8,59 min.

#### A.2.14 Síntesis de 2-bromo-4,6-diclorobencilamina

15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la 2-cloro-3-cianobencilamina, reemplazando el 1-bromo-2-(bromometil)-3,5-diclorobenceno [J. Med. Chem., 35 (22), 4221 (1992)] al 3-(bromometil)-2-clorobenzonitrilo.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,45 min; [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>: 294,83.

#### A.2.15 Síntesis de 2-((2-(aminometil)-3,5-diclorobencil)oxi)etanol

20 A.2.15.1 Síntesis de acetato de 2-((3,5-dicloro-2-cianobencil)oxi)etilo

A una solución de 2-(bromometil)-4,6-diclorobenzonitrilo (1,3 mmol) (A.2.5.1) y acetato de 2-hidroxi etilo (1,43 mmol) en 7 ml de THF se le añadió NaH (1,95 mmol; suspensión al 60 % en aceite). La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche y, después, se vertió en una solución de HCl 1 M. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación con CC (KP-SIL<sup>TM</sup> suministrado por Biotage) usando Hept a Hept/EtOAc (75/25) proporcionó el compuesto deseado en forma de un aceite de color naranja.

25 La purificación con CC (KP-SIL<sup>TM</sup> suministrado por Biotage) usando Hept a Hept/EtOAc (75/25) proporcionó el compuesto deseado en forma de un aceite de color naranja.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,82 min; [M+H]<sup>+</sup>: 287,89.

#### A.2.15.2 Síntesis de 2-((2-(aminometil)-3,5-diclorobencil)oxi)etanol

30 Una solución de BH<sub>3</sub> (1,46 ml, 1 M en THF) se añadió a una solución de acetato de 2-((3,5-dicloro-2-cianobencil)oxi)etilo (0,36 mmol) en 1,5 ml de MeOH. Se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 3 h. A 0 °C, se añadieron gota a gota 1,5 ml de MeOH y la mezcla se agitó hasta que terminó el desprendimiento de los gases. Se añadió una solución acuosa de NaOH al 10 % mientras se mantenía el enfriamiento. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo.

35 La purificación con CC (KP-SIL<sup>TM</sup> suministrado por Biotage) usando Hept a Hept/EtOAc (75/25) proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,43 min; [M+H]<sup>+</sup>: 250,20.

#### A.2.16 Síntesis de 4,6-dicloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la 5,7-dicloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina (A.2.13), reemplazando la 4,6-dicloro-1-indanona a la 5,7-dicloro-1-indanona.

40 CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,50 min; [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>: 242,63.

#### A.2.17 Síntesis de (4,4-difluoro-1-(6-cloropiridin-3-il)ciclohexil)metanamina

##### A.2.17.1 Síntesis del éster metílico del ácido 5-ciano-5-(6-cloropiridin-3-il)-2-oxociclohexancarboxílico

A una solución de 2-(6-cloro-3-piridinil)-acetonitrilo (13,1 mmol) en 35 ml de THF se le añadieron metilacrilato (26,2 mmol) y KOtBu (15,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se acidificó con una solución de HCl 1 N y, después, se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación con CC (KP-SIL<sup>TM</sup> suministrado por Biotage) usando Hept/EtOAc (90/10 a 50/50) proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco.

45 La purificación con CC (KP-SIL<sup>TM</sup> suministrado por Biotage) usando Hept/EtOAc (90/10 a 50/50) proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,74 min; [M+ CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>: 334,03.

**A.2.17.1 Síntesis de 1-(6-cloropiridin-3-il)-4-oxociclohexancarbonitrilo**

Una mezcla de éster metílico del ácido 5-ciano-5-(6-cloropiridin-3-il)-2-oxociclohexancarboxílico (10,6°mmol) y LiCl (21,1°mmol) en 15 ml de DMSO húmedo se calentó a 120 °C en condiciones de microondas durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación con CC (KP-SIL™ suministrado por Biotage) usando Hept/EtOAc (95/5 a 20/80) proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,56 min; [M+ CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>: 276,12.

**A.2.17.2 Síntesis de 1-(6-cloropiridin-3-il)-4,4-difluorociclohexancarbonitrilo**

Una solución de 1-(6-cloropiridin-3-il)-4-oxociclohexancarbonitrilo (3,89°mmol) en 4 ml de DCM se enfrió a -78 °C, se añadió gota a gota DAST (7,78°mmol) y la mezcla se agitó durante 24 h, dejando que lentamente alcanzase la TA. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> en enfriamiento con hielo y se diluyó con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación con CC (KP-SIL™ suministrado por Biotage) usando Hept/EtOAc (90/10 a 50/50) proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido de color beige.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,74 min; [M+ CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>: 298,00.

**A.2.17.3 Síntesis de (4,4-difluoro-1-(6-cloropiridin-3-il)ciclohexil)metanamina**

Una solución de 1-(6-cloropiridin-3-il)-4,4-difluorociclohexancarbonitrilo (2,02°mmol) en 20 ml de THF se añadió a una solución de BH<sub>3</sub> en THF (6,07°mmol; 1 M). Después de que se calentara a la temperatura de reflujo durante 1 h, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo antes de que se añadiera lentamente una solución de HCl 2 N. La mezcla se calentó a reflujo durante otros 20 min. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con DCM, se basificó con una solución de NaOH 1 N y se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,46 min; [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>: 302,03.

**A.2.18 Síntesis de 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-etanamina****A.2.18.1 Síntesis de 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-acetonitrilo**

A una solución de 4-(trifluorometil)benzaldehído (5,63°mmol) en 1 ml de Et<sub>2</sub>O se le añadieron TMSCN (6,19°mmol) y ZnI<sub>2</sub> (0,28°mmol). A 0 °C, se añadió gota a gota una solución de clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (6,19°mmol) y Et<sub>3</sub>N (11,8°mmol) en 5 ml de MeOH, mientras se mantenía la temperatura por debajo de los 10 °C. Después, se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 3 h. Después de enfriarse a TA, se añadió una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10 % y la mezcla se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación con CC (KP-NH™ suministrado por Biotage) usando Hept a Hept/EtOAc (70/30) proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,92 min; [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>: 305,36.

**A.2.18.2 Síntesis de 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-etanamina**

A una solución de 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-acetonitrilo (2,74°mmol) en 20 ml de NH<sub>3</sub> en MeOH (7 N) se le añadieron a 0 °C una solución de tiofeno (0,1°mmol; éter de diisopropilo al 4 %), seguida de níquel Raney Actimet M (0,82°mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 30 h. Después, la mezcla se filtró sobre celita, se lavó con MeOH y se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en 5,5 ml de Et<sub>2</sub>O y se añadieron gota a gota 2,8 ml de una solución de HCl 4 M en dioxano a 0 °C. El precipitado resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado como la correspondiente sal de HCl en forma de un sólido de color blanco.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,65 min; [M+ CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>: 309,02.

**A.2.19 Síntesis de 2-(6-metoxipiridin-3-il)-2-morfolinoetanamina**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-etanamina (A.2.18), reemplazando el 6-metoxi-piridina-3-carboxaldehído al 4-(trifluorometil)benzaldehído y reemplazando la morfolina al clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,28 min; [M+H]<sup>+</sup>: 238,09.

**A.2.20 Síntesis de 2-(6-metilpiridin-3-il)-2-morfolinoetanamina**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-etanamina (A.2.18), reemplazando el 6-metil-piridina-3-carboxaldehído al 4-(trifluorometil)benzaldehído y reemplazando la morfolina al clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina.

5 CL-EM (A):  $t_R = 0,12$  min;  $[M+H]^+$ : 222,12.

**A.2.21 Síntesis de 2-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-2-morfolinoetanamina**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-etanamina (A.2.18), reemplazando el 2-ciclopropilpirimidina-5-carbaldehído al 4-(trifluorometil)benzaldehído y reemplazando la morfolina al clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina.

10 CL-EM (A):  $t_R = 0,34$  min;  $[M+H]^+$ : 249,10.

**A.2.22 Síntesis de 2,4-dicloro-6-D3-metilbencilamina****A.2.22.1 Síntesis del ácido metil-D3-bórico**

15 A una solución de borato de trimetilo (17,9°mmol) en 20 ml de THF seco se le añadió una solución de yoduro de metil-D3-magnesio (10,0°mmol; 1 M en Et<sub>2</sub>O) a lo largo de 10 min a -78 °C. Después de que se agitara a -78 °C durante 2 h, se añadieron 5 ml de una solución de HCl 1 M. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se dejó calentar a TA. La reacción se inactivó con salmuera, se diluyó con Et<sub>2</sub>O y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío a un tercio de su volumen.

**A.2.22.2 Síntesis de 2,4-dicloro-6-metil-D3-bencilamina**

20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la 2,4-dicloro-6-ciclopropilbencilamina (A.2.3), reemplazando una solución de ácido metil-D3-bórico en Et<sub>2</sub>O recientemente preparada al ácido ciclopropilbórico.

CL-EM (D):  $t_R = 0,86$  min;  $[M+H]^+$ : 193,52.

**A.2.23 Síntesis de 5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la 5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (A.2.13), reemplazando la 5-cloro-1-indanona a la 5,7-dicloro-1-indanona.

25 CL-EM (A):  $t_R = 0,43$  min;  $[M+H]^+$ : 168,22.

**A.2.24 Síntesis de 7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la 5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (A.2.13), reemplazando la 7-cloro-1-indanona a la 5,7-dicloro-1-indanona.

CL-EM (A):  $t_R = 0,36$  min;  $[M+H]^+$ : 168,22.

**A.2.25 Síntesis de 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la 5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (A.2.13), reemplazando la 7-bromo-1-indanona a la 5,7-dicloro-1-indanona.

CL-EM (C):  $t_R = 0,48$  min;  $[M+H]^+$ : 211,98.

**A.2.26 Síntesis de (2,4,6-triclorofenil)metanamina**

35 A una solución de 2,4,6-triclorobenzonitrilo (0,69°mmol) en 2 ml de THF se le añadió una solución de BH<sub>3</sub> (2,77°mmol; 1 M en THF). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 2 h y, después, se enfrió a la TA. Se añadió 1 ml de MeOH y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se añadió agua, la mezcla se basificó con solución de NaOH 1 M y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite ligeramente amarillo.

40 CL-EM (C):  $t_R = 0,51$  min;  $[M+H]^+$ : 210,13.

**A.2.27 Síntesis de (2-(aminometil)-3-clorofenil)metanol****A.2.27.1 Síntesis del éster metílico del ácido 2-bromo-3-clorobenzoico**

45 A una solución de ácido 2-bromo-3-clorobenzoico (7,29°mmol) en 20 ml de DCM y 1 ml de DMF se le añadieron 1,06 ml de cloruro de tionilo. Después de agitar a la TA toda la noche, se añadieron 5 ml de MeOH y se continuó agitando, también a TA, durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se inactivó mediante la

adición de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

CL-EM (C): t<sub>R</sub> = 0,86 min; [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>: 291,94.

#### 5 **A.2.27.2 Síntesis del éster metílico del ácido 3-cloro-2-cianobenzoico**

A una solución del éster metílico del ácido 2-bromo-3-clorobenzoico (3,86°mmol) en 4 ml de DMF se le añadió CuCN (4,24°mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante toda la noche. Después del enfriamiento a 10 °C, se añadieron 10 ml de EtOAc y 3 ml de una solución de NaOH 1 M, mientras se continuó agitando a TA durante 30 min. La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación mediante CL-EM preparativa (procedimiento L) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

CL-EM (C): t<sub>R</sub> = 0,78 min; [M+H]<sup>+</sup>: 196,02.

#### **A.2.27.3 Síntesis de (2-(aminometil)-3-clorofenil)metanol**

A una suspensión de ZnCl<sub>2</sub> (0,77°mmol) en 5 ml de THF se le añadió LiBH<sub>4</sub> (1,64°mmol; 2 M en THF) a TA. Después del calentamiento a 50 °C durante 90 min, se añadió lentamente una solución de éster metílico del ácido 3-cloro-2-cianobenzoico (0,81°mmol) en 5 ml de THF y la mezcla se calentó a 60 °C durante toda la noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 5 °C, se acidificó con una solución de HCl 2 M y se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se basificó con una solución de NaOH 1 M, se extrajo dos veces con EtOAc, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillento.

CL-EM (C): t<sub>R</sub> = 0,38 min; [M+H]<sup>+</sup>: 172,11.

#### **A.2.28 Síntesis de 2-amino-5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona**

##### **A.2.28.1 Síntesis de 5,7-dicloro-2-(hidroxiimino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona**

A una solución de 5,7-dicloro-1-indanona (4,73°mmol) en 20 ml de MeOH se le añadieron cuidadosamente tBu-nitrito (5,20°mmol) y 0,15 ml de solución de HCl concentrado. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 24 h, se concentró al vacío, se redisolvió en EtOAc y se extrajo con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación con CC usando Hept/EtOAc (70/30) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color marrón.

CL-EM (C): t<sub>R</sub> = 0,75 min; [M+H]<sup>+</sup>: 230,00.

##### **A.2.28.2 Síntesis de 2-amino-5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona**

A una solución de 5,7-dicloro-2-(hidroxiimino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (0,56°mmol) en 4 ml de EtOH se le añadieron Pd sobre carbono (5 mg) y 0,1 ml de una solución de HCl al 25 %. La reacción se agitó durante toda la noche a TA en una atmósfera de hidrógeno. Se filtró en un lecho de celita de 2 cm y se lavó con EtOH (20 ml) y EtOAc (20 ml). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color marrón.

CL-EM (C): t<sub>R</sub> = 0,50 min; [M+H]<sup>+</sup>: 216,06.

### **B. Preparación de los ejemplos:**

#### **B.1 Síntesis de los compuestos de fórmula (Ia) (procedimiento general)**

A una solución del respectivo ácido (II) (0,61°mmol) en 5 ml de DCM se le añadieron 0,3 ml de DIPEA, HOBT (0,78°mmol) y EDC.HCl (0,78°mmol), seguido de la adición de una solución de la respectiva amina (III) (0,61°mmol), disuelta en 2 ml de DCM. La mezcla se agitó a TA durante 6 h, después, se diluyó con DCM y se extrajo con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó a través de los medios de purificación que se enumeraron anteriormente para proporcionar las amidas buscadas (Ia).

#### **B.2 Síntesis de los compuestos de fórmula (Ib) (procedimiento general)**

A una solución de un compuesto de fórmula (Ia) (0,61°mmol) en 6 ml de THF se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (1,84°mmol). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche, se diluyó con DCM y se extrajo dos veces con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, dos veces con una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó a través de los procedimientos de purificación indicados anteriormente para proporcionar los N-óxidos (Ib) buscados.

50

**B.3 Separación de los estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I)**

Se resume información adicional para la purificación/separación de mezclas que consisten en estereoisómeros en la tabla a continuación:

| Ejemplo | Procedimiento | Condiciones de la CCF      | LC-EM preparativa    |
|---------|---------------|----------------------------|----------------------|
|         |               | R <sub>f</sub> (eluyentes) | t <sub>R</sub> [min] |
| 1       | G             | 0,49 (EtOAc/MeOH 9/1)      | /                    |
| 2       | G             | 0,38 (EtOAc/MeOH 9/1)      | /                    |
| 6       | G             | 0,25 (EtOAc)               | /                    |
| 7       | G             | 0,13 (EtOAc)               | /                    |
| 13      | G             | 0,35 (DCM/MeOH al 10%)     | /                    |
| 14      | G             | 0,30 (DCM/MeOH al 10%)     | /                    |
| 27      | U             | /                          | 3,85                 |
| 28      | U             | /                          | 4,01                 |
| 29      | U             | /                          | 2,73                 |
| 30      | U             | /                          | 2,87                 |
| 59      | Q             | /                          | 2,39                 |
| 60      | Q             | /                          | 2,50                 |
| 70      | G             | 0,50 (EtOAc)               | /                    |
| 71      | G             | 0,43 (EtOAc)               | /                    |
| 74      | Q             | /                          | 2,44                 |
| 75      | Q             | /                          | 2,50                 |
| 76      | G             | 0,52 (EtOAc)               |                      |
| 77      | G             | 0,42 (EtOAc)               |                      |
| 88      | G             | 0,29 (EtOAc)               |                      |
| 89      | G             | 0,27 (EtOAc)               |                      |
| 94      | G             | 0,56 (EtOAc)               |                      |
| 95      | G             | 0,46 (EtOAc)               |                      |
| 99      | G             | 0,31 (EtOAc)               |                      |
| 100     | G             | 0,38 (EtOAc)               |                      |
| 101     | G             | 0,35 (EtOAc)               |                      |
| 102     | G             | 0,37 (EtOAc)               |                      |
| 107     | G             | 0,25 (H/EtOAc 6:4)         |                      |
| 108     | G             | 0,28 (H/EtOAc 6:4)         |                      |
| 111     | G             | 0,22 (H/EtOAc 7:3)         |                      |
| 112     | G             | 0,24 (H/EtOAc 7:3)         |                      |

**5 B.4 Separación quiral de compuestos de fórmula (I)**

Se separó 2,4-dicloro-6-metil-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico en los respectivos enantiómeros usando HPLC preparativa quiral (Daicel, ChiralPak IC; de 5 µm, 20 × 250 mm; Hept/EtOH 50/50;

- caudal: 30 ml/min), detección: UV 210 nm.  
HPLC analítica quiral (Daicel, ChiralPak IC; de 5  $\mu$ m, 250  $\times$  4,6 $^{\circ}$ mm, Hept/EtOH 50/50; caudal: 0,8 ml/min), detección: UV 210 nm.  
Enantiómero A:  $t_R$  = 9,85 minutos (ejemplo 3);  
5 Enantiómero B:  $t_R$  = 17,13 minutos (ejemplo 4).
- Se separó 2,4-dicloro-6-metil-bencilamida del ácido rac-3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico en los respectivos enantiómeros usando HPLC preparativa quiral (Daicel, ChiralPak IB; de 5  $\mu$ m, 20  $\times$  250 $^{\circ}$ mm; Hept/EtOH 90/10; caudal: 16 ml/min), detección: UV 210 nm.  
10 HPLC analítica quiral (Daicel, ChiralPak IB; de 5  $\mu$ m, 250  $\times$  4,6 $^{\circ}$ mm, Hept/EtOH 50/50; caudal: 0,8 ml/min), detección: UV 210 nm.  
Enantiómero A:  $t_R$  = 21,23 minutos (ejemplo 17);  
Enantiómero B:  $t_R$  = 25,65 minutos (ejemplo 18).
- Se separó 2,4-dicloro-6-hidroximetil-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico en los respectivos enantiómeros usando HPLC preparativa quiral (Daicel, ChiralPak IC; de 5  $\mu$ m, 20  $\times$  250 $^{\circ}$ mm; Hept/EtOH 50/50; caudal: 16 ml/min), detección: UV 210 nm.  
15 HPLC analítica quiral (Daicel, ChiralPak IC; de 5  $\mu$ m, 250  $\times$  4,6 $^{\circ}$ mm, Hept/EtOH 50/50; caudal: 0,8 ml/min), detección: UV 210 nm.  
Enantiómero A:  $t_R$  = 7,49 minutos (ejemplo 24);  
Enantiómero B:  $t_R$  = 10,50 minutos (ejemplo 25).
- Se separó 2-bromo-4,6-dicloro-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico en los respectivos enantiómeros usando HPLC preparativa quiral (Daicel, ChiralPak IC; de 5  $\mu$ m, 20  $\times$  250 $^{\circ}$ mm; Hept/EtOH 10/90; caudal: 25 ml/min), detección: UV 210 nm.  
20 HPLC analítica quiral (Daicel, ChiralPak IC; de 5  $\mu$ m, 250  $\times$  4,6 $^{\circ}$ mm, Hept/EtOH 10/90; caudal: 1,2 ml/min), detección: UV 210 nm.  
25 Enantiómero A:  $t_R$  = 5,35 minutos (ejemplo 79);  
Enantiómero B:  $t_R$  = 8,52 minutos (ejemplo 80).
- Se separó [2-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico en bruto, que consistía en 4 estereoisómeros, en las 2 mezclas epiméricas usando HPLC preparativa quiral (Daicel, ChiralPak IC; de 5  $\mu$ m, 20  $\times$  250 $^{\circ}$ mm; Hept/EtOH DEA al 0,1 % 20/80; caudal: 16 ml/min), detección: UV 280 nm.  
30
- La mezcla epimérica 1 se separó usando HPLC preparativa quiral (Daicel, ChiralPak IC; de 5  $\mu$ m, 20  $\times$  250 $^{\circ}$ mm; EtOH/DCM 90/10; caudal: 16 ml/min), detección: UV 286 nm.  
HPLC analítica quiral (Daicel, ChiralPak IC; de 5  $\mu$ m, 250  $\times$  4,6 $^{\circ}$ mm, EtOH/DCM 90/10; caudal: 0,8 ml/min), detección: UV 210 nm.  
35 Isómero A:  $t_R$  = 5,56 minutos (ejemplo 81);  
Isómero B:  $t_R$  = 7,79 minutos (ejemplo 82).
- La mezcla epimérica 2 se separó usando HPLC preparativa quiral (Daicel, ChiralPak IC; de 5  $\mu$ m, 20  $\times$  250 $^{\circ}$ mm; EtOH/DCM 90/10; caudal: 20 ml/min), detección: UV 286 nm.  
40 HPLC analítica quiral (Daicel, ChiralPak IC; de 5  $\mu$ m, 250  $\times$  4,6 $^{\circ}$ mm, EtOH/DCM 90/10; caudal: 0,8 ml/min), detección: UV 210 nm.  
Isómero C:  $t_R$  = 6,24 minutos (ejemplo 83);  
Isómero D:  $t_R$  = 11,20 minutos (ejemplo 84).
- El ejemplo 76 se separó en los respectivos enantiómeros usando HPLC preparativa quiral (Daicel, ChiralPak IC; de 5  $\mu$ m, 20  $\times$  250 $^{\circ}$ mm; Hept/EtOH DEA al 0,1 % 10/90; caudal: 20 ml/min), detección: UV 210 nm.  
45 HPLC analítica quiral (Daicel, ChiralPak IC; de 5  $\mu$ m, 250  $\times$  4,6 $^{\circ}$ mm, Hept DEA al 0,05 %/EtOH DEA al 0,05 % 10/90; caudal: 1,0 ml/min), detección: UV 210 nm.  
Enantiómero A:  $t_R$  = 6,67 minutos (ejemplo 85);  
Enantiómero B:  $t_R$  = 10,42 minutos (ejemplo 86).
- El ejemplo 96 se separó en los respectivos enantiómeros usando HPLC preparativa quiral (Daicel, ChiralPak IC; de 5  $\mu$ m, 20  $\times$  250 $^{\circ}$ mm; Hept/EtOH 50/50; caudal: 22 ml/min), detección: UV 210 nm.  
50 HPLC analítica quiral (Daicel, ChiralPak IC; de 5  $\mu$ m, 250  $\times$  4,6 $^{\circ}$ mm, Hept/EtOH 50/50; caudal: 1 ml/min), detección: UV 210 nm.  
Enantiómero A:  $t_R$  = 7,79 minutos (ejemplo 97);  
Enantiómero B:  $t_R$  = 13,50 minutos (ejemplo 98).
- 55 La mezcla en bruto (el enantiómero A de 5,7-dicloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina (A.2,13.3) se usó en la síntesis que se describe en el punto B.1) que consistía en ((*R*)-5,7-dicloro-indan-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico o ((*S*)-5,7-dicloro-indan-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico se separó en los respectivos enantiómeros usando HPLC preparativa quiral (Daicel, ChiralPak IC; de 5  $\mu$ m, 20  $\times$

250°mm; Hept/EtOH 10/90 DEA al 0,1 %; caudal: 20 ml/min), detección: UV 210 nm.

HPLC analítica quiral (Daicel, ChiralPak IC; de 5 µm, 250 × 4,6°mm, Hept DEA al 0,05 %/EtOH DEA al 0,05 % 10/90; caudal: 1,0 ml/min), detección: UV 210 nm.

Enantiómero A:  $t_R$  = 5,98 minutos (ejemplo 104);

5 Enantiómero B:  $t_R$  = 10,42 minutos (ejemplo 86).

La mezcla en bruto de (el enantiómero B de 5,7-dicloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina (A.2,13.3) se usó en la síntesis que se describe en el punto B.1) que consistía en ((S)-5,7-dicloro-indan-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico o ((R)-5,7-dicloro-indan-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico se separó en los respectivos enantiómeros usando HPLC preparativa quiral (Daicel, ChiralPak IC; de 5 µm, 20 × 250°mm; Hept/EtOH 10/90 DEA al 0,1 %; caudal: 20 ml/min), detección: UV 210 nm.

10 HPLC analítica quiral (Daicel, ChiralPak IC; de 5 µm, 250 × 4,6°mm, Hept DEA al 0,05 %/EtOH DEA al 0,05 % 10/90; caudal: 1,0 ml/min), detección: UV 210 nm.

Enantiómero A:  $t_R$  = 6,67 minutos (ejemplo 85);

Enantiómero B:  $t_R$  = 8,84 minutos (ejemplo 105).

15 El ejemplo 102 se separó en los respectivos enantiómeros usando HPLC preparativa quiral (Daicel, ChiralPak IC; de 5 µm, 20 × 250°mm; Hept/EtOH 20/80; caudal: 16 ml/min), detección: UV 210 nm.

HPLC analítica quiral (Daicel, ChiralPak IC; de 5 µm, 250 × 4,6°mm, Hept /EtOH 20/80; caudal: 0,8.0 ml/min), detección: UV 210 nm.

Enantiómero A:  $t_R$  = 7,09 minutos (ejemplo 109);

20 Enantiómero B:  $t_R$  = 11,56 minutos (ejemplo 110).

| Compuesto        | Nombre  | Procedimiento de purificación | CL-EM |             |                    |
|------------------|---|-------------------------------|-------|-------------|--------------------|
|                  |   |                               | CL-EM | $t_R$ [min] | [M+H] <sup>+</sup> |
| <b>Ejemplo 1</b> | ((S)-1-ciclohexil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (epímero A)   | véase B.3                     | E     | 0,65        | 291,2              |
| <b>Ejemplo 2</b> | ((S)-1-ciclohexil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (epímero B)   | véase B.3                     | E     | 0,66        | 291,2              |
| <b>Ejemplo 3</b> | 2,4-dicloro-6-metil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (enantiómero A)   | véase B.4                     | E     | 0,9         | 337,0              |
| <b>Ejemplo 4</b> | 2,4-dicloro-6-metil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (enantiómero B)   | véase B.4                     | E     | 0,9         | 337,0              |
| <b>Ejemplo 5</b> | 2,4-dicloro-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico   | G<br>(EtOAc)                  | E     | 0,84        | 323,0              |
| <b>Ejemplo 6</b> | [(S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (epímero A)  | véase B.3                     | E     | 0,73        | 353,0              |
| <b>Ejemplo 7</b> | [(S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (epímero B)  | véase B.3                     | E     | 0,73        | 353,0              |
| <b>Ejemplo 8</b> | ((S)-1-ciclohexil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido (S)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico y ((S)-1-ciclohexil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido (R)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico                   | P                             | E     | 0,61        | 305,2              |
| <b>Ejemplo 9</b> | [(S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (S)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico y [(S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (R)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico | P                             | E     | 0,68        | 367,1              |



(continuación)

| Compuesto         | Nombre   | Procedimiento de purificación | CL-EM |                      |                    |
|-------------------|--|-------------------------------|-------|----------------------|--------------------|
|                   |  |                               | CL-EM | t <sub>R</sub> [min] | [M+H] <sup>+</sup> |
| <b>Ejemplo 10</b> | (1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico                | P                             | E     | 0,5                  | 291,2              |
| <b>Ejemplo 11</b> | 2,4-dicloro-6-metil-bencilamida del ácido rac-3-fluoro-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico                       | G<br>(Hept/EtOAc<br>4:6)      | E     | 0,99                 | 355,0              |
| <b>Ejemplo 12</b> | 2,4-dicloro-6-metil-bencilamida del ácido rac-4-fluoro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico         | N                             | E     | 0,98                 | 369,0              |
| <b>Ejemplo 13</b> | (1-cicloheptil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero A)      | véase B.3                     | E     | 0,72                 | 305,2              |
| <b>Ejemplo 14</b> | (1-cicloheptil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero B)      | véase B.3                     | E     | 0,73                 | 305,2              |
| <b>Ejemplo 15</b> | 2,4-dicloro-6-fluoro-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico                               | L                             | E     | 0,83                 | 341,0              |
| <b>Ejemplo 16</b> | 2-cloro-3-trifluorometil-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico                           | G<br>(EtOAc)                  | E     | 0,86                 | 357,1              |
| <b>Ejemplo 17</b> | 2,4-dicloro-6-metil-bencilamida del ácido 3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico (enantiómero A)      | véase B.4                     | E     | 0,86                 | 351,1              |
| <b>Ejemplo 18</b> | 2,4-dicloro-6-metil-bencilamida del ácido 3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico (enantiómero B)      | véase B.4                     | E     | 0,86                 | 351,1              |
| <b>Ejemplo 19</b> | [1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-amida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico | M                             | E     | 0,81                 | 386,2              |
| <b>Ejemplo 20</b> | 2,3-dicloro-bencilamida del ácido rac-3-fluoro-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico                               | M                             | E     | 0,9                  | 341,0              |
| <b>Ejemplo 21</b> | 2,4-dicloro-6-ciclopropil-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico                          | M                             | E     | 0,98                 | 363,1              |
| <b>Ejemplo 22</b> | 2,4-dicloro-6-etil-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico                                 | L                             | E     | 0,97                 | 351,1              |
| <b>Ejemplo 23</b> | 2,4-dicloro-6-vinil-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico                                | L                             | E     | 0,94                 | 349,0              |
| <b>Ejemplo 24</b> | 2,4-dicloro-6-hidroximetil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (enantiómero A)             | véase B.4                     | E     | 0,73                 | 353,0              |
| <b>Ejemplo 25</b> | 2,4-dicloro-6-hidroximetil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (enantiómero B)             | véase B.4                     | E     | 0,73                 | 353,0              |

(continuación)

| Compuesto  | Nombre   | Procedimiento de purificación | CL-EM |                      |                    |
|------------|--|-------------------------------|-------|----------------------|--------------------|
|            |  |                               | CL-EM | t <sub>R</sub> [min] | [M+H] <sup>+</sup> |
| Ejemplo 26 | 2,4-dicloro-6-metoxi-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico   | G<br>(DCM/MeOH al 10 %)       | E     | 0,87                 | 353,0              |
| Ejemplo 27 | [2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida de ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero A)  | véase B.3                     | F     | 0,45                 | 404,2              |
| Ejemplo 28 | [2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero B) | véase B.3                     | F     | 0,46                 | 404,2              |
| Ejemplo 29 | [2-(2-metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero A)                 | véase B.3                     | F     | 0,49                 | 370,2              |
| Ejemplo 30 | [2-(2-metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero B)                 | véase B.3                     | F     | 0,52                 | 370,1              |
| Ejemplo 31 | 3-cloro-2-metil-bencilamida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico  | H                             | E     | 0,76                 | 317,1              |
| Ejemplo 32 | 2-cloro-4-fluoro-bencilamida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico   | H                             | E     | 0,7                  | 321,1              |
| Ejemplo 33 | 4-fenoxi-bencilamida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico   | H                             | E     | 0,86                 | 361,2              |
| Ejemplo 34 | 2,3-dicloro-bencilamida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico  | H                             | E     | 0,77                 | 337,0              |
| Ejemplo 35 | 4-cloro-bencilamida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico  | H                             | E     | 0,69                 | 303,1              |
| Ejemplo 36 | 4-trifluorometil-bencilamida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico   | H                             | E     | 0,76                 | 337,1              |
| Ejemplo 37 | (4-cloro-bencil)-metil-amida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico   | H                             | E     | 0,76                 | 317,1              |
| Ejemplo 38 | [2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico   | H                             | E     | 0,83                 | 351,1              |
| Ejemplo 39 | 2,4-dicloro-bencilamida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico  | H                             | E     | 0,79                 | 337,1              |
| Ejemplo 40 | 2-cloro-3-trifluorometil-bencilamida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico   | H                             | E     | 0,82                 | 371,0              |
| Ejemplo 41 | 2,4-dicloro-6-metil-bencilamida del ácido rac-8-oxi-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico  | M                             | E     | 0,73                 | 367,0              |
| Ejemplo 42 | 3-cloro-2-metil-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico  | H                             | E     | 0,81                 | 303,1              |

(continuación)

| Compuesto  | Nombre  | Procedimiento de purificación | CL-EM |                      |                    |
|------------|---|-------------------------------|-------|----------------------|--------------------|
|            |   |                               | CL-EM | t <sub>R</sub> [min] | [M+H] <sup>+</sup> |
| Ejemplo 43 | 2-cloro-4-fluoro-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico  | H                             | E     | 0,75                 | 307,1              |
| Ejemplo 44 | 4-fenoxi-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico  | H                             | E     | 0,89                 | 347,1              |
| Ejemplo 45 | 2,3-dicloro-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico   | H                             | E     | 0,81                 | 323,0              |
| Ejemplo 46 | 2,3-dicloro-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico 4-cloro-bencilamida   | H                             | E     | 0,74                 | 289,1              |
| Ejemplo 47 | 4-trifluorometil-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico  | H                             | E     | 0,81                 | 323,1              |
| Ejemplo 48 | (4-cloro-bencil)-metil-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico  | H                             | E     | 0,82                 | 303,1              |
| Ejemplo 49 | [2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico  | H                             | E     | 0,87                 | 337,0              |
| Ejemplo 50 | 2,4-dicloro-6-(2-hidroxi-etoxi)-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico   | G<br>(DCM/MeOH al 10 %)       | E     | 0,79                 | 383,0              |
| Ejemplo 51 | 2,4-dicloro-6-hidroximetil-bencilamida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico                                  | H                             | E     | 0,69                 | 367,0              |
| Ejemplo 52 | (1-cicloheptil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico (mezcla de 4 estereoisómeros)          | H                             | E     | 0,68                 | 319,2              |
| Ejemplo 53 | 3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencilamida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico                                  | H                             | E     | 0,82                 | 371,1              |
| Ejemplo 54 | (1-fenil-ciclohexilmetil)-amida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico   | H                             | E     | 0,92                 | 351,2              |
| Ejemplo 55 | 2-cloro-3-trifluorometil-bencilamida del ácido rac-3-fluoro-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico   | G<br>(Hept/EtOAc 1:1)         | E     | 0,94                 | 375,0              |
| Ejemplo 56 | 2-cloro-3-ciano-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico   | N                             | E     | 0,66                 | 314,0              |
| Ejemplo 57 | 3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico  | H                             | E     | 0,86                 | 357,1              |
| Ejemplo 58 | [1-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico                               | P                             | E     | 0,86                 | 363,1              |
| Ejemplo 59 | [2-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero A) | véase B.3                     | F     | 0,87                 | 424,2              |

(continuación)

| Compuesto         | Nombre  | Procedimiento de purificación | CL-EM |                      |                    |
|-------------------|---|-------------------------------|-------|----------------------|--------------------|
|                   |   |                               | CL-EM | t <sub>R</sub> [min] | [M+H] <sup>+</sup> |
| <b>Ejemplo 60</b> | [2-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero B)   | véase B.3                     | F     | 0,89                 | 424,2              |
| <b>Ejemplo 61</b> | 2-cloro-4-ciano-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico   | N                             | D     | 0,68                 | 314,1              |
| <b>Ejemplo 62</b> | [2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (mezcla de 4 estereoisómeros)                                      | N                             | F     | 0,78                 | 458,2              |
| <b>Ejemplo 63</b> | (1-carbamoil-ciclopentil)-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico   | N                             | E     | 0,71                 | 276,2              |
| <b>Ejemplo 64</b> | (2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (mezcla de 4 estereoisómeros)   | N                             | E     | 0,74                 | 281,2              |
| <b>Ejemplo 65</b> | ((1S,2R)-2-hidroxi-indan-1-il)-amida del ácido (S)-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico y ((1S,2R)-2-hidroxi-indan-1-il)-amida del ácido (R)-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico | N                             | E     | 0,58                 | 297,1              |
| <b>Ejemplo 66</b> | (2-carbamoil-ciclohexil)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (mezcla de 4 estereoisómeros)  | N                             | E     | 0,73                 | 290,2              |
| <b>Ejemplo 67</b> | (1-(6-cloropiridin-3-il)-4,4-difluorociclohexilmetil)-amida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico   | L                             | E     | 0,74                 | 422,2              |
| <b>Ejemplo 68</b> | 2,4-dicloro-6-trifluorometil-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico  | L                             | E     | 0,92                 | 391,0              |
| <b>Ejemplo 69</b> | (R)-indan-1-ilamida del ácido (S)-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico y (R)-indan-1-ilamida del ácido (R)-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico                                   | G<br>(EtOAc)                  | E     | 0,73                 | 281,1              |
| <b>Ejemplo 70</b> | [(R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (epímero A)  | véase B.3                     | E     | 0,90                 | 337,0              |
| <b>Ejemplo 71</b> | [(R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (epímero B)  | véase B.3                     | E     | 0,88                 | 337,0              |
| <b>Ejemplo 72</b> | 2,4-dicloro-6-metoximetil-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico   | G<br>(Hept/EtOAc<br>1:3)      | E     | 0,88                 | 367,0              |
| <b>Ejemplo 73</b> | 3-cloro-2-trifluorometil-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico  | L                             | E     | 0,86                 | 357,1              |
| <b>Ejemplo 74</b> | [2-(6-cloro-piridin-3-il)-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero A)  | véase B.3                     | F     | 0,55                 | 423,2              |

(continuación)

| Compuesto         | Nombre  | Procedimiento de purificación | CL-EM |                      |                    |
|-------------------|---|-------------------------------|-------|----------------------|--------------------|
|                   |   |                               | CL-EM | t <sub>R</sub> [min] | [M+H] <sup>+</sup> |
| <b>Ejemplo 75</b> | [2-(6-cloro-piridin-3-il)-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero B)        | véase B.3                     | F     | 0,56                 | 423,2              |
| <b>Ejemplo 76</b> | (5,7-dicloro-indan-1-il)-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero A)   | véase B.3                     | E     | 0,89                 | 349,0              |
| <b>Ejemplo 77</b> | (5,7-dicloro-indan-1-il)-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero B)   | véase B.3                     | E     | 0,89                 | 349,1              |
| <b>Ejemplo 78</b> | [2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (mezcla de 4 estereoisómeros) | G<br>(EtOAc/MeOH al 5 %)      | F     | 0,69                 | 456,2              |
| <b>Ejemplo 79</b> | 2-bromo-4,6-dicloro-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (enantiómero A)   | véase B.4                     | E     | 0,91                 | 400,9              |
| <b>Ejemplo 80</b> | 2-bromo-4,6-dicloro-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (enantiómero B)   | véase B.4                     | E     | 0,91                 | 401,0              |
| <b>Ejemplo 81</b> | [2-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (isómero A)                          | véase B.4                     | F     | 0,56                 | 424,2              |
| <b>Ejemplo 82</b> | [2-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (isómero B)                          | véase B.4                     | F     | 0,54                 | 424,2              |
| <b>Ejemplo 83</b> | [2-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (isómero C)                          | véase B.4                     | F     | 0,54                 | 424,2              |
| <b>Ejemplo 84</b> | [2-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (isómero D)                          | véase B.4                     | F     | 0,56                 | 424,2              |
| <b>Ejemplo 85</b> | (5,7-dicloro-indan-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (enantiómero A del ejemplo 76)   | véase B.4                     | E     | 0,89                 | 349                |
| <b>Ejemplo 86</b> | (5,7-dicloro-indan-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (enantiómero B del ejemplo 76)   | véase B.4                     | E     | 0,89                 | 349                |
| <b>Ejemplo 87</b> | [2-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (mezcla de 4 estereoisómeros)                  | P                             | F     | 0,39                 | 385,2              |
| <b>Ejemplo 88</b> | (3-oxo-indan-1-il)-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero A)   | véase B.3                     | E     | 0,54                 | 295,1              |
| <b>Ejemplo 89</b> | (3-oxo-indan-1-il)-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero B)   | véase B.3                     | E     | 0,56                 | 295,1              |

(continuación)

| Compuesto          | Nombre   | Procedimiento de purificación | CL-EM |                      |                    |
|--------------------|--|-------------------------------|-------|----------------------|--------------------|
|                    |  |                               | CL-EM | t <sub>R</sub> [min] | [M+H] <sup>+</sup> |
| <b>Ejemplo 90</b>  | [2-(6-metil-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (mezcla de 4 estereoisómeros)          | T                             | E     | 0,34                 | 369,2              |
| <b>Ejemplo 91</b>  | [2-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (mezcla de 4 estereoisómeros)  | P                             | F     | 0,42                 | 396,2              |
| <b>Ejemplo 92</b>  | [2-morfolin-4-il-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (mezcla de 4 estereoisómeros) | P                             | F     | 0,49                 | 423,2              |
| <b>Ejemplo 93</b>  | 2,4-dicloro-6-(2-hidroxi-etoximetil)-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico   | G<br>(DCM/MeOH al 10 %)       | E     | 0,76                 | 397,1              |
| <b>Ejemplo 94</b>  | (4,6-dicloro-indan-1-il)-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero A)                                      | véase B.3                     | E     | 0,95                 | 349                |
| <b>Ejemplo 95</b>  | (4,6-dicloro-indan-1-il)-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero B)                                      | véase B.3                     | E     | 0,95                 | 349                |
| <b>Ejemplo 96</b>  | 2,4-dicloro-6-trideuterometil-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico  | G<br>(EtOAc)                  | E     | 0,96                 | 340,2              |
| <b>Ejemplo 97</b>  | 2,4-dicloro-6-trideuterometil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (enantiómero A)                                    | véase B.4                     | E     | 0,96                 | 340,2              |
| <b>Ejemplo 98</b>  | 2,4-dicloro-6-trideuterometil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (enantiómero B)                                    | véase B.4                     | E     | 0,96                 | 340,2              |
| <b>Ejemplo 99</b>  | (5-cloro-indan-1-il)-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero A)  | véase B.3                     | E     | 0,91                 | 315,2              |
| <b>Ejemplo 100</b> | (5-cloro-indan-1-il)-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero B)  | véase B.3                     | E     | 0,91                 | 315,2              |
| <b>Ejemplo 101</b> | (7-cloro-indan-1-il)-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero A)  | véase B.3                     | E     | 0,83                 | 315,2              |
| <b>Ejemplo 102</b> | (7-cloro-indan-1-il)-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero B)  | véase B.3                     | E     | 0,83                 | 315,2              |
| <b>Ejemplo 103</b> | 2-cloro-4-trifluorometil-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico   | N                             | E     | 0,95                 | 357,2              |
| <b>Ejemplo 104</b> | (5,7-dicloro-indan-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (enantiómero A del ejemplo 77)                                | véase B.4                     | E     | 0,96                 | 349,2              |

(continuación)

| Compuesto          | Nombre   | Procedimiento de purificación | CL-EM |                      |                    |
|--------------------|--|-------------------------------|-------|----------------------|--------------------|
|                    |  |                               | CL-EM | t <sub>R</sub> [min] | [M+H] <sup>+</sup> |
| <b>Ejemplo 105</b> | (5,7-dicloro-indan-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (enantiómero B del ejemplo 77)      | véase B.4                     | E     | 0,96                 | 349,1              |
| <b>Ejemplo 106</b> | [3-(2,4-dicloro-fenil)-propil]-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico                           | G<br>(Hept/EtOAc al 1:1)      | E     | 1,02                 | 351,2              |
| <b>Ejemplo 107</b> | ((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidrofuro[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (epímero A)             | véase B.3                     | E     | 0,86                 | 295,2              |
| <b>Ejemplo 108</b> | ((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidrofuro[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (epímero B)             | véase B.3                     | E     | 0,85                 | 295,2              |
| <b>Ejemplo 109</b> | (7-cloro-indan-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (enantiómero A del ejemplo 102)         | véase B.4                     | E     | 0,83                 | 315,2              |
| <b>Ejemplo 110</b> | (7-cloro-indan-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (enantiómero B del ejemplo 102)         | véase B.4                     | E     | 0,83                 | 315,2              |
| <b>Ejemplo 111</b> | ((R)-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amid del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico a (epímero A)  | véase B.3                     | E     | 0,89                 | 329,2              |
| <b>Ejemplo 112</b> | ((R)-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (epímero B)   | véase B.3                     | E     | 0,88                 | 329,2              |
| <b>Ejemplo 113</b> | (7-bromo-indan-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (mezcla de 4 estereoisómeros)           | L                             | E     | 0,85                 | 359,1              |
| <b>Ejemplo 114</b> | 2,4,6-tricloro-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico                                     | L                             | E     | 0,95                 | 357,1              |
| <b>Ejemplo 115</b> | 2,4-dicloro-6-metil-bencilamida del ácido rac-7-oxi-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico                          | precipitación en EtOAc        | E     | 0,78                 | 353,2              |
| <b>Ejemplo 116</b> | (5,7-dicloro-1-oxo-indan-2-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (mezcla de 4 estereoisómeros) | M                             | E     | 0,85                 | 363,1              |
| <b>Ejemplo 117</b> | 4-cloro-2-hidroximetil-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico                             | N                             | E     | 0,68                 | 319,2              |
| <b>Ejemplo 118</b> | 2-cloro-6-hidroximetil-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico                             | N                             | E     | 0,66                 | 319,2              |

## II. Ensayos biológicos

### *Ensayo in vitro*

La actividad antagonista del receptor P2X<sub>7</sub> de los compuestos de fórmula (I) se determina de acuerdo con el siguiente procedimiento experimental.

5

Procedimiento experimental

## Generación de la estirpe celular y ensayo YO-PRO

La generación de la estirpe celular se realizó, en general, de acuerdo con los protocolos de clonación molecular establecidos. Específicamente, se extrajo ARN de sangre humana completa usando el kit Qiagen RNeasy (Qiagen, CH) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Posteriormente, se hizo ADNc (Superscript II, Invitrogen AG, CH) y el gen humano P2X7 (referencia de Genbank BC011913) se amplificó con los siguientes cebadores: ATCGCGCCGCTCAGTAAGGACTCTTGAAGCCACT y CGCCGCTAGCACCACCATGCCGGCCTGCTGCAGCTGCA. Posteriormente, la secuencia amplificada se ligó a un plásmido digerido pcDNA3,1 (+) NotI, NheI. Se transfectaron células de riñón embrionario humano (HEK) (ATCC CRL-1573, Manassas, VA, EE. UU) con el plásmido pcDNA3,1 (+).hP2X7 usando lipofectamina 2000 (Invitrogen AG, CH) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Después de una exposición de 24 horas al ADN, las células se tripsinizaron y se volvieron a sembrar a baja densidad en presencia de 250 µg de geneticina. Después, las células resistentes a la geneticina se seleccionaron durante dos rondas consecutivas de clonación mediante la dilución limitante en serie con inspección visual. Se seleccionaron clones individuales para la expresión de P2X7 mediante la aplicación de ATP y se registró la captación resultante de YO-PRO1. Se eligieron clones celulares específicos en base al ARN y a la expresión de proteínas. Se usaron células HEK que expresan de manera estable P2X7 para seleccionar fármacos usando el ensayo YO-PRO1. Las células se cultivaron a confluencia en un cultivo adherente a 37 °C en una incubadora con CO<sub>2</sub> al 5 % humidificada (dividido en 1/5 cada 3 o 4 días con DMEM, SFB al 10 %, penicilina/estreptomina al 1 %, geneticina 250 µg/ml). Las células adherentes se separaron mediante incubación con tripsina (1 ml por cada plato de 165 °Cm<sup>2</sup>) durante 2 minutos, después se separaron por lavado con 10 ml de PBS (sin Mg<sup>2+</sup> ni Ca<sup>2+</sup>) y se resuspendieron en DMEM, SFB al 10 %, penicilina/estreptomina al 1 %, sin geneticina. Se sembraron 10.000 células por pocillo (48 horas antes del ensayo) o 25.000 células por pocillo (Vi-cell XR-Beckman Coulter) (24 horas antes del ensayo) en 50 µl de medio completo en placas de fondo transparente, paredes negras y 384 pocillos, que antes se habían recubierto con 10 µl por pocillo de poli-L-lisina, se incubaron durante 30 - 60 minutos a 37 °C y se lavaron una vez con PBS. El medio se retiró de las células y a los pocillos se le añadieron 50 µl de tampón de ensayo que contenía YO-PRO-1 0,5 µM. Se prepararon soluciones de compuestos antagonistas mediante diluciones en serie de una solución de DMSO 10<sup>-6</sup>M del antagonista en PBS usando un BioMek (Beckman Coulter). Cada concentración se realizó por duplicado. Para las mediciones de la CI<sub>50</sub> se midieron 10 puntos de concentración (siendo 10 µM la concentración más elevada, seguida de 9 etapas de dilución en serie de 1/3). Las células se incubaron con los antagonistas de la presente invención junto con ATP en una concentración final de 250 µM durante 90 minutos. Durante este periodo de tiempo, se tomaron cuatro puntos temporales. Cada punto temporal comprendía el promedio de varias mediciones realizadas en el lapso de unos pocos segundos. Se midió la fluorescencia en el sistema FLIPR TETRA (Molecular Devices) usando filtros apropiados para la fluorescencia YO-PRO-1 (excitación 485/20, emisión 530/25). El FLIPR TETRA estaba equipado con el software de control del sistema Screen Works de Molecular Devices para definir y ejecutar protocolos experimentales. Para las mediciones de la actividad antagonista, la intensidad máxima se expresó como el porcentaje de la inducida por el valor de CE<sub>50</sub> para la activación agonista (ATP 0,25<sup>o</sup>mM para células HEK-293 que expresan el receptor P2X7 recombinante humano). Para las mediciones de la CI<sub>50</sub>, se traza la máxima intensidad frente a la concentración del compuesto para determinar los valores de CI<sub>50</sub>.

Las actividades antagonistas con respecto al receptor P2X<sub>7</sub> (valores de CI<sub>50</sub>) de los compuestos de ejemplo se representan en la *Tabla 1*.

**Tabla 1**

| Compuesto | Nombre   | CI <sub>50</sub> [nM] |
|-----------|--|-----------------------|
| Ejemplo 1 | ((S)-1-ciclohexil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (epímero A)          | 1070                  |
| Ejemplo 2 | ((S)-1-ciclohexil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (epímero B)          | 106                   |
| Ejemplo 3 | 2,4-dicloro-6-metil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (enantiómero A)              | 18,3                  |
| Ejemplo 4 | 2,4-dicloro-6-metil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (enantiómero B)              | 2,9                   |
| Ejemplo 5 | 2,4-dicloro-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico                                  | 59,2                  |
| Ejemplo 6 | [(S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (epímero A) | 621                   |



(continuación)

| Compuesto  | Nombre  | Cl <sub>50</sub> [nM] |
|------------|---|-----------------------|
| Ejemplo 7  | [(S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (epímero B)  | 117                   |
| Ejemplo 8  | ((S)-1-ciclohexil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido (S)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico y ((S)-1-ciclohexil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido (R)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico                   | 127                   |
| Ejemplo 9  | [(S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (S)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico y [(S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (R)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico | 70,8                  |
| Ejemplo 10 | (1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico   | 3175                  |
| Ejemplo 11 | 2,4-dicloro-6-metil-bencilamida del ácido rac-3-fluoro-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico  | 4,8                   |
| Ejemplo 12 | 2,4-dicloro-6-metil-bencilamida del ácido rac-4-fluoro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico  | 3,1                   |
| Ejemplo 13 | (1-cicloheptil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero A)   | 813                   |
| Ejemplo 14 | (1-cicloheptil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero B)   | 117                   |
| Ejemplo 15 | 2,4-dicloro-6-fluoro-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico  | 66,8                  |
| Ejemplo 16 | 2-cloro-3-trifluorometil-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico  | 12,6                  |
| Ejemplo 17 | 2,4-dicloro-6-metil-bencilamida del ácido 3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico (enantiómero A)   | 1,3                   |
| Ejemplo 18 | 2,4-dicloro-6-metil-bencilamida del ácido 3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico (enantiómero B)   | 1,6                   |
| Ejemplo 19 | [1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-amida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico  | 6,3                   |
| Ejemplo 20 | 2,3-dicloro-bencilamida del ácido rac-3-fluoro-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico  | 67,9                  |
| Ejemplo 21 | 2,4-dicloro-6-ciclopropil-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico   | 12,9                  |
| Ejemplo 22 | 2,4-dicloro-6-etil-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico  | 1,5                   |
| Ejemplo 23 | 2,4-dicloro-6-vinil-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico   | 12,2                  |
| Ejemplo 24 | 2,4-dicloro-6-hidroximetil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (enantiómero A)  | 39,4                  |
| Ejemplo 25 | 2,4-dicloro-6-hidroximetil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (enantiómero B)  | 2,7                   |
| Ejemplo 26 | 2,4-dicloro-6-metoxi-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico  | 25,6                  |
| Ejemplo 27 | [2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida de ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero A)   | 1363                  |
| Ejemplo 28 | [2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero B)  | 58,9                  |

(continuación)

| Compuesto  | Nombre   | Cl <sub>50</sub> [nM] |
|------------|--|-----------------------|
| Ejemplo 29 | [2-(2-metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero A) | 1685                  |
| Ejemplo 30 | [2-(2-metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero B) | 225                   |
| Ejemplo 31 | 3-cloro-2-metil-bencilamida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico                                    | 16,0                  |
| Ejemplo 32 | 2-cloro-4-fluoro-bencilamida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico                                   | 25,0                  |
| Ejemplo 33 | 4-fenoxi-bencilamida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico   | 255                   |
| Ejemplo 34 | 2,3-dicloro-bencilamida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico  | 10,7                  |
| Ejemplo 35 | 4-cloro-bencilamida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico  | 475                   |
| Ejemplo 36 | 4-trifluorometil-bencilamida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico                                   | 334                   |
| Ejemplo 37 | (4-cloro-bencil)-metil-amida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico                                   | 758                   |
| Ejemplo 38 | [2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico                             | 67,1                  |
| Ejemplo 39 | 2,4-dicloro-bencilamida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico  | 11,8                  |
| Ejemplo 40 | 2-cloro-3-trifluorometil-bencilamida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico                           | 2,7                   |
| Ejemplo 41 | 2,4-dicloro-6-metil-bencilamida del ácido rac-8-oxi-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico                          | 16,3                  |
| Ejemplo 42 | 3-cloro-2-metil-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico  | 46,9                  |
| Ejemplo 43 | 2-cloro-4-fluoro-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico   | 86,8                  |
| Ejemplo 44 | 4-fenoxi-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico   | 1117                  |
| Ejemplo 45 | 2,3-dicloro-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico  | 37,2                  |
| Ejemplo 46 | 2,3-dicloro-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico 4-cloro-bencilamida                                  | 795                   |
| Ejemplo 47 | 4-trifluorometil-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico   | 1248                  |
| Ejemplo 48 | (4-cloro-bencil)-metil-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico   | 1087                  |
| Ejemplo 49 | [2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico   | 157                   |
| Ejemplo 50 | 2,4-dicloro-6-(2-hidroxi-etoxi)-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico                                  | 54,6                  |
| Ejemplo 51 | 2,4-dicloro-6-hidroximetil-bencilamida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico                         | 5,6                   |
| Ejemplo 52 | (1-cicloheptil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico (mezcla de 4 estereoisómeros) | 276                   |
| Ejemplo 53 | 3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencilamida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico                         | 1185                  |

(continuación)

| Compuesto  | Nombre  | Cl <sub>50</sub> [nM] |
|------------|---|-----------------------|
| Ejemplo 54 | (1-fenil-ciclohexilmetil)-amida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico   | 25,8                  |
| Ejemplo 55 | 2-cloro-3-trifluorometil-bencilamida del ácido rac-3-fluoro-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico   | 41,6                  |
| Ejemplo 56 | 2-cloro-3-ciano-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico   | 125                   |
| Ejemplo 57 | 3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico  | 3065                  |
| Ejemplo 58 | [1-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico   | 2700                  |
| Ejemplo 59 | [2-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero A)   | 346                   |
| Ejemplo 60 | [2-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero B)   | 29,0                  |
| Ejemplo 61 | 2-cloro-4-ciano-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico   | 389                   |
| Ejemplo 62 | [2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (mezcla de 4 estereoisómeros)  | 46,9                  |
| Ejemplo 63 | (1-carbamoil-ciclopentil)-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico   | 3850                  |
| Ejemplo 64 | (2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (mezcla de 4 estereoisómeros)   | 4850                  |
| Ejemplo 65 | ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-hidroxi-indan-1-il)-amida del ácido ( <i>S</i> )-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico y ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-hidroxi-indan-1-il)-amida del ácido ( <i>R</i> )-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico | 3400                  |
| Ejemplo 66 | (2-carbamoil-ciclohexil)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (mezcla de 4 estereoisómeros)  | 5880                  |
| Ejemplo 67 | (1-(6-cloropiridin-3-il)-4,4-difluorociclohexilmetil)-amida del ácido rac-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>b</i> ]piridin-4-carboxílico   | 7,3                   |
| Ejemplo 68 | 2,4-dicloro-6-trifluorometil-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico  | 13,8                  |
| Ejemplo 69 | ( <i>R</i> )-indan-1-ilamida del ácido ( <i>S</i> )-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico y ( <i>R</i> )-indan-1-ilamida del ácido ( <i>R</i> )-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico   | 400                   |
| Ejemplo 70 | [( <i>R</i> )-1-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (epímero A)   | 110                   |
| Ejemplo 71 | [( <i>R</i> )-1-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (epímero B)   | 36,5                  |
| Ejemplo 72 | 2,4-dicloro-6-metoximetil-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico   | 14,6                  |
| Ejemplo 73 | 3-cloro-2-trifluorometil-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico  | 20,2                  |
| Ejemplo 74 | [2-(6-cloro-piridin-3-il)-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero A)  | 120                   |
| Ejemplo 75 | [2-(6-cloro-piridin-3-il)-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero B)  | 35,3                  |

(continuación)

| Compuesto  | Nombre  | Cl <sub>50</sub> [nM] |
|------------|---|-----------------------|
| Ejemplo 76 | (5,7-dicloro-indan-1-il)-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero A)   | 20,6                  |
| Ejemplo 77 | (5,7-dicloro-indan-1-il)-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero B)   | 4,7                   |
| Ejemplo 78 | [2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (mezcla de 4 estereoisómeros) | 122                   |
| Ejemplo 79 | 2-bromo-4,6-dicloro-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (enantiómero A)   | 51,1                  |
| Ejemplo 80 | 2-bromo-4,6-dicloro-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (enantiómero B)   | 4,1                   |
| Ejemplo 81 | [2-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (isómero A)                          | 7523                  |
| Ejemplo 82 | [2-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (isómero B)                          | 2230                  |
| Ejemplo 83 | [2-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (isómero C)                          | 124                   |
| Ejemplo 84 | [2-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (isómero D)                          | 20,8                  |
| Ejemplo 85 | (5,7-dicloro-indan-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (enantiómero A del ejemplo 76)   | 9,5                   |
| Ejemplo 86 | (5,7-dicloro-indan-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (enantiómero B del ejemplo 76)   | 164                   |
| Ejemplo 87 | [2-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (mezcla de 4 estereoisómeros)                  | 978                   |
| Ejemplo 88 | (3-oxo-indan-1-il)-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero A)   | 1450                  |
| Ejemplo 89 | (3-oxo-indan-1-il)-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero B)   | 2508                  |
| Ejemplo 90 | [2-(6-metil-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (mezcla de 4 estereoisómeros)                   | 1149                  |
| Ejemplo 91 | [2-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (mezcla de 4 estereoisómeros)           | 215                   |
| Ejemplo 92 | [2-morfolin-4-il-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (mezcla de 4 estereoisómeros)          | 82,2                  |
| Ejemplo 93 | 2,4-dicloro-6-(2-hidroxi-etoximetil)-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico  | 11,4                  |
| Ejemplo 94 | (4,6-dicloro-indan-1-il)-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero A)   | 570                   |
| Ejemplo 95 | (4,6-dicloro-indan-1-il)-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero B)   | 978                   |
| Ejemplo 96 | 2,4-dicloro-6-trideuterometil-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico   | 2,7                   |

(continuación)

| Compuesto   | Nombre   | Cl <sub>50</sub> [nM] |
|-------------|--|-----------------------|
| Ejemplo 97  | 2,4-dicloro-6-trideuterometil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (enantiómero A)          | 20                    |
| Ejemplo 98  | 2,4-dicloro-6-trideuterometil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (enantiómero B)          | 1,8                   |
| Ejemplo 99  | (5-cloro-indan-1-il)-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero A)                | 301                   |
| Ejemplo 100 | (5-cloro-indan-1-il)-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero B)                | 59,9                  |
| Ejemplo 101 | (7-cloro-indan-1-il)-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero A)                | 212                   |
| Ejemplo 102 | (7-cloro-indan-1-il)-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (diastereoisómero B)                | 11,0                  |
| Ejemplo 103 | 2-cloro-4-trifluorometil-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico                           | 80,4                  |
| Ejemplo 104 | (5,7-dicloro-indan-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (enantiómero A del ejemplo 77)      | 5100                  |
| Ejemplo 105 | (5,7-dicloro-indan-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (enantiómero B del ejemplo 77)      | 1,3                   |
| Ejemplo 106 | [3-(2,4-dicloro-fenil)-propil]-amida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico                           | 346                   |
| Ejemplo 107 | ((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidrofuro[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (epímero A)             | 1222                  |
| Ejemplo 108 | ((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidrofuro[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (epímero B)             | 191                   |
| Ejemplo 109 | (7-cloro-indan-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (enantiómero A del ejemplo 102)         | 10000                 |
| Ejemplo 110 | (7-cloro-indan-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (enantiómero B del ejemplo 102)         | 5,5                   |
| Ejemplo 111 | ((R)-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amid del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico a (epímero A)  | 221                   |
| Ejemplo 112 | ((R)-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (epímero B)   | 9,5                   |
| Ejemplo 113 | (7-bromo-indan-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (mezcla de 4 estereoisómeros)           | 35,9                  |
| Ejemplo 114 | 2,4,6-tricloro-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico                                     | 12,5                  |
| Ejemplo 115 | 2,4-dicloro-6-metil-bencilamida del ácido rac-7-oxi-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico                          | 35,4                  |
| Ejemplo 116 | (5,7-dicloro-1-oxo-indan-2-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico (mezcla de 4 estereoisómeros) | 9010                  |
| Ejemplo 117 | 4-cloro-2-hidroximetil-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico                             | 1487                  |
| Ejemplo 118 | 2-cloro-6-hidroximetil-bencilamida del ácido rac-2,3-dihidro-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-carboxílico                             | 304                   |

**LISTADO DE SECUENCIA**

<110> Actelion Pharmaceuticals Ltd

<120> Derivados heterocíclicos de amida como antagonistas del receptor P2X7

<130> Act 249A

5 <150> PCT/IB2012/050282  
<151> 20-01-2012

<160> 2

<170> BiSSAP 1.0

10 <210> 1  
<211> 35  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> fuente

15 <222> 1..35  
<223> /mol\_type="ADN" /organism="Homo sapiens"

<400> 1  
atcgcgcccg ctcaagtaagg actcttgaag ccact 35

20 <210> 2  
<211> 38  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

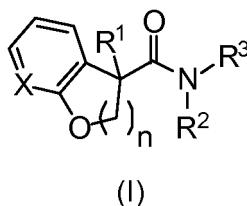
<220>  
<221> fuente

25 <222> 1..38  
<223> /mol\_type="ADN" /organism="Homo sapiens"

<400> 2  
cgccgctagc accacatgc cggcctgctg cagctgca 38

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



en la que

5 **n** representa 1 o 2;

**X** representa -N- o -N(O)-;

**R<sup>1</sup>** representa hidrógeno o halógeno;

**R<sup>2</sup>** representa hidrógeno o metilo; y

**R<sup>3</sup>** representa

- 10 • aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), que en la parte alquilo está opcionalmente monosustituido con hidroxilo o heterociclilo; y que en la parte arilo está mono-, di- o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxil-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxil-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), ciano, halógeno y fenoxi; o
- 15 • heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), que en la parte alquilo está monosustituido con heterociclilo; y que en la parte heteroarilo está mono-, di- o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halógeno; o
- 20 • cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), que está monosustituido con -C(O)NH<sub>2</sub> o un fenilo opcionalmente mono-, di- o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno; o
- cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>), que está opcionalmente monosustituido con hidroxilo u oxo; y que está anelado con un fenilo opcionalmente mono-, di- o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno; o
- 25 • cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), que en la parte alquilo está opcionalmente monosustituido con hidroxilo; y que en la parte cicloalquilo está opcionalmente disustituido con halógeno y opcionalmente monosustituido con hidroxilo, arilo o heteroarilo, en el que los grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente mono-, di- o trisustituidos con halógeno;

o una sal de dicho compuesto.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

**n** representa 1 o 2;

30 **X** representa -N- o -N(O)-;

**R<sup>1</sup>** representa hidrógeno o flúor;

**R<sup>2</sup>** representa hidrógeno; y

**R<sup>3</sup>** representa

- 35 • aril-metilo, que en la parte arilo está di- o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxil-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halógeno; o
- ciclopentilo, que está anelado con un fenilo mono- o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno; o
- 40 • ciclohexil-metilo, que en la parte ciclohexilo está opcionalmente disustituido con flúor y monosustituido con arilo o heteroarilo, en el que los grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente mono- o disustituidos con halógeno;

o una sal de dicho compuesto.

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que

**n** representa 1;

45 o una sal de dicho compuesto.

4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que

**n** representa 2;

o una sal de dicho compuesto.

5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que **X** representa -N-; o una sal de dicho compuesto.

5 6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que **R<sup>2</sup>** representa hidrógeno; o una sal de dicho compuesto.

7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 6, en el que **R<sup>3</sup>** representa

- 10 • aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), que en la parte arilo está mono-, di o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxialcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halógeno; o
- 15 • cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>), que está anelado con un fenilo opcionalmente mono-, di o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno; o
- cicloalquil (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), que en la parte cicloalquilo está opcionalmente disustituido con halógeno y monosustituido con arilo o heteroarilo, en el que los grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente mono- o disustituidos con halógeno;

o una sal de dicho compuesto.

20 8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que **R<sup>3</sup>** representa

- 25 • aril-metilo, que en la parte arilo está di- o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxialcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halógeno; o
- ciclopentilo, que está anelado con un fenilo mono- o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno; o
- ciclohexil-metilo, que en la parte ciclohexilo está opcionalmente disustituido con flúor y monosustituido con arilo o heteroarilo, en el que los grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente mono- o disustituidos con halógeno;

o una sal de dicho compuesto.

30 9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

- ((S)-1-Ciclohexil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido (S)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- ((S)-1-Ciclohexil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido (R)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- 2,4-Dicloro-6-metil-bencilamida del ácido (S)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- 2,4-Dicloro-6-metil-bencilamida del ácido (R)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- 35 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- [(S)-1-(2,4-Dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (S)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- [(S)-1-(2,4-Dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (R)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- ((S)-1-Ciclohexil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;
- 40 [(S)-1-(2,4-Dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;
- (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;
- 2,4-Dicloro-6-metil-bencilamida del ácido 3-fluoro-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- 2,4-Dicloro-6-metil-bencilamida del ácido 4-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;
- ((S\*)-1-Cicloheptil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- 45 ((R\*)-1-Cicloheptil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- 2,4-Dicloro-6-fluoro-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- 2-Cloro-3-trifluorometil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- 2,4-Dicloro-6-metil-bencilamida del ácido (S)-3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;
- 2,4-Dicloro-6-metil-bencilamida del ácido (R)-3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;
- [1-(6-Cloro-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;
- 50 2,3-Dicloro-bencilamida del ácido 3-fluoro-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- 2,4-Dicloro-6-ciclopropil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- 2,4-Dicloro-6-etil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- 2,4-Dicloro-6-vinil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- 2,4-Dicloro-6-hidroximetil-bencilamida del ácido (S)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- 55 2,4-Dicloro-6-hidroximetil-bencilamida del ácido (R)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- 2,4-Dicloro-6-metoxi-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;
- ((S\*)-2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil)-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-



- 3-carboxílico;  
 [(R\*)-2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 [(S\*)-2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 5 [(R\*)-2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 3-Cloro-2-metil-bencilamida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 2-Cloro-4-fluoro-bencilamida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 4-Fenoxi-bencilamida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 2,3-Dicloro-bencilamida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 10 4-Cloro-bencilamida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 4-Trifluorometil-bencilamida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 (4-Cloro-bencil)-metil-amida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 [2-(2,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 15 2,4-Dicloro-bencilamida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 2-Cloro-3-trifluorometil-bencilamida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 2,4-Dicloro-6-metil-bencilamida del ácido 8-oxi-3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 3-Cloro-2-metil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 2-Cloro-4-fluoro-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 4-Fenoxi-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 20 2,3-Dicloro-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 4-Cloro-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 4-Trifluorometil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 (4-Cloro-bencil)-metil-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 [2-(2,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 25 2,4-Dicloro-6-(2-hidroxi-etoxi)-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 2,4-Dicloro-6-hidroximetil-bencilamida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 (1-Cicloheptil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 3-Fluoro-4-trifluorometoxi-bencilamida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 (1-Fenil-ciclohexilmetil)-amida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 30 2-Cloro-3-trifluorometil-bencilamida del ácido 3-fluoro-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 2-Cloro-3-ciano-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 3-Fluoro-4-trifluorometoxi-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 [1-(2,4-Dicloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 [(S\*)-2-Morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-  
 35 carboxílico;  
 [(R\*)-2-Morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-  
 carboxílico;  
 2-Cloro-4-ciano-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 [2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-  
 40 carboxílico;  
 (1-Carbamoil-ciclopentil)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 (2-Fenil-ciclopropil)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 ((1*S*,2*R*)-2-Hidroxi-indan-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 (2-Carbamoil-ciclohexil)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 45 (1-(6-Cloropiridin-3-il)-4,4-difluorociclohexilmetil)-amida del ácido 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico;  
 2,4-Dicloro-6-trifluorometil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 (R)-Indan-1-ilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 [(R)-1-(2,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido (S)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 [(R)-1-(2,4-Dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido (R)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 50 2,4-Dicloro-6-metoximetil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 3-Cloro-2-trifluorometil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 [(S\*)-2-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-  
 carboxílico;  
 [(R\*)-2-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-  
 55 carboxílico;  
 ((S\*)-5,7-Dicloro-indan-1-il)-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 ((R\*)-5,7-Dicloro-indan-1-il)-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 [2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-  
 carboxílico;  
 60 2-Bromo-4,6-dicloro-bencilamida del ácido (S)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 2-Bromo-4,6-dicloro-bencilamida del ácido (R)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;  
 [(S)-2-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido (S)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-  
 carboxílico;  
 [(R)-2-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido (S)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-  
 65 carboxílico;  
 [(S)-2-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido (R)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-

carboxílico;

[(R)-2-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido (R)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

[2-(6-Metoxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

5 ((S\*)-3-Oxo-indan-1-il)-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

((R\*)-3-Oxo-indan-1-il)-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

[2-(6-Metil-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

[2-(2-Ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

10 [2-Morfolin-4-il-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

2,4-Dicloro-6-(2-hidroxi-etoximetil)-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

((S\*)-4,6-Dicloro-indan-1-il)-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico; y

((R\*)-4,6-Dicloro-indan-1-il)-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

o una sal de dicho compuesto.

10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

15 2,4-Dicloro-6-trideuterometil-bencilamida del ácido (S)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

2,4-Dicloro-6-trideuterometil-bencilamida del ácido (R)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

((S\*)-5-Cloro-indan-1-il)-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

((R\*)-5-Cloro-indan-1-il)-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

20 ((S\*)-7-Cloro-indan-1-il)-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

((R\*)-7-Cloro-indan-1-il)-amida del ácido (S\*)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

2-Cloro-4-trifluorometil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

(5,7-Dicloro-indan-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

[3-(2,4-Dicloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

25 ((R)-1,2,3,4-Tetrahidronaftalen-1-il)-amida del ácido (S)-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

((R)-1,2,3,4-Tetrahidronaftalen-1-il)-amida del ácido (R)-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

(7-Cloro-indan-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

((R)-8-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido (S)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

((R)-8-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido (R)-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

(7-Bromo-indan-1-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

30 2,4,6-Tricloro-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

2,4-Dicloro-6-metil-bencilamida del ácido 7-oxi-2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

(5,7-Dicloro-1-oxo-indan-2-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

4-Cloro-2-hidroximetil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico; y

2-Cloro-6-hidroximetil-bencilamida del ácido 2,3-dihidro-furo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico;

35 o una sal de dicho compuesto.

11. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

40 12. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

45 13. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre dolor; enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias; enfermedades óseas y articulares; enfermedades obstructivas de las vías respiratorias; enfermedades cardiovasculares; enfermedades oculares; enfermedades cutáneas; enfermedades abdominales y del tracto gastrointestinal; enfermedades genitourinarias; cáncer; otros trastornos autoinmunes y alérgicos y otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico.

50 14. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre dolor; enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias; enfermedades óseas y articulares; enfermedades obstructivas de las vías respiratorias; enfermedades cardiovasculares; enfermedades oculares; enfermedades cutáneas; enfermedades abdominales y del tracto gastrointestinal; enfermedades genitourinarias; cáncer; otros trastornos autoinmunes y alérgicos; y otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico.