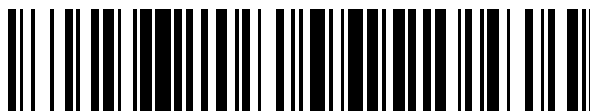


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 840**

51 Int. Cl.:

C07D 491/048 (2006.01)

C07D 491/052 (2006.01)

A61K 31/4355 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2012 E 12756563 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2734526**

54 Título: **Derivados de amidas heterocíclicas como antagonistas de receptores p2x7**

30 Prioridad:

22.07.2011 WO PCT/IB2011/053280

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

22.06.2016

73 Titular/es:

ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)

Gewerbestrasse 16

4123 Allschwil, CH

72 Inventor/es:

HILPERT, KURT;

HUBLER, FRANCIS;

KIMMERLIN, THIERRY;

MURPHY, MARK;

RENNEBERG, DORTE y

STAMM, SIMON

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 574 840 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 amidas heterocíclicas como antagonistas de receptores p2x7

La presente invención se refiere a derivados de amidas heterocíclicas de fórmula (I) y a su uso como productos farmacéuticos. La invención se refiere además a aspectos relacionados que incluyen procesos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I), y especialmente a su uso como antagonistas de receptores P2X₇.

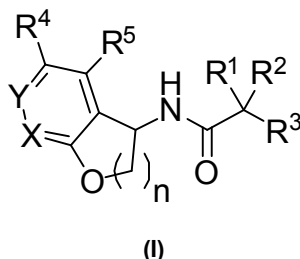
Los receptores P2X₇ (P2RX7) pertenecen a la familia de receptores ionotrópicos P2X que son activados por nucleótidos extracelulares, en particular adenosina trifosfato (ATP por sus siglas en inglés). P2RX7 se distinguen de otros miembros de la familia P2X por las elevadas concentraciones (rango de mM) de ATP requeridas para activarlo y su capacidad de formar un poro grande después de la estimulación prolongada o repetida (North, R. A., *Physiol. Rev.* 2002, 82(4), 1013-67; Surprenant, A., Rassendren, F. et al., *Science* 1996, 272(5262), 735-8; Virginio, C., MacKenzie, A. et al., *J. Physiol.*, 1999, 519, 335-46). P2RX7 está presente en muchos tipos celulares, especialmente aquellos que se conocen que están involucrados en los procesos inflamatorios e inmunes. Esto se ve reflejado dentro del sistema nervioso periférico y del SNC como el cebado de lipopolisacárido S (LPS por sus siglas en inglés) de monocitos y microglías seguido por estimulación de ATP ha demostrado conducir a la liberación local y procesamiento de IL1 β y otros miembros que incluyen IL18 a través de un mecanismo mediado por P2RX7. De hecho, los ratones que carecen del receptor P2X7 son incapaces de liberar IL1 β después del cebado con LPS y estimulación de ATP proporcionando evidencia adicional de su rol en esta ruta (Solle, M., Labasi, J. et al., *J. Biol. Chem.*, 2001, 276(1), 125-32). Adicionalmente, la liberación de L-selectina de monocitos, macrófagos y linfocitos, desgranulación en células cebadas y apoptosis en linfocitos están todos asociados con la estimulación de P2RX7. P2RX7 es también expresado en células epiteliales y endoteliales (Ferrari, D., Chiozzi, P. et al., *Neuropharmacology* 1997, 36(9), 1295-301; Wiley, J. S., Chen, J. R. et al., *Ciba Found Symp.* 1996, 198, 149-60 y 160-5; North, R. A., *Physiol. Rev.* 2002, 82(4), 1013-67). Además de su rol en la periferia, puede tener una función importante en la neurotransmisión dentro del SNC a través de su activación en neuronas centrales y periféricas pos sinápticas y/o presinápticas y células gliales (Deuchars, S. A., Atkinson, L. et al., *J. Neurosci.* 2001, 21(18), 7143-52; Sperlagh, B., Kofalvi, A. et al., *J. Neurochem.* 2002, 81(6), 1196-211). Ha surgido información reciente usando hibridación *in situ* que demuestra que el ARNm del receptor P2X7 estaba ampliamente distribuido por todo el cerebro de rata. Específicamente, entre las áreas de elevada expresión de ARNm de P2X7 se mencionaron la corteza piriforme, el hipocampo, núcleos pontinos y el asta anterior de la médula espinal (Yu, Y., Ugawa, S. et al., *Brain. Res.* 2008, 1194, 45-55). Por lo tanto, existe un razonamiento terapéutico para el uso de bloqueadores de los canales iónicos de P2X7 en el tratamiento de una variedad de patologías. Estas incluyen, aunque sin limitarse a, enfermedades asociadas con el sistema nervioso central tal como accidente cerebrovascular o lesión y enfermedades asociadas con la neurodegeneración y neuroinflamación tal como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, epilepsia, esclerosis lateral amiotrófica, lesión aguda de la médula espinal adicional a meningitis, trastornos del sueño, trastornos del ánimo y ansiedad así como también dolor crónico y neuropático e inflamatorio. Adicionalmente, los trastornos inflamatorios periféricos y enfermedades autoinmunes incluyendo, aunque sin limitarse a artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, dermatitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hiperactividad de las vías respiratorias, choque séptico, bronquitis, glomerulonefritis, enfermedad intestinal irritable, lesión cutánea, enfisema pulmonar, distrofia muscular de la cintura y extremidades tipo 2B, fibrosis, Síndrome de sinovitis, Acné, Pustulosis, aterosclerosis, lesión por quemadura, lesión de médula espinal, Hiperostosis y Osteítis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, crecimiento y metástasis de células malignas, leucemia mioblástica, diabetes, traumatismo, meningitis, osteoporosis, lesión por quemaduras, enfermedad cardíaca isquémicas y várices y traumatismo, son todos ejemplos en las que el involucramiento de los canales de P2X7 ha sido implicado. Además, un informe reciente sugiere un vínculo entre P2RX7 y el dolor crónico, inflamatorio y neuropático (Chessell, I. P., Hatcher, J. P. et al., *Pain*, 2005, 114(3), 386-96). En general, estos hallazgos indican un rol para el receptor P2X7 en el proceso de transmisión sináptica neuronal y, por lo tanto, un potencial rol para antagonistas de P2X7 como novedosas herramientas terapéuticas para tratar el dolor neuropático.

En vista de las observaciones que anteceden, existe una necesidad significativa de antagonistas de P2X7 que puedan ser eficazmente usados para el tratamiento del dolor neuropático, el dolor inflamatorio crónico, inflamación y afecciones neurodegenerativas.

Un derivado 3-amino dihidropiridina diferente, el cual es también un antagonista del receptor P2X₇, ha sido divulgado en el documento WO 2005/111003. El documento EP 2243772 divulga derivados de N-(1 H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)amida como antagonistas de P2X7. El (6-metil-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-3-yl)carbamato de bencilo y el (7-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-3-il)carbamato de bencilo se han divulgado en *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 3619-3627.

A continuación se presentan diversas realizaciones de la invención:

- 1) La presente invención se refiere a derivados de amidas heterocíclicas de fórmula (I),



en la que

n representa 1 o 2;

uno de X e Y representa -N- o -N(O)- y el otro representa -N- o -C(R⁶)-;

R¹ representa hidrógeno o metilo y **R**² representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₂), deuteroalquilo (C₁-C₂), hidroximetilo o heterociclilmetilo; o

R¹ y **R**² forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros; y

R³ representa un arilo, un ariloxi, un arilalquilo (C₁-C₂), un grupo heteroarilo o un grupo heteroariloxi tales grupos están en el resto aromático independientemente sustituidos una, dos, tres o cuatro veces, en los que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₂), fluoroalquilo (C₁-C₃), fluoroalcoxi (C₁-C₃), alquilcarbonilo (C₁-C₂), ciano, -CONH₂, halógeno y fenoxi; o

R¹ representa hidrógeno y **R**² y **R**³ forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un grupo indanilo o un grupo tetrahidronaftilo (notablemente indanilo) en el que los grupos están en el resto aromático sustituidos en forma independiente una, dos o tres veces (notablemente sustituidos dos veces), en el que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), fluoroalquilo (C₁-C₃) y halógeno (notablemente de halógeno); y

R⁴, **R**⁵ y **R**⁶ representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₃), fluoroalquilo (C₁-C₃) o halógeno;

y a las sales de tales compuestos.

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

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de acuerdo con la invención y tienen el propósito de ser aplicados uniformemente a lo largo de toda la especificación y reivindicaciones a menos que una definición expresamente expuesta que indique lo contrario proporcione una definición más amplia o más estrecha.

El término "alquilo", usado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno a tres átomos de carbono. El término "alquilo(C_x-C_y)" (x e y siendo cada uno un número entero), se refiere a un grupo alquilo según lo definido anteriormente que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alquilo (C₁-C₃) contienen entre uno y tres átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo e *iso*-propilo.

En caso de que "**R**²" represente "alquilo (C₁-C₂)" el término significa grupos alquilo (C₁-C₂) según lo definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo y etilo. Se prefiere el metilo.

En el caso de que "**R**⁴" represente "alquilo (C₁-C₃)" el término significa grupos alquilo (C₁-C₃) según lo definido con anterioridad. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo e *iso*-propilo. Se prefiere el metilo.

En el caso de que "**R**⁵" represente "alquilo (C₁-C₃)" el término significa grupos alquilo (C₁-C₃) según lo definido con anterioridad. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo y *iso*-propilo. Se prefiere el metilo.

En el caso de que "**R**⁶" represente "alquilo (C₁-C₃)" el término significa grupos alquilo (C₁-C₃) según lo definido con anterioridad. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo e *iso*-propilo. Se prefiere el metilo.

En el caso de que un grupo alquilo (C_1-C_3) sea un sustituyente de un grupo arilo, un ariloxi, un arilalquilo (C_1-C_2) (notablemente arilmetilo), un grupo heteroarilo o un grupo heteroariloxi, el término "alquilo (C_1-C_3)" significa grupos alquilo (C_1-C_3) según lo definido con anterioridad. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo y *iso*-propilo. Se prefieren metilo y etilo y mayormente se prefiere el metilo.

5 En el caso de que un grupo alquilo (C_1-C_3) sea un sustituyente de un grupo indanilo o un grupo tetrahidronaftilo formado por R^2 , R^3 y el átomo de carbono al cual están unidos, el término "alquilo (C_1-C_3)" significa grupos alquilo (C_1-C_3) según lo definido con anterioridad. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo e *iso*-propilo. Se prefieren el metilo y etilo y mayormente se prefiere el metilo.

10 El término "deuteroalquilo de (C_1-C_2)" se refiere a un grupo alquilo según lo definido anteriormente que contiene uno o dos átomos de carbono en los cuales entre uno y cinco átomos de hidrógeno han sido reemplazados con deuterio. Los ejemplos de dichos grupos son monodeuterometilo, dideuterometilo, trideuterometilo, monodeuteroetilo, dideuteroetilo, trideuteroetilo, tetrauteroetilo y pentadeuteroetilo. Se prefiere el trideuterometilo.

15 El término "alcoxi", usado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es según lo definido con anterioridad. El término "alcoxi(C_x-C_y)" (x e y cada uno es un número entero) se refiere a un grupo alcoxi según lo definido anteriormente que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alcoxi (C_1-C_3) contiene entre uno y tres átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi e *iso*-propoxi.

En el caso de que " R^{4a} " "represente" "alcoxi (C_1-C_3)" el término significa grupos alcoxi (C_1-C_3) según lo definido con anterioridad. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi e *iso*-propoxi. Se prefiere el metoxi.

20 En el caso de que " R^{5a} " "represente" "alcoxi (C_1-C_3)" el término significa grupos alcoxi (C_1-C_3) según lo definido con anterioridad. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi e *iso*-propoxi. Se prefiere metoxi.

En el caso de que " R^{6a} " "represente" "alcoxi (C_1-C_3)" el término significa grupos alcoxi (C_1-C_3) según lo definido con anterioridad. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi e *iso*-propoxi. Se prefiere metoxi.

25 En el caso de que un grupo alcoxi (C_1-C_3) sea un sustituyente de un grupo arilo, un ariloxi, un arilalquilo (C_1-C_2) (notablemente arilmetilo), un grupo heteroarilo o un grupo heteroariloxi, el término "alcoxi (C_1-C_3)" significa grupos alcoxi (C_1-C_3) según lo definido con anterioridad. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi e *iso*-propoxi. Se prefiere metoxi.

El término "cicloalquilo (C_3-C_6)", usado por sí solo o en combinación, significa un grupo cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo (C_3-C_6) son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

30 En el caso de que " R^{4a} " "represente" "cicloalquilo (C_3-C_6)" el término significa grupos cicloalquilo (C_3-C_6) según lo definido con anterioridad. Los ejemplos de dichos grupos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Se prefiere ciclopropilo.

35 En el caso de que " R^{5a} " "represente" "cicloalquilo (C_3-C_6)" el término significa grupos cicloalquilo (C_3-C_6) según lo definido con anterioridad. Los ejemplos de dichos grupos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Se prefiere ciclopropilo.

En el caso de que " R^{6a} " "represente" "cicloalquilo (C_3-C_6)" el término significa grupos cicloalquilo (C_3-C_6) según lo definido con anterioridad. Los ejemplos de dichos grupos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Se prefiere ciclopropilo.

40 En el caso de que un grupo cicloalquilo (C_3-C_6) sea un sustituyente de un grupo arilo, un ariloxi, un arilalquilo (C_1-C_2) (notablemente arilmetilo), un grupo heteroarilo o un grupo heteroariloxi, el término "cicloalquilo (C_3-C_6)" significa grupos cicloalquilo (C_3-C_6) según lo definido con anterioridad. Los ejemplos de dichos grupos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Se prefiere ciclopropilo.

El término "anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros" se refiere a un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

45 El término "hidroxi-alquilo (C_1-C_2)", usado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo según lo definido anteriormente que contiene uno o dos átomos de carbono en los cuales un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con hidroxilo. Los ejemplos de dichos grupos son hidroximetilo, 1-hidroxietilo y 2-hidroxietilo. Se prefiere hidroximetilo.

El término "alquilcarbonilo (C_1-C_2)", usado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-C(O)- en el que el grupo alquilo es según lo definido anteriormente, el cual está unido al resto de la molécula por medio del átomo de C del

carbonilo. El término "alquilcarbonilo(C_x-C_y)" (x e y es cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquilcarbonilo según lo definido anteriormente que contiene en el radical alquilo de x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alquilcarbonilo (C_1-C_2) contiene el radical alquilo uno o dos átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquil-carbonilo incluyen metilcarbonilo y etilcarbonilo. Se prefiere metilcarbonilo.

5 El término "fluoroalquilo(C_x-C_y)" (x e y siendo cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquilo según lo definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono en el cual uno o más (y posiblemente todos) átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. Por ejemplo un grupo fluoroalquilo (C_1-C_3) contiene entre uno y tres átomos de carbono en el cual uno a siete átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor.

10 En el caso de que " R^{4a} " "represente fluoroalquilo (C_1-C_3)" el término significa grupos fluoroalquilo (C_1-C_3) según lo definido con anterioridad. Los ejemplos de dichos grupos son difluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Se prefiere trifluorometilo.

En el caso de que " R^{5a} " "represente fluoroalquilo (C_1-C_3)" el término significa grupos fluoroalquilo (C_1-C_3) según lo definido con anterioridad. Los ejemplos de dichos grupos son difluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Se prefiere trifluorometilo.

15 En el caso de que " R^{6a} " "represente fluoroalquilo (C_1-C_3)" el término significa grupos fluoroalquilo (C_1-C_3) según lo definido con anterioridad. Los ejemplos de dichos grupos son difluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoro-etilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Se prefiere trifluorometilo.

20 En el caso de que "fluoroalquilo (C_1-C_3)" sea un sustituyente de un grupo arilo, un ariloxi, un arilalquilo (C_1-C_2) (notablemente arilmetilo), un grupo heteroarilo o un grupo heteroariloxi, el término "fluoroalquilo (C_1-C_3)" significa grupos fluoroalquilo (C_1-C_3) según lo definido con anterioridad. Los ejemplos de dichos grupos son difluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Se prefieren difluorometilo y trifluorometilo y con mayor preferencia el trifluorometilo.

25 En el caso de que "fluoroalquilo (C_1-C_3)" sea un sustituyente de un grupo indanilo o un grupo tetrahidronaftilo formado por R^2 , R^3 y el átomo de carbono al cual están unidos, el término "fluoroalquilo (C_1-C_3)" significa grupos fluoroalquilo (C_1-C_3) según lo definido con anterioridad. Los ejemplos de dichos grupos son difluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Se prefieren difluorometilo y trifluorometilo y con mayor preferencia el trifluorometilo.

El término "fluoroalcoxi(C_x-C_y)" (x e y siendo cada uno un número entero) se refiere a un grupo alcoxi según lo definido anteriormente que contiene x a y átomos de carbono en los cuales uno o más (y posiblemente todos) átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. Por ejemplo un grupo fluoroalcoxi (C_1-C_3) contiene entre uno y tres átomos de carbono en los cuales uno a siete átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor.

30 En el caso de que "fluoroalcoxi (C_1-C_3)" sea un sustituyente de un grupo arilo, un ariloxi, un arilalquilo (C_1-C_2) (notablemente arilmetilo), un grupo heteroarilo o un grupo heteroariloxi, el término "fluoroalcoxi (C_1-C_3)" significa grupos fluoroalcoxi (C_1-C_3) según lo definido con anterioridad. Los ejemplos de dichos grupos son difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2-difluoretoxi y 2,2,2-trifluoretoxi. Se prefiere trifluorometoxi.

El término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor o cloro y con máxima preferencia cloro.

35 En el caso de que " R^{4a} " represente "halógeno" el término significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor o cloro y con máxima preferencia cloro.

En el caso de que " R^{5a} " represente "halógeno" el término significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor o cloro y con máxima preferencia cloro.

40 En el caso de que " R^{6a} " represente "halógeno" el término significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor o cloro y con máxima preferencia cloro.

En el caso de que "halógeno" sea un sustituyente de un grupo arilo, un ariloxi, un arilalquilo (C_1-C_2) (notablemente arilmetilo), un grupo heteroarilo o un grupo heteroariloxi, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor o cloro y con máxima preferencia cloro.

45 En el caso de que "halógeno" sea un sustituyente de un grupo indanilo o un grupo tetrahidronaftilo formado por R^2 , R^3 y el átomo de carbono al cual están unidos, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo, con preferencia flúor o cloro y con máxima preferencia cloro.

El término "arilo", usado por sí solo o en cualquier combinación, significa un grupo fenilo o un grupo naftilo. Se prefiere un grupo fenilo. El grupo arilo es sustituido una, dos, tres o cuatro veces (preferentemente sustituido dos o tres veces), en en el que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_3),

cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₃), hidroxialquilo de (C₁-C₂), fluoroalquilo (C₁-C₃), fluoroalcoxi (C₁-C₃), alquilcarbonilo (C₁-C₂), ciano, -CONH₂, halógeno y fenoxi (notablemente entre alquilo de (C₁-C₃), cicloalquilo de (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₃), fluoroalquilo de (C₁-C₃), fluoroalcoxi (C₁-C₃), ciano, halógeno y fenoxi); preferentemente los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), fluoroalquilo (C₁-C₃), ciano y halógeno (con máxima preferencia entre metilo, etilo, ciclopropilo, trifluorometilo, ciano, cloro y flúor). Los ejemplos son 2,4-difluor-fenilo, 2,4,6-trifluor-fenilo, 2-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-cloro-4-fluor-fenilo, 2-cloro-6-fluor-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2,3-dicloro-6-fluor-fenilo, 2,4-dicloro-5-fluor-fenilo, 2,4-dicloro-6-fluor-fenilo, 2,4-dicloro-6-metil-fenilo, 2,4-dicloro-6-etil-fenilo, 2-cloro-6-fluor-3-metil-fenilo, 2,4-dicloro-6-ciclopropil-fenilo, 2-fluor-4-metoxi-fenilo, 2-fluor-6-trifluorometil-fenilo, 4-cloro-2-fluor-3-metil-6-trifluorometil-fenilo, 4-fluor-2-trifluorometil-fenilo, 2-cloro-3-trifluorometil-fenilo, 4-cloro-2-trifluorometil-fenilo, 5-cloro-2-trifluorometil-fenilo, 2,3-dicloro-6-trifluorometil-fenilo, 2,4-dicloro-6-trifluorometil-fenilo, 2,6-dicloro-3-trifluorometil-fenilo, 3-fluor-4-trifluorometoxi-fenilo, 2-cloro-3-ciano-fenilo, 2,4-dicloro-6-ciano-fenilo, 2-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2-ciano-fenilo, 4-ciano-fenilo y 4-fenoxi-fenilo. Ejemplos adicionales son 2-cloro-3,6-difluor-fenilo, 3,6-dicloro-2-fluor-fenilo, 2-fluor-3-trifluorometil-fenilo, 2-cloro-3-difluorometil-fenilo, 2-cloro-4-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-2-trifluorometil-fenilo, 2-cloro-3-trifluorometoxi-fenilo, 2,4-dicloro-6-hidroximetil-fenilo, 2-cloro-4-ciano-fenilo, 2,4-dicloro-3-ciano-fenilo, 2-cloro-3-ciano-4-fluor-fenilo, 3-ciano-2-trifluorometil-fenilo, 2-cloro-3-carbamoil-fenilo y 2-cloro-3-acetil-fenilo. Los ejemplos preferidos son 2-cloro-4-fluor-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2,3-dicloro-6-fluor-fenilo, 2,4-dicloro-5-fluor-fenilo, 2,4-dicloro-6-fluor-fenilo, 2,4-dicloro-6-metil-fenilo, 2,4-dicloro-6-etil-fenilo, 2,4-dicloro-6-ciclopropil-fenilo, 4-fluor-2-trifluorometil-fenilo, 2-cloro-3-trifluorometil-fenilo, 4-cloro-2-trifluorometil-fenilo, 2,4-dicloro-6-trifluorometil-fenilo, 2-cloro-3-ciano-fenilo y 2,4-dicloro-6-ciano-fenilo. En otra realización, los ejemplos más preferidos son 2-cloro-4-fluor-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-6-fluor-fenilo, 2,4-dicloro-6-metil-fenilo, 2,4-dicloro-6-etil-fenilo, 2,4-dicloro-6-ciclopropil-fenilo, 2-cloro-3-trifluorometil-fenilo, 4-cloro-2-trifluorometil-fenilo, 2-cloro-3-ciano-fenilo, 2-fluor-3-trifluorometil-fenilo, 2-cloro-3-difluorometil-fenilo, 2-cloro-4-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-2-trifluorometil-fenilo, 2-cloro-3-trifluorometoxi-fenilo, 2,4-dicloro-6-hidroximetil-fenilo, 2-cloro-4-ciano-fenilo, 2-cloro-3-ciano-4-fluor-fenilo y 3-ciano-2-trifluorometil-fenilo.

El término "ariloxi", usado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo aril-O- en el que el grupo arilo es según lo definido con anterioridad. Se prefiere un grupo fenoxi. El grupo ariloxi es sustituido una, dos, tres o cuatro veces, en el que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo de (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₂), fluoroalquilo (C₁-C₃), fluoroalcoxi (C₁-C₃), alquilcarbonilo (C₁-C₂), ciano, -CONH₂, halógeno y fenoxi (notablemente entre alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₃), fluoroalquilo (C₁-C₃), fluoroalcoxi (C₁-C₃), ciano, halógeno y fenoxi); preferentemente el grupo ariloxi es sustituido dos o tres veces, en el que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃) y halógeno. Los ejemplos son 2,4-dicloro-fenoxi, 3,4-dicloro-fenoxi y 2,4-dimetil-fenoxi.

El término "arilalquilo (C₁-C₂)" se refiere a un grupo metilo o etilo, en cuyos grupos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con arilo según lo definido anteriormente. Se prefiere un grupo bencilo. El resto arilo del grupo arilalquilo (C₁-C₂) es sustituido una, dos, tres o cuatro veces (preferentemente sustituido una, dos o tres veces y con máxima preferencia sustituido dos veces), en el que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₂), fluoroalquilo (C₁-C₃), fluoroalcoxi (C₁-C₃), alquilcarbonilo (C₁-C₂), ciano, -CONH₂, halógeno y fenoxi (con máxima preferencia de halógeno). Los ejemplos son 2-(4-fluorfenil)-etilo y 2,4-dicloro-bencilo.

El término "arilmétilo" se refiere a un grupo metilo en el cual un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con arilo según lo definido anteriormente. Se prefiere un grupo bencilo. El resto arilo del grupo arilmétilo es sustituido una, dos, tres o cuatro veces (con preferencia sustituido dos o tres veces y con máxima preferencia sustituido dos veces), en el que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₃), fluoroalquilo (C₁-C₃), fluoroalcoxi (C₁-C₃), ciano, halógeno y fenoxi; con preferencia los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), fluoroalquilo (C₁-C₃) y halógeno (con máxima preferencia de halógeno). Un ejemplo es 2,4-dicloro-bencilo.

El término "heteroarilo", usado por sí 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 contiene 1, 2 o 3 heteroátomos (con preferencia 1 o 2 heteroátomos) seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre (con preferencia entre oxígeno y nitrógeno). Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[2,1,3]oxadiazolilo, benzo[2,1,3]tiadiazolilo, benzo[1,2,3]tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y ftalazinilo. Los ejemplos preferidos son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo y pirazinilo. Los más preferidos son isoxazolilo, pirazolilo y piridilo. Los

grupos heteroarilo son independientemente sustituidos una, dos, tres o cuatro veces (con preferencia sustituidos una o dos veces y con máxima preferencia sustituidos una vez), en el que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₃), hidroxi-alquilo (C₁-C₂), fluoroalquilo (C₁-C₃), fluoroalcoxi (C₁-C₃), alquilcarbonilo (C₁-C₂), ciano, -CONH₂, halógeno y fenoxi (notablemente entre alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₃), fluoroalquilo (C₁-C₃), fluoroalcoxi (C₁-C₃), ciano, halógeno y fenoxi); con preferencia los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃) y halógeno (con máxima preferencia entre metilo y cloro). Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo sustituido son 3-metil-isoxazolilo (notablemente 3-metil-isoxazol-5-ilo), 5-metil-pirazolilo (notablemente 5-metil-1*H*-pirazol-1-ilo) y 2-cloro-piridilo (notablemente 2-cloro-piridin-3-ilo). Los ejemplos preferidos son 3-metil-isoxazolilo (notablemente 3-metil-isoxazol-5-ilo) y 2-cloro-piridilo (notablemente 2-cloro-piridin-3-ilo).

El término "heteroariloxi", usado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo heteroaril-O- en el que el grupo heteroarilo es según lo definido con anterioridad. Un significado preferido del término "heteroarilo" como se usa en "heteroariloxi" es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos (preferentemente 1 o 2 heteroátomos) seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre (con preferencia entre oxígeno y nitrógeno). Los ejemplos de dichos grupos heteroariloxi son furaniloxi, oxazoliloxi, isoxazoliloxi, oxadiazoliloxi, tieniloxi, tiazoliloxi, isotiazoliloxi, tiadiazoliloxi, pirroliloxi, imidazoliloxi, pirazoliloxi, triazoliloxi, piridiloxi, pirimidiloxi, piridaziniloxi, piraziniloxi, indoliloxi, isoindoliloxi, benzofuraniloxi, isobenzofuraniloxi, benzotiofeniloxi, indazoliloxi, benzimidazoliloxi, benzoxazoliloxi, benzisoxazoliloxi, benzotiazoliloxi, benzoisotiazoliloxi, benzotriazoliloxi, benzo[2,1,3]oxadiazoliloxi, benzo[2,1,3]tiadiazoliloxi, benzo[1,2,3]tiadiazoliloxi, quinoliniloxi, isoquinoliniloxi, cinoliniloxi, quinazoliniloxi, quinoxaliniloxi y ftalaziniloxi. Los ejemplos preferidos son furaniloxi, oxazoliloxi, isoxazoliloxi, oxadiazoliloxi, tieniloxi, tiazoliloxi, isotiazoliloxi, tiadiazoliloxi, pirroliloxi, imidazoliloxi, pirazoliloxi, triazoliloxi, piridiloxi, pirimidiloxi, piridaziniloxi y piraziniloxi. El más preferido es piridiloxi. Los grupos heteroariloxi son independientemente sustituidos una, dos, tres o cuatro veces (con preferencia sustituidos una o dos veces y con máxima preferencia sustituidos dos veces), en el que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₃), hidroxi-alquilo (C₁-C₂), fluoroalquilo (C₁-C₃), fluoroalcoxi (C₁-C₃), alquilcarbonilo (C₁-C₂), ciano, -CONH₂, halógeno y fenoxi (notablemente entre alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₃), fluoroalquilo (C₁-C₃), fluoroalcoxi (C₁-C₃), ciano, halógeno y fenoxi); con preferencia los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃) y halógeno (con máxima preferencia metilo). Un ejemplo de ese tipo de grupo heteroarilo sustituido es 2,6-dimetil-piridiloxi (notablemente 2,6-dimetil-piridin-3-iloxi).

El término "heterociclil-metilo", usado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo metilo en el cual un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con heterociclilo; el término "heterociclilo", usado por sí solo o en combinación, se refiere a un resto monocíclico saturado de 5 a 7 miembros del anillo (con preferencia 5 o 6 miembros del anillo) que contienen 1 o 2 heteroátomos (con preferencia 1 heteroátomo) seleccionado entre nitrógeno (preferido), 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 una forma oxidada, es decir, como un sulfóxido o sulfonilo. Los ejemplos de dichos grupos heterociclilo son pirrolidinilo (preferido), imidazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y dioxanilo. Los ejemplos preferidos de grupos heterociclil-metilo son pirrolidinil-metilo (notablemente pirrolidin-1-il-metilo) y piperidinil-metilo (notablemente piperidin-1-il-metilo); con máxima preferencia pirrolidinil-metilo (notablemente pirrolidin-1-il-metilo).

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;

uno de **X** e **Y** representa -N- o -N(O)- (notablemente -N-) y el otro representa -N- o -C(R⁶)-;

R¹ representa hidrógeno y **R**² representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₂), deuteroalquilo (C₁-C₂) o hidroxi-metilo; o

R¹ y **R**² forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros (notablemente 3 a 5 miembros); y

R³ representa un grupo arilo el cual está sustituido dos o tres veces, en el que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxi-alquilo (C₁-C₂), fluoroalquilo (C₁-C₃), fluoroalcoxi (C₁-C₃), alquilcarbonilo (C₁-C₂), ciano, -CONH₂ y halógeno; o un grupo arilalquilo el cual está en el resto aromático sustituido una o dos veces con halógeno;

o

R¹ representa hidrógeno y **R**² y **R**³ forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un grupo indanilo el cual está en el resto aromático sustituido una o dos veces (notablemente sustituido dos veces) con halógeno; y

R⁴, **R**⁵ y **R**⁶ representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), metoxi, trifluorometilo o halógeno;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

3) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en la que

n representa 1 o 2;

uno de X e Y representa -N- o -N(O)- (notablemente -N-) y el otro representa -N- o -C(R⁶)-;

R¹ representa hidrógeno y R² representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₂), deuteroalquilo (C₁-C₂) o hidroxi-metilo; o

5 R¹ y R² forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 5 miembros; y

R³ representa un grupo arilo el cual está sustituido dos o tres veces, en el que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxi-alquilo (C₁-C₂), fluoroalquilo (C₁-C₃), fluoroalcoxi (C₁-C₃), ciano y halógeno;

10 ^o
R¹ representa hidrógeno y R² y R³ forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un grupo indanilo el cual está en el resto aromático sustituido una o dos veces (notablemente sustituido dos veces) con halógeno;

R⁴ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₃) o halógeno;

R⁵ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), metoxi o trifluorometilo; y

15 R⁶ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), metoxi o halógeno;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

4) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en en los que

n representa 1 o 2;

20 uno de X e Y representa -N- o -N(O)- (notablemente -N-) y el otro representa -N- o -C(R⁶)-;

R¹ representa hidrógeno;

R² representa hidrógeno, metilo o hidroxi-metilo (notablemente hidrógeno);

R³ representa un grupo arilo el cual está sustituido dos o tres veces, en el que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), fluoroalquilo (C₁-C₃) y halógeno;

25 R⁴ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₃) o halógeno;

R⁵ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), metoxi o trifluorometilo (notablemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₃) o cicloalquilo (C₃-C₆)); y

R⁶ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), metoxi o halógeno;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

5) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en en los que

30 n representa 1 o 2;

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

Y representa -C(R⁶)- o -N- (notablemente -C(R⁶)-);

35 R¹ representa hidrógeno o metilo y R² representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₂), deuteroalquilo (C₁-C₂), hidroxi-metilo o heterociclicil-metilo; o

R¹ y R² forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros; y

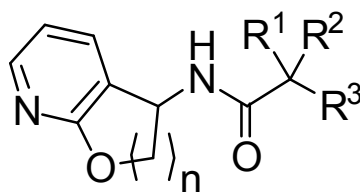
40 R³ representa un grupo arilo, un grupo arilalquilo (C₁-C₂), un grupo heteroarilo o un grupo heteroariloxi, en los que grupos están en el resto aromático independientemente sustituidos una, dos, tres o cuatro veces, en en los que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₃), hidroxi-alquilo (C₁-C₂), fluoroalquilo (C₁-C₃), fluoroalcoxi (C₁-C₃), alquilcarbonilo (C₁-C₂), ciano, -CONH₂, halógeno y fenoxi;

45 ^o
R¹ representa hidrógeno y R² y R³ forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un grupo indanilo o un grupo tetrahidronaftilo (notablemente indanilo) en los que grupos están en el resto aromático sustituidos en forma independiente una, dos o tres veces (notablemente sustituidos dos veces) , en los que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), fluoroalquilo (C₁-C₃) y halógeno (notablemente de halógeno); y

50 R⁴, R⁵ y R⁶ representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), fluoroalquilo (C₁-C₃) o halógeno;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

6) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1) que son también compuestos de fórmula (I_P).



(I)

en la que

n representa 1 o 2;

R¹ y **R²** representan independientemente hidrógeno o metilo; o

R¹ y **R²** forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros; y

R³ representa un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo arilmetilo, un grupo heteroarilo o un grupo heteroariloxi en los que grupos están en el resto aromático independientemente sustituidos una, dos, tres o cuatro veces, en en los que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₃), fluoroalquilo (C₁-C₃), fluoroalcoxi (C₁-C₃), ciano, halógeno y fenoxi; y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

7) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en en los que

n representa 1 o 2;

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

Y representa -C(R⁶)- o -N- (notablemente -C(R⁶)-);

R¹ representa hidrógeno y **R²** representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₂) o hidroxi-metilo; o

R¹ y **R²** forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 5 miembros; y

R³ representa un grupo arilo el cual está sustituido dos o tres veces, en en el que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxi-alquilo (C₁-C₂), fluoroalquilo (C₁-C₃), fluoroalcoxi (C₁-C₃), alquilcarbonilo (C₁-C₂), ciano, -CONH₂ y halógeno; o un grupo arilalquilo (C₁-C₂) el cual está en el resto aromático sustituido una o dos veces con halógeno;

o

R¹ representa hidrógeno y **R²** y **R³** forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un grupo indanilo el cual está en el resto aromático sustituido una o dos veces (notablemente sustituido dos veces) con halógeno; y

R⁴, **R⁵** y **R⁶** representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), fluoroalquilo (C₁-C₃) o halógeno;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

8) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en en los que

n representa 1 o 2;

X representa -N-;

Y representa -C(R⁶)- o -N-;

R¹ representa hidrógeno y **R²** representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₂) o hidroxi-metilo; o

R¹ y **R²** forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 5 miembros; y

R³ representa un grupo arilo el cual está sustituido dos o tres veces, en en el que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en metilo, etilo, ciclopropilo, hidroxi-metilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, flúor y cloro;

o

R¹ representa hidrógeno y **R²** y **R³** forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un grupo indanilo el cual está en el resto aromático sustituido dos veces con cloro;

R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa hidrógeno o metilo; y

R⁶ representa hidrógeno, metilo o cloro;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

9) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en los que

n representa 1 o 2;

X representa $-C(R^3)-$;

Y representa $-N-$ o $-N(O)-$;

R¹ representa hidrógeno;

R² representa hidrógeno o metilo;

R³ representa un grupo arilo el cual está sustituido dos o tres veces, en el que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_3), ciclopropilo, hidroximetilo, fluoroalquilo (C_1-C_3) y halógeno (notablemente alquilo (C_1-C_3), fluoroalquilo (C_1-C_3) y halógeno);

R⁴, **R⁵** y **R⁶** representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), alcoxi (C_1-C_3) o halógeno;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

10) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en los que

n representa 1 o 2 (notablemente 1);

X representa $-C(R^6)-$;

Y representa $-N-$ o $-N(O)-$;

R¹ representa hidrógeno;

R² representa hidrógeno;

R³ representa un grupo arilo el cual está sustituido dos o tres veces, en el que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_3), fluoroalquilo (C_1-C_3) y halógeno (notablemente metilo, trifluorometilo y cloro);

R⁴ representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_3) o halógeno;

R⁵ representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_3) o cicloalquilo (C_3-C_6);

R⁶ representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), alcoxi (C_1-C_3) o halógeno;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

11) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1), 5) o 6), en los que

n representa 1 o 2;

R¹ y **R²** representan independientemente hidrógeno o metilo; o

R¹ y **R²** forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 5 miembros; y

R³ representa un grupo arilo, un grupo arilmetilo, un grupo heteroarilo o un grupo heteroariloxi los que grupos están en el resto aromático independientemente sustituidos una, dos, tres o cuatro veces, en los que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), alcoxi (C_1-C_3), fluoroalquilo (C_1-C_3), fluoroalcoxi (C_1-C_3), ciano, halógeno y fenoxi;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

12) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 5) o 6), en los que

n representa 1 o 2;

R¹ y **R²** representan hidrógeno; o

R¹ y **R²** forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 5 miembros; y

R³ representa un grupo arilo el cual es sustituido una, dos, tres o cuatro veces, en el que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6) (notablemente ciclopropilo), fluoroalquilo (C_1-C_3) (notablemente trifluorometilo), ciano y halógeno;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

13) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3) o 5) a 7), en los que

n representa 1 o 2;

R¹ y **R²** representan hidrógeno; y

R³ representa un grupo arilo (notablemente fenilo) el cual está sustituido dos o tres veces, en el que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_3), ciclopropilo, trifluorometilo, ciano y halógeno;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

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

n representa 1;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

- 15) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 13), en los que **n** representa 2; y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.
- 5 16) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 5), 7), 8), 14) o 15), en los que **X** representa -N- e **Y** representa -C(R⁶)- o -N-; y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.
- 10 17) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 5), 7), 8), 14) o 15), en los que **X** representa -N- e **Y** representa -C(R⁶)-; y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.
- 15 18) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 5), 7), 8), 14) o 15), en los que **X** representa -N- e **Y** representa -N-; y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.
- 20 19) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 4), 14) o 15), en los que **X** representa -C(R⁶)- o -N- e **Y** representa -N-; y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.
- 25 20) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 4), 9), 10), 14) o 15), en los que **X** representa -C(R⁶)- e **Y** representa -N-; y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.
- 30 21) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 4), 14) o 15), en los que uno de **X** e **Y** representa -N- o -N(O)- y el otro representa -C(R⁶)-; y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.
- 35 22) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 3), 5), 7), 8) o 14) a 21), en los que **R**¹ representa hidrógeno y **R**² representa hidrógeno, metilo, etilo o hidroximetilo; o **R**¹ y **R**² forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 5 miembros; y **R**³ representa un grupo fenilo el cual está sustituido dos o tres veces, en el que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en metilo, etilo, ciclopropilo, hidroximetilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, flúor y cloro; o **R**¹ representa hidrógeno y **R**² y **R**³ forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un grupo indanilo el cual está en el resto aromático sustituido dos veces con cloro; y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.
- 40 23) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1), 5) o 14) a 21), en los que **R**¹ representa hidrógeno o metilo y **R**² representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₂), deuteroalquilo (C₁-C₂), hidroximetilo o heterociclicilmetilo; o **R**¹ y **R**² forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 5 miembros; y **R**³ representa un grupo arilo, un arilalquilo (C₁-C₂), un heteroarilo o heteroariloxi, grupos que están en el resto aromático independientemente sustituidos dos, tres o cuatro veces, en el que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₂), fluoroalquilo (C₁-C₃), fluoroalcoxi (C₁-C₃), alquilcarbonilo (C₁-C₂), ciano, -CONH₂ y halógeno; y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.
- 50 24) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 3), 5), 7), 8) o 14) a 21), en los que **R**¹ representa hidrógeno y **R**² representa hidrógeno, metilo, etilo o hidroximetilo; o

R¹ y **R²** forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 5 miembros; y

R³ representa un grupo fenilo el cual está sustituido dos o tres veces, en el que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en metilo, etilo, ciclopropilo, hidroximetilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, flúor y cloro;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

25) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1), 5) o 14) a 21), en los que

R¹ representa hidrógeno y **R²** y **R³** forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un grupo indanilo o un grupo tetrahidronaftilo (notablemente indanilo), grupos que están en el resto aromático sustituidos en forma independiente una, dos o tres veces (notablemente sustituidos dos veces), en los que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), fluoroalquilo (C₁-C₃) y halógeno (notablemente de halógeno);

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

26) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 3), 5), 7) o 14) a 21), en los que

R¹ representa hidrógeno y **R²** y **R³** forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un grupo indanilo el cual está en el resto aromático sustituido una o dos veces (notablemente sustituido dos veces) con halógeno;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

27) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1), 5), 6), 11), 14) a 21) o 23), en los que

R¹ y **R²** representan independientemente hidrógeno o metilo;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

28) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 24), en los que

R¹ y **R²** representan hidrógeno;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

29) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 3), 5) a 8), 11), 12) o 14) a 24), en los que

R¹ y **R²** representan hidrógeno; o

R¹ y **R²** forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 5 miembros;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

30) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 3), 5) a 8), 11), 12) o 14) a 24), en los que

R¹ y **R²** forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 5 miembros;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

31) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 26), en los que

R¹ representa hidrógeno;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

32) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 3), 5), 7), 8) o 14) a 24), en los que

R² representa hidrógeno, metilo, etilo, trideuterometilo o hidroximetilo (notablemente hidrógeno, metilo, etilo o hidroximetilo);

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

33) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 9), 11) o 14) a 24), en los que

R² representa hidrógeno o metilo;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

34) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 3), 5), 14) a 21) o 23), en los que

R² representa trideuterometilo;
y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

35) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1), 5), 14) a 21) o 27) a 34), en los que

R³ representa un grupo arilo, un grupo arilalquilo (C₁-C₂), un grupo heteroarilo o un grupo heteroariloxi, grupos que están en el resto aromático independientemente sustituidos una, dos, tres o cuatro veces, en los que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₂), fluoroalquilo (C₁-C₃), fluoroalcoxi (C₁-C₃), alquilcarbonilo (C₁-C₂), ciano, -CONH₂, halógeno y fenoxi;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

36) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1), 5), 14) a 21) o 27) a 34), en los que

R³ representa un grupo fenilo el cual está sustituido dos, tres o cuatro veces, en el que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₂), fluoroalquilo (C₁-C₃), fluoroalcoxi (C₁-C₃), alquilcarbonilo (C₁-C₂), ciano, -CONH₂ y halógeno; un grupo fenil-metilo o fenil-etilo, grupos que están en el resto aromático sustituidos independientemente una o dos veces con halógeno; un grupo heteroarilo el cual es sustituido una o dos veces, en los que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃) y halógeno; o un grupo heteroariloxi, dicho grupo es sustituido una vez o dos veces con alquilo (C₁-C₃);

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

37) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1), 5), 6), 11), 14) a 21) o 27) a 34), en los que

R³ representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo, grupos que están independientemente sustituidos una, dos o tres veces (notablemente sustituidos dos o tres veces), en los que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆) (notablemente ciclopropilo), fluoroalquilo (C₁-C₃) (notablemente trifluorometilo), ciano y halógeno;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

38) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1), 5), 6), 11), 12), 14) a 21) o 27) a 34), en los que

R³ representa un grupo arilo el cual está sustituido una, dos o tres veces (notablemente sustituido dos o tres veces), en el que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆) (notablemente ciclopropilo), fluoroalquilo (C₁-C₃) (notablemente trifluorometilo), ciano y halógeno;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

39) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 3), 5) a 7), 11) a 21), 23) o 27) a 34), en los que

R³ representa un grupo arilo (notablemente fenilo) el cual está sustituido dos o tres veces, en el que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), ciclopropilo, trifluorometilo, ciano y halógeno;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

40) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 3), 5) a 8), 11) a 24) o 27) a 34), en los que

R³ representa 2-cloro-fenilo el cual está adicionalmente sustituido una o dos veces, en el que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), ciclopropilo, trifluorometilo, ciano y halógeno (y notablemente entre metilo, etilo, ciclopropilo, trifluorometilo, cloro y flúor);

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

41) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 3), 5), 7), 8), 14) a 24) o 27) a 34), en los que

R³ representa un grupo fenilo el cual está sustituido dos o tres veces, en el que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en metilo, etilo, ciclopropilo, hidroximetilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, flúor y cloro;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

42) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 5), 7) o 9) a 41), en los que

R⁴ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₃) o halógeno (notablemente hidrógeno, metilo o cloro);

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

43) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 5) o 7) a 41), en los que

R^4 representa hidrógeno;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

44) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 4) o 11) a 43), en los que

R^5 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), metoxi o trifluorometilo;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

45) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 5) o 7) a 43), en los que

R^5 representa hidrógeno o metilo;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

46) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 4) o 9) a 45), en los que

R^6 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6) o halógeno;

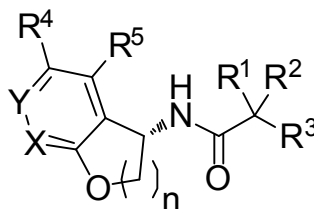
y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

47) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 5) o 7) a 45), en los que

R^6 representa hidrógeno, metilo o cloro;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

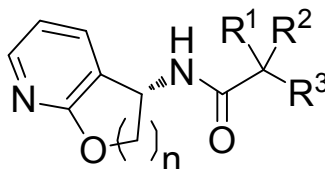
48) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 47), en los que la configuración absoluta del centro estereogénico es según lo ilustrado en la fórmula (I_{St1}).



(I_{St1})

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

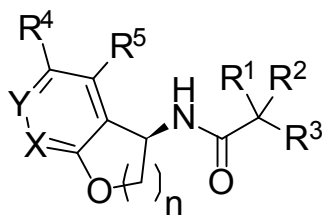
49) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 6), 11) a 15), 27) a 30) o 37) a 40), en los que la configuración absoluta del centro estereogénico es según lo ilustrado en la fórmula (I_{St1-P}).



(I_{St1-P})

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

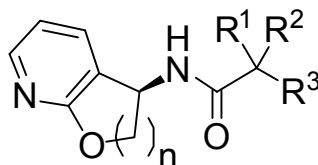
50) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 47), en los que la configuración absoluta del centro estereogénico es según lo ilustrado en la fórmula (I_{St2}).



(Ist2)

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

- 5 51) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 6), 11) a 15), 27) a 30) o 37) a 40), en los que la configuración absoluta del centro estereogénico es según lo ilustrado en la fórmula (Ist2-P).



(Ist2-P)

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

- 15 52) Los compuestos preferidos de fórmula (I) como se definen en la realización 1) se seleccionan del grupo que consiste en:

- 20 2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-4-fluor-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(S)-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(R)-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(S)-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(R)-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 25 2-(2-ciano-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-o-tolil-acetamida;
 N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(2-metoxi-fenil)-acetamida;
 2-(4-ciano-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-p-tolil-acetamida;
 30 2-(4-cloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida;
 2-(2,4-difluor-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-acetamida;
 N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetamida;
 35 N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida;
 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(2,4,6-trifluor-fenil)-acetamida;
 2-(4-cloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida;
 (2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico;
 40 (2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-(2-cloro-4-fluor-fenil)-ciclohexanocarboxílico;
 2-(4-cloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-isobutiramida;

- 3-(2,4-dicloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida;
 2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(S)-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(R)-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 5 2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(S)-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(R)-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-6-etil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-6-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 10 2-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(4-fenoxi-fenil)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-6-ciano-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-4-fluor-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-6-ciclopropil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 15 2-(4-cloro-2-fluor-3-metil-6-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-5-fluor-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-6-fluor-3-metil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(5-cloro-2-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 2-(4-ciano-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 20 N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida;
 N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida;
 N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-2-(4-fenoxi-fenil)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-6-fluor-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 25 2-(2,4-difluor-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-2-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-acetamida;
 2-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 2-(2,3-dicloro-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 30 2-(2,4-dicloro-6-trifluorometil-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-5-fluor-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 (3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-amida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico;
 (3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-amida del ácido 1-(2-cloro-4-fluor-fenil)-ciclopentanocarboxílico;
 2-(2-cloro-piridin-3-il)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 35 N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-2-(2,6-dimetil-piridin-3-iloxi)-acetamida;
 N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamida;
 N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-2-(5-metil-pirazol-1-il)-acetamida;
 2-(4-cloro-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-propionamida;
 3-(2,4-dicloro-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-propionamida;
 40 2-(2,3-dicloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,3-dicloro-6-fluor-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(2-fluor-6-trifluorometil-fenil)-acetamida;
 N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(3-fluor-4-trifluorometoxi-fenil)-acetamida;
 45 2-(2,4-dicloro-6-fluor-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 2-(2,3-dicloro-6-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,6-dicloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(S)-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(R)-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida; y
 2-(2-cloro-3-ciano-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 50 o las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos;
 Debe entenderse para cualquiera de los compuestos que figuran en la lista antes proporcionada, que un centro
 estereogénico, el cual no está específicamente asignado, puede estar en configuración (R) o (S) absoluta; por
 ejemplo, el centro estereogénico en la posición 3 de la estructura núcleo de 2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridina o en la
 posición 4 de la estructura núcleo de 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridina puede estar en la configuración (R) absoluta
 55 o en la configuración (S) absoluta. Notablemente, los compuestos que contienen más de un centro estereogénico
 pueden estar en cada centro estereogénico, que no está específicamente asignado, en la configuración (R) absoluta
 o en la configuración (S) absoluta; por ejemplo un compuesto enlistado como 2-(4-cloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-
 b]piridin-3-il)-propionamida puede ser (S)-2-(4-cloro-fenil)-N-((S)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida, (S)-
 2-(4-cloro-fenil)-N-((R)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida, (R)-2-(4-cloro-fenil)-N-((S)-2,3-dihidro-furo[2,3-
 60 b]piridin-3-il)-propionamida, (R)-2-(4-cloro-fenil)-N-((R)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida o cualquier
 mezcla de los mismos.

53) Compuestos preferidos adicionales de fórmula (I) según lo definido en la realización 1) se seleccionan del grupo que consiste en:

- 5 2-(2,4-dicloro-6-fluor-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(3,6-dicloro-2-fluor-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3,6-difluor-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-fenil)-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-3-hidroxi-propionamida;
 2-cloro-3-[(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-ilcarbamoil)-metil]-benzamida;
 10 2-(2,4-dicloro-fenil)-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-3-pirrolidin-1-il-propionamida;
 N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-4-(4-fluor-fenil)-butiramida;
 2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-fenil)-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-butiramida;
 2-(2,4-dicloro-fenil)-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-propionamida;
 15 2-(2,4-dicloro-fenil)-2-trideuterometil-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-acetamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida;
 N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(2-fluor-3-trifluorometil-fenil)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-propionamida;
 20 (S)-2-(2,4-dicloro-fenil)-N-((S)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida;
 (S)-2-(2,4-dicloro-fenil)-N-((R)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida;
 (R)-2-(2,4-dicloro-fenil)-N-((S)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida;
 (R)-2-(2,4-dicloro-fenil)-N-((R)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida;
 2-(2-cloro-4-ciano-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 25 2-(3-cloro-2-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-ciano-fenil)-N-((R)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-ciano-fenil)-N-((S)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(7-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-((R)-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida;
 30 2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-((S)-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-6-hidroximetil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 N-(7-ciclopropil-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(2,4-dicloro-fenil)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(7-metoxi-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida;
 N-(7-cloro-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(2,4-dicloro-fenil)-acetamida;
 35 2-(2-cloro-3-ciano-4-fluor-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometoxi-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(5,6-dihidro-furo[2,3-c]piridazin-5-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(5,6-dihidro-furo[2,3-c]piridazin-5-il)-acetamida;
 2-(3-acetil-2-cloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 40 2-(2,4-dicloro-3-ciano-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(3-ciano-2-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 N-(5-cloro-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-acetamida;
 N-(5-cloro-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(2,4-dicloro-fenil)-acetamida;
 45 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(5-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida;
 (S)-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-((S)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida;
 (S)-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-trideuterometil-N-((S)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 (S)-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-((R)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida;
 (S)-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-trideuterometil-N-((R)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 50 (R)-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-((S)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida;
 (R)-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-trideuterometil-N-((S)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 (R)-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-((R)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida;
 (R)-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-trideuterometil-N-((R)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 55 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-trideuterometil-N-((R)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-trideuterometil-N-((S)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(4-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(7-oxi-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 5,7-dicloro-N-(2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-carboxamida;
 2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(4-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida;
 60 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(4-ciclopropil-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(6-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;

2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(6-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(4-metoxi-6-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(4-etoxi-6-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 5 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(4-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(4-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(4-metoxi-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-fenoxi)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(3,4-dicloro-fenoxi)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(2,4-dimetil-fenoxi)-acetamida;
 10 N-(6-cloro-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-acetamida;
 N-(6-cloro-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-acetamida;
 5-cloro-N-(2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-carboxamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(6-oxi-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida;
 5-cloro-N-((R)-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxamida;
 15 5-cloro-N-((S)-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxamida;
 2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(4-trifluorometil-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida; y
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(4-trifluorometil-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 o las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos;
 debe entenderse para cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, que un centro estereogénico, el
 20 cual no es específicamente asignado, puede estar en configuración (R) absoluta o (S) absoluta; por ejemplo, el
 centro estereogénico en la posición 3 de la estructura núcleo de 2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridina o de la estructura
 núcleo de 2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridina de la posición 5 de la estructura núcleo de 5,6-dihidro-furo[2,3-c]piridazina
 puede estar en configuración (R) absoluta o en configuración (S) absoluta. Notablemente, los compuestos que
 25 contienen más de un centro estereogénico pueden estar en cada centro estereogénico, el cual no está
 específicamente asignado, en configuración (R) absoluta o (S) absoluta; por ejemplo un compuesto enlistado como 2-
 (2,4-dicloro-fenil)-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-3-hidroxi-propionamida puede ser (S)-2-(2,4-dicloro-fenil)-N-((S)-
 2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-3-hidroxi-propionamida, (S)-2-(2,4-dicloro-fenil)-N-((R)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-
 3-il)-3-hidroxi-propionamida, (R)-2-(2,4-dicloro-fenil)-N-((S)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-3-hidroxi-propionamida,
 (R)-2-(2,4-dicloro-fenil)-N-((R)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-3-hidroxi-propionamida o cualquier mezcla de los
 30 mismos.

La presente invención incluye además compuestos isotópicamente rotulados, especialmente compuestos rotulados con
²H (deuterio) de fórmula (I), compuestos los cuales son idénticos a los compuestos de fórmula (I) excepto que uno o más
 átomos cada uno se ha reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente
 35 de la masa atómica generalmente encontrada en la naturaleza. Los compuestos isotópicamente rotulados,
 especialmente los rotulados con ²H (deuterio) de fórmula (I) y sus sales están dentro del alcance de la presente
 invención. La sustitución de hidrógeno con el isótopo más pesado ²H (deuterio) puede conducir a una mayor estabilidad
 metabólica, dando por ejemplo como resultado una mayor vida media *in-vivo* o requerimientos reducidos de dosificación,
 o puede conducir a una reducción de la inhibición de enzimas del citocromo P450, dando como resultado, a modo de
 40 ejemplo, un perfil de seguridad mejorado. En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) no están
 isotópicamente rotulados, o están rotulados solamente con uno o más átomos de deuterio. En una sub-realización, los
 compuestos de fórmula (I) no están isotópicamente rotulados para nada. Los compuestos isotópicamente rotulados de
 fórmula (I) pueden prepararse de manera análoga a los métodos descritos a continuación, pero usando la variación
 isotópica apropiada de reactivos o materiales de inicio adecuados.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de ácido y/o base inorgánicas u orgánicas,
 45 no tóxicas, Lit. por ejemplo "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217.

Cuando la forma plural se usa para los compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares,
 tiene el propósito de significar también un compuesto, sal o similar único.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 53), o sus sales farmacéuticamente
 50 aceptables, son adecuados para usar como medicamentos. En particular, los compuestos de fórmula (I) modulan el
 receptor P2X₇, es decir, actúan como antagonistas del receptor P2X₇, y son útiles para la prevención o tratamiento de
 enfermedades que están asociadas con la activación del receptor P2X₇ como 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
 55 con un componente inflamatorio o inmunológico.

En particular, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 53), o sus sales
 farmacéuticamente aceptables, son adecuados para la prevención o tratamiento del dolor. Dolor se refiere a dolor agudo;

dolor crónico; dolor asociado con torceduras y esguinces; dolor crónico articular; dolor asociado con fiebre reumática; dolor musculoesquelético; dolor de cuello y lumbar; dolor inflamatorio; dolor neuropático; dolor visceral; dolor asociado con gripe u otras infecciones virales; dolor asociado con cáncer e invasión tumoral; dolor óseo y articular; dolor facial atípico; dolor asociado con migraña, dolor de dientes y dismenorrea; dolor de cabeza incluyendo dolor de cabeza tensional y cefalea en racimos; dolor asociado con isquemia de miocardio; dolor asociado con trastornos intestinales funcionales; dolor mantenido simpáticamente; miositis; dolor asociado con quimioterapia para el cáncer; y dolor postoperatorio.

El dolor neuropático incluye especialmente neuropatía diabética, ciática, dolor lumbar no específico, neuralgia del trigémino, dolor por esclerosis múltiple, fibromialgia, Neuropatía relacionada con VIH, neuralgia post-herpética, y dolor como resultado de traumatismo físico, amputación, síndrome de miembro fantasma, cirugía de columna vertebral, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Además, las afecciones de dolor neuropático incluyen dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas como "calambres" (parestias y disestesias), aumento de la sensibilidad al tacto (hiperestesia), sensación de dolor después de estimulación inocua (alodinia dinámica, estática, térmica o fría), aumento de la sensibilidad a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, fría, mecánica), sensación de dolor continuo después de remoción del estímulo (hiperpatia) o una ausencia de, o déficit en, rutas sensoriales selectivas (hipoalgesia).

Las afecciones de dolor articular crónicas incluyen especialmente artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil.

Dolor asociado con trastornos intestinales funcionales incluye especialmente dispepsia no ulcerosa, dolor de pecho no cardíaco y síndrome intestinal irritable.

Adicionalmente, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 53), o sus sales farmacéuticamente aceptables, son adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias. Las enfermedades neurodegenerativas y neuro-inflamatorias incluyen enfermedad de Alzheimer y otros trastornos de demencia que incluyen, aunque sin limitarse a, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD por sus siglas en inglés) y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob de nueva variante (nvCJD por sus siglas en inglés); Esclerosis lateral amiotrófica, amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis cerebral y vasculitis; arteritis temporal; miastenia gravis; enfermedad de Huntington; Demencia por Cuerpos de Lewy; y mal de Parkinson.

Adicionalmente, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 53), o sus sales farmacéuticamente aceptables, son adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades óseas y articulares. Enfermedades óseas y articulares incluyen artritis como artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía cristalina; degeneración de disco intervertebral; degeneración articular temporomandibular; enfermedad de remodelado óseo como osteoporosis, enfermedad de Paget u osteonecrosis; policondritis; esclerodermia; trastorno de tejido conectivo mixto; espondiloartropatías; enfermedad periodontal como periodontitis; artritis asociada con o que incluye osteoartritis/osteoartritis, tanto primaria como secundaria a, por ejemplo, displasia de cadera congénita; espondilitis cervical y lumbar; enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas incluyendo espondilitis anquilosante, artritis soriásica, artritis reactiva y espondiloartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infección y trastornos óseos como tuberculosis, incluyendo enfermedad de Potts y síndrome de Poncet; sinovitis aguda y crónica inducida por cristales incluyendo gota por urato, enfermedad de deposición de pirofosfato de calcio, y tendón relacionado con apatita de calcio, inflamación de la bursa y sinovial; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y esclerodermia limitada; lupus sistémico eritematoso, enfermedad de tejido conectivo mixto, y enfermedad de tejido conectivo no diferenciado; miopatías inflamatorias que incluyen dermatomiositis y polimiositis; polimalgia reumática; artritis juvenil incluyendo artritis inflamatoria de cualquier distribución articular y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis incluyendo arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, y vasculitis asociada con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; fiebre mediterránea hereditaria, síndrome de Muckle-Wells, y Fiebre Periódica Familiar, enfermedad de Kikuchi; y artalgias inducidas por drogas, tendonitis, y miopatías que incluyen distrofias y otras miopatías inflamatorias.

Adicionalmente, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con unacualquiera de las realizaciones 1) a 53), o sus sales farmacéuticamente aceptables, son adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias. Las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias incluyen asma, incluyendo asma bronquial, alérgica, intrínseca y extrínseca, asma inducida por el ejercicio, inducida por un fármaco (incluyendo inducida por aspirina y AINES) y asma inducida por polvillo, tanto intermitente como persistente y de todas las severidades, y otras causas de hiperactividad de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC por sus siglas en inglés); bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinófila; enfisema; bronquiectasis; fibrosis quística; sarcoidosis; enfermedades del pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica la terapia antineoplásica e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones de

5 trasplante pulmonar; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva incluyendo tratamiento de la tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos iatrogénica; rinitis crónica y agua incluyendo rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno); pólipos nasales; e infección viral aguda incluyendo el resfrío común, e infección debido a virus sincicial respiratorio, gripe, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus.

10 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 53), o sus sales farmacéuticamente aceptables, son adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Las enfermedades cardiovasculares incluyen aterosclerosis, que afectan la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis; cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunes incluyendo sarcoidosis miocárdica; lesiones por reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis, y aortitis incluyendo infecciosa (por ejemplo sifilítica); vasculitis; y trastornos de las venas próximas y periféricas incluyendo flebitis y trombosis, incluyendo trombosis venosa profunda y complicaciones de varices.

15 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 53), o sus sales farmacéuticamente aceptables, son adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades oculares. Las enfermedades oculares incluyen blefaritis; conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis alérgica perenne y primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunes, degenerativos o inflamatorios que afectan la retina; oftalmitis incluyendo oftalmitis simpática; sarcoidosis; e infecciones de los ojos incluyendo infecciones virales, fúngicas y bacterianas.

20 Adicionalmente, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 53), o sus sales farmacéuticamente aceptables, son adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades de la piel. Las enfermedades de la piel incluyen psoriasis, quemadura de piel, dermatitis atópica, dermatitis por contacto u otras dermatosis ecematosas, y reacciones de hipersensibilidad del tipo retardada; fito- y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiformis, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenoso, sarcoidosis cutánea, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolísis ampollosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer cutáneo no melanoma y otras lesiones displásicas; y trastornos inducidos por fármacos incluyendo erupciones cutáneas por medicamentos.

30 Adicionalmente, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 53), o sus sales farmacéuticamente aceptables, son adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades abdominales y del tracto gastrointestinal. Las enfermedades abdominales y del tracto gastrointestinal incluyen hepatitis, incluyendo hepatitis autoinmune, alcohólica y viral; fibrosis y cirrosis hepática; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica; diarrea no inflamatoria; glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, incluyendo reflujo; gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis incluyendo colitis ulcerativa, proctitis, prurito anal; enfermedad celíaca, enfermedad/síndrome de intestino irritable, y alergias relacionadas con los alimentos las cuales pueden tener efectos remotos del intestino, por ejemplo migraña, rinitis o eccema; rechazo de aloinjerto incluyendo rechazo de aloinjerto agudo y crónico después de, por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, pulmón, médula ósea, piel o córnea o después de 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 53), o sus sales farmacéuticamente aceptables, son adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades genitourinarias. Las enfermedades genitourinarias incluyen nefritis incluyendo glomerulonefritis e intersticial; síndrome nefrótico; cistitis incluyendo cistitis aguda y crónica (intersticial) y 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.

45 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 53), o sus sales farmacéuticamente aceptables, son adecuados para la prevención o tratamiento de cáncer. El tratamiento del cáncer incluye el tratamiento de tumores cerebrales, próstata, pulmón, mama, ovario, intestino y colon, estómago, páncreas, piel y médula ósea (incluyendo leucemias) y sistemas linfoproliferativos, como linfoma de Hodgkin y no de Hodgkin; incluyendo la prevención y tratamiento de enfermedad metastásica y recurrencias tumorales, y síndromes paraneoplásicos.

50 Adicionalmente, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 53), o sus sales farmacéuticamente aceptables, son adecuados para la prevención o tratamiento de otros trastornos autoinmunes y alérgicos. Otros trastornos autoinmunes y alérgicos incluyen tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fasciitis eosinofílica, síndrome hiper-IgE, y síndrome

antifosfolipídico.

5 Adicionalmente, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 53), o sus sales farmacéuticamente aceptables, son adecuados para la prevención o tratamiento de otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico. Otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico incluyen síndrome de deficiencia inmunológica adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sezary, y síndromes paraneoplásicos.

Adicionalmente, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 53), o sus sales farmacéuticamente aceptables, son adecuados para la prevención o tratamiento de trastornos del ánimo, depresión, del sueño y de ansiedad.

10 Adicionalmente, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 53), o sus sales farmacéuticamente aceptables, son adecuados para la prevención o tratamiento de traumatismo inducido por lesión y lesión de médula espinal.

Especialmente, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 53), o sus sales farmacéuticamente aceptables, son adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades seleccionadas de uno, varios o todos los siguientes grupos de enfermedades y trastornos:

15 1) Dolor, en el que dolor se refiere a dolor agudo; dolor crónico; dolor asociado con torceduras y esguinces; dolor articular crónico; dolor asociado con fiebre reumática; dolor musculoesquelético; dolor de cuello y lumbar; dolor inflamatorio; dolor neuropático; dolor visceral; dolor asociado con gripe u otras infecciones virales; dolor asociado con cáncer e invasión tumoral; dolor óseo y articular; dolor facial atípico; dolor asociado con migraña, dolor de dientes y dismenorrea; dolor de cabeza incluyendo dolor de cabeza tensional y cefalea en racimos; dolor asociado con isquemia de miocardio; dolor asociado con trastornos intestinales funcionales; dolor mantenido simpáticamente; miositis; dolor asociado con quimioterapia para el cáncer; y dolor postoperatorio;

20 El dolor neuropático incluye especialmente neuropatía diabética, ciática, dolor lumbar no específico, neuralgia del trigémino, dolor por esclerosis múltiple, fibromialgia, Neuropatía relacionada con VIH, neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino, y dolor como resultado de traumatismo físico, amputación, síndrome de miembro fantasma, cirugía espinal, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Adicionalmente, las afecciones de dolor neuropático incluyen dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas como "calambres" (parestias y disestesias), aumento de la sensibilidad al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa después de estimulación inocua (alodinia dinámica, estática, térmica o fría), aumento de la sensibilidad a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, fría, mecánica), sensación de dolor continuo después de remoción del estímulo (hiperpatía) o una ausencia de, o déficit en, rutas sensoriales selectivas (hipoalgesia);

25 Afecciones de dolor articular crónico incluyen especialmente artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil;

30 El dolor asociado con trastornos intestinales funcionales incluye especialmente dispepsia no ulcerosa, dolor de pecho no cardíaco y síndrome intestinal irritable;

35 2) Enfermedades neurodegenerativas y neuro-inflamatorias como enfermedad de Alzheimer y otros trastornos de demencia incluyendo, aunque sin limitarse a, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob de nueva variante (nvCJD); amiloidosis; esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis cerebral y vasculitis; arteritis temporal; miastenia gravis; enfermedad de Huntington; Demencia por Cuerpos de Lewy; y enfermedad de Parkinson;

40 3). Enfermedades óseas y articulares como artritis como artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía cristalina; degeneración de disco intervertebral; degeneración articular temporomandibular; enfermedad de remodelado óseo como osteoporosis, enfermedad de Paget o osteonecrosis; policondritis; esclerodermia; trastorno de tejido conectivo mixto; espondiloartropatías; enfermedad periodontal como periodontitis; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y esclerodermia limitada; lupus sistémico eritematoso, enfermedad de tejido conectivo mixto, y enfermedad de tejido conectivo no diferenciado; miopatías inflamatorias que incluyen dermatomiositis y polimiositis; polimialgia reumática; artritis juvenil que incluye artritis inflamatorias idiopáticas de cualquier distribución articular y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis que incluyen arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, y vasculitis asociada con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; síndrome de Muckle-Wells, y Fiebre mediterránea familiar, enfermedad de Kikuchi; y artalgias inducidas por fármacos, tendinitis, y miopatías;

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

y secretoras de las vías respiratorias;

5) Enfermedades cardiovasculares como miopatías inflamatorias y auto-inmunes;

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

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

8) Enfermedades abdominales y del tracto gastrointestinal como fibrosis y cirrosis hepática; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica; enfermedad de Crohn; colitis incluyendo colitis ulcerativa; y enfermedad/síndrome de intestino irritable;

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

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

15 Más preferentemente, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 53), o sus sales farmacéuticamente aceptables, son adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades seleccionadas entre una, varias o todas de los siguientes grupos de enfermedades y trastornos:

20 1) Dolor, en el que dolor se refiere a dolor agudo; dolor crónico; dolor asociado con torceduras y esguinces; dolor articular crónico; dolor asociado con fiebre reumática; dolor musculoesquelético (preferido); dolor de cuello y lumbar; dolor inflamatorio; dolor neuropático (preferido); dolor visceral; dolor asociado con gripe u otras infecciones virales; dolor asociado con cáncer e invasión tumoral; dolor óseo y articular; dolor facial atípico; dolor asociado con migraña, dolor de dientes y dismenorrea; dolor de cabeza incluyendo dolor de cabeza tensional y cefalea en racimos; dolor asociado con isquemia de miocardio; dolor asociado con trastornos intestinales funcionales; dolor mantenido simpáticamente; miositis; dolor asociado con quimioterapia para el cáncer; y dolor postoperatorio;

25 Dolor neuropático incluye especialmente neuropatía diabética, ciática, dolor lumbar no específico, neuralgia del trigémino, dolor por esclerosis múltiple, fibromialgia, Neuropatía relacionada con VIH, neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino, y dolor como resultado de traumatismo físico, amputación, síndrome de miembro fantasma, cirugía de médula espinal, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Adicionalmente, las afecciones de dolor neuropático incluyen dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas como "calambres" (parestias y disestesias), aumento de la sensibilidad al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa después de estimulación inocua (alodinia dinámica, estática, térmica o fría), aumento de la sensibilidad a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, fría, mecánica), sensación de dolor continuo después de remoción del estímulo (hiperpatía) o una ausencia de, o déficit en, rutas sensoriales selectivas (hipoalgesia);

30 Afecciones de dolor articular crónico incluyen especialmente artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil;

35 Dolor asociado con trastornos intestinales funcionales incluye especialmente dispepsia no ulcerosa, dolor de pecho no cardíaco y síndrome intestinal irritable;

2) Artritis reumatoide y osteoartritis;

3) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); y

40 4) Enfermedad de Crohn.

La invención se refiere además al uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 53) para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente.

45 La presente invención se refiere además a sales farmacéuticamente aceptables y a composiciones farmacéuticas y formulaciones de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 53).

Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene por lo menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 53) (o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo) como el agente activo y opcionalmente portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes.

50 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 53) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, por ejemplo en la forma de composiciones

farmacéuticas para la administración entérica (como especialmente oral) o parenteral (incluyendo aplicación tópica o inhalación).

La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse en forma que será conocida por cualquier experto en la técnica (ver por ejemplo Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, Edición 21 (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicada por Lippincott Williams & Wilkins]) obteniendo los compuestos descritos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una administración galénica forman junto con materiales portadores sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.

La presente invención se refiere además a un método para la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionado en esta invención que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 53), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

Cualquier referencia a un compuesto de fórmula (I), (I_P), (I_{ST1}), (I_{ST2}), (I_{ST1-P}) o (I_{ST2-P}) en este texto debe entenderse como haciendo referencia además a las sales (y especialmente a las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, según lo apropiado y oportuno. Las preferencias indicadas para los compuestos de fórmula (I) se aplican naturalmente *mutatis mutandis* a los compuestos de fórmula (I_P), de fórmula (I_{ST1}), de fórmula (I_{ST2}), de fórmula (I_{ST1-P}) y de fórmula (I_{ST2-P}) así como también a las sales y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), de fórmula (I_P), de fórmula (I_{ST1}), de fórmula (I_{ST2}), de fórmula (I_{ST1-P}) y de fórmula (I_{ST2-P}). Lo mismo es aplicable a estos compuestos como medicamentos, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos como principios activos o a los usos de estos compuestos para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades de acuerdo con esta invención.

A menos que se use con respecto a las temperaturas, el término "aproximadamente" (o alternativamente "alrededor de") colocado antes de un valor numérico "X" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos 10 % de X a X más 10 % de X, y con preferencia hasta un intervalo que se extiende desde X menos 5 % de X hasta X más 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" (o alternativamente "alrededor de") colocado 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 hasta un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C. Además, el término "temperatura ambiente" (TA) como se usa en la presente invención se refiere a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

Siempre que se use la palabra "entre" para describir un rango numérico, debe entenderse que los puntos extremos del rango indicado quedan explícitamente incluidos en el rango. Por ejemplo: si un rango de temperatura es descrito como estando entre 40 °C y 80 °C, esto significa que los puntos extremos 40 °C y 80 °C están incluidos en el rango; o si una variable es definida como siendo un número entero entre 1 y 4, esto significa que la variable es el número entero 1, 2, 3, o 4.

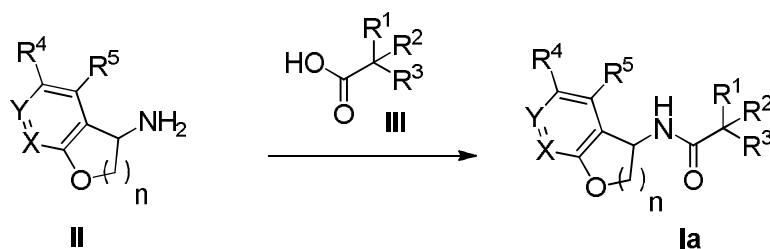
Los compuestos de fórmula (I) pueden ser manufacturados mediante los métodos proporcionados a continuación, mediante los métodos proporcionados en los Ejemplos o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactantes o disolventes en particular usados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

Si no se indica lo contrario, los grupos genéricos **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶**, **X**, **Y** y **n** son según lo definido para la fórmula (I). Otras abreviaturas usadas son definidas en la sección experimental.

En algunos casos, los grupos genéricos **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶**, **X**, **Y** y **n** pueden ser incompatibles con el conjunto ilustrado en los **Esquemas de Reacción** que aparecen más adelante y por lo tanto requerirán el uso de grupos protectores (GP). El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (ver por ejemplo "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Para los propósitos de esta descripción, se presumirá que dichos grupos protectores están en su lugar según lo necesario.

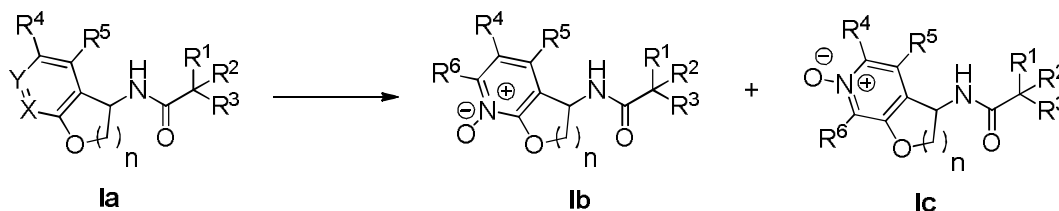
Preparación de los compuestos de fórmula (I):

Los compuestos de fórmula (Ia) pueden prepararse mediante reacción de una amina (II) con un ácido (III) usando reactivos de acoplamiento de amida estándares como HOBt/EDC.HCl, TBTU o HOAt y una base como DIPEA en un disolvente como DCM, THF o DMF preferentemente a temperaturas entre TA y 45 °C (**Esquema 1**).



Esquema 1: Síntesis de los Compuestos de Fórmula (Ia)

5 Los compuestos de fórmula (Ib) y (Ic), en los que X o Y representa N(O) y el otro representa C(R⁶) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (Ia), en los que X o Y representa N y el otro representa C(R⁶) por oxidación con un reactivo oxidante adecuado como ácido 3-cloroperbenzoico en un disolvente como DCM o THF a temperaturas entre 0 °C y 45 °C (**Esquema 2**).



Esquema 2: Síntesis de los Compuestos de Fórmula (Ib) y (Ic)

10 Los compuestos de fórmula (II), si no se encuentran disponibles en el mercado, pueden prepararse siguiendo los procedimientos expuestos en los Esquemas que aparecen a continuación.

15 Los compuestos de fórmula (IIa), en los que n representa 1, pueden prepararse comenzando a partir de derivados de éster carboxílico (IV), en el que Z es bromuro o cloruro, mediante una secuencia de reacción de alquilación/condensación con glicolato etílico en un disolvente como dimetoxietano o DMF en presencia de una base adecuada como NaH preferentemente a temperaturas entre 45 °C y 80 °C. Los respectivos β-hidroxi ésteres (V) pueden ser descarboxilados para formar cetonas (VI) mediante calentamiento en un disolvente adecuado como agua o THF en presencia de un ácido como HCl. Las cetoximas (VII) pueden prepararse por medio de condensación usando condiciones convencionales como O-metilhidroxilamina en un disolvente adecuado como MeOH o EtOH opcionalmente en presencia de una base como NaOAc preferentemente a temperaturas entre TA y 60 °C. La reducción para formar aminas de fórmula (IIa) puede llevarse a cabo por ejemplo por medio de hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador adecuado como Pd/C o Níquel Raney en un disolvente como EtOH o en una solución de NH₃/MeOH. Alternativamente, la reducción puede realizarse en presencia de un agente reductor como BH₃ en un disolvente como THF a temperaturas entre TA y 60 °C (**Esquema 3**).

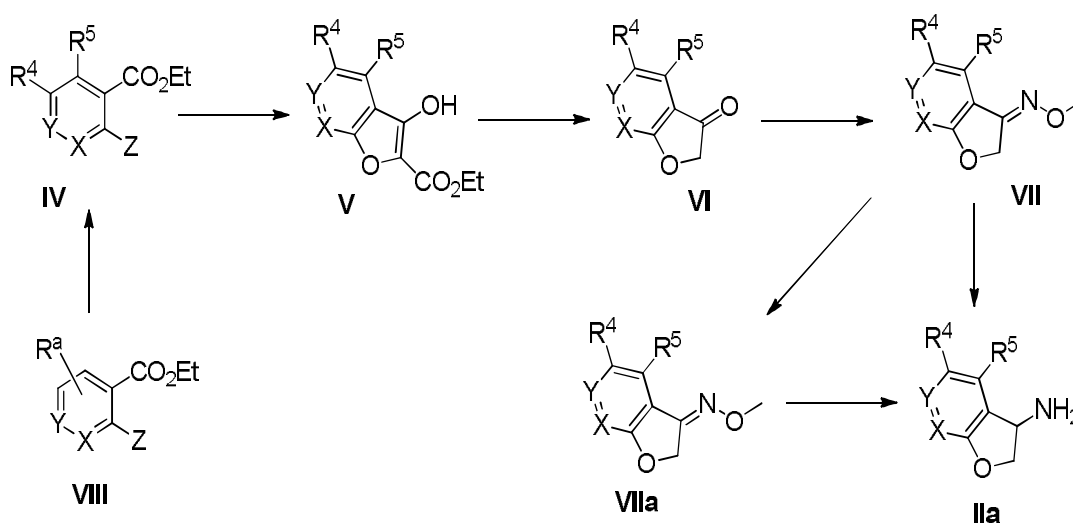
25 Alternativamente, los compuestos de fórmula (IIa), en los que R⁴ y/o R⁵ representan alquilo (C₁-C₃) o cicloalquilo (C₃-C₆), pueden sintetizarse en dos etapas a partir de cetoximas (VII), en las que R⁴ y/o R⁵ representan halógeno, por medio de (1) una reacción de acoplamiento del tipo Suzuki con los respectivos derivados de ácido borónico como ácido etilborónico o ácido ciclopropilborónico en presencia de una base adecuada como K₂CO₃ y un catalizador de paladio como tetrakis(trifenilfosfina)paladio en un disolvente como EtOH o dioxano preferentemente a temperaturas entre TA y 100 °C y (2) reducción del resto de cetoxima obtenido (VIIa) bajo las condiciones mencionadas con anterioridad (**Esquema 3**).

30 Alternativamente, los compuestos de fórmula (IIa), en los que R⁴ y/o R⁵ representan alcoxi (C₁-C₃), pueden sintetizarse en dos etapas a partir de cetoximas (VII), en las que R⁴ y/o R⁵ representan halógeno, por medio de (1) sustitución nucleófila aromática usando por ejemplo NaOMe o NaOEt y calentamiento en un disolvente adecuado como MeOH o EtOH a temperaturas entre 40 °C y 90 °C y (2) reducción del resto de cetoxima obtenido (VIIa) bajo las condiciones mencionadas con anterioridad (**Esquema 3**).

35 Los compuestos de fórmula (IV), si no están disponibles en el mercado, pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos por un experto en la técnica. Por ejemplo, cuando R⁴, R⁵ y/o R⁶ representan alquilo (C₁-C₃) o

cicloalquilo (C₃-C₆), en los que los compuestos pueden prepararse por medio de un acoplamiento del tipo Suzuki de un haluro apropiado de fórmula (VIII), en el que Z es preferentemente cloruro y R^a representa halógeno, preferentemente bromuro. En el caso de que R⁴, R⁵ y/o R⁶ representen alcoxi (C₁-C₃), los compuestos de fórmula (IV) pueden ser obtenidos a partir de los compuestos de fórmula (VIII), en los que Z es preferentemente cloruro y R^a representa halógeno, preferentemente bromuro o cloruro, por medio de sustitución nucleófila aromática bajo las condiciones mencionadas con anterioridad.

Los compuestos de fórmula (IV), en los que R⁴, R⁵ y/o R⁶ representan fluoroalquilo (C₁-C₃) están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de un haluro apropiado de fórmula (VIII), en el que Z es preferentemente cloruro y R^a representa halógeno, preferentemente yoduro o bromuro por medio de trifluorometilación aromática usando trifluorometiltrimetilsilano o éster metílico del ácido 2,2-difluor-2-fluorsulfonilacético en presencia de un sistema catalizador adecuado como CuI/KF en un disolvente como NMP o DMF preferentemente a temperaturas entre TA y 90 °C.

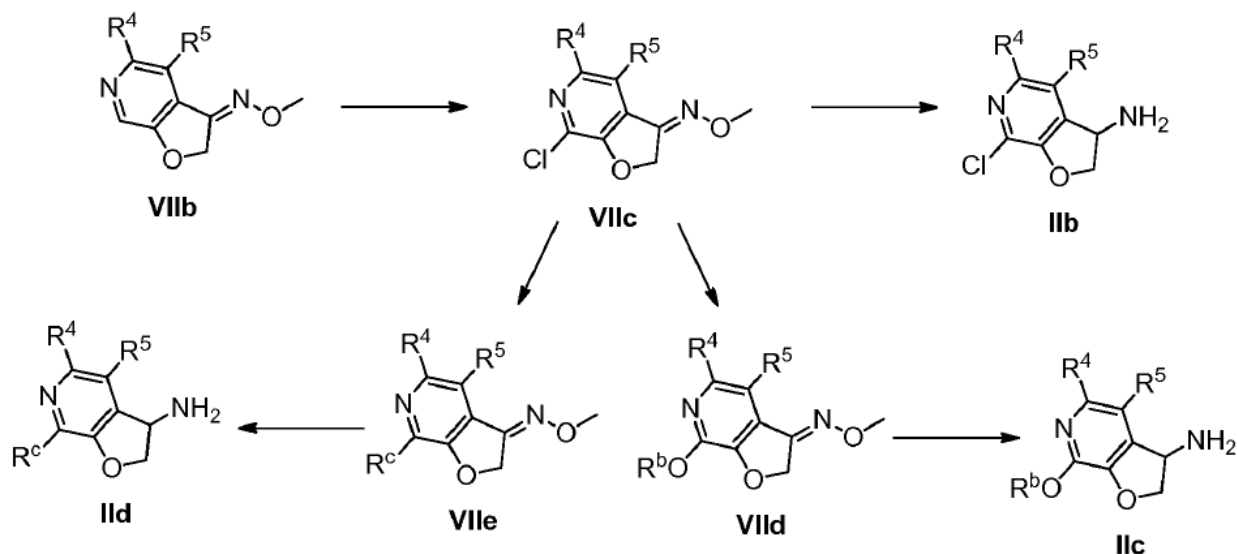


Esquema 3: Síntesis de compuestos de fórmula (IIa) en la que n representa 1

Los compuestos de fórmula (IIb), en los que Y representa N y X representa C(R⁶) en la que R⁶ representa cloruro, pueden prepararse en dos etapas a partir de cetoximas (VIIb) por medio de una secuencia de reacción de oxidación/cloración. La oxidación puede llevarse a cabo con un reactivo oxidante adecuado como ácido 3-cloroperbenzoico en un disolvente como DCM o THF a temperaturas entre 0 °C y 45 °C. El intermediario N-óxido puede después clorarse usando condiciones convencionales como cloruro de fosforilo en un disolvente como DCM preferentemente a temperaturas entre 0 °C y 45 °C. La reducción de cetoximas (VIIc) a las aminas correspondientes (IIb) puede llevarse a cabo con un agente reductor como BH₃ en un disolvente como THF a temperaturas entre TA y 60 °C (Esquema 4).

Los compuestos de fórmula (IIc), en la que Y representa N y X representa C(R⁶) en la que R⁶ representa alcoxi (C₁-C₃), pueden prepararse mediante sustitución nucleófila aromática de un compuesto de fórmula (VIIc) con un alcóxido como NaOMe o NaOEt y calentamiento en un disolvente adecuado como MeOH o EtOH a temperaturas entre 40 °C y 90 °C. La reducción de cetoximas (VIIc), en las que R^b representa alquilo (C₁-C₃), para formar las aminas correspondientes (IIc) puede llevarse a cabo según lo descrito previamente en el Esquema 3 para la síntesis de los compuestos de fórmula (IIa) (Esquema 4).

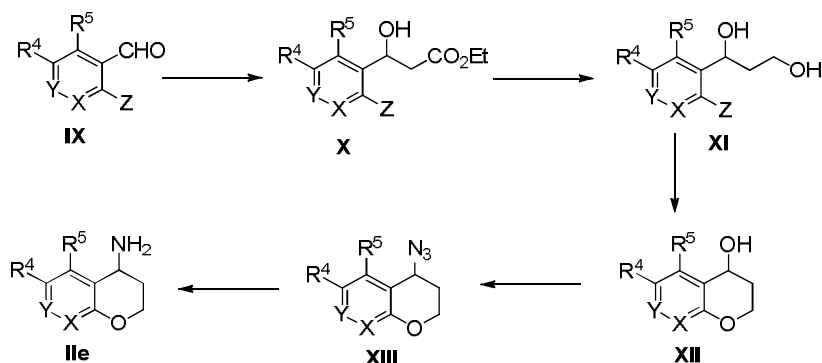
Los compuestos de fórmula (IId), en la que Y representa N y X representa C(R⁶) en la que R⁶ representa alquilo (C₁-C₃) o cicloalquilo (C₃-C₆), pueden prepararse por medio de acoplamiento del tipo Suzuki de los compuestos de fórmula (VIIc) para formar los compuestos de fórmula (VIIe), en la que R^c representa alquilo (C₁-C₃) o cicloalquilo (C₃-C₆) bajo las condiciones mencionadas con anterioridad. La reducción final para formar aminas (IId) puede llevarse a cabo según lo descrito previamente en el Esquema 3 para la síntesis de los compuestos de fórmula (IIa) (Esquema 4).



Esquema 4: Síntesis de compuestos de fórmula (IIb), (IIc) y (IId)

De manera similar, los compuestos de fórmula (II), en la que X representa N e Y representa C(R⁶) con R⁶ representando alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₃) o halógeno pueden prepararse comenzando a partir de los compuestos de fórmula (VII), en los que X representa N e Y representa C(R⁶) con R⁶ representando hidrógeno, usando la misma estrategia sintética a la presentada en el Esquema 4.

Los compuestos de fórmula (IIe), en la que n representa 2, pueden prepararse a partir de aldehídos (IX), en los que Z es bromuro o cloruro, mediante una alquilación usando EtOAc en presencia de una base como LDA en un disolvente como THF preferentemente a temperaturas entre -78 °C y TA para formar β-hidroxi ésteres (X). La reducción del resto éster para formar los correspondientes dioles (XI) puede llevarse a cabo usando un agente reductor como LiAlH₄, LiBH₄, hidruro de diisobutilaluminio o BH₃ en un disolvente como THF o Et₂O preferentemente a temperaturas entre -78 °C y 45 °C. Los dioles (XI) pueden ser transformados en derivados hidroxi de fórmula (XII) mediante tratamiento con una base como tBuOK en un disolvente como tBuOH preferentemente a temperaturas entre TA y 80 °C. Se pueden preparar azidas (XIII) a partir de los compuestos de fórmula (XII) por medio de una azidación usando condiciones como DPPA en presencia de DBU en un disolvente como tolueno o THF preferentemente a temperaturas entre 0 °C y TA. La reducción de azidas (XIII) para formar las correspondientes aminas (IIe) puede llevarse a cabo por ejemplo por medio de hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador adecuado como Pd/C en un disolvente como EtOH. Alternativamente, el resto azida puede ser transformado en la amina por medio de una reacción del tipo Staudinger usando PPh₃ en un disolvente como THF/H₂O preferentemente a temperaturas alrededor de TA (**Esquema 5**).

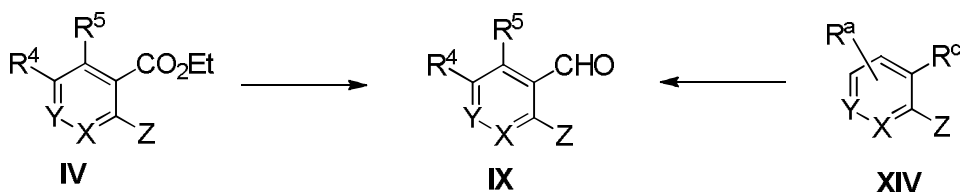


Esquema 5: Síntesis de compuestos de fórmula (IIe), en la que n representa 2

Los compuestos de fórmula (IX), en caso de no estar disponibles en el mercado, pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos por un experto en la técnica. Por ejemplo, los aldehídos (IX) en los que R⁴, R⁵ y/o R⁶

representan alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), fluoroalquilo (C₁-C₃) o alcoxi (C₁-C₃) pueden prepararse a partir de los derivados de éster carboxílico (IV) (descritos anteriormente en el Esquema 3) por medio de (1) reducción usando un reactivo reductor adecuado como hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente como THF o DCM a temperaturas entre -78 °C y TA. Y en caso de ser necesario seguido por (2) oxidación del alcohol respectivo usando un reactivo oxidante adecuado como dicromiato de dipiridinio o reactivo de Dess Martin en un disolvente como DCM preferentemente a

Alternativamente, los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse usando las condiciones mencionadas anteriormente para los acoplamientos del tipo Suzuki, trifluorometilación aromática y sustituciones nucleófilas aromáticas a partir de compuestos de fórmula (XIV) en la que R^a representa halógeno, Z es preferentemente cloruro y R^c representa un resto aldehído protegido que porta un grupo protector adecuado como un acetal. (Esquema 6)



Esquema 6: Síntesis de compuestos de fórmula (IX)

Los compuestos de fórmula (III), si no se encuentran disponibles en el mercado, pueden prepararse siguiendo los procedimientos expuestos en el Esquema 7 que aparece a continuación o de acuerdo con lo descrito en la parte experimental.

Si no se encuentran disponibles en el mercado, las anilinas (XV), en las que R³ representa arilo, pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos por un experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula (XVI) en la que R³ representa arilo y R representa metilo, etilo o *tert.*-butilo pueden prepararse a partir de derivados de anilina (XV) mediante una reacción de tipo arilación de Meerwein usando una sal de Cu(II) como CuCl₂, *t*Bu-nitrito y 1,1-dicloroetileno en un disolvente como CH₃CN seguido por reflujo en MeOH en presencia de metóxido sódico y posterior tratamiento con H₂SO₄ concentrado, preferentemente a temperaturas entre TA y 90 °C.

Los compuestos de fórmula (XVI), en la que R³ contiene un sustituyente de nitrilo, se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XVI), en la que R³ contiene un sustituyente de yoduro o bromuro, mediante una reacción de cianación catalizada por paladio usando Zn(CN)₂ en presencia de un catalizador adecuado como tetrakis(trifenilfosfina)paladio en un disolvente como NMP preferentemente a temperaturas entre TA y 100 °C.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (XVI), en la que R³ contiene un sustituyente de nitrilo, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XVI), en la que R³ contiene un sustituyente de carboxamida, mediante una reacción de deshidratación usando anhídrido trifluorometanosulfónico como un agente deshidratante en presencia de Et₃N en un disolvente como DCM preferentemente a temperaturas entre 0 °C y TA.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (XVI) pueden prepararse comenzando a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos de fórmula (XVII), como por ejemplo ácidos benzoicos o piridina-ácidos carboxílicos, por medio de homologación de Arndt-Eistert. Las respectivas α -diazocetonas pueden prepararse usando cloruro de oxalilo en DCM seguido por tratamiento con (trimetilsilil)diazometano en un disolvente como THF o dietiléter preferentemente a temperaturas entre -5 °C y TA. Un reordenamiento de Wolff usando un catalizador de plata (I) como benzoato de plata en presencia de un alcohol como MeOH preferentemente a temperaturas entre 0 °C y TA conduce a los derivados éster deseados (XVI) (Esquema 7).

Alternativamente, los compuestos de fórmula (XVI) pueden prepararse comenzando a partir de los haluros correspondientes R³-Z de fórmula (XVIII), en la que Z es cloruro o yoduro y R³ representa arilo o heteroarilo, por medio de un acoplamiento tipo Negishi catalizado por paladio usando un reactivo de zinc como cloruro de (2-*tert.*-butoxi-2-oxoetil)zinc en presencia de un catalizador adecuado como tetrakis(trifenilfosfina)paladio en un disolvente como THF o dioxano preferentemente a temperaturas entre TA y 100 °C.

Alternativamente, los haluros R³-Z de fórmula (XVIII), en la que el haluro Z puede ser preferentemente bromuro o fluoruro y R³ representa heteroarilo, pueden transformarse en los compuestos de fórmula (XVI) por medio de una secuencia de adición de malonato / descarboxilación. La adición de malonato puede realizarse usando un malonato como malonato de metilo en presencia de una base adecuada como NaH en un disolvente como DMF o NMP

preferentemente a temperaturas entre 0 °C y TA. La descarboxilación puede llevarse a cabo por calentamiento del diéster en DCM o dicloroetano en presencia de un ácido como TFA o HCl.

5 Los compuestos de fórmula (XVI), en la que R³ es arilmetilo, pueden prepararse en dos etapas comenzando a partir de los haluros R³-Z (XVIII), en los que Z es preferentemente bromuro o yoduro y R³ es arilo, por medio de (1) una reacción de acoplamiento del tipo Heck o Suzuki usando condiciones convencionales y (2) una reacción de hidrogenación de los derivados de cinamato obtenidos en presencia de un catalizador como paladio en un disolvente adecuado como EtOH o EtOAc a temperaturas de alrededor de TA. La reacción Suzuki puede llevarse a cabo por ejemplo con derivado de ácido vinilborónico como éster de pinacol del ácido 2-etoxicarbonilvinilborónico en presencia de una base adecuada como K₂CO₃ y un catalizador de paladio como tetrakis(trifenilfosfina)paladio en un disolvente como EtOH o dioxano
10 preferentemente a temperaturas entre TA y 100 °C. La reacción de acoplamiento de Heck puede llevarse a cabo por ejemplo con metilacrilato en presencia de una base como Et₃N y un catalizador de paladio adecuado como tetrakis(trifenilfosfina)paladio en un disolvente como DMF preferentemente a temperaturas entre TA y 100 °C.

15 Los compuestos de fórmula (XVI), en la que R³ es aril-etilo, pueden prepararse en dos etapas comenzando a partir de haluros R³-Z (XVIII), en los que Z es preferentemente bromuro o yoduro y R³ es arilo, por medio de (1) una reacción de acoplamiento del tipo Heck usando condiciones convencionales y (2) una reacción de hidrogenación de los derivados de éster carboxílico insaturados obtenidos en presencia de un catalizador como paladio en un disolvente adecuado como EtOH o EtOAc a temperaturas de alrededor de TA. La reacción de acoplamiento de Heck puede llevarse a cabo por ejemplo con 3-butenato de metilo en presencia de una base como Et₃N y un catalizador de paladio adecuado como tetrakis(trifenilfosfina)paladio en un disolvente como DMF o CH₃CN preferentemente a temperaturas entre TA y 100 °C.

20 Alternativamente, los compuestos de fórmula (XVI), en en la que R³ es aril-etilo, pueden prepararse comenzando a partir de los haluros R³-Z (XVIII), en en los que Z es preferentemente bromuro o yoduro y R³ es arilo, por medio de un procedimiento de acoplamiento cruzado Suzuki usando el respectivo trialkilborano como éster metílico del ácido 9-borabicyclo[3.3.1]nonan-9-butanoico en presencia de una base como K₃PO₄ y un catalizador de paladio adecuado como dicloro(difenilfosfinoferrroceno)-paladio en un disolvente como THF o DMF preferentemente a temperaturas entre TA y
25 100 °C.

Los compuestos de fórmula (XVI), en en la que R³ es ariloxi o heteroariloxi, pueden prepararse por alquilación de los respectivos derivados de hidroxiarilo o hidroxiheteroarilo con un derivado de éster del ácido bromoacético en presencia de una base como K₂CO₃ en un disolvente adecuado como acetona o DMF preferentemente a temperaturas entre 0 °C y 90 °C.

30 Los hidrólisis de ésteres (XVI), en en los que R representa metilo o etilo, usando condiciones convencionales como NaOH o LiOH en una mezcla de agua y un sistema de disolvente orgánico adecuado como MeOH, EtOH o THF proporciona los respectivos compuestos de fórmula (III), en en la que R¹ y R² representan hidrógeno (Esquema 7).

La hidrólisis de ésteres (XVI), en en los que R representa tBu puede realizarse usando TFA en un disolvente adecuado como DCM preferentemente a temperaturas alrededor de TA.

35 Alternativamente, los compuestos de fórmula (III), en la que R¹ y R² representan hidrógeno y R³ es arilmetilo, pueden prepararse comenzando a partir de los benzaldehídos (XIX), en en los que R³ es arilo, por medio de una reacción de condensación del tipo Knoevenagel usando un derivado de ácido malónico como ácido malónico en presencia de una amina como piperidina/ piridina preferentemente a temperaturas entre TA y 100 °C. Después, el derivado de cinamato formado puede ser hidrogenado bajo las condiciones mencionadas con anterioridad.

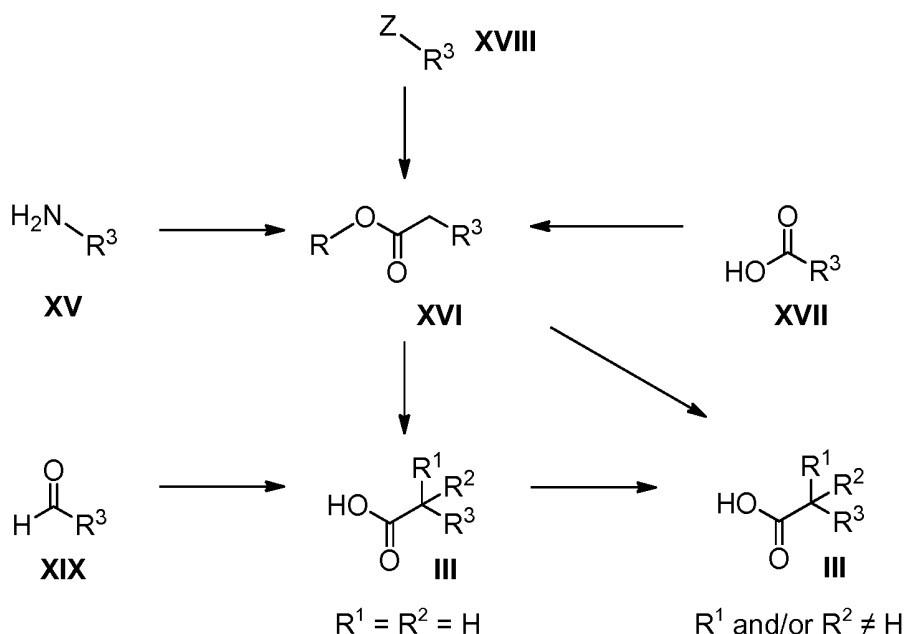
40 Los compuestos de fórmula (III), en la que R³ contiene un sustituyente alquilcarbonilo (C₁-C₂), pueden prepararse por ejemplo a partir de los compuestos de fórmula (XVIII), en en la que R³ contiene un sustituyente de ácido carboxílico, mediante formación de la correspondiente amida Weinreb usando N,O-dimetilhidroxilamina y posterior tratamiento con un reactivo de Grignard como bromuro de metilmagnesio o bromuro de etilmagnesio en un disolvente adecuado como THF preferentemente a temperaturas entre -78 °C y TA.

45 Los compuestos de fórmula (III), en la que por lo menos uno de R¹ y R² es diferente de hidrógeno, pueden sintetizarse comenzando a partir de los compuestos de fórmula (III), en en la que R¹ y R² son hidrógeno, o de fórmula (XVI) mediante alquilación con yoduro de metilo o yoduro de etilo o dihalocanos como 1,2-dibromoetano, 1,3-dibromopropano 1,4-dibromobutano o 1,5-dibromopentano en presencia de una base como NaH, tBuOK o LDA en un disolvente orgánico adecuado como THF o DMF preferentemente a temperaturas entre -78 °C y TA (Esquema 7).

50 Los compuestos de fórmula (III), en la que R¹ es hidrógeno y R² es hidroxi-metilo, pueden ser sintetizados comenzando a partir de los compuestos de fórmula (XVI) por medio de una reacción de hidroximetilación usando paraformaldehído catalizado por una base como DBU o NaHCO₃ en un disolvente como DMSO o dioxano preferentemente a temperaturas alrededor de TA.

5

Los compuestos de fórmula (III), en la que R^1 es hidrógeno y R^2 es heterocicilil-metilo, pueden ser sintetizados comenzando a partir de los compuestos de fórmula (XVI) por medio de (1) una reacción de condensación usando paraformaldehído en presencia de una base como K_2CO_3 , NaOMe o NaH en un disolvente adecuado como DMSO o DMF preferentemente a temperaturas entre TA y $100\text{ }^\circ\text{C}$ y (2) una reacción de adición Michael de los derivados de acrilato obtenidos con el respectivo heterociclo como pirrolidina en un disolvente adecuado como THF a temperaturas entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y TA (Esquema 7).

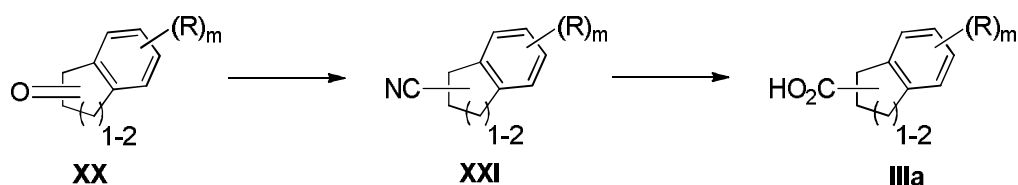


Esquema 7: Síntesis de compuestos de fórmula (III)

10

Los compuestos de fórmula (IIIa), en la que R^1 es hidrógeno y R^2 y R^3 forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un grupo indanilo o un grupo tetrahidronaftilo puede prepararse en dos etapas a partir de cetonas (XX), en las que R representa un sustituyente como halógeno y m representa 1, 2 o 3 por medio de (1) cianación reductiva usando TosMIC en presencia de una base como tBuOK en un disolvente adecuado como dimetoxietano o EtOH preferentemente a temperaturas entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y TA para formar los compuestos de fórmula (XXI) y (2) hidrólisis por calentamiento del nitrilo en presencia de un ácido como HCl y/o AcOH preferentemente a temperaturas entre $40\text{ }^\circ\text{C}$ y $100\text{ }^\circ\text{C}$ (Esquema 8).

15



Esquema de 8: Síntesis de compuestos de fórmula (IIIa)

Parte Experimental

20

Abreviaturas (como se usan en esta invención en la descripción que antecede)

Ac	acetilo
anh.	anhidro
ac	acuoso
CC	cromatografía en columna
25 dba	dibencilidenacetona

	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCM	diclorometano
	DEA	dietilamina
5	Deoxo-Fluor™	trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DPPA	difenilfosforil azida
10	Et	etilo
	EDC.HCl	clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
	h	hora
	Hept	heptanos
	HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
15	HOBT	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	HV	alto vacío
	ID	diámetro interno
	CL-EM	cromatografía líquida - espectrometría de masas
	LDA	diisopropilamida de litio
20	M	molar
	Me	metilo
	min	minuto
	N	normal
	NCS	N-clorosuccinimida
25	NMP	N-metil-2-pirrolidona
	RMN	resonancia magnética nuclear
	GP	grupo protector
	Q-Phos	1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-tBu-fosfino)ferroceno
	TA	temperatura ambiente
30	sat.	saturado
	TBTU	tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	tBu	terc-butilo
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
35	TMS	trimetilsililo
	TosMIC	1-(isocianometilsulfonil)-4-metilbenceno
	t _R	tiempo de retención
	UV	ultra-violeta
	Vis	visible

Métodos de caracterización usados

40 RMN: Bruker Avance 400, 400 MHz; desviaciones químicas se brindan en ppm con relación al disolvente usado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, m = multiplete, amp = amplio, constantes de acoplamiento se brindan en Hz.

45 CL-EM: Thermo Finnigan MSQ Surveyor MS con Bomba Binaria Agilent 1100 y DAD. Condiciones: eluyentes: A: H₂O + 0.04 % TFA; B: CH₃CN; gradiente: 5 % B → 95 % B; tiempo operativo: 1.5 minutos; flujo: 4.5 ml/minutos; detección: UV/Vis + EM, t_R se brinda en minutos;

CL-EM (A): columna Waters XBridge C18, 2.5 μm, 4.6 x 30 mm

CL-EM (B): columna Waters Atlantis T3, 5 μm, 4.6 x 30 mm

CL-EM (C): columna Zorbax SB-ac, 3.5 μm, 4.6x50 mm Condiciones: CL-EM (D): eluyentes: A: H₂O + 13 mmoles/l NH₄OH; B: CH₃CN; gradiente: 5 % B → 95 % B ; tiempo operativo: 1.5 minutos; flujo: 4.5 ml/minutos; detección: UV/Vis + EM, t_R se brinda en minutos; columna Waters XBridge C18, 2.5 μm, 4.6 x 50 mm.

50 CL-EM: Waters Acquity UPLC (ACQ-CM, -ACQ-BSM-ACD-SM)
Condiciones: CL-EM (E): eluyentes: A: H₂O + 0.05 % v/v ácido fórmico; B: CH₃CN + 0.045 % v/v ácido fórmico; gradiente: 2 % B → 98 % B; tiempo operativo: 2 minutos; flujo: 1.2 ml/minutos; detección: UV 214 nm + ELSD y EM; columna Acquity UPLC CSH C18 1.7 μm, 2.1 x 50 mm.

55 Condiciones: CL-EM (F): eluyentes: A: H₂O + 0.05 % v/v TFA; B: CH₃CN + 0.045 % v/v TFA; gradiente: 2 % B → 98 % B; tiempo operativo: 2 minutos; flujo: 1.2 ml/minutos; detección: UV 214 nm + ELSD y EM; columna Acquity UPLC CSH C18 1.7 μm, 2.1 x 50 mm.

Métodos de purificación usados

Se llevó a cabo cromatografía en columna (CC) (método G) usando *silica gel 60 Merck* (0.063 – 0.200 mm) o usando cartuchos preempaquetados (SNAP KP-SIL™, SNAP KP-NH™, Isolute™) de Biotage.

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

5 Columna: Macherey-Nagel Nucleosil SiOH, 10 µM, 21 x 100 mm

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

Condiciones (H):

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

Condiciones (I):

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

10 CL-EM preparativa (fase inversa): flujo: 75 ml/minutos. Detección: UV-Vis y/o EM.

XBridge: columna Waters XBridge C18, 10µm, 30 x 75 mm Ácida: eluyente: A = H₂O con ácido fórmico al 0.5 %, B = CH₃CN

Básico: eluyente: A = H₂O con 0.125 % NH₄OH, B = CH₃CN

Gradiente apolar: 30 % B → 95 % B durante 3.5 minutos después 95 % B durante 2.5 minutos

15 Gradiente normal: 20 % B → 95 % B durante 4 minutos después 95 % B durante 2 minutos

Gradiente polar: 10 % B → 95 % B durante 4 minutos después 95 % B durante 2 minutos

Gradiente muy polar: 5 % B → 50 % B durante 3 minutos después 50 % B → 95 % B durante 1 minuto y finalmente 95 % B durante 2 minutos Gradiente extremadamente polar: 0 % B durante 1 minuto después 0 % B → 20 % B durante 2.5 minutos después 20 % B → 95 % B durante 0.5 minutos y finalmente 95 % B durante 2 minutos

20 Métodos usados para la purificación de ejemplos:

	ácido	básico
gradiente apolar	(J)	(K)
gradiente normal	(L)	(M)
gradiente polar	(N)	(P)

Los racematos pueden ser separados en sus enantiómeros por HPLC quiral preparativa.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención aunque no limitan su alcance de ninguna manera.

A. Preparación de precursores e intermediarios:

25 **A.1 Síntesis de derivados del ácido carboxílico (III)**

A.1.1 Síntesis de 2,4-dicloroanilinas (procedimiento general)

A una solución de la respectiva anilina (11.3 mmoles) en 50 ml de CH₃CN se le agregó NCS (22.6 mmoles) a 0 °C. Después de 15 minutos, se retiró el baño de enfriamiento y la reacción se agitó a TA durante 2 horas y después se calentó hasta 40 °C durante toda la noche. Una solución de Na₂S₂O₃ 10 % ac se agregó y la mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante CC usando Hept/EtOAc para obtener los derivados deseados de 2,4-dicloroanilina.

2,4-dicloro-6-etilanilina

preparada a partir de 2-etilanilina;
CL-EM (A): t_R = 0.89 minutos; [M+CH₃CN+H]⁺: 231.10.

2,4-dicloro-6-ciclopropilanilina

preparada a partir de 2-ciclopropilanilina;
CL-EM (A): t_R = 0.92 minutos; [M+H]⁺: 202.13.

A.1.2 Síntesis de 3-amino-2-clorobenzamida

A una solución de ácido 3-amino-2-clorobenzoico (5.8 mmoles) en 12 ml DCM se le agregaron 3.0 ml de DIPEA, HOBT (7.0 mmoles) y EDC.HCl (7.0 mmoles) seguido por la adición de 0.67 ml de una solución de NH₃ en agua (13M). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche, después se agregó EtOAc y la mezcla se extrajo con agua, solución saturada de NaHCO₃ ac. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y concentró al vacío para obtener el compuesto deseado como sólido amarillo.

CL-EM (A): t_R = 0.17 minutos; [M+H]⁺: 170.96.

A.1.3 Síntesis de acetato de 3,5-dicloro-2-yodobencilo

Una mezcla de 1-(bromometil)-3,5-dicloro-2-yodobenceno (1.29 mmoles) [WO2011/027156] y acetato de sodio (9.91 mmoles) en 4 ml de AcOH se calentó hasta 100 °C durante 1 hora y después hasta 80 °C durante 20 horas. La mezcla se diluyó con DCM y se extrajo con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y concentró al vacío. La purificación por CC (KP-SILTM de Biotage) usando Hept a Hept/EtOAc (9/1) proporciona el compuesto deseado como sólido blanco.

CL-EM (A): t_R = 0.97 minutos;

¹H RMN ((CD₃)₂SO) δ: 7.77 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.13 (s, 3H).

A.1.4 Síntesis de 3-bromo-2-cloro-6-fluorbenzonitrilo

A.1.4.1 Síntesis de 3-bromo-2-cloro-6-fluorbenzamida

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de 3-amino-2-clorobenzamida (A.1.2), ácido 3-bromo-2-cloro-6-fluorbenzoico reemplazando al ácido 3-amino-2-clorobenzoico;

CL-EM (A): t_R = 0.52 minutos; [M+H]⁺: 253.81.

A.1.4.2 Síntesis de 3-bromo-2-cloro-6-fluorbenzonitrilo

A una solución de 3-bromo-2-cloro-6-fluorbenzamida (3.56 mmoles) en 50 ml de DCM se le agregaron 1.5 ml de Et₃N seguido por anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (7.11 mmoles) a 0 °C. El baño de hielo se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a TA. Después de 30 minutos, se agregó agua y la mezcla se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y concentraron al vacío para obtener el compuesto deseado como sólido marrón.

CL-EM (A): t_R = 0.80 minutos;

¹H RMN ((CD₃)₂SO) δ: 8.23 (dd, 1H), 7.56 (t, 1H).

A.1.5 Síntesis de 2-cloro-1-yodo-3-(trifluorometoxi)benceno

A una solución de 1-cloro-2-(trifluorometoxi)benceno (2.54 mmoles) en 10 ml de THF se agregaron 1.42 ml de n-BuLi (solución 2.5M en hexano) a -78 °C. Después de 40 minutos, se agregó una solución de yodo (2.8 mmoles) en 2.5 ml de THF y agitación se continuó a TA durante toda la noche. La reacción se templó con agua bajo enfriamiento y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y concentraron al vacío. La purificación por CC (KP-SILTM de Biotage) usando Hept a Hept/EtOAc (4/1) proporciona el compuesto deseado (en una mezcla regioisomérica como el producto principal) como aceite incoloro.

CL-EM (A): t_R = 0.99 minutos;

¹H RMN ((CD₃)₂SO) δ: 7.98 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.21 (t, 1H).

A.1.6 Síntesis de 1-(3-bromo-2-clorofenil)etanona

A.1.6.1 Síntesis de 3-bromo-2-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida

A una solución de ácido 3-bromo-2-clorobenzoico (1.79 mmoles) en 12 ml de THF se le agregaron N,O-dimetilhidroxilamina HCl (2.32 mmoles), EDC.HCl (4.29 mmoles) y piridina (2.68 mmoles) a 0 °C. Se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación a TA durante toda la noche. La reacción se diluyó con DCM y se extrajo con agua, solución de NH₄Cl sat. ac., solución de NaHCO₃ sat. ac., se secó sobre MgSO₄ y concentró al vacío. La purificación por CC (KP-SIL™ de Biotage) usando Hept a EtOAc proporciona el compuesto deseado como aceite incoloro.
 5 CL-EM (C): t_R = 0.76 minutos; [M+H]⁺: 277.90.

A.1.6.2 Síntesis de 1-(3-bromo-2-clorofenil)etanona

A una solución de 3-bromo-2-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida (0.71 mmoles) en 7 ml de THF se le agregó una solución de MeMgBr (4.31 mmoles, solución 3M en Et₂O) a 0 °C. El baño de enfriamiento se retiró después de 1 hora y se continuó agitando a TA durante toda la noche. La reacción se templó con agua y solución de NH₄Cl sat. ac. bajo enfriamiento. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y concentraron al vacío. La purificación por CC (KP-SIL™ de Biotage) usando Hept a Hept/EtOAc (85/15) proporciona el compuesto deseado como aceite incoloro;
 10 CL-EM (C): t_R = 0.84 minutos;
 15 ¹H RMN ((CD₃)₂SO) δ: 7.91 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 2.58 (s, 3H).

A.1.7 Síntesis de 3-bromo-2,6-diclorobenzonitrilo**A.1.7.1 Síntesis de 3-amino-2,6-diclorobenzonitrilo**

Una solución de 2,6-dicloro-3-nitrobenzonitrilo (1.38 mmoles) y SnCl₂ dihidrato (4.15 mmoles) en 3 ml de DMF se calentó hasta 100 °C durante 10 minutos bajo condiciones de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se basificó con solución de NaOH 1M hasta pH 11-12 y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y concentraron al vacío para dar el producto deseado como sólido marrón;
 20 CL-EM (C): t_R = 0.78 minutos;
 25 ¹H RMN ((CD₃)₂SO) δ: 7.36 (d, 1H), 7.07 (d, 1H).

A.1.7.2 Síntesis de 3-bromo-2,6-diclorobenzonitrilo

A 1 ml de H₂SO₄ conc. se le agregó en porciones nitrito sódico (1.38 mmoles). Después de la disolución completa, se agregó una solución de 3-amino-2,6-diclorobenzonitrilo (1.24 mmoles) en 2.5 ml de ácido acético glacial a 0 °C. Después de 30 minutos a 0 °C, se agregó lentamente una solución previamente enfriada de CuBr (2.76 mmoles) en 0.5 ml de HBr (48 % en H₂O). La reacción se agitó a 0 °C durante 45 minutos y después a TA durante 45 minutos. La mezcla se templó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y concentraron al vacío para dar el producto deseado como sólido marrón.
 30 CL-EM (C): t_R = 0.90 minutos;
 35 ¹H RMN ((CD₃)₂SO) δ: 8.15 (d, 1H), 7.70 (d, 1H).

A.1.8 Síntesis de 3-bromo-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una solución de 2-bromo-6-fluorbenzonitrilo (2.06 mmoles) y KCN (4.12 mmoles) en 2.5 ml de DMSO se calentó hasta 85 °C durante 5 horas, después se agitó a TA durante toda la noche y se calentó nuevamente hasta 90 °C durante otras 5 horas. La mezcla se enfrió hasta RT, se templó con solución Na₂CO₃ ac. 10 % y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y concentraron al vacío. La purificación por CC (KP-SIL™ de Biotage) usando Hept a Hept/EtOAc (5/1) proporciona el compuesto deseado como sólido blanco;
 40 CL-EM (C): t_R = 0.87 minutos;
 45 ¹H RMN ((CD₃)₂SO) δ: 8.27 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.79 (t, 1H).

A.1.9 Síntesis de 1-bromo-2-cloro-3-(difluorometil)benzeno**A.1.9.1 Síntesis de 2-cloro-1-(difluorometil)-3-nitrobenzeno**

Una solución de 2-cloro-3-nitrobenzaldehído (1.08 mmoles) y Deoxo-Fluor™ (3.23 mmoles) en 1 ml de DCM se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se extrajo con solución de NaHCO₃ ac. sat. (2x) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y concentró al vacío. La purificación por CC (KP-SIL™ de Biotage) usando Hept a Hept/EtOAc (85/15) proporciona el compuesto deseado como aceite amarillo;
 45 CL-EM (C): t_R = 0.85 minutos;
 50 ¹H RMN ((CD₃)₂SO) δ: 8.25 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.35 (t, 1H).

A.1.9.2 Síntesis de 2-cloro-3-(difluorometil)anilina

Una solución de 2-cloro-1-(difluorometil)-3-nitrobenzoceno (0.43 mmoles) y SnCl₂ dihidrato (0.86 mmoles) en 1 ml de EtOH se calentó hasta 110 °C durante 6 minutos en un frasco cerrado. A TA, la mezcla se diluyó con agua, se basificó con solución de NaOH 1M hasta pH 13 - 14 y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y concentraron al vacío para dar el producto deseado como aceite marrón;

5 CL-EM (C): t_R = 0.77 minutos; [M+CH₃CN+H]⁺: 219.13.

A.1.9.3 Síntesis de 1-bromo-2-cloro-3-(difluorometil)benzoceno

A una solución de CuBr₂ (0.557 mmoles) en 1 ml de CH₃CN se le agregó tBu-nitrito (0.669 mmoles) a 0 °C antes del agregaron de una solución de 2-cloro-3-(difluorometil)anilina (0.372 mmoles) en 1 ml de CH₃CN. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 70 minutos. Después, la mezcla se templó con solución de HCl 1M y se extrajo con EtOAc (3x).

10 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y concentraron al vacío para dar el producto deseado como aceite naranja;

CL-EM (C): t_R = 0.91 minutos; [M+CH₃CN+H]⁺: 282.25.

A.1.10 Síntesis de ésteres (procedimiento general A)

A una suspensión de CuCl₂ (11 mmoles) en 90 ml de CH₃CN se le agregó tBuONO (15 mmoles) seguido por la adición gota a gota de 1,1-dicloroetileno (146 mmoles). Se agregó lentamente una solución de la respectiva anilina (8 mmoles) en 10 ml de CH₃CN. Después de agitar durante 5 horas a TA, la reacción se templó con solución de HCl ac 20 % y se extrajo con EtOAc 3 veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. Después de la remoción del disolvente, se redisolvió el producto en bruto en 50 ml de MeOH. Después de la adición de 9 ml de una solución 30 % de NaOMe en MeOH, la mezcla se reflujo durante 5 horas. Después, se agregaron 1.8 ml de H₂SO₄ concentrado y la mezcla se calentó hasta reflujo durante otra 1 hora. Después de la concentración al vacío, el sólido resultante se repartió entre agua y DCM. La fase acuosa se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. La purificación por CC usando Hept/EtOAc proporciona los derivados éster deseados.

15

20

Éster metílico del ácido 2,4-dicloro-6-metilfenilacético

preparado a partir de 2,4-dicloro-6-metil-anilina;

25 CL-EM (A): t_R = 0.90 minutos;

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7.28 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

Éster metílico del ácido 2,4-dicloro-6-etilfenilacético

preparado a partir de 2,4-dicloro-6-etil-anilina;

30 CL-EM (A): t_R = 0.95 minutos;

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7.29 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.64 (q, 2H), 1.22 (t, 3H).

Éster metílico del ácido 2,4-dicloro-6-ciclopropilfenilacético

preparado a partir de 2,4-dicloro-6-ciclopropil-anilina;

35 CL-EM (A): t_R = 0.96 minutos;

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7.28 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 0.98 (m, 2H), 0.68 (m, 2H).

Éster metílico del ácido 2,4-dicloro-6-trifluorometilfenilacético

preparado a partir de 2,4-dicloro-6-trifluorometil-anilina;

40 CL-EM (A): t_R = 0.93 minutos;

¹H RMN ((CD₃)₂SO) δ: 8.11 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.65 (s, 3H).

Éster metílico del ácido 2,4-dicloro-6-yodofenilacético

preparado a partir de 2,4-dicloro-6-yodo-anilina;

45 CL-EM (A): t_R = 0.95 minutos;

¹H RMN ((CD₃)₂SO) δ: 7.99 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.66 (s, 3H).

Éster metílico del ácido 2-cloro-3-carbamoilfenilacético

preparado a partir de 3-amino-2-clorobenzamida;

45 CL-EM (A): t_R = 0.42 minutos;

¹H RMN ((CD₃)₂SO) δ: 7.90 (s amplio, 1H), 7.57 (s amplio, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.36 (s, 3H).

A.1.11 Síntesis de ésteres (procedimiento general B)

A una mezcla del ácido carboxílico (7.66 mmoles) en 25 ml de DCM se le agregó cloruro de oxalilo (11.5 ml) seguido por unas pocas gotas de DMF a -5 °C. Después de agitación durante 2 horas a TA el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se redisolvió en 42 ml de THF. La mezcla se enfrió hasta -5 °C cuando se agregó trimetilsilildiazometano (17.2 mmoles, solución 2M en hexanos) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA durante 2 horas. Después de la

50

evaporación del disolvente al vacío, se purificó el producto en bruto por CC usando Hept/EtOAc. La α -diazocetonas aislada se disolvió en 39 ml de MeOH, se agregó benzoato de plata (3.3 mmoles) seguido por la adición gota a gota de 11 ml de Et₃N enfriando al mismo tiempo en un baño de hielo. La solución negra se agitó a TA durante 1 día, se concentró al vacío y se purificó por CC usando Hept/EtOAc para dar los derivados éster deseados.

5 **Éster metílico del ácido 2,4-dicloro-6-fluorfenilacético**

preparado a partir de ácido 2,4-dicloro-6-fluorbenzoico;

CL-EM (A): t_R = 0.85 minutos;

¹H RMN (CDCl₃) δ : 7.07 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

A.1.12 Síntesis de ésteres (procedimiento general C)

10 A una mezcla del haluro respectivo (0.979 mmoles), Pd(dba)₂ (0.049 mmoles) y Q-Phos (0.049 mmoles) en 2.5 ml de THF se le agregaron 2.15 ml de cloruro de 2-tBu-oxi-2-oxoetilzinc (solución 0.5M en Et₂O). La mezcla de reacción se lavó con argón y después se calentó hasta 70 °C durante 6 horas. Después de la concentración del disolvente al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc y se extrajo con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró al vacío y se purificó por CC usando Hept/EtOAc para proporcionar los derivados éster deseados.

15 **tBu-éster del ácido 2-cloro-4-(trifluorometil)fenilacético**

preparado a partir de 3-cloro-4-yodobenzotrifluoruro;

CL-EM (A): t_R = 1.02 minutos;

¹H RMN ((CD₃)₂SO) δ : 7.87 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 3.83 (s, 2H), 1.41 (s, 9H).

tBu-éster del ácido 2-cloro-4-cianofenilacético

20 preparado a partir de 4-bromo-3-clorobenzonitrilo;

CL-EM (A): t_R = 0.89 minutos;

¹H RMN ((CD₃)₂SO) δ : 8.06 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 3.83 (s, 2H), 1.40 (s, 9H).

tBu-éster del ácido 3-cloro-2-(trifluorometil)fenilacético

preparado a partir de 2-bromo-6-clorobenzotrifluoruro;

25 CL-EM (A): t_R = 0.98 minutos;

¹H RMN ((CD₃)₂SO) δ : 7.62 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 3.89 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

tBu-éster del ácido 2-(2-acetoximetil)-4,6-diclorofenilacético

preparado a partir de acetato de 3,5-dicloro-2-yodobencilo;

30 CL-EM (A): t_R = 0.99 minutos;

¹H RMN ((CD₃)₂SO) δ : 7.66 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

tBu-éster del ácido 2-cloro-3-ciano-4-fluorfenilacético

preparado a partir de 3-bromo-2-cloro-6-fluorbenzonitrilo;

CL-EM (A): t_R = 0.89 minutos;

¹H RMN ((CD₃)₂SO) δ : 7.85 (dd, 1H), 7.56 (t, 1H), 3.82 (s, 2H), 1.40 (s, 9H).

35 **tBu-éster del ácido 2-cloro-3-(trifluorometoxi)fenilacético**

preparado a partir de 2-cloro-1-yodo-3-(trifluorometoxi)benceno;

CL-EM (A): t_R = 1.02 minutos;

¹H RMN ((CD₃)₂SO) δ : 7.61 (dd, 1H), 7.43 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 1.39 (s, 9H).

tBu-éster del ácido 3-acetil-2-clorofenilacético

40 preparado a partir de 1-(3-bromo-2-clorofenil)etanona;

CL-EM (C): t_R = 0.91 minutos;

¹H RMN ((CD₃)₂SO) δ : 7.54 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

tBu-éster del ácido 2,4-dicloro-3-cianofenilacético

preparado a partir de 3-bromo-2,6-diclorobenzonitrilo;

45 CL-EM (C): t_R = 0.96 minutos;

$^1\text{H RMN}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ : 7.77 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 3.83 (s, 2H), 1.40 (s, 9H).

tBu-éster del ácido 3-ciano-2-(trifluorometil)fenilacético

preparado a partir de 3-bromo-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
CL-EM (C): t_R = 0.94 minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 286.27.

5 **tBu-éster del ácido 2-cloro-3-(difluorometil)fenilacético**

preparado a partir de 1-bromo-2-cloro-3-(difluorometil)benzeno;
CL-EM (C): t_R = 0.96 minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 276.18.

A.1.13 Síntesis de éster metílico del ácido 2,4-dicloro-6-cianofenilacético

10 Una mezcla de éster metílico del ácido 2,4-dicloro-6-yodofenilacético (0.95 mmoles), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0.95 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.05 mmoles) en 1.5 ml de NMP anhidro se desgasificó y se calentó bajo argón en un frasco cerrado hasta 110 °C durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se templó con solución de Na_2CO_3 ac. al 10 % y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y concentraron al vacío. La purificación por CC usando Hept/EtOAc (9/1) proporciona el producto deseado como aceite amarillo.

15 CL-EM (A): t_R = 0.80 minutos;
 $^1\text{H RMN}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ : 8.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.68 (s, 3H).

A.1.14 Síntesis de éster metílico del ácido 2-cloro-3-cianofenilacético

20 A una solución de éster metílico del ácido 2-cloro-3-carbamoilfenilacético (0.35 mmoles) en 5 ml de DCM se le agregó 0.15 ml de Et_3N seguido por anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (0.70 mmoles) a 0 °C. El baño de hielo se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a TA. Después de 30 minutos, se agregó agua y la mezcla se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y concentraron al vacío para obtener el compuesto deseado como aceite marrón.

CL-EM (A): t_R = 0.68 minutos;
 $^1\text{H RMN}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ : 7.94 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.55 (t, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.65 (s, 3H).

25 **A.1.15 Síntesis de éster metílico del ácido 2-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxipropanoico**

A una suspensión de éster metílico del ácido 2,4-diclorofenilacético (1.38 mmoles) y paraformaldehído (1.45 mmoles) en 2.7 ml de DMSO se le agregó NaHCO_3 (0.07 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas y después se templó con agua. La mezcla se neutralizó con solución de HCl 1M y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y concentraron al vacío. La purificación por CC (KP-SILTM de Biotage) usando Hept a Hept/EtOAc (1/1) proporciona el compuesto deseado como aceite incoloro;

30 CL-EM (B): t_R = 0.77 minutos;
 $^1\text{H RMN}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ : 7.64 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 5.14 (t, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.62 (s, 3H).

A.1.16 Síntesis de éster metílico del ácido 2-(2,4-diclorofenil)-3-(pirrolidin-1-il)propanoico

A.1.16.1 Síntesis de éster metílico del ácido 2-(2,4-diclorofenil)acrílico

35 A una solución de éster metílico del ácido 2,4-diclorofenilacético (4.62 mmoles) en 9 ml de DMSO se le agregaron paraformaldehído (4.85 mmoles) y NaOMe (0.23 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora y después se vertió en agua enfriada con hielo. La mezcla se neutralizó con solución de HCl 1M y se extrajo con toluol (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaCl ac., se secaron sobre MgSO_4 y concentraron al vacío. La purificación por CC (KP-SILTM de Biotage) usando Hept/EtOAc (9/1 a 8/2) proporciona el compuesto deseado como aceite incoloro;

40 CL-EM (A): t_R = 0.89 minutos;
 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 7.43 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.81 (d, 1H), 3.80 (s, 3H).

A.1.16.2 Síntesis de éster metílico del ácido 2-(2,4-diclorofenil)-3-(pirrolidin-1-il)propanoico

45 A una solución de éster metílico del ácido 2-(2,4-diclorofenil)acrílico (0.70 mmoles) en 2 ml de THF se le agregó pirrolidina (0.77 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 50 minutos, se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y concentró al vacío para dar el compuesto deseado como aceite rosado;

CL-EM (B): t_R = 0.56 minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 302.28.

A.1.17 Síntesis de derivados del ácido carboxílico (procedimiento general A)

A una solución del éster respectivo (4.9 mmoles) en 15 ml de MeOH se le agregó LiOH (14.7 mmoles), disuelto en 1 ml de H₂O. Después de agitación a TA durante toda la noche se eliminó el MeOH y el residuo se disolvió en agua. El pH se ajustó hasta pH1, el precipitado se separó por filtración y se secó al vacío para dar los derivados deseados.

5 ácido 2,4-dicloro-6-metilfenilacético

preparado a partir de éster metílico del ácido 2,4-dicloro-6-metilfenilacético;

CL-EM (A): t_R = 0.74 minutos;

¹H RMN ((CD₃)₂SO) δ: 12.6 (s amplio, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.29 (s, 3H).

10 ácido 2,4-dicloro-6-etilfenilacético

preparado a partir de éster metílico del ácido 2,4-dicloro-6-etilfenilacético;

CL-EM (A): t_R = 0.79 minutos;

¹H RMN ((CD₃)₂SO) δ: 12.5 (s amplio, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.63 (q, 2H), 1.12 (t, 3H).

15 ácido 2,4-dicloro-6-ciclopropilfenilacético

preparado a partir de éster metílico del ácido 2,4-dicloro-6-ciclopropilfenilacético;

CL-EM (A): t_R = 0.81 minutos;

¹H RMN ((CD₃)₂SO) δ: 12.5 (s amplio, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 1.95 (m, 1H), 0.94 (m, 2H), 0.68 (m, 2H).

20 ácido 2,4-dicloro-6-trifluorometilfenilacético

preparado a partir de éster metílico del ácido 2,4-dicloro-6-trifluorometilfenilacético;

CL-EM (A): t_R = 0.78 minutos;

¹H RMN ((CD₃)₂SO) δ: 12.8 (s amplio, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 3.86 (s, 2H).

25 ácido 2,4-dicloro-6-cianofenilacético

preparado a partir de éster metílico del ácido 2,4-dicloro-6-cianofenilacético;

CL-EM (A): t_R = 0.65 minutos;

¹H RMN ((CD₃)₂SO) δ: 13.0 (s amplio, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 3.92 (s, 2H).

30 ácido 2,4-dicloro-6-fluorfenilacético

preparado a partir de éster metílico del ácido 2,4-dicloro-6-fluorfenilacético;

CL-EM (A): t_R = 0.70 minutos;

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7.11 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.87 (s, 2H).

35 ácido 2-cloro-3-cianofenilacético

preparado a partir de éster metílico del ácido 2-cloro-3-cianofenilacético;

CL-EM (A): t_R = 0.53 minutos;

¹H RMN ((CD₃)₂SO) δ: 12.6 (s amplio, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.53 (t, 1H), 3.84 (s, 2H).

40 ácido 2-cloro-3-carbamoilfenilacético

preparado a partir de éster metílico del ácido 2-cloro-3-carbamoilfenilacético;

CL-EM (A): t_R = 0.30 minutos; [M+H]⁺: 214.01.

45 ácido 2-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxiopropanoico

preparado a partir de éster metílico del ácido 2-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxiopropanoico;

CL-EM (B): t_R = 0.64 minutos;

¹H RMN ((CD₃)₂SO) δ: 12.6 (s amplio, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 5.04 (s amplio, 1H), 4.09 (t, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.71 (m, 1H).

45 ácido 2-(2,4-diclorofenil)-3-(pirrolidin-1-il)propanoico

preparado a partir de éster metílico del ácido 2-(2,4-diclorofenil)-3-(pirrolidin-1-il)propanoico;

CL-EM (B): t_R = 0.50 minutos; [M+H]⁺: 288.28.

50 A.1.18 Síntesis de derivados de ácido carboxílico (procedimiento general B)

A una solución del éster respectivo (0.44 mmoles) en 1 ml de DCM se le agregó TFA (0.44 mmoles). Después de la agitación a TA durante 1 hora, la reacción se templó con solución de Na₂CO₃ ac. al 10 % y se extrajo con DCM. El pH de la capa acuosa se ajustó hasta pH 1 - 2 y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y concentraron al vacío para dar los derivados deseados.

50 ácido 2-cloro-4-(trifluorometil)fenilacético

preparado a partir de tBu-éster del ácido 2-cloro-4-(trifluorometil)fenilacético;
 CL-EM (A): $t_R = 0.73$ minutos;
 $^1\text{H RMN}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ : 12.6 (s amplio, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 3.84 (s, 2H).

5 **ácido 2-cloro-4-cianofenilacético**
 preparado a partir de tBu-éster del ácido 2-cloro-4-cianofenilacético;
 CL-EM (A): $t_R = 0.56$ minutos;
 $^1\text{H RMN}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ : 12,6 (s amplio, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 3.84 (s, 2H).

10 **ácido 3-cloro-2-(trifluorometil)fenilacético**
 preparado a partir de tBu-éster del ácido 3-cloro-2-(trifluorometil)fenilacético;
 CL-EM (A): $t_R = 0.69$ minutos;
 $^1\text{H RMN}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ : 12.5 (s amplio, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 3.90 (m, 2H).

15 **ácido 2-(2-acetoximetil)-4,6-diclorofenilacético**
 preparado a partir de tBu-éster del ácido 2-(2-Acetoximetil)-4,6-diclorofenilacético;
 CL-EM (D): $t_R = 0.55$ minutos; $[\text{M-H}]^-$: 275.03.

15 **ácido 2-cloro-3-ciano-4-fluorfenilacético**
 preparado a partir de tBu-éster del ácido 2-cloro-3-ciano-4-fluorfenilacético
 CL-EM (D): $t_R = 0.49$ minutos; $[\text{M-H}]^-$: 212.10.

20 **ácido 2-cloro-3-(trifluorometoxi)fenilacético**
 preparado a partir de tBu-éster del ácido 2-cloro-3-(trifluorometoxi)fenilacético
 CL-EM (D): $t_R = 0.57$ minutos; $[\text{M-H}]^-$: 253.12.

ácido 3-acetil-2-clorofenilacético
 preparado a partir de tBu-éster del ácido 3-acetil-2-clorofenilacético
 CL-EM (D): $t_R = 0.41$ minutos; $[\text{M-H}]^-$: 211.14.

25 **ácido 2,4-dicloro-3-cianofenilacético**
 preparado a partir de tBu-éster del ácido 2,4-dicloro-3-cianofenilacético;
 CL-EM (C): $t_R = 0.72$ minutos;
 $^1\text{H RMN}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ : 12.7 (s amplio, 1H), 7.79 (m, 2H), 3.84 (m, 2H).

30 **ácido 3-ciano-2-(trifluorometil)fenilacético**
 preparado a partir de tBu-éster del ácido 3-ciano-2-(trifluorometil)fenilacético
 CL-EM (D): $t_R = 0.31$ minutos; $[\text{M-H}]^-$: 228.12.

ácido 2-cloro-3-(difluorometil)fenilacético
 preparado a partir de tBu-éster del ácido 2-cloro-3-(difluorometil)fenilacético
 CL-EM (D): $t_R = 0.43$ minutos; $[\text{M-H}]^-$: 219.13.

A.1.19 Síntesis de derivados del ácido carboxílico (procedimiento general C)

35 A una solución de diisopropilamina (16.1 mmoles) en 15 ml de THF se le agregó 6.4 ml de n-BuLi (solución 2.5M en hexanos) a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ y la mezcla se agitó durante 30 minutos a esta temperatura. Después del enfriamiento hasta $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se agregó lentamente una solución del ácido carboxílico respectivo (7.3 mmoles) en 5 ml de THF y la agitación continuó a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora. Después del enfriamiento hasta $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se agregó el agente alquilante respectivo (11.0 mmoles) y la agitación continuó durante otras 2 horas. La reacción se templó con solución de HCl 2M y se extrajo con DCM (3x).
 40 Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y concentraron al vacío. La purificación por CC usando Hept/EtOAc proporciona los derivados deseados.

ácido 2-(2,4-diclorofenil)propanoico
 preparado a partir de ácido 2,4-diclorofenilacético y yodometano;
 CL-EM (A): $t_R = 0.75$ minutos;
 45 $^1\text{H RMN}$ (MeOD) δ : 7.48 (s amplio, 1H), 7.37 (dd, 2H), 4.16 (m, 1H), 1.49 (d, 3H).

ácido 2-(2,4-diclorofenil)propanoico-(metil-D3)
 preparado a partir de ácido 2,4-diclorofenilacético y yodometano-D3;
 CL-EM (A): $t_R = 0.76$ minutos;
 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 7.43 (s, 1H), 7.30 (dd, 2H), 4.22 (s, 1H).

50 **ácido 2-(2,4-diclorofenil)butanoico**

preparado a partir de ácido 2,4-diclorofenilacético y yodoetano;

CL-EM (A): $t_R = 0.82$ minutos;

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 7.43 (s amplio, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.09 (t, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 0.95 (t, 3H).

ácido 2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)propanoico

5 preparado a partir de ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)fenilacético y yodometano;

CL-EM (A): $t_R = 0.76$ minutos;

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 7.67 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 4.42 (m, 1H), 1.59 (d, 3H).

ácido 2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)propanoico-(metil-D3)

10 preparado a partir de ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)fenilacético y yodometano-D3;

CL-EM (C): $t_R = 0.82$ minutos;

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 7.66 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 4.39 (s, 1H).

A.1.20 Síntesis de ácido 5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-carboxílico

A.1.20.1 Síntesis de 5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-carbonitrilo

15 A una solución de 5,7-dicloro-1-indanona (2.24 mmoles) y TosMIC (6.71 mmoles) en 25 ml de 1,2-dimetoxietano y 1 ml de EtOH se le agregó tBuOK (6.71 mmoles) a 5 °C. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. La reacción se templó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y concentraron al vacío. La purificación por CC usando Hept/EtOAc (7/3) proporciona el compuesto deseado como sólido amarillo.

CL-EM (C): $t_R = 0.90$ minutos; $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+$: 254.01.

20 **A.1.20.2 Síntesis de ácido 5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-carboxílico**

A suspensión de 5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-carbonitrilo (0.77 mmoles) en 2 ml de solución de HCl 25 % y 2 ml de AcOH se calentó hasta 100 °C durante 5 horas. A TA, la reacción se templó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y concentraron al vacío para dar el compuesto deseado como sólido marrón.

25 CL-EM (C): $t_R = 0.72$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 230.08.

A.2 Síntesis de aminas de fórmula (II)

A.2.1 Síntesis de 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-3-amina

A.2.1.1 Síntesis de O-metiloxima de furo[2,3-b]piridin-3(2H)-ona

30 A una solución de furo[2,3-b]piridin-3(2H)-ona (78.3 mmoles) [J.Heterocyclic Chem., 23, 1465 (1986)] en 500 ml de EtOH se le agregó O-metil-hidroxilamina (157 mmoles) y NaOAc (157 mmoles). Después del calentamiento a reflujo durante 2 horas la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta la mitad de su volumen. Se agregaron agua y DCM y la fase acuosa se extrajo 3 veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y concentraron al vacío. La purificación por CC usando Hept/EtOAc (5/1 a 1/1) proporciona el producto deseado como aceite amarillo;

CL-EM (A): $t_R = 0.50$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 165.23.

35 **A.2.1.2 Síntesis de 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-3-amina**

A una solución de O-metil-oxima de furo[2,3-b]piridin-3(2H)-ona (22.2 mmoles) en 25 ml de NH_3 7N en MeOH se le agregó Actimet M Níquel Raney (3 g) y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H_2 a 5 bar durante toda la noche. Después, la mezcla se filtró sobre Celite, se lavó con 100 ml de MeOH y concentró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido marrón;

40 CL-EM (A): $t_R = 0.35$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 137.16.

A.2.1.3 Síntesis de tBu-(2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-3-il)carbamato

45 A una solución de 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-3-amina (7.4 mmoles) en 15 ml de THF, 2 ml de DCM y 1.52 ml de DIPEA se le agregó di-tBu-carbonato (8.1 mmoles) a 0 °C. El baño de enfriamiento se retiró y la agitación se continuó a TA durante 1.5 horas. La reacción se templó con solución ac. de KHSO_4 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución ac. de KHSO_4 , solución sat. ac. de NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y concentró al vacío. La purificación por CC (KP-SIL™ de Biotage) usando Hept/EtOAc (8/2 a 2/8) proporciona el producto deseado como sólido blanco;

CL-EM (A): $t_R = 0.57$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 237.26.

A.2.1.4 Separación quiral de tBu-(2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-il)carbamato

tBu-(2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-il)carbamato se separó en los respectivos enantiómeros usando HPLC quiral prep. (Daicel, ChiralCel OJ-H, 5 μ m, 20 x 250 mm; Hept/EtOH 60/40, flujo 16 ml/minutos);
HPLC analítica quiral (ChiralCel OJ-H, 5 μ m, 250 x 4.6 mm ID, Hept/EtOH 60/40, flujo 0.8 ml/minutos);

- 5 Enantiómero A: t_R = 5.50 minutos;
Enantiómero B: t_R = 6.81 minutos.

A.2.1.5 Síntesis de (R)-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-amina y (S)-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-amina

El respectivo enantiómero puro de tBu-(2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-il)carbamato (0.89 mmoles) se suspendió en 0.5 ml de EtOAc y 0.5 ml de THF antes del agregado de 0.56 ml de HCl (solución en dioxano). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche y después a 45 °C durante 1 hora. La evaporación hasta sequedad proporciona el compuesto deseado en forma de la respectiva sal de HCl como sólido blancuzco.

- 10 CL-EM (C): t_R = 0 m 19 minutos; [M+H]⁺: 137.15.
HPLC analítica quiral (Chiralpak AY-H, 5 μ m, 250 x 4.6 mm ID, Hept + 0.05 % DEA/EtOH + 0.05 % DEA 75/25, flujo 0.8 ml/minutos);
15 Enantiómero A: t_R = 9.68 minutos;
Enantiómero B: t_R = 13.02 minutos.

A.2.2 Síntesis de 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-4-amina**A.2.2.1 Síntesis de 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-4-ol**

Una mezcla de 1-(2-bromopiridin-3-il)propan-1,3-diol (40.9 mmoles) (Bioorg. Med. Chem. Lett., 20(9), 2938-2941, 2010) y tBuOK (123 mmoles) en 164 ml de tBuOH se agitó durante 90 minutos a 80 °C. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se absorbió en H₂O y se extrajo con EtOAc y DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y concentraron al vacío. La purificación por CC (KP-SIL™ de Biotage) usando DCM/MeOH (1 - 5 %) proporciona el producto deseado como aceite marrón;
CL-EM (D): t_R = 0.59 minutos; [M+H]⁺: 152.04.

A.2.2.2 Síntesis de 4-azido-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridina

A una mezcla de 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-4-ol (3.31 mmoles) en 16.5 ml de tolueno se le agregó DPPA (4.96 mmoles) seguido por DBU (4.96 mmoles) a 0 °C. El baño de enfriamiento fue retirado después de 2 horas y la mezcla se agitó a TA durante toda la noche. La reacción se templó mediante el agregado de solución sat. de NaHCO₃ ac. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y concentraron al vacío. La purificación por CC (KP-SIL™ de Biotage) usando Hept/EtOAc (4/1) a EtOAc proporciona el producto deseado como aceite incoloro;
CL-EM (A): t_R = 0.39 minutos; [M+H]⁺: 177.29.

A.2.2.3 Síntesis de 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-4-amina

Una mezcla de 4-azido-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridina (3.0 mmoles) y Pd/C (10 % mol) en 12 ml de EtOH se agitó bajo una atmósfera de H₂. Después de 3 horas, la mezcla se filtró sobre una almohadilla de Celite, se lavó con EtOH y concentró al vacío para obtener el compuesto del título como aceite incoloro;
CL-EM (D): t_R = 0.44 minutos; [M+H]⁺: 151.09.

A.2.3 Síntesis de 5,6-dihidrofuro[2,3-*c*]piridazin-5-amina**A.2.3.1 Síntesis de éster etílico del ácido 5-hidroxifuro[2,3-*c*]piridazin-6-carboxílico**

A una suspensión de NaH (44.7 mmoles) en 100 ml de 1,2-dimetoxietano se le agregó glicolato de etilo (43 mmoles) bajo enfriamiento con hielo y agitación. El baño de hielo se retiró y la agitación continuó a TA. Después de 30 minutos, se agregó lentamente una solución de éster etílico del ácido 3-cloropiridazin-4-carboxílico (17.2 mmoles) en 40 ml de 1,2-dimetoxietano y la mezcla se calentó hasta 75 °C durante 2 horas. Después, el disolvente se separó por evaporación y el sólido residual se redisolvió en solución de NaHCO₃ ac. y EtOAc. La capa acuosa se acidificó con AcOH y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y concentraron al vacío. La purificación por CC (KP-SIL™ de Biotage) usando EtOAc/MeOH (1/1) proporciona el producto deseado como sólido marrón;
CL-EM (C): t_R = 0.57 minutos; [M+H]⁺: 209.22.

A.2.3.2 Síntesis de furo[2,3-*c*]piridazin-5(6H)-ona

A una solución del éster etílico del ácido 5-hidroxifuro[2,3-*c*]piridazin-6-carboxílico (5.39 mmoles) en 15 ml de THF se le agregaron 25 ml de solución de NaOH 1M. Después de agitación a TA durante toda la noche, se agregaron cuidadosamente 5 ml de solución de HCl al 25 %. Después de la agitación durante 1 hora, la mezcla se concentró al vacío para dar el producto deseado como sólido negro en forma de la sal HCl;

5 CL-EM (C): $t_R = 0.37$ minutos; $[M+H]^+$: 137.06.

A.2.3.3 Síntesis de *O*-metil oxima de furo[2,3-*c*]piridazin-5(6*H*)-ona

A una solución de furo[2,3-*c*]piridazin-5(6*H*)-ona (4.81 mmoles) en 30 ml de EtOH se le agregó *O*-metil-hidroxilamina (9.62 mmoles) y NaOAc (9.62 mmoles). Después del calentamiento hasta 30 °C durante 4.5 horas la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta la mitad de su volumen. Se agregaron agua y DCM y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y concentraron al vacío. La purificación por CC (KP-SIL™ de Biotage) usando Hept/EtOAc (1/1) proporciona el producto deseado como un sólido de color beige;

10 CL-EM (C): $t_R = 0.51$ minutos; $[M+H]^+$: 165.97.

A.2.3.4 Síntesis de 5,6-dihidrofuro[2,3-*c*]piridazin-5-amina

A una solución de *O*-metil oxima de furo[2,3-*c*]piridazin-5(6*H*)-ona (1.35 mmoles) en 10 ml de NH₃ 7N en MeOH se le agregó Pd/C (50 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H₂ durante 1 hora. Después, la mezcla se filtró sobre Celite, se lavó con 20 ml de MeOH y concentró al vacío para dar el compuesto del título como un aceite de color rojo oscuro;

15 CL-EM (C): $t_R = 0.15$ minutos; $[M+H]^+$: 138.08.

A.2.4 Síntesis de 2,3-dihidrofuro[2,3-*c*]piridin-3-amina

A.2.4.1 Síntesis de éster etílico del ácido 3-cloroisonicotínico

Una solución de ácido 3-cloroisonicotínico (18.6 mmoles) en 120 ml de EtOH y 3 ml de H₂SO₄ conc. se calentó hasta reflujo durante toda la noche. La mezcla se concentró al vacío, se redisolvió en solución ac. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y concentraron al vacío para dar el producto deseado como aceite amarillo;

25 CL-EM (A): $t_R = 0.63$ minutos; $[M+H]^+$: 186.08.

A.2.4.2 Síntesis de éster etílico del ácido 3-hidroxifuro[2,3-*c*]piridin-2-carboxílico

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel del éster etílico del ácido 5-hidroxifuro[2,3-*c*]piridazin-6-carboxílico (A.2.3.1), éster etílico del ácido 3-cloroisonicotínico reemplazando al éster etílico del ácido 3-cloropiridazin-4-carboxílico;

30 CL-EM (A): $t_R = 0.36$ minutos; $[M+H]^+$: 208.06.

A.2.4.3 Síntesis de furo[2,3-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

Una suspensión de éster etílico del ácido 3-hidroxifuro[2,3-*c*]piridin-2-carboxílico (10 mmoles) en 10 ml de solución de HCl 25 % y 5 ml de H₂O se calentó hasta reflujo durante toda la noche. Después del enfriamiento hasta TA, la mezcla de reacción se templó con solución sat. ac. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y concentraron al vacío para dar el producto deseado como sólido marrón;

35 CL-EM (A): $t_R = 0.13$ minutos; $[M+H]^+$: 136.26.

A.2.4.4 Síntesis de *O*-metil oxima de furo[2,3-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de *O*-metil oxima de furo[2,3-*c*]piridazin-5(6*H*)-ona (A.2.3.3), furo[2,3-*c*]piridin-3(2*H*)-ona reemplazando al furo[2,3-*c*]piridazin-5(6*H*)-ona. La purificación por CC (KP-SIL™ de Biotage) usando Hept/EtOAc (1/1) proporciona el producto deseado como sólido marrón;

40 CL-EM (A): $t_R = 0.34$ minutos; $[M+H]^+$: 165.13.

A.2.4.5 Síntesis de 2,3-dihidrofuro[2,3-*c*]piridin-3-amina

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de 2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-amina (A.2.1.2), *O*-metil oxima de furo[2,3-*c*]piridin-3(2*H*)-ona reemplazando a *O*-metil oxima de furo[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona;

45 CL-EM (D): $t_R = 0.35$ minutos; $[M+H]^+$: 137.10.

A.2.5 Síntesis de 7-metil-2,3-dihidrofuro[2,3-*c*]piridin-3-amina

A.2.5.1 Síntesis de éster etílico del ácido 2,3-dicloroisonicotínico

A una solución de ácido 2,3-dicloroisonicotínico (5.62 mmoles) en 15 ml de DMF se le agregó NaH (7.31 mmoles) seguido por yodoetano (6.75 mmoles) a 0 °C. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a TA durante toda la noche. La reacción se templó con solución sat. ac. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y concentraron al vacío. La purificación por CC (KP-SIL™ de Biotage) usando Hept/EtOAc (6/4) proporciona el producto deseado como aceite amarillo;

5

CL-EM (A): t_R = 0.78 minutos; [M+H]⁺: 219.95.

A.2.5.2 Síntesis de éster etílico del ácido 3-cloro-2-metilisonicotínico

Una mezcla de éster etílico del ácido 2,3-dicloroisonicotínico (3.15 mmoles), K₂CO₃ (4.73 mmoles) y trimetilboroxina (3.15 mmoles) en 4 ml de dioxano se desgasificó con Ar. Después, se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.31 mmoles) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante toda la noche. A TA, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre K₂CO₃, se filtraron sobre una almohadilla de celite y concentraron al vacío. La purificación por CC (KP-SIL™ de Biotage) usando Hept/EtOAc (8/2) proporciona el producto deseado como aceite marrón;

10

CL-EM (A): t_R = 0.67 minutos; [M+H]⁺: 200.03.

A.2.5.3 Síntesis de éster etílico del ácido 3-hidroxi-7-metilfuro[2,3-c]piridin-2-carboxílico

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de éster etílico del ácido 5-hidroxifuro[2,3-c]piridazin-6-carboxílico (A.2.3.1), éster etílico del ácido 3-cloro-2-metilisonicotínico reemplazando al éster etílico del ácido 3-cloropiridazin-4-carboxílico. La purificación por CC (KP-SIL™ de Biotage) usando EtOAc/MeOH (8/2) proporciona el producto deseado como sólido marrón;

20

CL-EM (A): t_R = 0.37 minutos; [M+H]⁺: 222.03.

A.2.5.4 Síntesis de 7-metilfuro[2,3-c]piridin-3(2H)-ona

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de furo[2,3-c]piridin-3(2H)-ona (A.2.4.3), el éster etílico del ácido 3-hidroxi-7-metilfuro[2,3-c]piridin-2-carboxílico reemplazando al éster etílico del ácido 3-hidroxifuro[2,3-c]piridin-2-carboxílico;

25

CL-EM (A): t_R = 0.21 minutos; [M+H]⁺: 150.25.

A.2.5.5 Síntesis de O-metil oxima de 7-metilfuro[2,3-c]piridin-3(2H)-ona

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de O-metil oxima de furo[2,3-c]piridazin-5(6H)-ona (A.2.3.3), 7-metilfuro[2,3-c]piridin-3(2H)-ona reemplazando a furo[2,3-c]piridazin-5(6H)-ona;

CL-EM (A): t_R = 0.35 minutos; [M+H]⁺: 179.14.

30

A.2.5.6 Síntesis de 7-metil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-3-amina

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de 5,6-dihidrofuro[2,3-c]piridazin-5-amina (A.2.3.4), O-metil oxima de 7-metilfuro[2,3-c]piridin-3(2H)-ona reemplazando al O-metil oxima de furo[2,3-c]piridazin-5(6H)-ona;

CL-EM (A): t_R = 0.11 minutos; [M+H]⁺: 151.29.

A.2.6 Síntesis de 7-ciclopropil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-3-amina

A.2.6.1 Síntesis de éster etílico del ácido 3-cloro-2-ciclopropilisonicotínico

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de éster etílico del ácido 3-cloro-2-metilisonicotínico (A.2.5.2), el ácido ciclopropilborónico reemplazando a trimetilboroxina. La purificación por CC (KP-SIL™ de Biotage) usando Hept/EtOAc (9/1) proporciona el producto deseado como aceite incoloro;

CL-EM (A): t_R = 0.86 minutos; [M+H]⁺: 226.02.

40

A.2.6.2 Síntesis de éster etílico del ácido 3-hidroxi-7-ciclopropilfuro[2,3-c]piridin-2-carboxílico

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de éster etílico del ácido 5-hidroxifuro[2,3-c]piridazin-6-carboxílico (A.2.3.1), éster etílico del ácido 3-cloro-2-ciclopropilisonicotínico reemplazando a éster etílico del ácido 3-cloropiridazin-4-carboxílico. La purificación por CC (KP-SIL™ de Biotage) usando Hept/EtOAc (7/3) proporciona el producto deseado como aceite incoloro;

45

CL-EM (A): t_R = 0.48 minutos; [M+H]⁺: 248.00.

A.2.6.3 Síntesis de 7-ciclopropilfuro[2,3-c]piridin-3(2H)-ona

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de furo[2,3-c]piridin-3(2H)-ona (A.2.4.3), éster etílico del

ácido 3-hidroxi-7-ciclopropilfuro[2,3-c]piridin-2-carboxílico reemplazando a éster etílico del ácido 3-hidroxifuro[2,3-c]piridin-2-carboxílico;

CL-EM (A): $t_R = 0.32$ minutos; $[M+H]^+$: 176.14.

A.2.6.4 Síntesis de O-metil oxima de 7-ciclopropilfuro[2,3-c]piridin-3(2H)-ona

5 Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de O-metil oxima de furo[2,3-c]piridazin-5(6H)-ona (A.2.3.3), 7-ciclopropilfuro[2,3-c]piridin-3(2H)-ona reemplazando a la furo[2,3-c]piridazin-5(6H)-ona. La purificación por CC (KP-SIL™ de Biotage) usando Hept/EtOAc (9/1) proporciona el producto deseado como aceite marrón;
CL-EM (A): $t_R = 0.51$ minutos; $[M+H]^+$: 205.41.

A.2.6.5 Síntesis de 7-ciclopropil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-3-amina

10 Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de 5,6-dihidrofuro[2,3-c]piridazin-5-amina (A.2.3.4), O-metil oxima de 7-ciclopropilfuro[2,3-c]piridin-3(2H)-ona reemplazando a la O-metil oxima de furo[2,3-c]piridazin-5(6H)-ona;
CL-EM (A): $t_R = 0.15$ minutos; $[M+H]^+$: 177.47.

A.2.7 Síntesis de 7-cloro-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-3-amina

A.2.7.1 Síntesis de 6-óxido de 3-(metoxiimino)-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridina

A una solución de O-metil oxima de furo[2,3-c]piridin-3(2H)-ona (5.35 mmoles) (A.2.4.4) en 15 ml de DCM se le agregó ácido 3-cloroperbenzoico (16.0 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche, se diluyó con 20 ml de DCM y se extrajo con solución sat. de NaHCO₃ ac. (2x), con solución sat. de Na₂S₂O₃ ac. (2x) y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y concentraron al vacío para dar el producto deseado como sólido amarillo;
20 CL-EM (A): $t_R = 0.34$ minutos; $[M+H]^+$: 181.13.

A.2.7.2 Síntesis de O-metil oxima de 7-clorofuro[2,3-c]piridin-3(2H)-ona

A una solución de 6-óxido de 3-(metoxiimino)-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridina (5.35 mmoles) en 30 ml de DCM se le agregó 2.9 ml de cloruro de fosforilo a 0 °C. La mezcla se calentó hasta 50 °C durante 7 horas, se concentró al vacío, se redisolvió en DCM y se templó con NaHCO₃ sólido y después agua. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y concentraron al vacío. La purificación por CC (KP-SIL™ de Biotage) usando Hept/EtOAc (8/2) proporciona el producto deseado como sólido beige;
25 CL-EM (A): $t_R = 0.67$ minutos; $[M+H]^+$: 199.36.

A.2.7.3 Síntesis de 7-cloro-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-3-amina

A una solución de O-metil oxima de 7-clorofuro[2,3-c]piridin-3(2H)-ona (0.045 mmoles) en 1 ml de THF se le agregaron 10 ml de una solución de borano (solución 1M en THF). La mezcla se calentó hasta 60 °C durante toda la noche en un recipiente cerrado. A TA, la mezcla de reacción se templó con solución sat. de NaHCO₃ ac. y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y concentraron al vacío para dar el producto deseado como aceite amarillo;
30 CL-EM (A): $t_R = 0.44$ minutos; $[M+H]^+$: 171.09.

A.2.8 Síntesis de 7-metoxi-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-3-amina

A.2.8.1 Síntesis de O-metil oxima de 7-metoxifuro[2,3-c]piridin-3(2H)-ona

A una suspensión de O-metil oxima de 7-clorofuro[2,3-c]piridin-3(2H)-ona (1.01 mmoles) (A.2.7.2) en 4 ml de MeOH se le agregó 0.56 ml de NaOMe (solución al 30 % en MeOH). La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 12 horas en un recipiente cerrado y después se concentró al vacío. La purificación por CC (KP-SIL™ de Biotage) usando Hept/EtOAc (9/1) proporciona el producto deseado como sólido beige;
40 CL-EM (A): $t_R = 0.65$ minutos; $[M+H]^+$: 195.09.

A.2.8.2 Síntesis de 7-metoxi-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-3-amina

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de 5,6-dihidrofuro[2,3-c]piridazin-5-amina (A.2.3.4), O-metil oxima de 7-metoxifuro[2,3-c]piridin-3(2H)-ona reemplazando al O-metil oxima de furo[2,3-c]piridazin-5(6H)-ona;
45 CL-EM (A): $t_R = 0.22$ minutos; $[M+H]^+$: 167.19.

A.2.9 Síntesis de 5-cloro-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-3-amina

A.2.9.1 Síntesis de éster etílico del ácido 5-cloro-3-hidroxifuro[2,3-c]piridin-2-carboxílico

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de éster etílico del ácido 5-hidroxifuro[2,3-c]piridazin-6-carboxílico (A.2.3.1), éster etílico del ácido 5-bromo-2-cloroisonicotínico reemplazando al éster etílico del ácido 3-cloropiridazin-4-carboxílico. La purificación por CC (KP-SILTM de Biotage) usando EtOAc/MeOH (9/1) proporciona el producto deseado como sólido marrón;

CL-EM (C): t_R = 0.75 minutos; [M+H]⁺: 241.92.

A.2.9.2 Síntesis de 5-clorofuro[2,3-c]piridin-3(2H)-ona

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de furo[2,3-c]piridin-3(2H)-ona (A.2.4.3), el éster etílico del ácido 5-cloro-3-hidroxifuro[2,3-c]piridin-2-carboxílico reemplazando al éster etílico del ácido 3-hidroxifuro[2,3-c]piridin-2-carboxílico;

CL-EM (C): t_R = 0.62 minutos; [M+H]⁺: 170.09.

A.2.9.2 Síntesis de O-metil oxima de 5-clorofuro[2,3-c]piridin-3(2H)-ona

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de O-metil oxima de furo[2,3-c]piridazin-5(6H)-ona (A.2.3.3), 5-clorofuro[2,3-c]piridin-3(2H)-ona reemplazando a furo[2,3-c]piridazin-5(6H)-ona;

CL-EM (C): t_R = 0.77 minutos; [M+H]⁺: 199.07.

A.2.9.3 Síntesis de 5-cloro-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-3-amina

A una solución de O-metil oxima de 5-clorofuro[2,3-c]piridin-3(2H)-ona (0.71 mmoles) en 1 ml de THF se le agregaron 2.2 ml de una solución de borano (1M en THF). La mezcla se calentó hasta 40 °C durante 1 hora en un recipiente cerrado. A TA, la mezcla de reacción se templó con MeOH, el pH se ajustó hasta 9 con solución de NaOH 1M y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y concentraron al vacío para dar el producto deseado como aceite amarillo;

CL-EM (C): t_R = 0.56 minutos; [M+H]⁺: 171.11.

A.2.10 Síntesis de 5-metil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-3-amina**A.2.10.1 Síntesis de O-metil oxima de 5-metilfuro[2,3-c]piridin-3(2H)-ona**

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de éster etílico del ácido 3-cloro-2-metilisonicotínico (A.2.5.2), O-metil oxima de 5-clorofuro[2,3-c]piridin-3(2H)-ona reemplazando al éster etílico del ácido 2,3-dicloroisonicotínico. La purificación por HPLC prep, xbridge método muy polar ácido proporciona el producto deseado como sólido marrón;

CL-EM (C): t_R = 0.45 minutos; [M+H]⁺: 179.20.

A.2.10.2 Síntesis de 5-metil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-3-amina

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de 5,6-dihidrofuro[2,3-c]piridazin-5-amina (A.2.3.4), O-metil oxima de 5-metilfuro[2,3-c]piridin-3(2H)-ona reemplazando a O-metil oxima de furo[2,3-c]piridazin-5(6H)-ona;

CL-EM (D): t_R = 0.47 minutos; [M+H]⁺: 151.07.

A.2.11 Síntesis de 4-metil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-3-amina**A.2.11.1 Síntesis de éster etílico del ácido 3,5-dicloroisonicotínico**

A una suspensión de ácido 3,5-dicloroisonicotínico (52 mmoles) en 250 ml de DCM y 5 ml de DMF se le agregaron 11.4 ml de cloruro de tionilo. La mezcla se calentó hasta 40 °C durante 2.5 horas, se enfrió hasta TA antes del agregado de 100 ml de EtOH. La solución se agitó a TA durante 10 minutos y después se concentró al vacío. La mezcla en bruto se absorbió en EtOAc y se templó con solución sat. ac. de NaHCO₃ bajo enfriamiento con hielo. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y concentraron al vacío. La purificación por CC usando Hep/EtOAc (95/5 a 85/15) proporciona el producto deseado como aceite incoloro;

CL-EM (C): t_R = 0.84 minutos; [M+H]⁺: 220.05.

A.2.11.1 Síntesis de éster etílico del ácido 4-cloro-3-hidroxifuro[2,3-c]piridin-2-carboxílico

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de éster etílico del ácido 5-hidroxifuro[2,3-c]piridazin-6-carboxílico (A.2.3.1), éster etílico del ácido 3,5-cloroisonicotínico reemplazando al éster etílico del ácido 3-cloropiridazin-4-carboxílico;

CL-EM (C): t_R = 0.79 minutos; [M+H]⁺: 241.90.

A.2.11.2 Síntesis de 4-clorofuro[2,3-c]piridin-3(2H)-ona

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de furo[2,3-c]piridin-3(2H)-ona (A.2.4.3), el éster etílico del ácido 4-cloro-3-hidroxifuro[2,3-c]piridin-2-carboxílico reemplazando al éster etílico del ácido 3-hidroxifuro[2,3-c]piridin-2-carboxílico;

5 CL-EM (C): $t_R = 0.50$ minutos; [M+H]⁺: 169.89.

A.2.11.3 Síntesis de O-metil oxima de 4-clorofuro[2,3-c]piridin-3(2H)-ona

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de O-metil oxima de furo[2,3-c]piridazin-5(6H)-ona (A.2.3.3), 4-clorofuro[2,3-c]piridin-3(2H)-ona reemplazando a furo[2,3-c]piridazin-5(6H)-ona;

CL-EM (C): $t_R = 0.77$ minutos; [M+H]⁺: 199.06.

10 A.2.11.4 Síntesis de O-metil oxima de 4-metilfuro[2,3-c]piridin-3(2H)-ona

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de éster etílico del ácido 3-cloro-2-metilisonicotínico (A.2.5.2), O-metil oxima de 4-clorofuro[2,3-c]piridin-3(2H)-ona reemplazando al éster etílico del ácido 2,3-dicloroisonicotínico. La purificación por CC usando Hept/EtOAc (9/1 a 1/1) proporciona un sólido blanco;

CL-EM (C): $t_R = 0.52$ minutos; [M+H]⁺: 179.20.

15 A.2.11.5 Síntesis de 4-metil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-3-amina

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de 5,6-dihidrofuro[2,3-c]piridazin-5-amina (A.2.3.4), O-metil oxima de 4-metilfuro[2,3-c]piridin-3(2H)-ona reemplazando a O-metil oxima de furo[2,3-c]piridazin-5(6H)-ona;

CL-EM (C): $t_R = 0.15$ minutos; [M+H]⁺: 151.32.

A.2.12 Síntesis de 4-ciclopropil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-3-amina**20 A.2.12.1 Síntesis de O-metil oxima de 4-ciclopropilfuro[2,3-c]piridin-3(2H)-ona**

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de O-metil oxima de 4-metilfuro[2,3-c]piridin-3(2H)-ona (A.2.11.4), el ácido ciclopropilborónico reemplazando a trimetilboroxina. La purificación por CC usando Hept/EtOAc (9/1 a 8/2) proporciona el producto deseado como sólido blanco;

CL-EM (C): $t_R = 0.61$ minutos; [M+H]⁺: 205.13.

25 A.2.12.2 Síntesis de 4-ciclopropil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-3-amina

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de 5,6-dihidrofuro[2,3-c]piridazin-5-amina (A.2.3.4), O-metil oxima de 4-ciclopropilfuro[2,3-c]piridin-3(2H)-ona reemplazando a O-metil oxima de furo[2,3-c]piridazin-5(6H)-ona;

CL-EM (C): $t_R = 0.19$ minutos; [M+H]⁺: 177.21.

A.2.13 Síntesis de 6-metil-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-3-amina**30 A.2.13.1 Síntesis de éster etílico del ácido 2-cloro-6-metilnicotínico**

Una suspensión de ácido 2-cloro-6-metilnicotínico (7.23 mmoles) y 1.2 ml de cloruro de tionilo en 50 ml de EtOH se calentaron hasta reflujo durante toda la noche. La mezcla fue reducida hasta la mitad de su volumen, se templó con solución de NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y concentraron al vacío. La purificación por (KP-SILTM de Biotage) usando Hept a Hept/EtOAc (1/1) proporciona el producto deseado como aceite incoloro;

35 CL-EM (C): $t_R = 0.76$ minutos; [M+H]⁺: 200.25.

A.2.13.2 Síntesis de éster etílico del ácido 3-hidroxi-6-metilfuro[2,3-b]piridin-2-carboxílico

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de éster etílico del ácido 5-hidroxifuro[2,3-c]piridazin-6-carboxílico (A.2.3.1), éster etílico del ácido 2-cloro-6-metilnicotínico reemplazando al éster etílico del ácido 3-cloropiridazin-4-carboxílico;

40 CL-EM (C): $t_R = 0.70$ minutos; [M+H]⁺: 221.70.

A.2.13.3 Síntesis de 6-metilfuro[2,3-b]piridin-3(2H)-ona

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de furo[2,3-c]piridin-3(2H)-ona (A.2.4.3), éster etílico del ácido 3-hidroxi-6-metilfuro[2,3-b]piridin-2-carboxílico reemplaza al éster etílico del ácido 3-hidroxifuro[2,3-c]piridin-2-carboxílico;

45 CL-EM (C): $t_R = 0.51$ minutos; [M+H]⁺: 150.14.

A.2.13.4 Síntesis de O-metil oxima de 6-metilfuro[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de O-metil oxima de furo[2,3-*c*]piridazin-5(6*H*)-ona (A.2.3.3), 6-metilfuro[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona reemplaza a furo[2,3-*c*]piridazin-5(6*H*)-ona. La purificación por (KP-SIL™ de Biotage) usando Hept a Hept/EtOAc (1/1) proporciona el producto deseado como sólido blanco;

5 CL-EM (C): $t_R = 0.67$ minutos; $[M+H]^+$: 179.20.

A.2.13.5 Síntesis de 6-metil-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-amina

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de 5,6-dihidrofuro[2,3-*c*]piridazin-5-amina (A.2.3.4), O-metil oxima de 6-metilfuro[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona reemplaza a O-metil oxima de furo[2,3-*c*]piridazin-5(6*H*)-ona;

CL-EM (D): $t_R = 0.50$ minutos; $[M+H]^+$: 151.10.

10 A.2.14 Síntesis de 6-cloro-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-amina**A.2.14.1 Síntesis de éster etílico del ácido 3-hidroxi-6-clorofuro[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico**

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de éster etílico del ácido 5-hidroxifuro[2,3-*c*]piridazin-6-carboxílico (A.2.3.1), el éster metílico del ácido 2,6-dicloronicotínico reemplaza al éster etílico del ácido 3-cloropiridazin-4-carboxílico;

15 CL-EM (C): $t_R = 0.77$ minutos; $[M+H]^+$: 241.97.

A.2.14.2 Síntesis de 6-clorofuro[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de furo[2,3-*c*]piridin-3(2*H*)-ona (A.2.4.3), éster etílico del ácido 3-hidroxi-6-clorofuro[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico reemplaza al éster etílico del ácido 3-hidroxifuro[2,3-*c*]piridin-2-carboxílico;

20 CL-EM (C): $t_R = 0.58$ minutos;

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 8.00 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.82 (s, 2H).

A.2.14.3 Síntesis de O-metil oxima de 6-clorofuro[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de O-metil oxima de furo[2,3-*c*]piridazin-5(6*H*)-ona (A.2.3.3), 6-clorofuro[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona reemplaza a furo[2,3-*c*]piridazin-5(6*H*)-ona;

25 CL-EM (C): $t_R = 0.76$ minutos; $[M+H]^+$: 199.05.

A.2.14.4 Síntesis de 6-cloro-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-amina

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de 5-cloro-2,3-dihidrofuro[2,3-*c*]piridin-3-amina (A.2.9.3), O-metil oxima de 6-clorofuro[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona reemplaza a O-metil oxima de 5-clorofuro[2,3-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;

30 CL-EM (D): $t_R = 0.50$ minutos; $[M+H]^+$: 170.96.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 7.60 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.68 (dd, 1H), 4.28 (dd, 1H).

A.2.15 Síntesis de 4-metil-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-amina**A.2.15.1 Síntesis de éster etílico del ácido 3-hidroxi-4-metilfuro[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico**

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de éster etílico del ácido 5-hidroxifuro[2,3-*c*]piridazin-6-carboxílico (A.2.3.1), el éster etílico del ácido 2-cloro-4-metilnicotínico reemplaza al éster etílico del ácido 3-cloropiridazin-4-carboxílico;

35 CL-EM (C): $t_R = 0.77$ minutos; $[M+H]^+$: 222.11.

A.2.15.2 Síntesis de 4-metilfuro[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de furo[2,3-*c*]piridin-3(2*H*)-ona (A.2.4.3), el éster etílico del ácido 3-hidroxi-4-metilfuro[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico reemplaza al éster etílico del ácido 3-hidroxifuro[2,3-*c*]piridin-2-carboxílico;

40 CL-EM (C): $t_R = 0.54$ minutos; $[M+H]^+$: 150.20.

A.2.15.3 Síntesis de O-metil oxima de 4-metilfuro[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de O-metil oxima de furo[2,3-*c*]piridazin-5(6*H*)-ona (A.2.3.3), 4-metilfuro[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona reemplaza a furo[2,3-*c*]piridazin-5(6*H*)-ona;

45 CL-EM (C): $t_R = 0.74$ minutos; $[M+H]^+$: 179.20.

A.2.15.4 Síntesis de 4-metil-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-amina

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de 5,6-dihidrofuro[2,3-*c*]piridazin-5-amina (A.2.3.4), *O*-metil oxima de 4-metilfuro[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona reemplaza a *O*-metil oxima de furo[2,3-*c*]piridazin-5(6*H*)-ona; CL-EM (C): $t_R = 0.24$ minutos; [M+H]⁺: 151.06.

5 **A.2.16 Síntesis de 4-metoxi-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-amina****A.2.16.1 Síntesis de éster etílico del ácido 4-bromo-2-cloronicotínico**

10 A una solución de 4-bromo-2-cloropiridina (21.2 mmoles) en 60 ml de THF se le agregó por goteo 11.7 ml de una solución de LDA (2M en THF) a -78 °C. Después de agitación a -78 °C durante 35 minutos, se agregó una solución de cloroformiato de etilo (20.7 mmoles) en 5 ml de THF y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. La reacción se templó con solución de NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y concentraron al vacío. La purificación por (KP-SIL™ de Biotage) usando Hept a Hept/EtOAc (8/2) proporciona el producto deseado como aceite marrón; CL-EM (C): $t_R = 0.83$ minutos; [M+H]⁺: 265.95.

A.2.16.2 Síntesis de éster etílico del ácido 4-metoxi-2-cloronicotínico

15 A una solución de éster etílico del ácido 4-bromo-2-cloronicotínico (5.06 mmoles) en 15 ml de MeOH se le agregó 1.0 ml de una solución de NaOMe (30 % en MeOH). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 4 horas, se enfrió hasta TA, se diluyó con EtOAc y después se templó con solución de NH₄Cl ac. sat. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y concentraron al vacío para dar el compuesto deseado como aceite marrón; CL-EM (C): $t_R = 0.74$ minutos; [M+H]⁺: 216.06.

20 **A.2.16.3 Síntesis de éster etílico del ácido 3-hidroxi-4-metoxifuro[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico**

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de éster etílico del ácido 5-hidroxifuro[2,3-*c*]piridazin-6-carboxílico (A.2.3.1), éster etílico del ácido 4-metoxi-2-cloronicotínico reemplaza a éster etílico del ácido 3-cloropiridazin-4-carboxílico; CL-EM (C): $t_R = 0.69$ minutos; [M+H]⁺: 238.11.

25 **A.2.16.4 Síntesis de 4-metoxifuro[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona**

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de furo[2,3-*c*]piridin-3(2*H*)-ona (A.2.4.3), éster etílico del ácido 3-hidroxi-4-metoxifuro[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico reemplaza a éster etílico del ácido 3-hidroxifuro[2,3-*c*]piridin-2-carboxílico; CL-EM (C): $t_R = 0.47$ minutos; [M+H]⁺: 166.13.

30 **A.2.16.4 Síntesis de *O*-metil oxima de 4-metoxifuro[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona**

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de *O*-metil oxima de furo[2,3-*c*]piridazin-5(6*H*)-ona (A.2.3.3), 4-metoxifuro[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona reemplaza a furo[2,3-*c*]piridazin-5(6*H*)-ona. La purificación por (KP-SIL™ de Biotage) usando Hept/EtOAc (1/1) proporciona el producto deseado como sólido blanco; CL-EM (C): $t_R = 0.59$ minutos; [M+H]⁺: 195.16.

35 **A.2.16.5 Síntesis de 4-metoxi-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-amina**

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de 5,6-dihidrofuro[2,3-*c*]piridazin-5-amina (A.2.3.4), *O*-metil oxima de 4-metoxifuro[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona reemplaza a *O*-metil oxima de furo[2,3-*c*]piridazin-5(6*H*)-ona; CL-EM (C): $t_R = 0.24$ minutos; [M+H]⁺: 166.99.

A.2.17 Síntesis de 4-etoxi-6-metil-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-amina40 **A.2.17.1 Síntesis de éster etílico del ácido 2-cloro-4-etoxi-6-metilnicotínico**

45 A una solución de éster etílico del ácido 2,4-dicloro-6-metilnicotínico (2.49 mmoles) en 6 ml de EtOH se le agregó NaOEt (2.61 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante toda la noche en un recipiente cerrado. A TA, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de NH₄Cl ac. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y concentró al vacío. La purificación por (KP-SIL™ de Biotage) usando Hept/EtOAc (1/1) proporciona el producto deseado como sólido beige; CL-EM (C): $t_R = 0.83$ minutos; [M+H]⁺: 244.13.

A.2.17.2 Síntesis de éster etílico del ácido 3-hidroxi-4-etoxi-6-metilfuro[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de éster etílico del ácido 5-hidroxifuro[2,3-*c*]piridazin-6-carboxílico (A.2.3.1), el éster etílico del ácido 2-cloro-4-etoxi-6-metilnicotínico reemplaza al éster etílico del ácido 3-cloropiridazin-4-carboxílico;

5 CL-EM (C): $t_R = 0.71$ minutos; $[M+H]^+$: 266.16.

A.2.17.3 Síntesis de 4-etoxi-6-metilfuro[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de furo[2,3-*c*]piridin-3(2*H*)-ona (A.2.4.3), el éster etílico del ácido 3-hidroxi-4-etoxi-6-metilfuro[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico reemplaza al éster etílico del ácido 3-hidroxifuro[2,3-*c*]piridin-2-carboxílico;

10 CL-EM (C): $t_R = 0.58$ minutos; $[M+H]^+$: 194.28.

A.2.17.4 Síntesis de O-metil oxima de 4-etoxi-6-metilfuro[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de O-metil oxima de furo[2,3-*c*]piridazin-5(6*H*)-ona (A.2.3.3), 4-etoxi-6-metilfuro[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona reemplaza a furo[2,3-*c*]piridazin-5(6*H*)-ona. La purificación por (KP-SIL™ de Biotage) usando Hept/EtOAc (1/1) proporciona el producto deseado como sólido blanco;

15 CL-EM (C): $t_R = 0.68$ minutos; $[M+H]^+$: 223.23.

A.2.17.5 Síntesis de 4-etoxi-6-metil-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-amina

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de 5,6-dihidrofuro[2,3-*c*]piridazin-5-amina (A.2.3.4), O-metil oxima de 4-etoxi-6-metilfuro[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona reemplaza a O-metil oxima de furo[2,3-*c*]piridazin-5(6*H*)-ona;

CL-EM (C): $t_R = 0.36$ minutos; $[M+H]^+$: 195.33.

20 A.2.18 Síntesis de 4-metoxi-6-metil-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-amina**A.2.18.1 Síntesis de éster etílico del ácido 2-cloro-4-metoxi-6-metilnicotínico**

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel del éster etílico del ácido 2-cloro-4-etoxi-6-metilnicotínico (A.2.17.1), NaOMe reemplaza a NaOEt;

CL-EM (C): $t_R = 0.76$ minutos; $[M+H]^+$: 230.12.

25 A.2.18.2 Síntesis de éster etílico del ácido 3-hidroxi-4-metoxi-6-metilfuro[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de éster etílico del ácido 5-hidroxifuro[2,3-*c*]piridazin-6-carboxílico (A.2.3.1), el éster etílico del ácido 2-cloro-4-metoxi-6-metilnicotínico reemplaza al éster etílico del ácido 3-cloropiridazin-4-carboxílico;

CL-EM (C): $t_R = 0.72$ minutos; $[M+H]^+$: 252.10.

30 A.2.18.3 Síntesis de 4-metoxi-6-metilfuro[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de furo[2,3-*c*]piridin-3(2*H*)-ona (A.2.4.3), el éster etílico del ácido 3-hidroxi-4-metoxi-6-metilfuro[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico reemplaza al éster etílico del ácido 3-hidroxifuro[2,3-*c*]piridin-2-carboxílico;

CL-EM (C): $t_R = 0.51$ minutos; $[M+H]^+$: 180.30.

35 A.2.18.4 Síntesis de O-metil oxima de 4-metoxi-6-metilfuro[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de O-metil oxima de furo[2,3-*c*]piridazin-5(6*H*)-ona (A.2.3.3), la 4-metoxi-6-metilfuro[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona reemplaza a furo[2,3-*c*]piridazin-5(6*H*)-ona. La purificación por (KP-SIL™ de Biotage) usando Hept/EtOAc (1/1) proporciona el producto deseado como sólido blanco;

CL-EM (C): $t_R = 0.61$ minutos; $[M+H]^+$: 209.19.

40 A.2.18.5 Síntesis de 4-metoxi-6-metil-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-amina

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de 5,6-dihidrofuro[2,3-*c*]piridazin-5-amina (A.2.3.4), O-metil oxima de 4-metoxi-6-metilfuro[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona reemplaza a O-metil oxima de furo[2,3-*c*]piridazin-5(6*H*)-ona;

CL-EM (C): $t_R = 0.21$ minutos; $[M+H]^+$: 181.33.

A.2.19 Síntesis de 4-(trifluorometil)-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-amina**45 A.2.19.1 Síntesis de éster etílico del ácido 3-hidroxi-4-(trifluorometil)furo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico**

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de éster etílico del ácido 5-hidroxifuro[2,3-*c*]piridazin-6-carboxílico (A.2.3.1), el éster etílico del ácido 2-cloro-4-(trifluorometil)nicotínico reemplaza al éster etílico del ácido 3-cloropiridazin-4-carboxílico;

CL-EM (C): $t_R = 0.86$ minutos; $[M+H]^+$: 276.09.

5 **A.2.19.2 Síntesis de 4-(trifluorometil)furo[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona**

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de furo[2,3-*c*]piridin-3(2*H*)-ona (A.2.4.3), el éster etílico del ácido 3-hidroxi-4-(trifluorometil)furo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico reemplaza al éster etílico del ácido 3-hidroxifuro[2,3-*c*]piridin-2-carboxílico;

CL-EM (C): $t_R = 0.66$ minutos; $[M+H]^+$: 203.95.

10 **A.2.19.3 Síntesis de O-metil oxima de 4-(trifluorometil)furo[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona**

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de O-metil oxima de furo[2,3-*c*]piridazin-5(6*H*)-ona (A.2.3.3), 4-(trifluorometil)furo[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona reemplaza a furo[2,3-*c*]piridazin-5(6*H*)-ona. La purificación por (KP-SIL™ de Biotage) usando Hept/EtOAc (9/1) proporciona el producto deseado como espuma incolora;

CL-EM (C): $t_R = 0.84$ minutos; $[M+H]^+$: 233.07.

15 **A.2.19.4 Síntesis de 4-(trifluorometil)-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-amina**

Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel de 5,6-dihidrofuro[2,3-*c*]piridazin-5-amina (A.2.3.4), la O-metil oxima de 4-(trifluorometil)furo[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona reemplaza a O-metil oxima de furo[2,3-*c*]piridazin-5(6*H*)-ona;

CL-EM (D): $t_R = 0.59$ minutos; $[M+H]^+$: 205.23.

B. Preparación de ejemplos:

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

A una solución del ácido respectivo (0.975 mmoles) en 8 ml de DCM se agregaron 0.25 ml de DIPEA, HOBT (1.27 mmoles) y EDC.HCl (1.27 mmoles) seguido por la adición de una solución de la respectiva amina (1.46 mmoles), disuelta en 2 ml de DCM. La mezcla se agitó a TA durante toda la noche y después se diluyó con DCM y se extrajo con solución de NaHCO₃ ac. saturada y agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por métodos de purificación mencionados anteriormente para dar las amidas deseadas.

25

B.2 Síntesis de rac-2-(2,4-dicloro-6-(hidroximetil)fenil)-N-(2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-il)acetamida

Una mezcla de acetato de rac-3,5-dicloro-2-(2-((2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-il)amino)-2-oxoetil)bencilo (0.097 mmoles) en 0.5 ml de THF y 0.24 ml de solución de NaOH 2M se agitó a 30 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y concentró al vacío para dar el compuesto deseado como sólido blanco.

30

B.3 Síntesis de compuestos de fórmula (Ib) y (Ic) (procedimiento general)

A una solución de un compuesto de fórmula (Ia) (0.08 mmoles) en 1 ml de DCM se le agregó ácido 3-cloroperbenzoico (0.25 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche, se diluyó con DCM y se extrajo con solución de NaHCO₃ ac. sat., con solución de Na₂S₂O₃ ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por métodos de purificación mencionados anteriormente para dar los N-óxidos deseados.

35

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

El Ejemplo 1 se separó en los respectivos enantiómeros usando HPLC quiral prep. (Daicel, ChiralPak AY-H, 5 μm, 20 x 250 mm; Hept/EtOH 80/20, flujo 16 ml/minutos), detección: UV 210 nm;

HPLC analítica quiral (ChiralPak AY-H, 5 μm, 250 x 4.6 mm ID, Hept/EtOH 80/20, flujo 0.8 ml/minutos), detección: UV 210 nm;

40

Enantiómero A: $t_R = 10.53$ minutos (ejemplo 3);

Enantiómero B: $t_R = 14.33$ minutos (ejemplo 4).

El Ejemplo 5 se separó en los respectivos enantiómeros usando HPLC quiral prep. (Daicel, ChiralPak AD-H, 5 μm, 30 x 250 mm; Hept/EtOH 0.1 % DEA 75/25, flujo 34 ml/minutos), detección: UV 283 nm;

45

HPLC analítica quiral (ChiralPak AD-H, 5 μm, 250 x 4.6 mm ID, Hept 0.05 % DEA/EtOH 0.05 % DEA 75/25, flujo 0.8 ml/minutos), detección: UV 210 nm;

Enantiómero A: $t_R = 8.93$ minutos (ejemplo 6);
 Enantiómero B: $t_R = 11.43$ minutos (ejemplo 7).

El Ejemplo 8 se separó en los respectivos enantiómeros usando HPLC quiral prep. (Daicel, ChiralPak AD-H, 5 μm , 30 x 250 mm; Hept/EtOH 0.1 % DEA 75/25, flujo 34 ml/minutos), detección: UV 210 nm;

5 HPLC analítica quiral (ChiralPak AD-H, 5 μm , 250 x 4.6 mm ID, Hept 0.05 % DEA/EtOH 0.05 % DEA 75/25, flujo 0.8 ml/minutos), detección: UV 210 nm;

Enantiómero A: $t_R = 11.61$ minutos (ejemplo 28);
 Enantiómero B: $t_R = 13.97$ minutos (ejemplo 29).

10 Ejemplo 9 se separó en los respectivos enantiómeros usando HPLC quiral prep. (Daicel, ChiralPak IA, 5 μm , 20 x 250 mm; Hept/EtOH + 0.1 % DEA 70/30, flujo 16 ml/minutos), detección: UV 210 nm;

HPLC analítica quiral (ChiralPak IA, 5 μm , 250 x 4.6 mm ID, Hept + 0.05 % DEA/EtOH + 0.05 % DEA 70/30, flujo 0.8 ml/minutos), detección: UV 210 nm;

Enantiómero A: $t_R = 8.00$ minutos (ejemplo 30);
 Enantiómero B: $t_R = 10.42$ minutos (ejemplo 31).

15 El ejemplo 34 se separó en los respectivos enantiómeros usando HPLC quiral prep. (Daicel, ChiralPak AY-H, 5 μm , 20 x 250 mm; Hept/EtOH 50/50, flujo 16 ml/minutos), detección: UV 210nm;

HPLC analítica quiral (ChiralPak AY-H, 5 μm , 250 x 4.6 mm ID, Hept/EtOH 50/50, flujo 0.8 ml/minutos), detección: UV 210 nm;

20 Enantiómero A: $t_R = 4.59$ minutos (ejemplo 73);
 Enantiómero B: $t_R = 6.53$ minutos (ejemplo 74).

El Ejemplo 85, que consiste en 4 estereoisómeros se separó en los respectivos isómeros usando HPLC quiral prep. (Daicel, ChiralPak AD-H, 5 μm , 20 x 250 mm; Hept/EtOH 85/15 + 0.1 % DEA, flujo 16 ml/minutos), detección: UV 210 nm;

25 HPLC analítica quiral (ChiralPak AD-H, 5 μm , 250 x 4.6 mm ID, Hept + 0.05 % DEA/EtOH + 0.05 % DEA 85/15, flujo 0.8 ml/minutos), detección: UV 210 nm;

Isómero A: $t_R = 9.50$ minutos (ejemplo 92);
 Isómero B: $t_R = 11.58$ minutos (ejemplo 93);
 Isómero C: $t_R = 13.03$ minutos (ejemplo 94);
 Isómero D: $t_R = 14.85$ minutos (ejemplo 95).

30 El Ejemplo 89 se separó en los respectivos enantiómeros usando HPLC quiral prep. (Daicel, ChiralPak AD-H, 5 μm , 20 x 250 mm; Hept/EtOH 40/60, flujo 16 ml/minutos), detección: UV 210nm;

HPLC analítica quiral (ChiralPak AD-H, 5 μm , 250 x 4.6 mm ID, Hept/EtOH 40/60, flujo 0.8 ml/minutos), detección: UV 210 nm;

35 Enantiómero A: $t_R = 5.31$ minutos (ejemplo 101);
 Enantiómero B: $t_R = 6.74$ minutos (ejemplo 102);

El ejemplo 91, que consiste en 4 estereoisómeros se separó en los respectivos isómeros usando HPLC quiral prep. (Daicel, ChiralPak AD-H, 5 μm , 4.6 x 250 mm; Hept/EtOH 95/5, flujo 0.8 ml/minutos), detección: UV 210 nm;

HPLC analítica quiral (ChiralPak AD-H, 5 μm , 250 x 4.6 mm ID, Hept + 0.05 % DEA/EtOH + 0.05 % DEA 95/5, flujo 0.8 ml/minutos), detección: UV 210 nm;

40 Isómero A: $t_R = 18.15$ minutos (ejemplo 118);
 Isómero B: $t_R = 19.57$ minutos (ejemplo 120);
 Isómero C: $t_R = 25.86$ minutos (ejemplo 122);
 Isómero D: $t_R = 45.48$ minutos (ejemplo 124).

45 El Ejemplo 126, una mezcla epimérica sintetizada a partir del enantiómero A de A.2.1.5, se separó en los respectivos isómeros usando HPLC quiral prep. ((R,R) Whelk-O1, 5 μm , 21 x 250 mm; Hept/EtOH 10/90, flujo 16 ml/minutos), detección: UV 282 nm;

HPLC analítica quiral ((R,R) Whelk-O1, 5 μm , 250 x 4.6 mm ID, Hept/EtOH 10/90, flujo 0.8 ml/minutos), detección: UV 210 nm;

Isómero A: $t_R = 5.34$ minutos (ejemplo 119);

Isómero B: $t_R = 7.54$ minutos (ejemplo 125);

El Ejemplo 127, una mezcla epimérica sintetizada a partir del enantiómero B de A.2.1.5, se separó en los respectivos isómeros usando HPLC quiral prep. ((R,R) Whelk-O1, 5 μm , 21 x 250 mm; Hept/EtOH 10/90, flujo 16 ml/minutos), detección: UV 282 nm;

5 HPLC analítica quiral ((R,R) Whelk-O1, 5 μm , 250 x 4.6 mm ID, Hept/EtOH 10/90, flujo 0.8 ml/minutos), detección: UV 210 nm;

Isómero A: $t_R = 5.14$ minutos (ejemplo 121);

Isómero B: $t_R = 7.51$ minutos (ejemplo 123);

10 El ejemplo 130, que consiste en 4 estereoisómeros se separó en los respectivos isómeros usando HPLC quiral prep. (Daicel, ChiralPak AD-H, 5 μm , 20 x 250 mm; Hept/EtOH 60/40, flujo 16 ml/minutos), detección: UV 210 nm;

HPLC analítica quiral (ChiralPak AD-H, 5 μm , 250 x 4.6 mm ID, Hept/EtOH 90/10, flujo 0.8 ml/minutos), detección: UV 210 nm;

Isómero A: $t_R = 25.53$ minutos (ejemplo 146);

Isómero B: $t_R = 38.66$ minutos;

15 Isómero C: $t_R = 43.84$ minutos;

Isómero D: $t_R = 55.02$ minutos (ejemplo 147).

Compuesto	Nombre	Método de purificación	LC-EM		
			LC-EM	t_R [minutos]	[M+H] ⁺
Ejemplo 1	rac-2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	G (EtOAc)	E	0,82	323,2
Ejemplo 2	rac-2-(2-cloro-4-fluor-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	G (EtOAc)	E	0,74	307,2
Ejemplo 3	2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida (enantiómero A del ejemplo 1)	ver B,4	E	0,82	323,1
Ejemplo 4	2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida (enantiómero B del ejemplo 1)	ver B,4	E	0,82	323,1
Ejemplo 5	rac-2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	N	E	0,89	337,2
Ejemplo 6	2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida (enantiómero A del ejemplo 5)	ver B,4	E	0,89	337,2
Ejemplo 7	2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida (enantiómero B del ejemplo 5)	ver B,4	E	0,89	337,2
Ejemplo 8	rac-2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida	P	E	0,86	351,2
Ejemplo 9	rac-2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida	P	E	0,79	337,2

(continuación)

Compuesto	Nombre	Método de purificación	LC-EM		
			LC-EM	t _R [minutos]	[M+H] ⁺
Ejemplo 10	rac-2-(2-ciano-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	I	E	0,59	280,2
Ejemplo 11	rac-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-o-tolil-acetamida	I	E	0,7	269,2
Ejemplo 12	rac-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(2-metoxi-fenil)-acetamida	H	E	0,66	285,2
Ejemplo 13	rac-2-(4-ciano-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	I	E	0,59	280,2
Ejemplo 14	rac-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-p-tolil-acetamida	H	E	0,72	269,2
Ejemplo 15	rac-2-(4-cloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	H	E	0,75	289,2
Ejemplo 16	rac-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida	H	E	0,81	323,2
Ejemplo 17	rac-2-(2,4-difluor-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	H	E	0,68	291,2
Ejemplo 18	rac-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-acetamida	H	E	0,80	341,2
Ejemplo 19	rac-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetamida	H	E	0,67	315,2
Ejemplo 20	rac-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida	H	E	0,67	303,2
Ejemplo 21	rac-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	I	E	0,84	323,1
Ejemplo 22	rac-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(2,4,6-trifluor-fenil)-acetamida	H	E	0,7	309,2
Ejemplo 23	2-(4-cloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida	I	E	0,83	303,2
Ejemplo 24	(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido rac-1-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico	H	E	0,93	349,2
Ejemplo 25	(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido rac-1-(2-cloro-4-fluor-fenil)-ciclopentanocarboxílico	H	E	0,94	361,2

(continuación)

Compuesto	Nombre	Método de purificación	LC-EM		
			LC-EM	t _R [minutos]	[M+H] ⁺
Ejemplo 26	rac-2-(4-cloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-isobutiramida	H	E	0,89	317,2
Ejemplo 27	rac-3-(2,4-dicloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida	I	E	0,89	337,2
Ejemplo 28	2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida (enantiómero A del ejemplo 8)	ver B,4	E	0,86	351,2
Ejemplo 29	2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida (enantiómero B del ejemplo 8)	ver B,4	E	0,86	351,2
Ejemplo 30	2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida (enantiómero A del ejemplo 9)	ver B,4	E	0,79	337,2
Ejemplo 31	2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida (enantiómero B del ejemplo 9)	ver B,4	E	0,79	337,2
Ejemplo 32	rac-2-(2,4-dicloro-6-etil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	L	E	0,95	351,2
Ejemplo 33	rac-2-(2,4-dicloro-6-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	G (DCM/ 5 % MeOH)	E	0,94	391,1
Ejemplo 34	rac-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	N	E	0,84	357,2
Ejemplo 35	rac-2-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	L	E	0,88	357,2
Ejemplo 36	rac-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(4-fenoxi-fenil)-acetamida	L	E	0,89	347,3
Ejemplo 37	rac-2-(2,4-dicloro-6-ciano-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	G 3:4 Hept/ EtOAc	E	0,79	348,1
Ejemplo 38	rac-2-(2-cloro-4-fluor-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida	M	E	0,71	321,2

(continuación)

Compuesto	Nombre	Método de purificación	LC-EM		
			LC-EM	t _R [minutos]	[M+H] ⁺
Ejemplo 39	rac-2-(2,4-dicloro-6-ciclopropil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	L	E	0,98	363,2
Ejemplo 40	rac-2-(4-cloro-2-fluor-3-metil-6-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	L	E	0,97	389,2
Ejemplo 41	rac-2-(2,4-dicloro-5-fluor-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	L	E	0,85	341,2
Ejemplo 42	rac-2-(2-cloro-6-fluor-3-metil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	L	E	0,81	321,2
Ejemplo 43	rac-2-(5-cloro-2-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	L	E	0,87	357,2
Ejemplo 44	rac-2-(2-cloro-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida	M	E	0,67	303,2
Ejemplo 45	rac-2-(4-ciano-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida	M	E	0,55	294,3
Ejemplo 46	rac-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida	M	E	0,79	337,0
Ejemplo 47	rac-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida	M	E	0,78	337,0
Ejemplo 48	rac-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-2-(4-fenoxi-fenil)-acetamida	M	E	0,87	361,3
Ejemplo 49	rac-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida	M	E	0,82	371,3
Ejemplo 50	rac-2-(2-cloro-6-fluor-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida	M	E	0,68	321,2
Ejemplo 51	rac-2-(2,4-difluor-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida	M	E	0,65	305,2
Ejemplo 52	rac-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-2-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-acetamida	M	E	0,78	355,0

(continuación)

Compuesto	Nombre	Método de purificación	LC-EM		
			LC-EM	t _R [minutos]	[M+H] ⁺
Ejemplo 53	rac-2-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida	M	E	0,86	371,2
Ejemplo 54	rac-2-(2,3-dicloro-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida	M	E	0,77	337,2
Ejemplo 55	rac-2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida	M	E	0,82	337,2
Ejemplo 56	rac-2-(2,4-dicloro-6-trifluorometil-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida	M	E	0,92	405,2
Ejemplo 57	rac-2-(2,4-dicloro-5-fluor-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida	M	E	0,82	355,2
Ejemplo 58	(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-amida del ácido rac-1-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico	M	E	0,91	363,2
Ejemplo 59	(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-amida del ácido rac-1-(2-cloro-4-fluor-fenil)-ciclopentanocarboxílico	M	E	0,93	375,3
Ejemplo 60	rac-2-(2-cloro-piridin-3-il)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida	M	E	0,46	304,2
Ejemplo 61	rac-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-2-(2,6-dimetil-piridin-3-iloxi)-acetamida	M	E	0,31	314,3
Ejemplo 62	rac-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamida	M	E	0,43	274,2
Ejemplo 63	rac-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-2-(5-metil-pirazol-1-il)-acetamida	M	E	0,43	273,2
Ejemplo 64	2-(4-cloro-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-propionamida	M	E	0,8	317,2
Ejemplo 65	rac-3-(2,4-dicloro-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-propionamida	M	E	0,86	351,2
Ejemplo 66	rac-2-(2,3-dicloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	G (DCM/ 5 % MeOH)	E	0,8	323,1

(continuación)

Compuesto	Nombre	Método de purificación	LC-EM		
			LC-EM	t _R [minutos]	[M+H] ⁺
Ejemplo 67	rac-2-(2,3-dicloro-6-fluor-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	G (DCM/ 5 % MeOH)	E	0,81	341,1
Ejemplo 68	rac-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(2-fluor-6-trifluorometil-fenil)-acetamida	L	E	0,78	341,2
Ejemplo 69	rac-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(3-fluor-4-trifluorometoxi-fenil)-acetamida	L	E	0,88	357,2
Ejemplo 70	rac-2-(2,4-dicloro-6-fluor-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida	P	E	0,82	355,2
Ejemplo 71	rac-2-(2,3-dicloro-6-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	G (3:4 Hept/ EtOAc)	E	0,91	391,2
Ejemplo 72	rac-2-(2,6-dicloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	G (3:4 Hept/ EtOAc)	E	0,91	391,2
Ejemplo 73	2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida (enantiómero A del ejemplo 34)	ver B,4	E	0,85	357,2
Ejemplo 74	2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida (enantiómero B del ejemplo 34)	ver B,4	E	0,85	357,2
Ejemplo 75	rac-2-(2-cloro-3-ciano-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	G (EtOAc)	E	0,65	314,2
Ejemplo 76	rac-2-(2,4-dicloro-6-fluor-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	G (3:4 Hept/ EtOAc)	E	0,85	341,2
Ejemplo 77	rac-2-(3,6-dicloro-2-fluor-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	G (3:4 Hept/ EtOAc)	E	0,82	341,2
Ejemplo 78	rac-2-(2-cloro-3,6-difluor-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	G (3:4 Hept/ EtOAc)	E	0,73	325,2
Ejemplo 79	2-(2,4-dicloro-fenil)-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-3-hidroxi-propionamida (mezcla de 4 estereoisómeros)	G (DCM/ 10 % MeOH)	E	0,76	353,2

(continuación)

Compuesto	Nombre	Método de purificación	LC-EM		
			LC-EM	t _R [minutos]	[M+H] ⁺
Ejemplo 80	rac-2-cloro-3-[(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-ilcarbamoil)-metil]-benzamida	G (DCM/ 10 % MeOH)	E	0,42	332,2
Ejemplo 81	2-(2,4-dicloro-fenil)-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-3-pirrolidin-1-il-propionamida (mezcla de 4 estereoisómeros)	G (DCM/ 10 % MeOH)	F	0,62	406,3
Ejemplo 82	rac-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-4-(4-fluor-fenil)-butiramida	G (1:1 Hept/ EtOAc)	E	0,79	301,3
Ejemplo 83	rac-2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida	M	E	0,63	323,2
Ejemplo 84	2-(2,4-dicloro-fenil)-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-butiramida (mezcla de 4 estereoisómeros)	G (1:1 Hept/ EtOAc)	E	1	351,2
Ejemplo 85	2-(2,4-dicloro-fenil)-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-propionamida (mezcla de 4 estereoisómeros)	G (1:1 Hept/ EtOAc)	E	0,91	337,2
Ejemplo 86	2-(2,4-dicloro-fenil)-2-trideuterometil-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-acetamida (mezcla de 4 estereoisómeros)	G (1:1 Hept/ EtOAc)	E	0,91	340,2
Ejemplo 87	rac-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida	G (EtOAc)	E	0,66	357,2
Ejemplo 88	rac-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	G (3:4 Hept/ EtOAc)	E	0,88	357,2
Ejemplo 89	rac-2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida	G (EtOAc)	E	0,7	337,2
Ejemplo 90	rac-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(2-fluor-3-trifluorometil-fenil)-acetamida	G (1:3 Hept/ EtOAc)	E	0,82	341,2
Ejemplo 91	2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-propionamida (mezcla de 4 estereoisómeros)	G (1:2 Hept/ EtOAc)	E	0,93	371,2
Ejemplo 92	2-(2,4-dicloro-fenil)-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-propionamida (isómero A del ejemplo 85)	ver B,4	E	0,91	337,2

(continuación)

Compuesto	Nombre	Método de purificación	LC-EM		
			LC-EM	t _R [minutos]	[M+H] ⁺
Ejemplo 93	2-(2,4-dicloro-fenil)-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-propionamida (isómero B del ejemplo 85)	ver B,4	E	0,91	337,2
Ejemplo 94	2-(2,4-dicloro-fenil)-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-propionamida (isómero C del ejemplo 85)	ver B,4	E	0,91	337,2
Ejemplo 95	2-(2,4-dicloro-fenil)-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-propionamida (isómero D del ejemplo 85)	ver B,4	E	0,91	337,2
Ejemplo 96	rac-2-(2-cloro-4-ciano-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	G (EtOAc)	E	0,66	314,2
Ejemplo 97	rac-2-(3-cloro-2-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	L	E	0,84	357,2
Ejemplo 98	2-(2-cloro-3-ciano-fenil)-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-acetamida (sintetizada a partir de enantiómero A de A,2,1,5)	G (EtOAc)	E	0,64	314,2
Ejemplo 99	2-(2-cloro-3-ciano-fenil)-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-acetamida (sintetizada a partir del enantiómero B de A,2,1,5)	G (EtOAc)	E	0,64	314,2
Ejemplo 100	rac-2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(7-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida	M	E	0,6	337,2
Ejemplo 101	2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il-acetamida (enantiómero A del ejemplo 89)	ver B,4	E	0,7	337,2
Ejemplo 102	2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il-acetamida (enantiómero B del ejemplo 89)	ver B,4	E	0,7	337,2
Ejemplo 103	rac-2-(2,4-dicloro-6-hidroximetil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	ninguno	E	0,73	353,2
Ejemplo 104	rac-N-(7-ciclopropil-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(2,4-dicloro-fenil)-acetamida	G (8:2 Hept/ EtOAc)	E	0,77	363,2
Ejemplo 105	rac-2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(7-metoxi-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida	G (8:2 Hept/ EtOAc)	E	0,92	353,2

(continuación)

Compuesto	Nombre	Método de purificación	LC-EM		
			LC-EM	t _R [minutos]	[M+H] ⁺
Ejemplo 106	rac-N-(7-cloro-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(2,4-dicloro-fenil)-acetamida	K	E	0,94	357,2
Ejemplo 107	rac-2-(2-cloro-3-ciano-4-fluor-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	G (DCM/ 10 % MeOH)	E	0,7	332,2
Ejemplo 108	rac-2-(2-cloro-3-trifluormetoxi-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	G (DCM/ 5 % MeOH)	E	0,89	373,2
Ejemplo 109	rac-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(5,6-dihidro-furo[2,3-c]piridazin-5-il)-acetamida	G (9:1 EtOAc/ MeOH)	E	0,74	358,2
Ejemplo 110	rac-2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(5,6-dihidro-furo[2,3-c]piridazin-5-il)-acetamida	G (EtOAc)	E	0,78	338,2
Ejemplo 111	rac-2-(3-acetil-2-cloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	G (EtOAc)	E	0,63	331,2
Ejemplo 112	rac-2-(2,4-dicloro-3-ciano-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	G (DCM/ MeOH)	E	0,76	348,2
Ejemplo 113	rac-2-(3-ciano-2-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	G (EtOAc)	E	0,7	348,2
Ejemplo 114	rac-2-(2-cloro-3-difluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	G (EtOAc)	E	0,77	339,2
Ejemplo 115	rac-N-(5-cloro-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-acetamida	L	E	0,96	391,2
Ejemplo 116	rac-N-(5-cloro-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(2,4-dicloro-fenil)-acetamida	L	E	0,95	357,2
Ejemplo 117	rac-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(5-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida	M	E	0,62	371,2
Ejemplo 118	2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-propionamida (isómero A del ejemplo 91)	ver B,4	E	0,93	371,2

(continuación)

Compuesto	Nombre	Método de purificación	LC-EM		
			LC-EM	t _R [minutos]	[M+H] ⁺
Ejemplo 119	2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-trideuterometil-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-acetamida (isómero A del ejemplo 126)	ver B,4	E	0,92	374,3
Ejemplo 120	2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-propionamida (isómero B del ejemplo 91)	ver B,4	E	0,93	371,2
Ejemplo 121	2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-trideuterometil-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-acetamida (isómero A del ejemplo 127)	ver B,4	E	0,92	374,3
Ejemplo 122	2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-propionamida (isómero C del ejemplo 91)	ver B,4	E	0,93	371,2
Ejemplo 123	2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-trideuterometil-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-acetamida (isómero B del ejemplo 127)	ver B,4	E	0,92	374,3
Ejemplo 124	2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-propionamida (isómero D del ejemplo 91)	ver B,4	E	0,93	371,2
Ejemplo 125	2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-trideuterometil-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-acetamida (isómero B del ejemplo 126)	ver B,4	E	0,92	374,3
Ejemplo 126	2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-trideuterometil-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-acetamida (mezcla epimérica a partir del enantiómero A de A,2,1,5)	G (1:1 Hept/ EtOAc)	E	0,92	374,2
Ejemplo 127	2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-trideuterometil-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-acetamida (mezcla epimérica sintetizada a partir del enantiómero B de A,2,1,5)	G (1:1 Hept/ EtOAc)	E	0,92	374,2
Ejemplo 128	rac-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(4-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida	M	E	0,71	371,3

(continuación)

Compuesto	Nombre	Método de purificación	LC-EM		
			LC-EM	t _R [minutos]	[M+H] ⁺
Ejemplo 129	rac-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(7-oxi-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	P	E	0,68	373,2
Ejemplo 130	5,7-dicloro-N-(2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-carboxamida (mezcla de 4 estereoisómeros)	L	E	0,89	349,2
Ejemplo 131	rac-2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(4-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida	M	E	0,7	351,2
Ejemplo 132	rac-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(4-ciclopropil-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida	M	E	0,73	397,2
Ejemplo 133	rac-2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(6-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	G (EtOAc)	E	0,94	351,2
Ejemplo 134	rac-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(6-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	G (EtOAc)	E	0,89	371,2
Ejemplo 135	rac-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(4-metoxi-6-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	G (EtOAc)	E	0,82	401,2
Ejemplo 136	rac-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(4-etoxi-6-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	G (EtOAc)	E	0,88	415,3
Ejemplo 137	rac-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(4-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	L	E	0,88	371,2
Ejemplo 138	rac-2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(4-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	L	E	0,93	351,2
Ejemplo 139	rac-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(4-metoxi-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	L	E	0,82	387,2
Ejemplo 140	rac-2-(2,4-dicloro-fenoxi)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	M	E	0,88	339,2
Ejemplo 141	rac-2-(3,4-dicloro-fenoxi)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	M	E	0,88	339,2
Ejemplo 142	rac-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(2,4-dimetil-fenoxi)-acetamida	M	E	0,86	299,3

(continuación)

Compuesto	Nombre	Método de purificación	LC-EM		
			LC-EM	t _R [minutos]	[M+H] ⁺
Ejemplo 143	rac-N-(6-cloro-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-acetamida	L	E	1,04	391,2
Ejemplo 144	rac-N-(6-cloro-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-acetamida	L	E	1,09	371,2
Ejemplo 145	5-cloro-N-(2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-carboxamida (mezcla de 4 estereoisómeros)	G (1:1 Hept/ EtOAc)	E	0,9	315,3
Ejemplo 146	5,7-dicloro-N-(2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-carboxamida (isómero A del ejemplo 130)	ver B,4	E	0,95	349,2
Ejemplo 147	5,7-dicloro-N-(2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-carboxamida (isómero D del ejemplo 130)	ver B,4	E	0,96	349,2
Ejemplo 148	rac-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(6-oxi-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida	L	E	0,75	373,2
Ejemplo 149	5-cloro-N-(2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxamida (mezcla epimérica sintetizada a partir del enantiómero A de A,2,1,5)	G (EtOAc)	E	0,92	315,3
Ejemplo 150	5-cloro-N-(2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxamida (mezcla epimérica sintetizada a partir del enantiómero B de A,2,1,5)	G (EtOAc)	E	0,92	315,3
Ejemplo 151	rac-2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(4-trifluorometil-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	L	E	1,1	405,3
Ejemplo 152	rac-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(4-trifluorometil-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida	J	E	1,04	425,3

II, Ensayos biológicos

Ensayo in vitro

La actividad antagonista del receptor P2X₇ de los compuestos de fórmula (I) se determina de acuerdo con el siguiente

método experimental,

Método experimental:

Generación de línea celular y ensayo YO-PRO

Se llevó a cabo la generación de línea celular en general de acuerdo con los protocolos de clonación molecular establecidos, Específicamente, el ARN fue extraído de sangre entera humana usando el kit Qiagen RNeasy (Qiagen, CH) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Posteriormente, se preparó el ADNc (Superscript II, Invitrogen AG, CH) y se amplificó el gen P2X7 humano (genbank ref, BC011913) con los siguientes cebadores:

ATCGCGGCCGCTCAGTAAGGACTCTTGAAGCCACT y
CGCCGCTAGCACACCACCATGCCGGCCTGCTGCAGCTGCA,

La secuencia amplificada fue posteriormente ligada en un plásmido digerido con NheI pcDNA3,1 (+) NotI. Las células de riñón embrionarias humanas (HEK) (ATCC CRL - 1573, Manassas, VA, USA) fueron transfectadas 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 a ADN, las células fueron tripsinizadas y sembradas a baja densidad en presencia de 250 µg de Geneticina. Después, las células resistentes a la geneticina fueron seleccionadas durante dos rondas consecutivas de clonación mediante dilución limitadora serial con inspección visual. Los clones individuales fueron seleccionados para la expresión de P2X7 aplicando ATP y registrando la absorción resultante de YO-PRO1. Se seleccionaron los clones de células específicos en base a ARN y expresión proteica. Las células HEK que expresan establemente P2X7 se usaron para seleccionar fármacos usando el ensayo YO-PRO1. Las células se cultivaron hasta confluencia en cultivo adherente a 37 °C en un incubador de CO₂ al 5 % humidificado (dividido 1/5 cada 3 - 4 días con DMEM, 10 % FCS, 1 % Penicilina/Estreptomicina, 250 µg/ml de Geneticina). Las células adheridas fueron desprendidas por incubación con Tripsina (1 ml por cada plato de 165 cm²) durante 2 minutos, después se lavaron con 10 ml de PBS (sin Mg²⁺ y Ca²⁺), y fueron resuspendidas en DMEM, 10 % FCS, 1 % Penicilina/Estreptomicina, sin Geneticina, 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 se sembraron sobre placas de fondo transparente, de paredes negras de 384 pocillos, que estaban recubiertas antes con 10 µl por pocillo Poli-L-Lisina, incubado durante 30 - 60 minutos a 37 °C y lavadas una vez con PBS. Se retiró el medio de las células y se agregaron en los pocillos 50 µl de buffer de ensayo que contenía 0,5 µM de YO-PRO-1. Las soluciones de compuestos antagonistas se prepararon mediante diluciones en serie de una solución de DMSO 10 mM del antagonista en PBS usando un BioMek (Beckman Coulter). Cada concentración se llevó a cabo por duplicado. Para las mediciones de CI₅₀ se midieron 10 puntos de concentración (siendo 10 µM la concentración más alta seguido por 9 pasos de dilución en serie 1/3). Las células se incubaron con los antagonistas de la presente invención junto con ATP a una concentración final de 250 µM durante 90 minutos. Durante este período de tiempo, se tomaron cuatro puntos temporales. Cada punto en el tiempo comprendía el promedio de diversas mediciones realizadas dentro de unos pocos segundos. Se midió la fluorescencia en el FLIPR tetra (Molecular Devices) usando los filtros apropiados para la fluorescencia YO-PRO-1 (excitación 485/20, emisión 530/25). El FLIPR tetra estaba equipado con un programa informático de control del sistema Molecular Devices Screen Works para definir y poner en práctica los protocolos experimentales. Para las mediciones de la actividad antagonista, se expresó la intensidad máxima como un porcentaje de aquella inducida por el valor de EC₅₀ para la activación del agonista (ATP 0,25 mM para células HEK-293 que expresan al receptor P2X7 recombinante humano). Para las mediciones de CI₅₀ la intensidad máxima es graficada contra la concentración de compuesto para determinar los valores de CI₅₀.

Las actividades antagonistas con respecto al receptor P2X₇ (valores de CI₅₀) de los compuestos ejemplificados se muestran en la Tabla 1,

Tabla 1

Compuesto	CI ₅₀ [nM]	Compuesto	CI ₅₀ [nM]	Compuesto	CI ₅₀ [nM]
Ejemplo 1	33	Ejemplo 2	103	Ejemplo 3	42
Ejemplo 4	40	Ejemplo 5	12	Ejemplo 6	16
Ejemplo 7	3,5	Ejemplo 8	43	Ejemplo 9	144
Ejemplo 10	2975	Ejemplo 11	1310	Ejemplo 12	>5995
Ejemplo 13	>5417	Ejemplo 14	>5433	Ejemplo 15	1415

(continuación)

Compuesto	Cl₅₀ [nM]	Compuesto	Cl₅₀ [nM]	Compuesto	Cl₅₀ [nM]
Ejemplo 16	1170	Ejemplo 17	522	Ejemplo 18	393
Ejemplo 19	>6660	Ejemplo 20	578	Ejemplo 21	473
Ejemplo 22	884	Ejemplo 23	828	Ejemplo 24	133
Ejemplo 25	151	Ejemplo 26	2775	Ejemplo 27	3460
Ejemplo 28	29	Ejemplo 29	172	Ejemplo 30	177
Ejemplo 31	184	Ejemplo 32	23	Ejemplo 33	242
Ejemplo 34	7,4	Ejemplo 35	193	Ejemplo 36	1485
Ejemplo 37	324	Ejemplo 38	496	Ejemplo 39	54
Ejemplo 40	1580	Ejemplo 41	332	Ejemplo 42	641
Ejemplo 43	8045	Ejemplo 44	2005	Ejemplo 45	>6465
Ejemplo 46	1353	Ejemplo 47	1375	Ejemplo 48	3305
Ejemplo 49	17	Ejemplo 50	2630	Ejemplo 51	1695
Ejemplo 52	1870	Ejemplo 53	1315	Ejemplo 54	67
Ejemplo 55	1265	Ejemplo 56	489	Ejemplo 57	1465
Ejemplo 58	294	Ejemplo 59	390	Ejemplo 60	780
Ejemplo 61	814	Ejemplo 62	2080	Ejemplo 63	>5720
Ejemplo 64	1515	Ejemplo 65	3015	Ejemplo 66	20
Ejemplo 67	210	Ejemplo 68	1835	Ejemplo 69	2445
Ejemplo 70	386	Ejemplo 71	3225	Ejemplo 72	1015
Ejemplo 73	9,9	Ejemplo 74	4,7	Ejemplo 75	22
Ejemplo 76	90	Ejemplo 77	2480	Ejemplo 78	665
Ejemplo 79	21	Ejemplo 80	1241	Ejemplo 81	1968
Ejemplo 82	2027	Ejemplo 83	15	Ejemplo 84	55
Ejemplo 85	15	Ejemplo 86	33	Ejemplo 87	4,6
Ejemplo 88	72	Ejemplo 89	3,2	Ejemplo 90	92
Ejemplo 91	42	Ejemplo 92	9,0	Ejemplo 93	137
Ejemplo 94	11	Ejemplo 95	104	Ejemplo 96	123

(continuación)

Compuesto	Cl₅₀ [nM]	Compuesto	Cl₅₀ [nM]	Compuesto	Cl₅₀ [nM]
Ejemplo 97	15	Ejemplo 98	29	Ejemplo 99	40
Ejemplo 100	52	Ejemplo 101	598	Ejemplo 102	2,2
Ejemplo 103	16	Ejemplo 104	71	Ejemplo 105	248
Ejemplo 106	52	Ejemplo 107	31	Ejemplo 108	71
Ejemplo 109	9,0	Ejemplo 110	6,7	Ejemplo 111	416
Ejemplo 112	219	Ejemplo 113	28	Ejemplo 114	7,6
Ejemplo 115	81	Ejemplo 116	350	Ejemplo 117	63
Ejemplo 118	24	Ejemplo 119	156	Ejemplo 120	50
Ejemplo 121	432	Ejemplo 122	571	Ejemplo 123	23
Ejemplo 124	308	Ejemplo 125	41	Ejemplo 126	45
Ejemplo 127	52	Ejemplo 128	5,6	Ejemplo 129	123
Ejemplo 130	137	Ejemplo 131	14	Ejemplo 132	506
Ejemplo 133	43	Ejemplo 134	21	Ejemplo 135	>4779
Ejemplo 136	>10000	Ejemplo 137	37	Ejemplo 138	99
Ejemplo 139	272	Ejemplo 140	>8410	Ejemplo 141	>8630
Ejemplo 142	>9955	Ejemplo 143	65	Ejemplo 144	50
Ejemplo 145	2325	Ejemplo 146	160	Ejemplo 147	40
Ejemplo 148	165	Ejemplo 149	4693	Ejemplo 150	5373
Ejemplo 151	6693	Ejemplo 152	861		

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Actelion Pharmaceuticals Ltd

<120> Derivados de amidas heterocíclicas como antagonistas de receptores p2x7

<130> Act 238A

5 <150> PCT/IB2011/053280
<151> 22-07-2011

<160> 2

<170> BiSSAP 1.0

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

15 <220>
<221> source
<222> 1..35
<223> /tipo_mol= "ADN" /organismo = "*Homo sapiens*"

<400> 1

atcgggcccg ctcaagtaagg actcttgaag ccaact 35

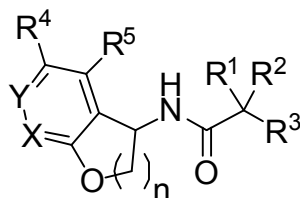
20 <210> 2
<211> 38
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

25 <220>
<221> source
<222> 1..38
<223> /tipo_mol= "ADN" /organismo = "*Homo sapiens*"

<400> 2
cgccgctagc accaccatgc cggcctgctg cagctgca 38

REVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



(I)

5 en la que

n representa 1 o 2;

uno de **X** e **Y** representa -N- o -N(O)- y el otro representa -N- o -C(R⁶)-;

R¹ representa hidrógeno o metilo y **R**² representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₂), deuteroalquilo (C₁-C₂), hidroximetilo o heterociclilmetilo; o

10 **R**¹ y **R**² forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros; y

R³ representa un arilo, un ariloxi, un arilalquilo (C₁-C₂), un heteroarilo o un grupo heteroariloxi, grupos que están en el resto aromático independientemente mono-, di-, tri-, o tetra-sustituídos, en los que los sustituyentes se seleccionan

15 forma independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₂), fluoroalquilo (C₁-C₃), fluoroalcoxi (C₁-C₃), alquilcarbonilo (C₁-C₂), ciano, -CONH₂, halógeno y fenoxi;

o **R**¹ representa hidrógeno y **R**² y **R**³ forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un grupo indanilo o un grupo tetrahidronaftilo, grupos que están en el resto aromático independientemente mono-, di-, tri-, o tetra-sustituídos, en los que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃),

20 fluoroalquilo (C₁-C₃) y halógeno; y

R⁴, **R**⁵ y **R**⁶ representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₃), fluoroalquilo (C₁-C₃) o halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

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

25 n representa 1 o 2;

uno de **X** e **Y** representa -N- o -N(O)- y el otro representa -N- o -C(R⁶)-;

R¹ representa hidrógeno y **R**² representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₂), deuteroalquilo (C₁-C₂) o hidroximetilo; o

R¹ y **R**² forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros; y

30 **R**³ representa un grupo arilo el cual está di-, o tri-sustituído, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₂), fluoroalquilo (C₁-C₃), fluoroalcoxi (C₁-C₃), alquilcarbonilo (C₁-C₂), ciano, -CONH₂ y halógeno; o un grupo arilalquilo (C₁-C₂) el cual está en el resto aromático mono-, o di-sustituído con halógeno;

35 **R**¹ representa hidrógeno y **R**² y **R**³ forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un grupo indanilo el cual está en el resto aromático mono-, o di-sustituído con halógeno; y

R⁴, **R**⁵ y **R**⁶ representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), metoxi, trifluorometilo o halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

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

n representa 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

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

n representa 2;
o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que

X representa -N- e **Y** representa -C(R⁶)- o -N-;
o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 5, en la que

R¹ representa hidrógeno o metilo y **R**² representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₂), deuteroalquilo (C₁-C₂), hidroximetilo o heterociclicil-metilo; o

R¹ y **R**² forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 5 miembros; y

R³ representa un grupo arilo, un grupo arilalquilo (C₁-C₂), un grupo heteroarilo o un grupo heteroariloxi, grupos que están en el resto aromático independientemente di-, tri-, o tetra-sustituídos, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₂), fluoroalquilo (C₁-C₃), flúor-alcoxi (C₁-C₃), alquilcarbonilo (C₁-C₂), ciano, -CONH₂ y halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 5, en la que

R¹ representa hidrógeno y **R**² y **R**³ forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un grupo indanilo o un grupo tetrahidronaftilo, grupos que están en el resto aromático independientemente mono-, di-, o tri-sustituídos, en los que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), fluoroalquilo (C₁-C₃) y halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que

R¹ y **R**² representan hidrógeno;
o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que

R¹ y **R**² forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 5 miembros;
o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 5 u 8 a 9, en el que

R³ representa un grupo fenilo el cual está di-, tri-, o tetra-sustituído, en el que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₂), fluoroalquilo (C₁-C₃), fluoroalcoxi (C₁-C₃), alquilcarbonilo (C₁-C₂), ciano, -CONH₂ y halógeno; un grupo fenilmetilo o fenil-etilo, grupos que están en el resto aromático independientemente mono-, o di-sustituídos con halógeno; un grupo heteroarilo el cual está mono-, o di-sustituído, en el que los sustituyentes se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃) y halógeno; o un grupo heteroariloxi el cual está mono-, o di-sustituído con alquilo (C₁-C₃); o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

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

2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
2-(2-cloro-4-fluor-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(S)-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(R)-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(S)-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(R)-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
2-(2-ciano-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-o-tolil-acetamida;
N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(2-metoxi-fenil)-acetamida;

- 2-(4-ciano-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-p-tolil-acetamida;
 2-(4-cloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida;
 5 2-(2,4-difluor-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-acetamida;
 N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetamida;
 N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida;
 10 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(2,4,6-trifluor-fenil)-acetamida;
 2-(4-cloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida;
 (2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico;
 (2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-amida del ácido 1-(2-cloro-4-fluor-fenil)-ciclopentanocarboxílico;
 2-(4-cloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-isobutiramida;
 15 3-(2,4-dicloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida;
 2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(S)-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(R)-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(S)-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(R)-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 20 2-(2,4-dicloro-6-etil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-6-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(4-fenoxi-fenil)-acetamida;
 25 2-(2,4-dicloro-6-ciano-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-4-fluor-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-6-ciclopropil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(4-cloro-2-fluor-3-metil-6-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-5-fluor-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 30 2-(2-cloro-6-fluor-3-metil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(5-cloro-2-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 2-(4-ciano-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida;
 35 N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida;
 N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-2-(4-fenoxi-fenil)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-6-fluor-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 2-(2,4-difluor-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 40 N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-2-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-acetamida;
 2-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 2-(2,3-dicloro-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-6-trifluorometil-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 45 2-(2,4-dicloro-5-fluor-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 (3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-amida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico;
 (3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-amida del ácido 1-(2-cloro-4-fluor-fenil)-ciclopentanocarboxílico;
 2-(2-cloro-piridin-3-il)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-2-(2,6-dimetil-piridin-3-iloxi)-acetamida;
 50 N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamida;
 N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-2-(5-metil-pirazol-1-il)-acetamida;
 2-(4-cloro-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-propionamida;
 3-(2,4-dicloro-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-propionamida;
 2-(2,3-dicloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 55 2-(2,3-dicloro-6-fluor-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(2-fluor-6-trifluorometil-fenil)-acetamida;
 N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(3-fluor-4-trifluormetoxi-fenil)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-6-fluor-fenil)-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetamida;
 2-(2,3-dicloro-6-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 60 2-(2,6-dicloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(S)-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;

2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(R)-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida; y
 2-(2-cloro-3-ciano-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

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

- 5 2-(2,4-dicloro-6-fluor-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(3,6-dicloro-2-fluor-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3,6-difluor-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-fenil)-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-3-hidroxi-propionamida;
 2-cloro-3-[(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-ilcarbamoil)-metil]-benzamida;
- 10 2-(2,4-dicloro-fenil)-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-3-pirrolidin-1-il-propionamida;
 N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-4-(4-fluor-fenil)-butiramida;
 2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-fenil)-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-butiramida;
 2-(2,4-dicloro-fenil)-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-propionamida;
- 15 2-(2,4-dicloro-fenil)-2-trideuterometil-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-acetamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida;
 N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(2-fluor-3-trifluorometil-fenil)-acetamida;
- 20 2-(2-cloro-2-trifluorometil-fenil)-N-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il-propionamida;
 (S)-2-(2,4-dicloro-fenil)-N-((S)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida;
 (S)-2-(2,4-dicloro-fenil)-N-((R)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida;
 (R)-2-(2,4-dicloro-fenil)-N-((S)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida;
 (R)-2-(2,4-dicloro-fenil)-N-((R)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida;
- 25 2-(2-cloro-4-ciano-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(3-cloro-2-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-ciano-fenil)-N-((R)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-ciano-fenil)-N-((S)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(7-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida;
- 30 2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-((R)-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-((S)-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-6-hidroximetil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 N-(7-ciclopropil-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(2,4-dicloro-fenil)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(7-metoxi-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida;
- 35 N-(7-cloro-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(2,4-dicloro-fenil)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-ciano-4-fluor-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometoxi-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(5,6-dihidro-furo[2,3-c]piridazin-5-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(5,6-dihidro-furo[2,3-c]piridazin-5-il)-acetamida;
- 40 2-(3-acetil-2-cloro-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-3-ciano-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(3-ciano-2-trifluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-difluorometil-fenil)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 N-(5-cloro-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-acetamida;
- 45 N-(5-cloro-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(2,4-dicloro-fenil)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(5-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida;
 (S)-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-((S)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida;
 (S)-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-trideuterometil-N-((S)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 (S)-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-((R)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida;
- 50 (S)-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-trideuterometil-N-((R)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 (R)-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-((S)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida;
 (R)-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-trideuterometil-N-((S)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 (R)-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-((R)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida;
 (R)-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-trideuterometil-N-((R)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
- 55 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-trideuterometil-N-((R)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-trideuterometil-N-((S)-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(4-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(7-oxi-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 5,7-dicloro-N-(2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-carboxamida;

- 2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(4-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(4-ciclopropil-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(6-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 5 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(6-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(4-metoxi-6-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(4-etoxi-6-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(4-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(4-metil-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 10 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(4-metoxi-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(2,4-dicloro-fenoxi)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 2-(3,4-dicloro-fenoxi)-N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 N-(2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(2,4-dimetil-fenoxi)-acetamida;
 N-(6-cloro-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-acetamida;
 15 N-(6-cloro-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-acetamida;
 5-cloro-N-(2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-carboxamida;
 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(6-oxi-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-3-il)-acetamida;
 5-cloro-N-((R)-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxamida;
 5-cloro-N-((S)-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxamida;
 2-(2,4-dicloro-6-metil-fenil)-N-(4-trifluorometil-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida; y
 20 2-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-(4-trifluorometil-2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto,

13. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

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

- 30 15. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención o 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.

- 35 16. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o 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.