

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 883**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 277/64 (2006.01)

C07D 277/66 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.01.2014 PCT/IB2014/058434**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.07.2014 WO2014115078**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2014 E 14703442 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2956457**

54 Título: **Derivados amida heterocíclicos como antagonistas del receptor P2X7**

30 Prioridad:

22.01.2013 EP 13152273

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

14.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 616 883 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 amida heterocíclicos como antagonistas del receptor P2X7

La presente invención se refiere a derivados amida heterocíclicos de fórmula (I) y su uso como productos farmacéuticos. La presente invención también se refiere a aspectos relacionados incluyendo procedimientos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I) y especialmente su uso como antagonistas del receptor P2X₇.

Los receptores P2X₇ (P2RX7) pertenecen a la familia de receptores ionotrópicos P2X que se activan por nucleótidos extracelulares, en particular adenosín trifosfato (ATP). El P2RX7 se distingue de otros miembros de la familia de P2X por las altas concentraciones (intervalo mM) de ATP requeridas para activarlo y su capacidad para formar un gran poro tras la estimulación prolongada o repetida ((North, R. A., *Physiol. Rev.* 2002, 82(4), 1013-67; Surprenant, A., Rassendren, F. y col., *Science* 1996, 272(5262), 735-8; Virginio, C., MacKenzie, A. y col., *J. Physiol.*, 1999, 519, 335-46). P2RX7 está presente en muchos tipos celulares, especialmente unos que se sabe que están implicados en los procesos inflamatorios e inmunes. Esto se refleja dentro de tanto el SNC como el periférico ya que se ha mostrado que un cebado de Lipopolisacárido S (LPS) de los monocitos y la microglía seguido de una estimulación de ATP da lugar a la liberación local y el procesamiento de la IL1 β y otros miembros de la familia incluyendo la IL18 a través de un mecanismo mediado por P2RX7. En efecto los ratones que carecen del receptor P2X7 son incapaces de liberar IL1 β después del cebado de LPS y la estimulación de ATP proporcionando evidencia adicional de su papel en esta ruta (Solle, M., Labasi, J. y col., *J. Biol. Chem.*, 2001, 276(1), 125-32). Además el derramamiento de L-selectina de los monocitos, los macrófagos y los linfocitos, la degranulación en los mastocitos y la apoptosis en los linfocitos se asocian a la estimulación con P2RX7. P2RX7 también se expresa en las células epiteliales y endoteliales (Ferrari, D., Chiozzi, P. y col., *Neuropharmacology* 1997, 36(9), 1295-301; Wiley, J. S., Chen, J. R. y col., *Ciba Found Symp.* 1996, 198, 149-60 and 160-5; North, R. A., *Physiol. Rev.* 2002, 82(4), 1013-67). Además de su papel en la periferia puede tener una función importante en la neurotransmisión dentro del SNC a través de su activación en las neuronas postsinápticas y / o presinápticas centrales y periféricas y en la glía (Deuchars, S. A., Atkinson, L. y col., *J. Neurosci.* 2001, 21(18), 7143-52; Sperlagh, B., Kofalvi, A. y col., *J. Neurochem.* 2002, 81(6), 1196-211). Los datos recientes que han emergido usando hibridación *in situ* demostraron que el ARNm del receptor P2X7 se distribuía ampliamente a través de todo el cerebro de rata. Específicamente, entre las áreas de alta expresión del ARNm de P2X7 observadas estuvieron la corteza piriforme, el hipocampo, los núcleos pontinos y el cuerno anterior de la médula espinal (Yu, Y., Ugawa, S. y col., *Brain Res.* 2008, 1194, 45-55). De esta manera hay una razón terapéutica para el uso de bloqueantes del canal iónico P²X₇ en el tratamiento de una diversidad de estados de enfermedad. Estos incluyen pero no se limitan a enfermedades asociadas al sistema nervioso central tales como ictus o lesión y enfermedades asociadas a la neurodegeneración y a la neuroinflamación tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la epilepsia, la esclerosis lateral amiotrófica, la lesión aguda de la médula espinal adicionalmente a meningitis, trastornos del sueño, trastornos del humor y la ansiedad así como dolor crónico y neuropático e inflamatorio. Adicionalmente, los trastornos inflamatorios periféricos y las enfermedades autoinmunes incluyendo pero no limitadas a artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, dermatitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hiperreactividad de las vías aéreas, choque séptico, bronquitis, glomerulonefritis, enfermedad de colon irritable, lesión de la piel, enfisema pulmonar, distrofia de cadera tipo 2B, fibrosis, síndrome de sinovitis, acné pustuloso, aterosclerosis, lesión por quemadura, lesión de la médula espinal, osteítis hiperostosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerante, crecimiento y metástasis de células malignas, leucemia mioblástica, diabetes, traumatismo, meningitis, osteoporosis, lesión por quemadura, enfermedad isquémica del corazón y venas varicosas y traumatismo, son todos ejemplos donde se ha implicado la participación de canales P2X7. Además un informe reciente sugiere una conexión entre P2RX7 y el dolor crónico, inflamatorio y neuropático (Chessell, I. P., Hatcher, J. P. y col., *Pain*, 2005, 114(3), 386-96). Globalmente, estos descubrimientos indican un papel para el receptor P2X7 en los procesos de la transmisión sináptica neuronal y por lo tanto un papel posible de los antagonistas de P2X7 como nuevas herramientas terapéuticas para tratar el dolor neuropático.

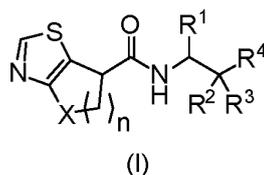
En vista de las anteriores observaciones, hay un requerimiento significativo de antagonistas de P2X7 que pueden usarse eficazmente tratando dolor neuropático, dolor inflamatorio crónico, inflamación y afecciones neurodegenerativas.

Diferentes derivados de carboxamida, que son también antagonistas del receptor P2X₇, se han desvelado por ejemplo en el documento WO 2008/066789 (derivados imidazo[1,2-a]piridina), el documento WO 2008/124153 (derivados pirazolo[1,5-a]piridina), el documento WO 2009/023623 (derivados 1H-pirrol[2,3-b]piridina e indol), el documento WO 2009/108221 (derivados indol) y el documento WO 2008/132000 (derivados quinolina e isoquinolina). Otros antagonistas del receptor P2X₇ con una estructura de amida heterocíclica se han desvelado en el documento WO 2013/108227.

Los moduladores P2X₇ basados en tiazol se desvelan en el documento WO 2009/012482.

En lo sucesivo se presentan diversas realizaciones de la presente invención:

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



en la que

n representa 1, 2 o 3;

X representa -O- o -CH₂-;

R¹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₂) o hidroxialquilo (C₁-C₂);

R² representa hidrógeno y **R³** representa heterocíclico; o **R²** y **R³** forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 5 a 7 miembros que está no sustituido o mono- o di-sustituido con fluoro; y

R⁴ representa hidrógeno o heteroarilo que está no sustituido o mono- o di-sustituido con alquilo (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₃) o halógeno;

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

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

Las definiciones proporcionadas en el presente documento se destinan a aplicarse uniformemente a los compuestos de fórmulas (I), (I_{S1}), (I_{S2}) y (I_{S3}), como se define en una cualquiera de las realizaciones 1) a 22), y, cambiando lo que haya que cambiar, a través de toda la descripción y las reivindicaciones salvo que una definición expuesta expresamente de otra manera de un término defina y pueda reemplazar el término respectivo independientemente de (y en combinación con) cualquier definición o definición preferida de cualquiera u otros términos como se define en el presente documento.

El término "alquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene uno a cuatro átomos de carbono. El término "alquilo (C_x-C_y)" (siendo x e y cada uno un número entero), se refiere a un grupo alquilo como se define antes que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alquilo (C₁-C₄) contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

En el caso en que "**R¹**" represente "alquilo (C₁-C₂)" el término significa grupos alquilo (C₁-C₂) como se define anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo y etilo. Se prefiere metilo.

En el caso en el que "alquilo (C₁-C₄)" sea un sustituyente de un grupo heteroarilo, el término "alquilo (C₁-C₄)" significa grupos alquilo (C₁-C₄) como se definen anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefiere metilo.

El término "hidroxialquilo (C_x-C_y)" (siendo x e y cada uno un número entero), usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente que contiene x a y átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por hidroxilo. Por ejemplo un grupo hidroxialquilo (C₁-C₂) contiene uno o dos átomos de carbono en el que un átomo de carbono se ha reemplazado por hidroxilo. Los ejemplos de dichos grupos son hidroximetilo e hidroxietilo.

En el caso en el que "**R¹**" represente "hidroxialquilo (C₁-C₂)" el término significa grupos hidroxialquilo (C₁-C₂) como se definen anteriormente. Los ejemplos representativos de dichos grupos son hidroximetilo, 1-hidroxietilo y 2-hidroxietilo. Se prefiere hidroximetilo.

La frase "anillo carbocíclico saturado de 5 a 7 miembros", usado solo o en combinación, se refiere a un anillo monocíclico saturado que contiene 5, 6 o 7 átomos de carbono. Se prefieren anillos monocíclicos saturados que contienen 6 o 7 átomos de carbono; y lo más preferido es un anillo monocíclico saturado que contiene 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos anillos son ciclohexano, cicloheptano y cicloheptano. El más preferido es ciclohexano.

El término "fluoroalquilo (C_x-C_y)" (siendo x e y cada uno un número entero), usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente que contiene x a y átomos de carbono en el que uno o más (y posiblemente todos) de los átomos de hidrógeno se han reemplazado por fluoro. Por ejemplo un grupo fluoroalquilo (C₁-C₃) contiene de uno a tres átomos de carbono en los que uno a siete átomos de hidrógeno se han reemplazado por fluoro.

En el caso en el que “fluoroalquilo (C₁-C₃)” sea un sustituyente de un grupo heteroarilo, el término “fluoroalquilo (C₁-C₃)” significa grupos fluoroalquilo (C₁-C₃) como se definen anteriormente. Los ejemplos representativos de dichos grupos son difluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Se prefiere trifluorometilo.

El término halógeno significa fluoro, cloro o bromo.

- 5 En el caso en el que “halógeno” sea un sustituyente de un grupo heteroarilo, el término “halógeno” significa fluoro, cloro o bromo; y preferentemente cloro.

10 El término “heterociclilo”, usado solo o en combinación, se refiere a un resto monocíclico saturado de 5 a 7 miembros del anillo que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Se prefiere un grupo heterociclilo de 6 miembros. El grupo heterociclilo se une preferentemente al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno. Los ejemplos representativos de tales grupos heterociclilo son pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, 1,4-oxaxepanilo y 1,4-tiazepanilo. Los ejemplos preferidos son piperidinilo (notablemente piperidinil-1-ilo) y morfolinilo (notablemente morfolin-4-ilo). El grupo heterociclilo está no sustituido o mono- o di-sustituido con fluoro. Los ejemplos más preferidos de grupos heterociclilo mono- o di-sustituidos son 4,4-difluoropiperidin-1-ilo y morfolin-4-ilo.

15 La frase “heterociclilo de 6 miembros”, usada sola o en combinación, se refiere a un resto monocíclico saturado de 6 miembros del anillo que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno. El grupo heterociclilo de 6 miembros se une preferentemente al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno. Los ejemplos representativos de tales grupos heterociclilo son piperidinilo y morfolinilo. Los ejemplos preferidos son piperidinil-1-ilo y morfolin-4-ilo. El grupo heterociclilo de 6 miembros está no sustituido o mono- o di-sustituido con fluoro. Los ejemplos más preferidos de grupos heterociclilo mono- o di-sustituidos son 4,4-difluoropiperidin-1-ilo y morfolin-4-ilo.

20 El término “heteroarilo”, usado solo o en combinación, significa un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. Se prefiere un grupo heteroarilo de 6 miembros. Los ejemplos son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo y pirazinilo. Los ejemplos preferidos son piridilo (notablemente piridin-3-ilo) y pirimidilo (notablemente piridin-5-ilo). El grupo heteroarilo está no sustituido o sustituido como se define explícitamente. Los ejemplos preferidos de grupos heteroarilo no sustituidos o sustituidos son 2-cloro-piridin-5-ilo, 2-trifluorometil-piridin-5-ilo, 2-metil-pirimidin-5-ilo y 2-trifluorometil-pirimidin-5-ilo. El más preferido es 2-cloro-piridin-5-ilo.

30 La frase “heteroarilo de 6 miembros”, usada sola o en combinación, significa un anillo monocíclico de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno. Los ejemplos son piridilo, pirimidilo, piridazinilo y pirazinilo. Los ejemplos preferidos son piridilo (notablemente piridin-3-ilo) y pirimidilo (notablemente piridin-5-ilo). El grupo heteroarilo está no sustituido o sustituido como se define explícitamente. Los ejemplos preferidos de grupos heteroarilo no sustituidos o sustituidos son 2-cloro-piridin-5-ilo, 2-trifluorometil-piridin-5-ilo, 2-metil-pirimidin-5-ilo y 2-trifluorometil-pirimidin-5-ilo. El más preferido es 2-cloro-piridin-5-ilo.

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

40 n representa 1, 2 o 3;
X representa -O- o -CH₂-;
R¹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₂) o hidroxialquilo (C₁-C₂);
R² representa hidrógeno y **R**³ representa heterociclilo de 6 miembros; o **R**² y **R**³ forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 6 o 7 miembros que está no sustituido o mono- o di-sustituido con fluoro; y
45 **R**⁴ representa hidrógeno o un heteroarilo de 6 miembros que está no sustituido o mono- o di-sustituido con alquilo (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₃) o halógeno;

con la condición de que uno de **R**¹ y **R**⁴ sea diferente de hidrógeno;
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos

3) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 2), en la que:

50 n representa 1 o 2;
X representa -O- o -CH₂-;
R¹ representa hidrógeno, metilo o hidroximetilo;
R² representa hidrógeno y **R**³ representa heterociclilo de 6 miembros; o **R**² y **R**³ forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 6 o 7 miembros que está no sustituido o mono- o di-sustituido con fluoro; y
55 **R**⁴ representa hidrógeno o un heteroarilo de 6 miembros que está no sustituido o mono- o di-sustituido con metilo, trifluorometilo o cloro;

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

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

- 5 n representa 1 o 2;
X representa -O- o -CH₂-;
R¹ representa hidrógeno;
R² representa hidrógeno y **R³** representa heterociclilo; o (preferentemente) **R²** y **R³** forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 6 o 7 miembros que está no sustituido o mono- o di-sustituido con fluoro; y
10 **R⁴** representa heteroarilo que está no sustituido o mono- o di-sustituido con alquilo (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₃) o halógeno;

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

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

- 15 n representa 1 o 2;
X representa -O- o -CH₂-;
R¹ representa hidrógeno;
R² representa hidrógeno y **R³** representa heterociclilo de 6 miembros; o **R²** y **R³** forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 6 miembros que está no sustituido o mono- o di-sustituido con fluoro; y
20 **R⁴** representa hidrógeno o un heteroarilo de 6 miembros que está no sustituido o mono- o di-sustituido con metilo, trifluorometilo o cloro;

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

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

- 25 n representa 1 o 2;
X representa -O- o -CH₂-;
R¹ representa hidrógeno;
R² y **R³** forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 6 miembros que está no sustituido o mono- o di-sustituido con fluoro; y
30 **R⁴** representa un grupo heteroarilo de 6 miembros, cuyo grupo está mono-sustituido con cloro;

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

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

- 35 n representa 1 o 2;
X representa -O- o -CH₂-;
R¹ representa alquilo (C₁-C₂) o hidroxialquilo (C₁-C₂);
R² y **R³** forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 6 o 7 miembros que no está sustituido; y
40 **R⁴** representa hidrógeno;

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

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

- 45 n representa 1 o 2;
X representa -O- o -CH₂-;
R¹ representa metilo o hidroximetilo;
R² y **R³** forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 6 miembros que no está sustituido; y
R⁴ representa hidrógeno;

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

9) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) o 7), en la que:

n representa 1 o 2;

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

10) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 8), en la que:

n representa 1;

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

11) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 8), en la que:

n representa 2;

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

10 12) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 11), en la que:

X representa -O-;

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

13) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 11), en la que:

15 **X** representa -CH₂-;

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

14) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2), 7) o 9) a 13), en la que

20 **R**¹ representa hidroxialquilo (C₁-C₂);

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

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

R² representa hidrógeno y **R**³ representa heterociclilo;

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

16) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5) o 9) a 14), en la que

R² representa hidrógeno y **R**³ representa heterociclilo de 6 miembros;

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

17) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 6) o 9) a 14), en la que

R² y **R**³ forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 6 miembros que está no sustituido o di-sustituido con fluro;

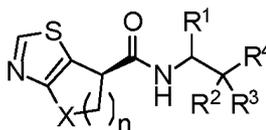
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

18) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5) o 9) a 17), en la que

R⁴ representa un grupo heteroarilo de 6 miembros, cuyo grupo está no sustituido o mono-sustituido con metilo, trifluorometilo o cloro;

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

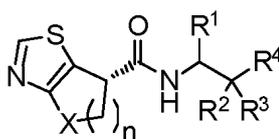
19) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 18), en la que el centro estereogénico en el átomo de carbono α del resto amida es como se representa en la fórmula (I_{St1})



(I_{St1})

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

20) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 18), en la que el centro estereogénico en el átomo de carbono α del resto amida es como se representa en la fórmula (I_{St2})

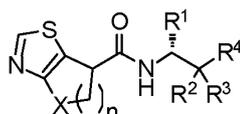


(Ist2)

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

21) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 20), en la que el centro estereogénico en el átomo de carbono que está unido a R¹ es como se representa en la fórmula (Ist3)

5



(Ist3)

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

22) Los compuestos preferidos de fórmula (I) como se definen en la reivindicación 1) se seleccionan del grupo que consiste en

- 10 N-(1-cicloheptil-2-hidroxi-etil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
 N-((1-(6-cloropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
 N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
 N-(2-morfolino-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
 15 N-((S)-1-ciclohexil-2-hidroxi-etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
 N-(2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-morfolinoetil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
 N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
 N-((S)-1-ciclohexil-2-hidroxi-etil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
 N-(2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-morfolinoetil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
 20 N-(2-(6-cloropiridin-3-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
 N-((R)-1-ciclohexiletil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 N-((S)-1-ciclohexil-2-hidroxi-etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 N-((1-(6-cloropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 N-((1-(6-cloropiridin-3-il)-4,4-difluorociclohexil)metil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 N-(2-morfolino-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 25 N-((S)-1-ciclohexil-2-hidroxi-etil)-(S)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida; y
 N-((S)-1-ciclohexil-2-hidroxi-etil)-(R)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida;

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

ha de entenderse para cualquiera de los compuestos anteriormente listados, que un centro estereogénico, que no se asigna específicamente, puede estar en configuración (R) absoluta o (S) absoluta; por ejemplo, el centro estereogénico en el átomo de carbono α del resto amida puede estar en configuración (R) absoluta o en configuración (S) absoluta. Por ejemplo un compuesto listado como N-((1-(6-cloropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida puede ser N-((1-(6-cloropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-(S)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida, N-((1-(6-cloropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-(R)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida o cualquier mezcla de los mismos. Notablemente, los compuestos que

- 35 contienen más de un centro estereogénico pueden estar en cada centro estereogénico, que no se asigna específicamente, en configuración (R) absoluta o (S) absoluta; por ejemplo, un compuesto listado como N-(2-morfolino-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida puede ser N-((S)-2-morfolino-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)-(S)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida, N-((S)-2-morfolino-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)-(R)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida, N-((R)-2-morfolino-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)-(S)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida, N-((R)-2-morfolino-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)-(R)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida o cualquier mezcla de los mismos.

- Se entiende bien que la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1); o de acuerdo con la reivindicación 1) limitada por las características de una realización dependiente de la realización 1; o de acuerdo con la reivindicación 1) limitada por las características de una cascada de realizaciones dependientes por ejemplo en forma de "realización 3) que depende de la realización 2) que depende de la realización 1)". En el caso de que una realización que dependa de más de una realización distinta, se entiende que cada combinación se describe específicamente. Además, en el caso de que una realización sea dependiente de más de una realización

45

distinta y una o más de dichas realizaciones distintas sean en sí mismas dependientes de una o más realizaciones adicionales, se entiende que cada combinación se describe específicamente si es obtenible con respecto a la dependencias dadas y múltiples dependencias. Notablemente, las realizaciones que resultan de cascadas de más de tres realizaciones que dependen entre sí pueden construirse bajo la observación de las dependencias dadas y de múltiples dependencias y de esta manera se destinan a describirse específicamente. Los ejemplos representativos de realizaciones que son posibles basándose en las dependencias de las realizaciones 1) a 22) como se describe anteriormente en el presente documento y que por lo tanto se destinan y se describen específicamente en el presente documento en forma individualizada son:

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- 1, 2+1, 3+1, 3+2+1, 4+1, 5+1, 6+1, 7+1, 8+1, 9+1, 9+2+1, 9+7+1, 10+1, 10+2+1, 10+3+1, 10+3+2+1, 10+4+1, 10+5+1, 10+6+1, 10+7+1, 10+8+1, 11+1, 11+2+1, 11+3+1, 11+3+2+1, 11+4+1, 11+5+1, 11+6+1, 11+7+1, 11+8+1, 12+1, 12+2+1, 12+3+1, 12+3+2+1, 12+4+1, 12+5+1, 12+6+1, 12+7+1, 12+8+1, 12+9+1, 12+9+2+1, 12+9+7+1, 12+10+1, 12+10+2+1, 12+10+3+1, 12+10+3+2+1, 12+10+4+1, 12+10+5+1, 12+10+6+1, 12+10+7+1, 12+10+8+1, 12+11+1, 12+11+2+1, 12+11+3+1, 12+11+3+2+1, 12+11+4+1, 12+11+5+1, 12+11+6+1, 12+11+7+1, 12+11+8+1, 13+1, 13+2+1, 13+3+1, 13+3+2+1, 13+4+1, 13+5+1, 13+6+1, 13+7+1, 13+8+1, 13+9+1, 13+9+2+1, 13+9+7+1, 13+10+1, 13+10+2+1, 13+10+3+1, 13+10+3+2+1, 13+10+4+1, 13+10+5+1, 13+10+6+1, 13+10+7+1, 13+10+8+1, 13+11+1, 13+11+2+1, 13+11+3+1, 13+11+3+2+1, 13+11+4+1, 13+11+5+1, 13+11+6+1, 13+11+7+1, 13+11+8+1, 14+1, 14+2+1, 14+7+1, 14+9+1, 14+9+2+1, 14+9+7+1, 14+11+1, 14+11+2+1, 14+11+3+1, 14+11+3+2+1, 14+11+4+1, 14+11+5+1, 14+11+6+1, 14+11+7+1, 14+11+8+1, 14+12+1, 14+12+2+1, 14+12+3+1, 14+12+3+2+1, 14+12+4+1, 14+12+5+1, 14+12+6+1, 14+12+7+1, 14+12+8+1, 14+12+9+1, 14+12+9+2+1, 14+12+9+7+1, 14+12+10+1, 14+12+10+2+1, 14+12+10+3+1, 14+12+10+3+2+1, 14+12+10+4+1, 14+12+10+5+1, 14+12+10+6+1, 14+12+10+7+1, 14+12+10+8+1, 14+12+11+1, 14+12+11+2+1, 14+12+11+3+1, 14+12+11+3+2+1, 14+12+11+4+1, 14+12+11+5+1, 14+12+11+6+1, 14+12+11+7+1, 14+12+11+8+1, 14+13+1, 14+13+2+1, 14+13+3+1, 14+13+3+2+1, 14+13+4+1, 14+13+5+1, 14+13+6+1, 14+13+7+1, 14+13+8+1, 14+13+9+1, 14+13+9+2+1, 14+13+9+7+1, 14+13+10+1, 14+13+10+2+1, 14+13+10+3+1, 14+13+10+3+2+1, 14+13+10+4+1, 14+13+10+5+1, 14+13+10+6+1, 14+13+10+7+1, 14+13+10+8+1, 14+13+11+1, 14+13+11+2+1, 14+13+11+3+1, 14+13+11+3+2+1, 14+13+11+4+1, 14+13+11+5+1, 14+13+11+6+1, 14+13+11+7+1, 14+13+11+8+1, 14+13+11+9+1, 15+1, 15+4+1, 15+9+1, 15+9+2+1, 15+9+7+1, 15+13+1, 15+13+2+1, 15+13+3+1, 15+13+3+2+1, 15+13+4+1, 15+13+5+1, 15+13+6+1, 15+13+7+1, 15+13+8+1, 15+13+9+1, 15+13+9+2+1, 15+13+9+7+1, 15+13+10+1, 15+13+10+2+1, 15+13+10+3+1, 15+13+10+3+2+1, 15+13+10+4+1, 15+13+10+5+1, 15+13+10+6+1, 15+13+10+7+1, 15+13+10+8+1, 15+13+11+1, 15+13+11+2+1, 15+13+11+3+1, 15+13+11+3+2+1, 15+13+11+4+1, 15+13+11+5+1, 15+13+11+6+1, 15+13+11+7+1, 15+13+11+8+1, 16+1, 16+2+1, 16+3+1, 16+3+2+1, 16+4+1, 16+5+1, 16+9+1, 16+9+2+1, 16+9+7+1, 16+11+1, 16+11+2+1, 16+11+3+1, 16+11+3+2+1, 16+11+4+1, 16+11+5+1, 16+11+6+1, 16+11+7+1, 16+11+8+1, 16+12+1, 16+12+2+1, 16+12+3+1, 16+12+3+2+1, 16+12+4+1, 16+12+5+1, 16+12+6+1, 16+12+7+1, 16+12+8+1, 16+12+9+1, 16+12+9+2+1, 16+12+9+7+1, 16+12+10+1, 16+12+10+2+1, 16+12+10+3+1, 16+12+10+3+2+1, 16+12+10+4+1, 16+12+10+5+1, 16+12+10+6+1, 16+12+10+7+1, 16+12+10+8+1, 16+12+11+1, 16+12+11+2+1, 16+12+11+3+1, 16+12+11+3+2+1, 16+12+11+4+1, 16+12+11+5+1, 16+12+11+6+1, 16+12+11+7+1, 16+12+11+8+1, 16+13+1, 16+13+2+1, 16+13+3+1, 16+13+3+2+1, 16+13+4+1, 16+13+5+1, 16+13+6+1, 16+13+7+1, 16+13+8+1, 16+13+8+1, 16+13+9+1, 16+13+9+2+1, 16+13+9+7+1, 16+13+10+1, 16+13+10+2+1, 16+13+10+3+1, 16+13+10+3+2+1, 16+13+10+4+1, 16+13+10+5+1, 16+13+10+6+1, 16+13+10+7+1, 16+13+10+8+1, 16+13+10+9+1, 16+13+11+1, 16+13+11+2+1, 16+13+11+3+1, 16+13+11+3+2+1, 16+13+11+4+1, 16+13+11+5+1, 16+13+11+6+1, 16+13+11+7+1, 16+13+11+8+1, 17+1, 17+2+1, 17+3+1, 17+3+2+1, 17+4+1, 17+5+1, 17+6+1, 17+9+1, 17+9+2+1, 17+9+7+1, 17+10+1, 17+10+2+1, 17+10+3+1, 17+10+3+2+1, 17+10+4+1, 17+10+5+1, 17+10+6+1, 17+10+7+1, 17+10+8+1, 17+11+1, 17+11+2+1, 17+11+3+1, 17+11+3+2+1, 17+11+4+1, 17+11+5+1, 17+11+6+1, 17+11+7+1, 17+11+8+1, 17+12+1, 17+12+2+1, 17+12+3+1, 17+12+3+2+1, 17+12+4+1, 17+12+5+1, 17+12+6+1, 17+12+7+1, 17+12+8+1, 17+12+9+1, 17+12+9+2+1, 17+12+9+7+1, 17+12+10+1, 17+12+10+2+1, 17+12+10+3+1, 17+12+10+3+2+1, 17+12+10+4+1, 17+12+10+5+1, 17+12+10+6+1, 17+12+10+7+1, 17+12+10+8+1, 17+12+11+1, 17+12+11+2+1, 17+12+11+3+1, 17+12+11+3+2+1, 17+12+11+4+1, 17+12+11+5+1, 17+12+11+6+1, 17+12+11+7+1, 17+12+11+8+1, 17+13+1, 17+13+2+1, 17+13+3+1, 17+13+3+2+1, 17+13+4+1, 17+13+5+1, 17+13+6+1, 17+13+7+1, 17+13+8+1, 17+13+9+1, 17+13+9+2+1, 17+13+9+7+1, 17+13+10+1, 17+13+10+2+1, 17+13+10+3+1, 17+13+10+3+2+1, 17+13+10+4+1, 17+13+10+5+1, 17+13+10+6+1, 17+13+10+7+1, 17+13+10+8+1, 17+13+11+1, 17+13+11+2+1, 17+13+11+3+1, 17+13+11+3+2+1, 17+13+11+4+1, 17+13+11+5+1, 17+13+11+6+1, 17+13+11+7+1, 17+13+11+8+1, 18+1, 18+4+1, 18+9+1, 18+9+2+1, 18+9+7+1, 18+10+1, 18+10+2+1, 18+10+3+1, 18+10+3+2+1, 18+10+4+1, 18+10+5+1, 18+10+6+1, 18+10+7+1, 18+10+8+1, 18+11+1, 18+11+2+1, 18+11+3+1, 18+11+3+2+1, 18+11+4+1, 18+11+5+1, 18+11+6+1, 18+11+7+1, 18+11+8+1, 18+12+1, 18+12+2+1, 18+12+3+1, 18+12+3+2+1, 18+12+4+1, 18+12+5+1, 18+12+6+1, 18+12+7+1, 18+12+8+1, 18+12+9+1, 18+12+9+2+1, 18+12+9+7+1, 18+12+10+1, 18+12+10+2+1, 18+12+10+3+1, 18+12+10+3+2+1, 18+12+10+4+1, 18+12+10+5+1, 18+12+10+6+1, 18+12+10+7+1, 18+12+10+8+1, 18+12+11+1, 18+12+11+2+1, 18+12+11+3+1, 18+12+11+3+2+1, 18+12+11+4+1, 18+12+11+5+1, 18+12+11+6+1, 18+12+11+7+1, 18+12+11+8+1, 18+13+1, 18+13+2+1, 18+13+3+1, 18+13+3+2+1, 18+13+4+1, 18+13+5+1, 18+13+6+1, 18+13+7+1, 18+13+8+1, 18+13+8+1, 18+13+9+1, 18+13+9+2+1, 18+13+9+7+1, 18+13+10+1, 18+13+10+2+1, 18+13+10+3+1, 18+13+10+3+2+1, 18+13+10+4+1, 18+13+10+5+1, 18+13+10+6+1, 18+13+10+7+1, 18+13+10+8+1, 18+13+11+1, 18+13+11+2+1, 18+13+11+3+1, 18+13+11+3+2+1, 18+13+11+4+1, 18+13+11+5+1, 18+13+11+6+1, 18+13+11+7+1,

ES 2 616 883 T3

- 18+13+11+8+1, 18+16+1, 18+16+2+1, 18+16+3+1, 18+16+3+2+1, 18+16+4+1, 18+16+5+1, 18+16+9+1, 18+16+9+2+1, 18+16+9+7+1, 18+16+11+1, 18+16+11+2+1, 18+16+11+3+1, 18+16+11+3+2+1, 18+16+11+4+1, 18+16+11+5+1, 18+16+11+6+1, 18+16+11+7+1, 18+16+11+8+1, 18+16+12+1, 18+16+12+2+1, 18+16+12+3+1, 18+16+12+3+2+1, 18+16+12+4+1, 18+16+12+5+1, 18+16+12+6+1, 18+16+12+7+1, 18+16+12+8+1, 18+16+12+9+1, 18+16+12+9+2+1, 18+16+12+9+7+1, 18+16+12+10+1, 18+16+12+10+2+1, 18+16+12+10+3+1, 18+16+12+10+3+2+1, 18+16+12+10+4+1, 18+16+12+10+5+1, 18+16+12+10+6+1, 18+16+12+10+7+1, 18+16+12+10+8+1, 18+16+12+11+1, 18+16+12+11+2+1, 18+16+12+11+3+1, 18+16+12+11+3+2+1, 18+16+12+11+4+1, 18+16+12+11+5+1, 18+16+12+11+6+1, 18+16+12+11+7+1, 18+16+12+11+8+1, 18+16+13+1, 18+16+13+2+1, 18+16+13+3+1, 18+16+13+3+2+1, 18+16+13+4+1, 18+16+13+5+1, 18+16+13+6+1, 18+16+13+7+1, 18+16+13+8+1, 18+16+13+9+1, 18+16+13+9+2+1, 18+16+13+9+7+1, 18+16+13+10+1, 18+16+13+10+2+1, 18+16+13+10+3+1, 18+16+13+10+3+2+1, 18+16+13+10+4+1, 18+16+13+10+5+1, 18+16+13+10+6+1, 18+16+13+10+7+1, 18+16+13+10+8+1, 18+16+13+11+1, 18+16+13+11+2+1, 18+16+13+11+3+1, 18+16+13+11+3+2+1, 18+16+13+11+4+1, 18+16+13+11+5+1, 18+16+13+11+6+1, 18+16+13+11+7+1, 18+16+13+11+8+1, 18+17+1, 18+17+2+1, 18+17+3+1, 18+17+4+1, 18+17+5+1, 18+17+6+1, 18+17+9+1, 18+17+9+2+1, 18+17+9+7+1, 18+17+10+1, 18+17+10+2+1, 18+17+10+3+1, 18+17+10+3+2+1, 18+17+10+4+1, 18+17+10+5+1, 18+17+10+6+1, 18+17+10+7+1, 18+17+10+8+1, 18+17+11+1, 18+17+11+2+1, 18+17+11+3+1, 18+17+11+3+2+1, 18+17+11+4+1, 18+17+11+5+1, 18+17+11+6+1, 18+17+11+7+1, 18+17+11+8+1, 18+17+12+1, 18+17+12+2+1, 18+17+12+3+1, 18+17+12+3+2+1, 18+17+12+4+1, 18+17+12+5+1, 18+17+12+6+1, 18+17+12+7+1, 18+17+12+8+1, 18+17+12+9+1, 18+17+12+9+2+1, 18+17+12+9+7+1, 18+17+12+10+1, 18+17+12+10+2+1, 18+17+12+10+3+1, 18+17+12+10+3+2+1, 18+17+12+10+4+1, 18+17+12+10+5+1, 18+17+12+10+6+1, 18+17+12+10+7+1, 18+17+12+10+8+1, 18+17+12+11+1, 18+17+12+11+2+1, 18+17+12+11+3+1, 18+17+12+11+3+2+1, 18+17+12+11+4+1, 18+17+12+11+5+1, 18+17+12+11+6+1, 18+17+12+11+7+1, 18+17+12+11+8+1, 18+17+13+1, 18+17+13+2+1, 18+17+13+3+1, 18+17+13+3+2+1, 18+17+13+4+1, 18+17+13+5+1, 18+17+13+6+1, 18+17+13+7+1, 18+17+13+8+1, 18+17+13+9+1, 18+17+13+9+2+1, 18+17+13+9+7+1, 18+17+13+10+1, 18+17+13+10+2+1, 18+17+13+10+3+1, 18+17+13+10+3+2+1, 18+17+13+10+4+1, 18+17+13+10+5+1, 18+17+13+10+6+1, 18+17+13+10+7+1, 18+17+13+10+8+1, 18+17+13+11+1, 18+17+13+11+2+1, 18+17+13+11+3+1, 18+17+13+11+3+2+1, 18+17+13+11+4+1, 18+17+13+11+5+1, 18+17+13+11+6+1, 18+17+13+11+7+1, 18+17+13+11+8+1, 20+1, 20+2+1, 20+3+1, 20+3+2+1, 20+4+1, 20+5+1, 20+6+1, 20+7+1, 20+8+1, 20+9+1, 20+9+2+1, 20+9+7+1, 20+12+1, 20+12+2+1, 20+12+3+1, 20+12+3+2+1, 20+12+4+1, 20+12+5+1, 20+12+6+1, 20+12+7+1, 20+12+8+1, 20+12+9+1, 20+12+9+2+1, 20+12+9+7+1, 20+12+10+1, 20+12+10+2+1, 20+12+10+3+1, 20+12+10+3+2+1, 20+12+10+4+1, 20+12+10+5+1, 20+12+10+6+1, 20+12+10+7+1, 20+12+10+8+1, 20+12+11+1, 20+12+11+2+1, 20+12+11+3+1, 20+12+11+3+2+1, 20+12+11+4+1, 20+12+11+5+1, 20+12+11+6+1, 20+12+11+7+1, 20+12+11+8+1, 20+13+1, 20+13+2+1, 20+13+3+1, 20+13+3+2+1, 20+13+4+1, 20+13+5+1, 20+13+6+1, 20+13+7+1, 20+13+8+1, 20+13+9+1, 20+13+9+2+1, 20+13+9+7+1, 20+13+10+1, 20+13+10+2+1, 20+13+10+3+1, 20+13+10+3+2+1, 20+13+10+4+1, 20+13+10+5+1, 20+13+10+6+1, 20+13+10+7+1, 20+13+10+8+1, 20+13+11+1, 20+13+11+2+1, 20+13+11+3+1, 20+13+11+3+2+1, 20+13+11+4+1, 20+13+11+5+1, 20+13+11+6+1, 20+13+11+7+1, 20+13+11+8+1, 21+1, 21+7+1, 21+19+1, 21+19+2+1, 21+19+3+1, 21+19+3+2+1, 21+19+4+1, 21+19+5+1, 21+19+6+1, 21+19+7+1, 21+19+8+1, 21+19+9+1, 21+19+9+2+1, 21+19+9+7+1, 21+19+12+1, 21+19+12+2+1, 21+19+12+3+1, 21+19+12+3+2+1, 21+19+12+4+1, 21+19+12+5+1, 21+19+12+6+1, 21+19+12+7+1, 21+19+12+8+1, 21+19+12+9+1, 21+19+12+9+2+1, 21+19+12+9+7+1, 21+19+12+10+1, 21+19+12+10+2+1, 21+19+12+10+3+1, 21+19+12+10+3+2+1, 21+19+12+10+4+1, 21+19+12+10+5+1, 21+19+12+10+6+1, 21+19+12+10+7+1, 21+19+12+10+8+1, 21+19+12+11+1, 21+19+12+11+2+1, 21+19+12+11+3+1, 21+19+12+11+3+2+1, 21+19+12+11+4+1, 21+19+12+11+5+1, 21+19+12+11+6+1, 21+19+12+11+7+1, 21+19+12+11+8+1, 21+19+13+1, 21+19+13+2+1, 21+19+13+3+1, 21+19+13+3+2+1, 21+19+13+4+1, 21+19+13+5+1, 21+19+13+6+1, 21+19+13+7+1, 21+19+13+8+1, 21+19+13+9+1, 21+19+13+9+2+1, 21+19+13+9+7+1, 21+19+13+10+1, 21+19+13+10+2+1, 21+19+13+10+3+1, 21+19+13+10+3+2+1, 21+19+13+10+4+1, 21+19+13+10+5+1, 21+19+13+10+6+1, 21+19+13+10+7+1, 21+19+13+10+8+1, 21+19+13+11+1, 21+19+13+11+2+1, 21+19+13+11+3+1, 21+19+13+11+3+2+1, 21+19+13+11+4+1, 21+19+13+11+5+1, 21+20+1, 21+20+2+1, 21+20+3+1, 21+20+3+2+1, 21+20+4+1, 21+20+5+1, 21+20+6+1, 21+20+7+1, 21+20+8+1, 21+20+9+1, 21+20+9+2+1, 21+20+9+7+1, 21+20+12+1, 21+20+12+2+1, 21+20+12+3+1, 21+20+12+3+2+1, 21+20+12+4+1, 21+20+12+5+1, 21+20+12+6+1, 21+20+12+7+1, 21+20+12+8+1, 21+20+12+9+1, 21+20+12+9+2+1, 21+20+12+9+7+1, 21+20+12+10+1, 21+20+12+10+2+1, 21+20+12+10+3+1, 21+20+12+10+3+2+1, 21+20+12+10+4+1, 21+20+12+10+5+1, 21+20+12+10+6+1, 21+20+12+10+7+1, 21+20+12+10+8+1, 21+20+12+11+1,

21+20+12+11+2+1, 21+20+12+11+3+1, 21+20+12+11+3+2+1, 21+20+12+11+4+1, 21+20+12+11+5+1, 21+20+12+11+6+1, 21+20+12+11+7+1, 21+20+12+11+8+1, 21+20+13+1, 21+20+13+2+1, 21+20+13+3+1, 21+20+13+3+2+1, 21+20+13+4+1, 21+20+13+5+1, 21+20+13+6+1, 21+20+13+7+1, 21+20+13+8+1, 21+20+13+9+1, 21+20+13+9+2+1, 21+20+13+9+7+1, 21+20+13+10+1, 21+20+13+10+2+1, 21+20+13+10+3+1, 21+20+13+10+3+2+1, 21+20+13+10+4+1, 21+20+13+10+5+1, 21+20+13+10+6+1, 21+20+13+10+7+1, 21+20+13+10+8+1, 21+20+13+11+1, 21+20+13+11+2+1, 21+20+13+11+3+1, 21+20+13+11+3+2+1, 21+20+13+11+4+1, 21+20+13+11+5+1, 21+20+13+11+6+1, 21+20+13+11+7+1, 21+20+13+11+8+1, y 22+1;

en las que la lista anterior no ha de construirse limitando con respecto a realizaciones anteriores que también son posibles basándose en las dependencias de las realizaciones 1) a 22) como se desvela anteriormente en el presente documento y que también se destinan. En la lista anterior los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente en el presente documento mientras que "+" indica la dependencia de otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas se separan por comas. En otras palabras, "3+2+1" por ejemplo se refiere a la realización 3) dependiendo de la realización 2) dependiendo de la realización 1), es decir la realización "3+2+1" corresponde a la realización 1) limitada además por las características de las realizaciones 2) y 3).

La presente invención también incluye compuestos isotópicamente marcados, especialmente marcados con ^2H (deuterio) de fórmula (I), cuyos compuestos son idénticos a los compuestos de fórmula (I) excepto que uno o más átomos se ha reemplazado cada uno por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica habitualmente encontrada en la naturaleza. Los compuestos isotópicamente marcados, especialmente marcados con ^2H (deuterio) de fórmula (I) y las sales de los mismos están dentro del alcance de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con el isótopo más pesado ^2H (deuterio) puede dar lugar a una mayor estabilidad metabólica, dando como resultado por ejemplo una vida media *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos, o puede dar lugar a una inhibición reducida de las enzimas del citocromo P450, dando como resultado por ejemplo un perfil de seguridad mejorado. En una realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) no están isotópicamente marcados, o se han marcado solamente con uno o más átomos de deuterio. En una sub-realización, los compuestos de fórmula (I) no están marcados isotópicamente. Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) pueden prepararse en analogía a los procedimientos descritos en lo sucesivo en el presente documento, pero usando la variación isotópica apropiada de los reactivos o materiales de partida adecuados.

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

Donde se usa la forma plural para los compuestos, las sales, las composiciones farmacéuticas, las enfermedades y similares, esto se entiende que significa también un compuesto único, sal o similares.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1) a 22), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para su uso como medicamentos. En particular, los compuestos de fórmula (I) modulan el receptor P2X₇, es decir, actúan como antagonistas del receptor P2X₇ y son útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades que se asocian a la activación del receptor P2X₇ tales como dolor; enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias; enfermedades óseas y de las articulaciones; enfermedades obstructivas de las vías aéreas; 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.

En particular, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento del dolor. Dolor se refiere a dolor agudo; dolor crónico; dolor asociado a torceduras y esguinces; dolor articular crónico; dolor asociado a fiebre reumática; dolor musculoesquelético: dolor de la espalda inferior y del cuello; dolor inflamatorio; dolor neuropático; dolor visceral; dolor asociado a gripe u otras infecciones víricas; dolor asociado a cáncer e invasión tumoral; dolor de las articulaciones y los huesos; dolor facial atípico; dolor asociado a migraña, dolor de dientes y dismenorrea; dolor de cabeza incluyendo dolor de cabeza por tensión y dolores de cabeza en racimo; dolor asociado a isquemia de miocardio; dolor asociado a trastornos funcionales del intestino; dolor simpático mantenido; miositis; dolor asociado a quimioterapia por cáncer; y dolor post operatorio.

El dolor neuropático incluye especialmente neuropatía diabética, ciática, dolor de la espalda inferior no específico, neuralgia del trigémino, dolor por esclerosis múltiple, fibromialgia, neuropatía relacionada con el VIH, neuralgia post-herpética y dolor que resulta de traumatismo físico, amputación, síndrome del miembro fantasma, cirugía espinal, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Además, las afecciones inflamatorias neuropáticas incluyen dolor asociado a sensaciones normalmente no dolorosas tales como "hormigueo" (parestias y disestesias), sensibilidad al tacto aumentada (hiperestesia), sensación dolorosa que sigue a la estimulación inocua (alodinia dinámica, estática, térmica o fría), sensibilidad aumentada a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, fría, mecánica), sensación de dolor continua después de la retirada de la estimulación (hiperpatía) o una ausencia de un déficit en las vías sensoriales selectivas (hipoalgesia).

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

El dolor asociado a trastornos funcionales del colon incluye especialmente dispepsia distinta de úlcera, dolor de pecho no cardíaco y síndrome de colon irritable.

5 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias. Las enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias incluyen la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos dementes incluyendo, pero no limitado a, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) y nueva variante de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (nvECJ); esclerosis lateral amiotrófica, amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis cerebral y vasculitis, arteritis temporal; miastenia gravis; enfermedad de Huntington; demencia de cuerpos de Lewy; y enfermedad de Parkinson.

15 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades óseas y de las articulaciones. Las enfermedades óseas y de las articulaciones incluyen artritis tales como artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía cristalina; degeneración de los discos intervertebrales; degeneración de la articulación temporomandibular; enfermedad remodeladora ósea tal como osteoporosis, enfermedad de Paget u osteonecrosis; policondritis; escleroderma; trastorno del tejido conectivo mixto; espondiloartropatías; enfermedad periodontal tal como periodontitis; artritis asociadas a o que incluyen osteoartritis/osteoartritis, tanto primaria como secundaria a, por ejemplo, displasia de cadera congénita; espondilitis cervical y lumbar; enfermedad de Still; 20 espondiloartropatías seronegativas incluyendo espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reactiva y espondiloartropatía indiferenciada; artiritis séptica y otras artropatías y trastornos óseos relacionados con infecciones tales como tuberculosis, incluyendo enfermedad de Potts y síndrome de Poncet; sinovitis inducida por cristales aguda y crónica incluyendo gota de urato, enfermedad de deposición de pirofosfato cálcico e inflamación del tendón, bursal y sinovial relacionada con apatito cálcico; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; 25 esclerosis sistémica y escleroderma limitado; lupus eritematoso sistémico; enfermedad del tejido conectivo mixto y enfermedad del tejido conectivo indiferenciado; miopatías inflamatorias incluyendo dermatomiositis y polimiositis; polimialgia reumática; artritis juvenil incluyendo artritis inflamatorias idiopáticas de cualquier distribución de articulaciones y los 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 asociadas a la infección vírica, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas y paraproteínas; fiebre del Mediterráneo familiar, síndrome de Muckle-Wells y Fiebre hiberniana familiar, enfermedad de Kikuchi; y artalgias inducidas por fármacos, tendonitis y miopatías incluyendo distrofias y otras miopatías inflamatorias.

35 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías aéreas. Las enfermedades obstructivas de las vías aéreas incluyen asma, incluyendo asma bronquial, alérgico, intrínseco y extrínseco, asma inducido por ejercicio, inducido por fármacos (incluyendo inducido por aspirina y por AINE) e inducido por polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las gravedades, y otras causas de hiperreactividad de las vías aéreas; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, 40 incluyendo bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis hipersensible; fibrosis quística, incluyendo alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, terapia anti-neoplásica que complica la fibrosis e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva incluyendo el tratamiento de tos crónica asociada a afecciones inflamatorias y secretoras de las vías aéreas y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica incluyendo rinitis medicamentosa y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional (fiebre del heno); poliposis nasal; e infección vírica aguda incluyendo el resfriado común y la infección debida a virus sincitial respiratorio, gripe, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus.

50 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Las enfermedades cardiovasculares incluyen aterosclerosis, afectando a la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis; cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunes incluyendo sarcoide de miocardio; lesiones por reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis y aortitis incluyendo vasculitis infectivas (por ejemplo sifilíticas); y trastornos de las venas proximales y periféricas incluyendo flebitis y trombosis, incluyendo trombosis de las venas profundas y complicaciones de venas varicosas.

60 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades oculares. Las enfermedades oculares incluyen blefaritis; conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis alérgica perenne y vernal; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunes, degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmítis incluyendo oftalmítis simpática; sarcoidosis; e infecciones de los ojos incluyendo infecciones víricas, fúngicas y bacterianas.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades cutáneas. Las enfermedades de la piel incluyen psoriasis, quemaduras de la piel, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eczematosas y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito- y fotodermatitis; 5 dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenoso, sarcoide de la piel, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolísis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia aerata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infectiva como no infectiva; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel distinto de melanoma y otras lesiones displásicas; y trastornos inducidos por fármacos incluyendo erupciones de fármacos fijadas. 10

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades abdominales y del tracto gastrointestinal. Las enfermedades abdominales y del tracto gastrointestinal incluyen hepatitis, incluyendo hepatitis autoinmune, alcohólica y vírica, fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis, 15 tanto aguda como crónica; diarrea no inflamatoria; glositis, gingivitis, periodontitis: esofagitis, incluyendo de reflujo; gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis incluyendo colitis ulcerosa, proctitis, purito anal; enfermedad celíaca, enfermedad/síndrome de colon irritable y alergias relacionadas con la comida que pueden tener efectos lejos del intestino, por ejemplo migraña, rinitis o eccema; rechazo de aloinjerto incluyendo rechazo de aloinjerto agudo y crónico que sigue, por ejemplo, al trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o siguiendo a la transfusión de sangre; y enfermedad crónica de injerto frente a hospedador. 20

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades genitourinarias. Las enfermedades genitourinarias incluyen nefritis incluyendo intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluyendo cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y 25 crónica, cistitis hemorrágica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis; enfermedad de Peyronie; y disfunción eréctil, tanto masculina como femenina.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de cáncer. El tratamiento de cáncer incluye el tratamiento de tumores cerebrales, de próstata, de pulmón, de ovario, de intestino y 30 de colon, de estómago, pancreático, de la piel y de la médula ósea (incluyendo leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma no de Hodgkin y de Hodgkin; incluyendo la prevención y el tratamiento de enfermedad metastásica y recurrencias tumorales y síndromes paraneoplásicos.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de trastornos autoinmunes y alérgicos distintos. Los trastornos autoinmunes y alérgicos distintos incluyen tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes melitus, púrpura trombocitopénico idiopático, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE y síndrome antifosfolípido. 35

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico. Los otros trastornos con un componente inflamatorio o 40 inmunológico incluyen síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sezary y síndromes paraneoplásicos.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de trastornos del humor, de la depresión, del sueño y de la ansiedad. 45

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de traumatismo inducido por lesión y lesión de la médula espinal.

Especialmente, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de 50 enfermedades seleccionadas de uno, varios o todos de los siguientes grupos de enfermedades y trastornos:

1) Dolor, en el que dolor se refiere a dolor agudo; dolor crónico; dolor asociado a torceduras y esguinces; dolor articular crónico; dolor asociado a fiebre reumática; dolor musculoesquelético: dolor de la espalda inferior y del 55 cuello; dolor inflamatorio; dolor neuropático; dolor visceral; dolor asociado a gripe u otras infecciones víricas; dolor asociado a cáncer e invasión tumoral; dolor de las articulaciones y los huesos; dolor facial atípico; dolor asociado a migraña, dolor de dientes y dismenorrea; dolor de cabeza incluyendo dolor de cabeza por tensión y dolores de cabeza en racimo; dolor asociado a isquemia de miocardio; dolor asociado a trastornos funcionales del intestino; dolor simpático mantenido; miositis; dolor asociado a quimioterapia por cáncer; y dolor post

operatorio.

El dolor neuropático incluye especialmente neuropatía diabética, ciática, dolor de la espalda inferior no específico, neuralgia del trigémino, dolor por esclerosis múltiple, fibromialgia, neuropatía relacionada con el VIH, neuralgia post-herpética y dolor que resulta de traumatismo físico, amputación, síndrome del miembro fantasma, cirugía espinal, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Además, las afecciones inflamatorias neuropáticas incluyen dolor asociado a sensaciones normalmente no dolorosas tales como "hormigueo" (parestias y disestesias), sensibilidad al tacto aumentada (hiperestesia), sensación dolorosa que sigue a la estimulación inocua (alodinia dinámica, estática, térmica o fría), sensibilidad aumentada a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, fría, mecánica), sensación de dolor continua después de la retirada de la estimulación (hiperpatía) o una ausencia de un déficit en las vías sensoriales selectivas (hipoalgesia);

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

El dolor asociado a trastornos funcionales del colon incluye especialmente dispepsia distinta de úlcera, dolor de pecho no cardíaco y síndrome de colon irritable;

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

3) Enfermedades óseas y de las articulaciones tales como artritis tales como artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía cristalina; degeneración de los discos intervertebrales; degeneración de la articulación temporomandibular; enfermedad remodeladora ósea tal como osteoporosis, enfermedad de Paget u osteonecrosis; policondritis; escleroderma; trastorno del tejido conectivo mixto; espondiloartropatías; enfermedad periodontal tal como periodontitis; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y escleroderma limitado; lupus eritematoso sistémico; enfermedad del tejido conectivo mixto y enfermedad del tejido conectivo indiferenciado; miopatías inflamatorias incluyendo dermatomiositis y polimiositis; polimialgia reumática; artritis juvenil incluyendo artritis inflamatorias idiopáticas de cualquier distribución de articulaciones y los 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 asociadas a la infección vírica, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas y paraproteínas; síndrome de Muckle-Wells y Fiebre hiberniana familiar, enfermedad de Kikuchi; y artalgias inducidas por fármacos, tendinitis y miopatías.

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

5) Enfermedades cardiovasculares tales como cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunes;

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

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

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

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

10) Trastornos autoinmunes y alérgicos distintos tales como tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes melitus, púrpura trombocitopénico idiopático, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE y síndrome antifosfolípido.

Más preferentemente, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas de uno, varios o todos de los siguientes grupos de enfermedades y trastornos:

1) Dolor, en el que dolor se refiere a dolor agudo; dolor crónico; dolor asociado a torceduras y esguinces; dolor articular crónico; dolor asociado a fiebre reumática; dolor musculoesquelético (preferido); dolor de la espalda inferior y del cuello; dolor inflamatorio; dolor neuropático (preferido); dolor visceral; dolor asociado a gripe u otras infecciones víricas; dolor asociado a cáncer e invasión tumoral; dolor de las articulaciones y los huesos; dolor facial atípico; dolor asociado a migraña, dolor de dientes y dismenorrea; dolor de cabeza incluyendo dolor de

cabeza por tensión y dolores de cabeza en racimo; dolor asociado a isquemia de miocardio; dolor asociado a trastornos funcionales del intestino; dolor simpático mantenido; miositis; dolor asociado a quimioterapia por cáncer; y dolor post operatorio;

5 El dolor neuropático incluye especialmente neuropatía diabética, ciática, dolor de la espalda inferior no específico, neuralgia del trigémino, dolor por esclerosis múltiple, fibromialgia, neuropatía relacionada con el VIH, neuralgia post-herpética y dolor que resulta de traumatismo físico, amputación, síndrome del miembro fantasma, cirugía espinal, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Además, las afecciones inflamatorias neuropáticas incluyen dolor asociado a sensaciones normalmente no dolorosas tales como "hormigueo" (parestias y disestesias), sensibilidad al tacto aumentada (hiperestesia), sensación dolorosa que sigue a la estimulación inocua (alodinia dinámica, estática, térmica o fría), sensibilidad aumentada a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, fría, mecánica), sensación de dolor continua después de la retirada de la estimulación (hiperpatía) o una ausencia de un déficit en las vías sensoriales selectivas (hipoalgesia);

10 Las afecciones de dolor articular crónico incluyen especialmente artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil;

15 El dolor asociado a trastornos funcionales del colon incluye especialmente dispepsia distinta de úlcera, dolor de pecho no cardíaco y síndrome de colon irritable;

2) Artritis reumatoide y osteoartritis;

3) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC);

4) Enfermedad de Crohn.

20 La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22) para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades anteriormente mencionadas.

25 La presente invención también se refiere a las sales farmacéuticamente aceptables y a la preparación de composiciones y formulaciones farmacéuticas de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22).

Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22) (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como el principio activo y opcionalmente vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes.

30 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, por ejemplo en forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral (tal como especialmente oral) o parenteral (incluyendo aplicación tópica o inhalación).

35 La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de manera que será familiar para cualquier persona experta en la materia (véase por ejemplo Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21a Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando los compuestos descritos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales vehículos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles sólidos o líquidos y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.

40 Cualquier referencia a un compuesto de fórmula (I), (I_{St1}), (I_{St2}) y (I_{St3}) en este texto ha de entenderse que se refiere también a las sales (y especialmente las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, según sea apropiado y conveniente. Las preferencias indicadas para los compuestos de fórmula (I) por supuesto se aplican cambiando lo que haya que cambiar a los compuestos de fórmula (I_{St1}), de fórmula (I_{St2}) y de fórmula (I_{St3}) así como a las sales y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I_{St1}), de fórmula (I_{St2}) y de fórmula (I_{St3}). Lo mismo se aplica a aquellos compuestos como medicamentos, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos como principios activos o a los usos de estos compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de acuerdo con la presente invención.

50 Salvo que se use con respecto a temperaturas, el término "aproximadamente" (o alternativamente "alrededor de") colocado antes de un valor numérico "X" se refiere a la aplicación actual a un intervalo que se extiende desde X menos el 10 % de X a X más el 10 % de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos el 5 % de X a X más el 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 a la aplicación actual a un intervalo que se extiende desde Y menos 10 °C a Y más 10 °C, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C a Y más 5 °C. Por otro lado, la frase "temperatura ambiente" (TA) como se usa en el presente documento se refiere a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

55 Cuando se usa la palabra "entre" para describir un intervalo numérico, ha de entenderse que los puntos finales del intervalo indicado se incluyen explícitamente en el intervalo. Por ejemplo: si un intervalo de temperatura se describe estando entre 40 °C y 80 °C, esto significa que los puntos finales 40 °C y 80 °C se incluyen en el intervalo; o si una variable se define como siendo un número entero entre 1 y 4, esto significa que la variable es el número entero 1, 2,

3 o 4.

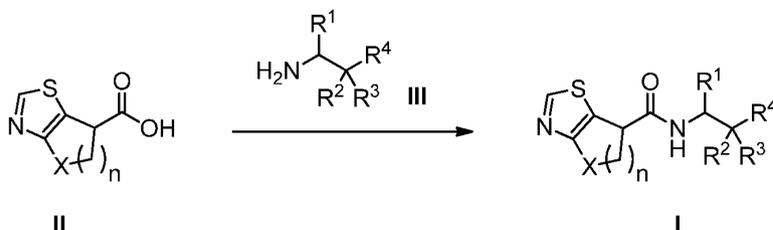
Los compuestos de Fórmula (I) pueden fabricarse mediante los procedimientos dados a continuación, mediante los procedimientos dados en los Ejemplos o por procedimientos análogos. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos particulares o los disolventes usados, pero tales condiciones pueden determinarse por un experto en la materia por procedimientos de optimización rutinarios.

Si no se indica de otra manera, los grupos genéricos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n y X son como se define para la fórmula (I). Otras abreviaturas usadas se definen en la sección experimental.

En algunos casos los grupos genéricos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n y X pueden ser incompatibles con el montaje ilustrado en los esquemas a continuación y requerirán por lo tanto el uso de grupos protectores (GP). El uso de grupos protectores se conoce bien en la técnica (véase por ejemplo "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Para los fines de este análisis, se asumirá que tales grupos protectores son tan necesarios en su lugar.

Preparación de compuestos de fórmula (I):

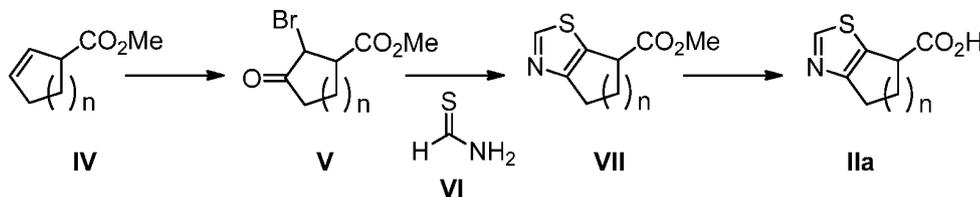
Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por reacción de un ácido carboxílico (II) con una amina (III) usando reactivos de acoplamiento amida convencionales tales como EDC.HCl/HOBt, SiliaBond® carbodiimida/HOAt, HATU/HOAt o PyBOP y una base como DIPEA en un disolvente como DCM, THF o DMF preferentemente a temperaturas entre TA y 45 °C (esquema 1).



Esquema 1: Síntesis de compuestos de fórmula (I)

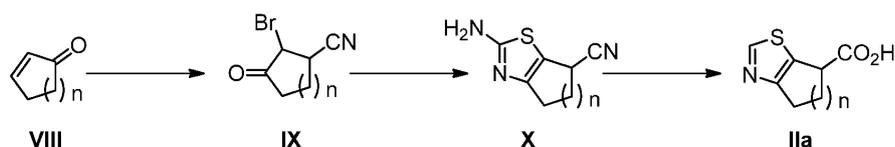
Los compuestos de fórmula (II), si no están disponibles en el mercado, pueden prepararse siguiendo los procedimientos indicados en los esquemas a continuación y en la parte experimental.

Los compuestos de fórmula (II), en la que X representa $-CH_2-$ pueden prepararse a partir de un éster metílico (IV) como, por ejemplo, ciclohex-2-encarboxilato de metilo (Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 1505-1511) por una secuencia de formación de bromohidrina/oxidación usando (1) NBS en una mezcla de THF/ H_2O a temperaturas alrededor de TA y (2) un oxidante tal como DMP en un disolvente como DCM a temperaturas alrededor de TA para formar α -bromocetona (V) (esquema 2). La condensación con tioformamida en un disolvente como dioxano a temperaturas entre 60 °C y 110 °C proporciona tiazoles (VII). La tioformamida (VI) puede prepararse a partir de formamida con P_4S_{10} en un disolvente tal como dioxano a temperaturas entre 60 °C y 110 °C. La saponificación del éster metílico (VII) puede realizarse en condiciones estándar tales como LiOH en una mezcla de THF/MeOH/ H_2O , preferentemente a temperaturas entre 0 °C y 45 °C para formar compuestos de fórmula (IIa).



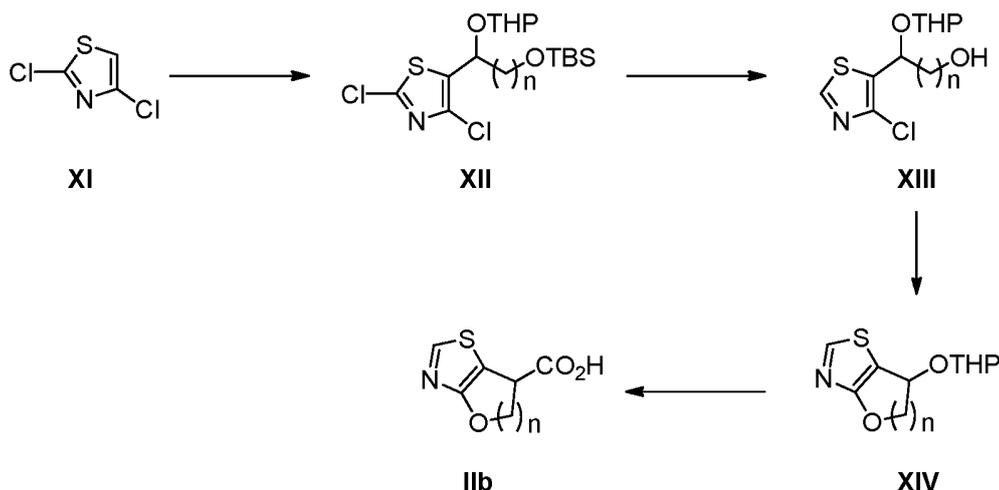
Esquema 2: Síntesis de compuestos de fórmula (IIa)

Alternativamente, los compuestos de fórmula (II), en la que X representa $-CH_2-$ pueden prepararse a partir de la cicloalqu-2-enona (VIII) por (1) adición de TMS-CN, catalizado por $Ni(cod)_2$ y $Gd(OTf)_3$ en presencia de norbornadieno en un disolvente tal como THF a temperaturas alrededor de TA y (2) bromación del silienoléter usando una fuente de bromo electrofílico tal como NBS en una mezcla de THF/ H_2O a temperaturas alrededor de 0 °C para formar α -bromocetona (IX) (esquema 3). Los aminotiazoles (X) se preparan por condensación de la correspondiente α -bromocetona (IX) con tiourea en un disolvente tal como dioxano a temperaturas entre 60 °C y 100 °C. Los aminotiazoles de fórmula (X) pueden diazotizarse usando tBu-nitrilo en THF a temperaturas entre 60 °C y 100 °C a partir de ácidos carboxílicos (IIa).



Esquema 3: Síntesis de compuestos de fórmula (IIa)

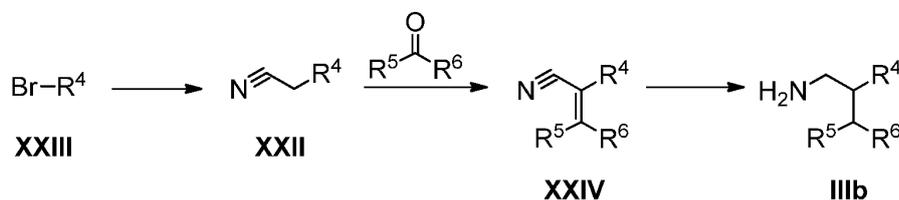
Los compuestos de fórmula (II), en la que X representa -O- y n representa 2 o 3, puede prepararse por (1) adición de 3-(terc-butildimetilsililo)propanal o 4-(terc-butildimetilsililo)butanal, respectivamente a 2,4-diclorotiazol 5-litiado (obtenido de 2,4-diclorotiazol y una base fuerte no nucleófila como LDA en un disolvente como THF a temperaturas entre -20 °C y TA) en un disolvente tal como THF a -78 °C y (2) protección del grupo hidroxilo resultante usando DHP y un catalizador como PPTS en un disolvente como DCM a temperaturas entre TA y reflujo usando el intermedio (XII) (esquema 4). El precursor de ciclación (XIII) puede prepararse por (1) descloración usando especies de alquil litio tales como nBuLi en un disolvente como THF a temperaturas entre -100 °C y -40 °C y (2) tratamiento con una fuente de fluoruro tal como TBAF en un disolvente como THF a temperaturas entre 0 °C y TA. La ciclación a los compuestos de fórmula (XIV) puede realizarse con una base tal como NaH o KOtBu en un disolvente como DMF o tBuOH, respectivamente, o a través de un procedimiento mediado por paladio usando Pd(OAc)₂, rac-2-(di-terc-butilfosfina)-1,1'-binaftilo y una base como Cs₂CO₃ en un disolvente tal como tolueno a temperaturas entre 80 °C y 110 °C. Los compuestos de fórmula (IIb) se obtienen por (1) retirada del grupo protector THP en condiciones ácidas usando, por ejemplo, cantidades catalíticas de PTSA en una mezcla disolvente como THF/H₂O a temperaturas alrededor de TA, (2) una reacción de Mitsunobu y (3) hidrólisis del nitrilo usando HCl conc. ac. a temperaturas entre 60 °C y 100 °C. La reacción de Mitsunobu puede llevarse a cabo con cianohidrina de acetona, (nBu)₃P y 1,1'-(axodicarbonil)dipiperidina en un disolvente como THF a temperaturas entre 0 °C y TA.



Esquema 4: Síntesis de compuestos de fórmula (IIb) en los que n representa 2 o 3

El compuesto de fórmula (II), en el que X representa -O- y n representa 1 puede prepararse por reacción de 4-bromotiazol (XV) con la sal sódica de DL-1,2-isopropilidenglicerol a temperaturas entre 120 °C y 150 °C y la posterior bromación con una fuente de bromo electrófila tal como NBS en un disolvente como MeCN a temperaturas entre 0 °C y TA (esquema 5). El 5-bromotiazol (XVI) se trata secuencialmente con (1) cantidades catalíticas de un ácido tal como PPTS en un disolvente como MeOH a temperaturas alrededor de reflujo, (2) ortoformiato de trimetilo en un disolvente como DCM a temperaturas alrededor de TA, (3) AcBr en un disolvente como DCM a temperaturas alrededor de TA y (4) una base de carbonato tal como K₂CO₃ en un disolvente como MeOH a temperaturas alrededor de TA para formar oxirano (XVII). A temperaturas entre -78 °C y TA, una solución de oxirano (XVII) en un disolvente éter tipo THF se trata consecutivamente con un reactivo de litio de alquilo como nBuLi, un cloruro de trialquilsililo como TIPSCl, y de nuevo un reactivo de litio de alquilo como nBuLi para formar dihidrofurotiazol (XVIII). Un procedimiento de oxidación en dos etapas utilizando (1) DMP en un disolvente como DCM a temperaturas entre 0 °C y TA y (2) clorito sódico en una solución ac. tamponada con tBuOH como co-disolvente y 2-metil-2-buteno como eliminador a temperaturas alrededor de 0 °C proporciona ácido carboxílico (XIX). La retirada del grupo protector sililo para formar un compuesto de fórmula (IIc) puede realizarse con una fuente de fluoruro tal como TBAF en un disolvente como THF a temperaturas entre 0 °C y TA.

Alternativamente, las aminas de fórmula (IIIb) pueden prepararse por reducción de cianoalquenos de fórmula (XXIV) en presencia de un reactivo reductor adecuado tal como el complejo BH_3 THF en un disolvente adecuado tal como THF a temperaturas alrededor de 60 °C.



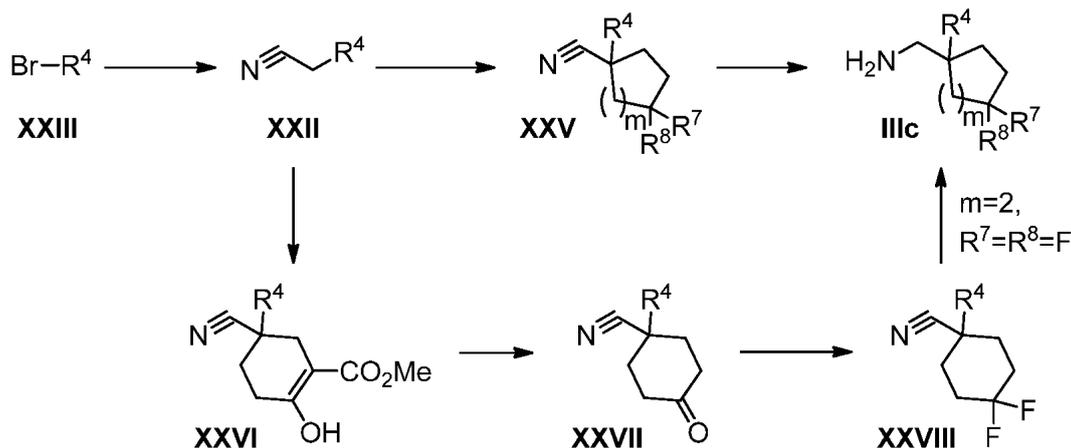
Esquema 7: Síntesis de aminas de fórmula (IIIb), en la que R^4 representa heteroarilo y en la que R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan heterociclilo

5 Si no están disponibles en el mercado, los heteroaril-acetonitrilos de fórmula (XXII), en la que R^4 representa heteroarilo (esquema 8) pueden prepararse a partir de bromoheteroareno de fórmula $Br-R^4$ mediante un procedimiento de dos etapas como se describe anteriormente.

10 Los nitrilos de fórmula (XXV) (esquema 8) pueden prepararse por dialquilación de heteroaril-acetonitrilos de fórmula (XXII) con dihaloalcanos tales como $Br-(CH_2)_m-CR^7R^8-(CH_2)_2-Br$, en los que m representa 1, 2 o 3 y R^7 y R^8 representan hidrógeno o flúor, en presencia de una base tal como NaH o tBuOK en un disolvente orgánico adecuado tal como THF o DMSO preferentemente a temperaturas entre 0 °C y TA.

15 Las aminas de fórmula (IIIc) (esquema 8) pueden prepararse por reducción de nitrilos de fórmula (XXV) por ejemplo en condiciones de hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado tal como níquel Raney y un disolvente adecuado tal como amoníaco metanólico a temperaturas alrededor de TA o con un reactivo reductor adecuado tal como el complejo BH_3 THF en un disolvente adecuado tal como THF a temperaturas alrededor de 70 °C.

20 Las aminas de fórmula (IIIc), en la que m representa 2 y R^7 y R^8 representan flúor (esquema 8) pueden prepararse por ejemplo siguiendo una secuencia de 4 etapas: (i) reacción en tándem doble de adición de Michael-condensación de Dieckmann de los derivados acetonitrilo de fórmula (XXII) con acrilato metílico de acuerdo con J. Org. Chem., 2007, 72, 7455-7458 (ii) descarboxilación de Krapcho de los intermedios de fórmula (XXIV) siguiendo las condiciones como aquellas ya descritas anteriormente para la síntesis de compuestos de fórmula (XXII) (iii) difluoración de intermedios cetona de fórmula (XXVII) usando DAST en un disolvente adecuado tal como DCM a temperaturas entre -78 °C y TA y (iv) reducción de nitrilos de fórmula (XXVIII) siguiendo las condiciones tales como aquellas ya descritas para la síntesis de las aminas de fórmula (IIIc) a partir de (XXV).



Esquema 8: Síntesis de aminas de fórmula (IIIc), en la que R^4 representa heteroarilo, en la que R^7 y R^8 representan hidrógeno o flúor y en la que m representa 1, 2 o 3

25 Si no están disponibles en el mercado, las aminas de fórmula (XXX), en la que R^9 y R^{10} representan hidrógeno y m representa 1, 2 o 3 (esquema 9) pueden prepararse por ejemplo por alquilación de éster tercbutílico de N-(difenilmetil)glicina con bromuro o yoduro de cicloalquilo de fórmula (XXIX) (X representa bromo o yodo) de acuerdo con Angew. Chem. Int. Ed., 2005, 44, 1549-1551. La posterior reducción de los ésteres resultantes de fórmula (XXX) usando por ejemplo hidruro de litio y aluminio en un disolvente adecuado tal como THF a
30 temperaturas entre 0 °C y TA da aminoalcoholes de fórmula (IIIId) en la que R^7 y R^8 representan hidrógeno.

Si no están disponibles en el mercado, las aminas de fórmula (XXX), en la que R⁹ representa hidroxilo, R¹⁰ representa hidrógeno y m representa 1, 2 o 3 o R⁹ y R¹⁰ forman un grupo etilendioxi y m representa 1, 2 o 3 (esquema 9) pueden prepararse como se ha descrito previamente para la síntesis de aminas de fórmula (XXX) en las que R⁹ y R¹⁰ representan hidrógeno.

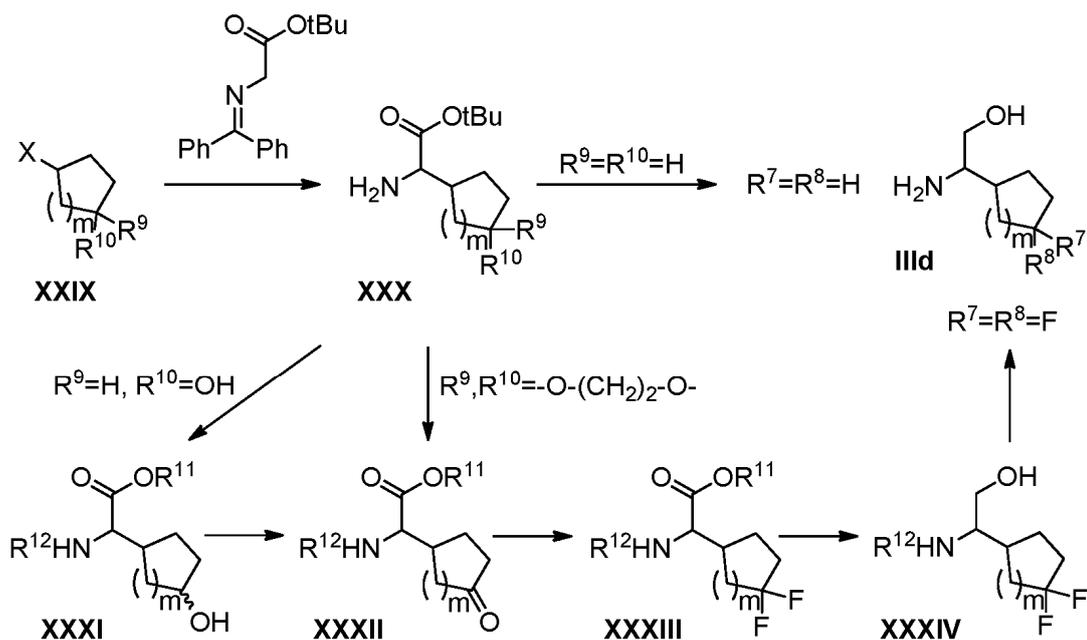
5 Si no están disponibles en el mercado como éster metílico (R¹¹ representa Me), los compuestos de fórmula (XXXI), en la que R¹¹ representa tBu y R¹² representa Boc (o Z respectivamente) (esquema 9) pueden prepararse por tratamiento de aminas de fórmula (XXX) en la que R⁹ representa hidroxilo y R¹⁰ representa hidrógeno con Boc-anhídrido (o Z-Cl respectivamente) en presencia de una base tal como Et₃N o NaOH en un disolvente adecuado tal como DCM o dioxano/agua a temperaturas entre 0 °C y TA. La oxidación de los compuestos resultantes usando por ejemplo DMP en un disolvente adecuado tal como DCM a temperaturas alrededor de TA da cetonas de fórmula (XXXII), en la que R¹¹ representa tBu o Me y R¹² representa Boc o Z. Alternativamente, las cetonas de fórmula (XXXII), en la que R¹¹ representa tBu o Me y R¹² representa Z (esquema 9) pueden prepararse por un procedimiento de dos etapas: (i) Z-protección de aminas de fórmula (XXX), en la que R⁹ y R¹⁰ forman un grupo etilendioxi usando condiciones como se describen previamente para la síntesis de compuestos de fórmula (XXXI) y (ii) escisión del grupo protector cetil usando condiciones ácidas tales como HCl ac. y un disolvente orgánico adecuado tal como MeCN o THF a temperaturas alrededor de TA.

Si no están disponibles en el mercado, los compuestos de fórmula (XXXII), en la que R¹¹ representa tBu o Me y R¹² representa Boc o Z (esquema 9) pueden prepararse por fluoración de cetonas de fórmula (XXXII) en la que R¹¹ representa tBu o Me y R¹² representa Boc o Z usando un reactivo de fluoración tal como DAST o trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro en presencia de un disolvente adecuado tal como THF o DCM a temperaturas entre 0 °C y TA.

Los compuestos de fórmula (XXXIV), en la que R¹² representa Boc o Z (esquema 9) pueden prepararse por reducción de ésteres de fórmula (XXXII) en la que R¹¹ representa tBu o Me y R¹² representa Boc o Z siguiendo condiciones tales como aquellas ya descritas para la reducción de ésteres de fórmula (XXX) en la que R⁹ y R¹⁰ representan hidrógeno.

Las aminas de fórmula (IIIId), en la que R⁷ y R⁸ representan fluoro y m representa 1, 2 o 3 (esquema 9) pueden prepararse por escisión de Boc (o escisión de Z respectivamente) a partir de compuestos de fórmula (XXXIV) en la que R¹² representa Boc (o escisión de Z respectivamente) usando un ácido adecuado tal como HCl o TFA en presencia de un disolvente adecuado tal como dioxano, EtOAc o DCM (o en condiciones de hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbón y un disolvente adecuado tal como MeOH o dioxano respectivamente) a temperaturas alrededor de TA.

Las aminas de fórmula (IIIId), en la que R⁷ representa fluoro, R⁸ representa hidrógeno y m representa 1, 2 o 3 pueden prepararse por fluoración de compuestos de fórmula (XXXI), en la que R¹¹ representa tBu o Me y R¹² representa Boc o Z con por ejemplo DAST en un disolvente como DCM a temperaturas entre -78 °C y TA, seguido de (1) reducción del éster siguiendo condiciones tales como aquellas ya descritas para la reducción de ésteres de fórmula (XXX), en la que R⁹ y R¹⁰ representan hidrógeno y (2) la retirada de Boc (o Z, respectivamente) siguiendo condiciones tales como aquellas ya descritas para los compuestos de fórmula (XXXIV).



Esquema 9: Síntesis de aminas de fórmula (IIId), en la que R^7 y R^8 representan hidrógeno o fluro y en la que m representa 1, 2 o 3.

Parte experimental

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

5	Ac	acetilo
	anh.	anhidro
	ac.	acuoso
	Boc	terc-butoxicarbonilo
	nBu	n-butilo
	tBu	terc-butilo
10	CC	cromatografía en columna
	cod	1,5-ciclooctadieno
	conc.	concentrado
	comb.	combinado
	DAST	trifluoruro de dietilaminosulfuro
15	dba	dibencilidenacetona
	DCM	diclorometano
	DHP	3,4-dihidro-2H-pirano
	DIPA	diisopropilamina
	DIPEA	diisopropiletilamina
20	DMF	dimetilformamida
	DMP	peryodinato de Dess-Martin
	DMSO	dimetilsulfóxido
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	Et	etilo
25	EDC.HCl	clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
	h	hora u horas
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	Hept	heptano
	HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
30	HOBt	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	AV	alto vacío
	CL-EM	cromatografía líquida - espectrometría de masas
	LDA	diisopropilamida de litio
	M	molar
35	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
	min	minuto o minutos
	NBS	N-bromosuccinimida

	RMN	resonancia magnética nuclear
	org.	orgánico
	PPTS	p-toluensulfonato de piridinio
	PTSA	ácido p-toluensulfónico
5	PyBOP	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
	TA	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	soln.	solución
	TBAF	fluoruro de tetra-n-butilamonio
10	TBS	terc-butildimetilsililo
	Tf	trifluorometansulfonilo
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	THP	tetrahidropirano
15	TIPS	trisisopropilsililo
	TMS	trimetilsililo
	t _R	tiempo de retención
	UV	ultra-violeta
	Vis	visible
20	Z	benciloxicarbonilo

A. Procedimientos de caracterización usados

Resonancia magnética nuclear:

Brucker Avance 400, 400 MHz; los desplazamientos químicos se dan en ppm con respecto al disolvente usado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete q = cuádruplete, m = multiplete, a = ancho, las constantes de acoplamiento se dan en Hz.

Procedimientos analíticos HPLC-EM:

Los análisis de HPLC-EM se realizaron en un espectrómetro de masas Thermo MSQ con una bomba Dionex Ultimate HPG-3000 y un detector de matriz de fotodiodo Dionex Ultimate 3000.

(1) eluyentes: A: H₂O + 0,05 % de HCOOH, B: CH₃CN; gradiente: 5 % de B → 95 % de B (0,0 min - 2,0 min), 95 % de B (2,0 min - 2,3 min); caudal: 1,8 ml/min; detección: UV/Vis + MS, t_R se da en min; columna: Ascentis Express C18, 2,7 μm, 2,1×50 mm.

(2) eluyentes: A: H₂O + 0,05 % de NH₄OH, B: CH₃CN; gradiente: 5 % de B → 95 % de B (0,0 min - 2,0 min), 95 % de B (2,0 min - 2,3 min); caudal: 1,8 ml/min; detección: UV/Vis + MS, t_R se da en min; columna: Ascentis Express C18, 2,7 μm, 2,1 ×50 mm, los análisis de HPLC-MS se realizaron en un espectrómetro de masas Thermo MSQ Plus con una bomba Dionex HPG-3200RS (o Agilent G4220A) y un detector de matriz de fotodiodo Dionex DAD-3000RS (o Agilent G4212A).

(3) eluyentes: A: H₂O + 0,04 % de TFA, B: CH₃CN; gradiente: 5 % de B → 95 % de B (0,0 min - 1,0 min), 95 % de B (1,0 min - 1,5 min); caudal: 4,5 ml/min; detección: UV/Vis + MS, t_R se da en min; columna: Waters XBridge C18, 2,5 μm, 4,6×30 mm.

(4) eluyentes: A: H₂O + 0,04% TFA, B: CH₃CN; gradiente: 2 % de B → 40 % de B (0,0 min - 0,8 min), 40 % B → 95 % de B (0,8 min - 1,2 min), 95 % de B (1,2 min - 1,5 min); caudal: 4,5 ml/min; detección: UV/Vis + MS, t_R se da en min; columna: Waters XBridge C18, 2,5 μm, 4,6×30 mm.

Procedimientos de purificación usados

Procedimientos de CL-EM preparativas:

Las purificaciones preparativas de HPLC/EM se realizaron en un sistema Waters, equipado con un módulo de gradiente binario (2545), una bomba de HPLC (515), un detector de matriz de fotodiodo (2998) y un detector de masa (3100).

eluyentes ácidos: A: H₂O + 0,1 % de HCOOH, B: CH₃CN + 0,1 % de HCOOH; eluyentes básicos: A: H₂O + 0,1 % de NH₄OH, B: CH₃CN + 0,1% NH₄OH; caudal: 40 ml/min; columna: Waters XBridge C18, 5 μm OBD™, 19×50 mm.

gradiente normal: 75 % de A (0,0 min - 0,2 min), 75 % de A → 65 % de A (0,2 min - 0,3 min), 65 % de A → 35 % de A (0,3 min - 3,2 min), 35 % de A → 5 % de A (3,2 min - 3,3 min), 5 % de A (3,3 min - 4,3 min).

gradiente polar: 90 % de A (0,0 min - 0,2 min), 90 % de A → 80 % de A (0,2 min - 0,3 min), 80 % de A → 50 % de A (0,3 min - 3,2 min), 50 % de A → 5 % de A (3,2 min - 3,3 min), 5 % de A (3,3 min - 4,3 min).

55

gradiente muy polar: 95 % de A (0,0 min - 0,3 min), 95 % de A → 65 % de A (0,3 min - 3,2 min), 65 % de A → 5 % de A (3,2 min - 3,3 min), 5 % de A (3,3 min - 4,3 min).

	ácido	básico
Gradiente muy polar	(A)	
Gradiente polar	(B)	(D)
Gradiente normal		(C)

5 Las purificaciones preparativas de HPLC/EM se realizaron en un sistema Gilson de HPLC, equipado con un automuestreador Gilson 215, bombas Gilson 333/334, un sistema detector Dionex MSQ Plus y un detector UV Dionex UVD340U (o Dionex DAD-3000).

Procedimiento (E): eluyentes: A: CH₃CN, B: H₂O + 0,5 % de HCOOH; gradiente: 80 % de B → 5 % de B (0,0 min - 4,0 min), 5 % de B (4,0 min - 6,0 min); caudal: 75 ml/min; columna: Waters XBridge C18, 10 um, 30×75 mm.

10 Procedimiento (F): eluyentes: A: CH₃CN, B: H₂O + 0,5 % de NH₄OH; gradiente: 80 % de B → 5 % de B (0,0 min - 4,0 min), 5 % de B (4,0 min - 6,0 min); caudal: 75 ml/min; columna: Waters XBridge C18, 10 um, 30×75 mm.

Procedimiento (G): eluyentes: A: CH₃CN, B: H₂O + 0,5 % de HCOOH; gradiente: 100 % de B (0,0 min - 1,0 min), 100 % de B → 80 % de B (1,0 min - 3,5 min), 80 % de B → 5 % de B (3,5 min - 4,0 min), 5 % de B (4,0 min - 6,0 min); caudal: 75 ml/min; columna: Waters Atlantis T3 OBD, 10 um, 30×75 mm,

Los racematos pueden separarse en sus enantiómeros por HPLC preparativa quiral.

15 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención pero no limitan en absoluto el ámbito de la misma.

A. Preparación de precursores e intermedios:

A.1. Síntesis de derivados (II) de ácido carboxílico

A.1.1. Síntesis de ácido 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxílico

A.1.1.1. 2-Bromo-3-oxociclohexancarboxilato de metilo

20 A 0 °C, se añadió NBS (9,08 g, 51,0 mmol) a una solución de ciclohex-2-encarboxilato de metilo (5,96 g, 42,5 mmol) [Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 1505-1511.] en THF/H₂O (500 ml, 9:1). La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 2 h. Posteriormente, se añadieron Na₂S₂O₃ ac. sat. y NaHCO₃ ac. sat. y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ ac. sat. La capa orgánica se lavó múltiples veces con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío.

25 El residuo se disolvió en DCM (386 ml) y se añadió DMP (24,54 g, 57,9 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó alentar a TA y se agitó durante 2 h. Posteriormente, la mezcla se inactivó por la adición de Na₂S₂O₃ ac. sat. y NaHCO₃, se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM. Las capas org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación por medio de CC (0-0,5 % de MeOH/DCM) proporcionó un aceite amarillo.

30 NMR ¹H (CDCl₃) δ: 4,75 (dd, J = 6,7, 1,0 Hz, 0,2 H), 4,65 (d, J = 3,7 Hz, 0,8 Hz), 3,75, 3,75 (2s, 3H), 3,16-3,01, 2,85-2,79, 2,47-2,39, 2,35-2,29 (4m, 3H), 2,28-1,95, 1,88-1,79, 1,72-1,59 (3m, 4H).

A.1.1.2. 4,5,6,7-Tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxilato de metilo

35 A 0 °C, se añadió P₄S₁₀ finamente triturado (9,35 g, 21,0 mmol) a una mezcla de formamida (4,73 g, 105,0 mmol) en dioxano (28,5 ml). Posteriormente, la mezcla se agitó en un vial sellado a 100 °C durante 1,5 h, se enfrió a TA y se filtró. El filtrado se añadió a una mezcla de 2-bromo-3-oxociclohexancarboxilato de metilo (2,06 g, 8,76 mmol) en dioxano (16,5 ml) y se agitó en un vial sellado a 80 °C durante toda la noche. La mezcla se inactivó por la adición de Na₂S₂O₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación por medio de CC (10-40 % de EtOAc/Hept) proporcionó un aceite amarillo. CL-EM (3): t_R = 0,47 min; [M+H]⁺: 198,16.

A.1.1.3. Ácido 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxílico

40 Una mezcla de 4,5,6,7-Tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxilato de metilo (1,22 g, 6,11 mmol) y LiOH.H₂O (0,39 g, 9,17 mmol) en THF/MeOH/H₂O (60 ml, 3:1:1) se agitó a TA durante 75 min. La mezcla se acidificó a pH = 3 y se extrajo con DCM. Las capas org. comb. se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido amarillo.

CL-EM (3): t_R = 0,32 min; [M+H]⁺: 184,21.

45

A.1.2. Síntesis de ácido 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxílico**A.1.2.1. 2-Bromo-3-oxociclopentancarbonitrilo**

5 Bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno (0,84 g, 9,14 mmol), seguido de Gd(OTf)₃ (1,84 g, 3,05 mmol), 2-ciclopenten-1-ona (5,00 g, 60,9 mmol) y TMS-CN (9,25 g, 91,4 mmol) se añadieron a una solución desgasificada de Ni(cod)₂ (0,84 g, 3,04 mmol) en THF (160 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. Posteriormente, la mezcla se inactivó con NaHCO₃ sólido y NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo, un aceite amarillo, se disolvió en THF/H₂O (450 ml, 9:1). A 0 °C, se añadió NBS (11,98 g, 67,3 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Posteriormente, mezcla se inactivó con Na₂SO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas org. comb. se lavaron con NaHCO₃ al 5 % y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se redisolvió en EtOAc, se lavó múltiples veces con NaHCO₃ al 5 % y salmuera, después las capas org. combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar un líquido marrón.

10 NMR ¹H (CDCl₃) δ: 4,42 (d, J = 7,7 Hz, 0,5 H), 4,34 (d, J = 5,8 Hz, 0,5 H), 3,43-3,40 (m, 0,5 H), 3,33-3,28 (m, 0,5 H), 2,72-2,26 (m, 4 H).

15 A.1.2.2. 2-Amino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carbonitrilo

Una mezcla de 2-Bromo-3-oxociclopentancarbonitrilo (bruto a partir de A.1.2.1.; aproximadamente 13 g) y tiourea (13,77 g, 181 mmol) en dioxano (600 ml) se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a TA, se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación por medio de CC (2-20 % de MeOH (0,5 % de Et₃N)/DCM) proporcionó un sólido marrón.

20 CL-EM (3): t_R = 0,19 min; [M+H]⁺: 166,06.

A.1.2.3. 5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carbonitrilo

25 A una solución de 2-Amino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carbonitrilo (1,00 g, 6,05 mmol) en THF (54 ml) se añadió terc-butyl nitrilo (1,04 g, 9,08 mmol) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 3 h. Posteriormente, la mezcla se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación por medio de CC (10-80 % de EtOAc/Hept) proporcionó un aceite amarillo.

CL-EM (4): t_R = 0,52 min; [M+H]⁺: 151,13.

A.1.2.4. Ácido 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxílico

30 Una solución de 5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carbonitrilo (265 mg, 1,59 mmol) en HCl ac. conc. se agitó a 90 °C durante 45 min en un tubo sellado. La mezcla se ajustó a pH = 3 y se extrajo con EtOAc. Las capas org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite amarillo. CL-EM (3): t_R = 0,33 min; [M+H]⁺: 170,03.

A.1.3. Síntesis de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxílico**35 A.1.3.1. 2-Amino-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carbonitrilo**

Bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno (0,50 g, 5,45 mmol), seguido de Gd(OTf)₃ (1,10 g, 1,82 mmol), 2-ciclohepten-1-ona (5,00 g, 36,3 mmol) y TMS-CN (5,51 g, 54,5 mmol) se añadieron a una solución desgasificada de Ni(cod)₂ (0,50 g, 1,82 mmol) en THF (100 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. Posteriormente, la mezcla se inactivó con NaHCO₃ sólido y NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío.

40

El residuo, un aceite amarillo, se disolvió en THF/H₂O (200 ml, 9:1). A 0 °C, se añadió NBS (5,53 g, 31,0 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Posteriormente, la mezcla se inactivó con Na₂SO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas org. comb. se lavaron con NaHCO₃ al 5 % y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se redisolvió en EtOAc, se lavó múltiples veces con NaHCO₃ al 5 % y salmuera, las capas org. comb. se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío y el residuo se filtró sobre un tapón de SiO₂ con EtOAc/Hept (1:1) como eluyente.

45

Después de concentrar al vacío, el residuo, un aceite amarillo, y tiourea (6,34 g, 83,2 mmol) se disolvieron en dioxano (330 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Posteriormente, la mezcla se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación por medio de CC (2-20 % de MeOH/DCM) proporcionó un aceite marrón.

50 CL-EM (3): t_R = 0,34 min; [M+H]⁺: 194,21.

A.1.3.2. 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carbonitrilo

A una solución de 2-amino-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carbonitrilo (1,00 g, 5,17 mmol) en THF (46 ml) se añadió nitrito de terc-butilo (0,65 g, 5,68 mmol) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 2,5 h. Posteriormente, la mezcla

se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación por medio de CC (2-40 % de EtOAc/Hept), CC (0-1,5 % de MeOH/DCM) y HPLC prep. (E) proporcionó un aceite amarillo.
CL-EM (3): t_R = 0,51 min; [M+H]⁺: 179,23.

5 **A.1.3.3. Ácido 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8- carboxílico**

Una solución de 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carbonitrilo (151 mg, 0,84 mmol) en HCl ac. conc. (2 ml) se agitó a 90 °C durante 1 h en un tubo sellado. La mezcla se ajustó a pH = 3 y se extrajo con EtOAc. Las capas org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido beis.

10 CL-EM (3): t_R = 0,36 min; [M+H]⁺: 198,20.

A.1.4. Síntesis de Ácido 6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxílico

A.1.4.1. 3-((terc-Butildimetilsilil)oxi)-1-(2,4-diclorotiazol-5-il)propan-1-ol

A -20 °C, una solución de n-BuLi en hexanos (2,3 M, 10,9 ml, 25,0 mmol) se añadió a una solución de DIPA (3,5 ml, 25,0 mmol) en THF (102 ml). La solución se agitó a -20 °C durante 30 min, después, se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de 2,4-diclorotiazol (3,50 g, 22,7 mmol) en THF (16 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min, después se añadió 3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-1-propanal (4,51 g, 22,7 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Posteriormente, la mezcla se inactivó con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación por medio de CC (2-15 % de EtOAc/Hept) proporcionó un aceite amarillo. CL-EM (3): t_R = 1,08 min; [M+H]⁺: 342,08.

20 **A.1.4.2. 5-(3-((terc-Butildimetilsilil)oxi)-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propil)-2,4-diclorotiazol**

Una solución de 3-((terc-Butildimetilsilil)oxi)-1-(2,4-diclorotiazol-5-il)propan-1-ol (6,62 g, 19,3 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (8,9 ml, 96,7 mmol) y PPTS (0,49 g, 1,93 mmol) en DCM (75 ml) se agitó a reflujo durante 2 h. Posteriormente, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por medio de CC (1-10 % de EtOAc/Hept) para proporcionar el producto como un aceite incoloro como una mezcla isomérica.

25 CL-EM (3): t_R = 1,27 min; 1,28 min; [M+H]⁺: 426,11; 426,10.

A.1.4.3. 5-(3-((terc-Butildimetilsilil)oxi)-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propil)-4-clorotiazol

A -78 °C, una solución de n-BuLi en hexanos (2,2 M, 9,6 ml, 21,0 mmol) se añadió a una solución de 5-(3-((terc-Butildimetilsilil)oxi)-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propil)-2,4-diclorotiazol (6,89 g, 16,2 mmol) en TFH (125 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 45 min, después, se inactivó por la adición de NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación por medio de CC (2-20 % de EtOAc/Hept) proporcionó el producto como un aceite amarillo como una mezcla isomérica.

30 CL-EM (3): t_R = 1,15 min; 1,16 min; [M+H]⁺: 392,17; 392,17.

A.1.4.4. 3-(4-clorotiazol-5-il)-3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propan-1-ol

A 0 °C, una solución de TBAF en THF (1 M, 19,2 ml, 19,2 mmol) se añadió a una solución de 5-(3-((terc-Butildimetilsilil)oxi)-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propil)-4-clorotiazol (6,27 g, 16,0 mmol) en THF (80 ml). La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante toda la noche. Después, la mezcla se inactivó por la adición de NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación por medio de CC (20-85 % de EtOAc/Hept) proporcionó el producto como un aceite amarillo como una mezcla isomérica.

40 CL-EM (3): t_R = 0,55 min; 0,57 min; [M+H]⁺: 278,11; 278,10.

A.1.4.5. 7-((Tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol

Una solución de 3-(4-clorotiazol-5-il)-3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propan-1-ol (520 mg, 1,87 mmol) en MePh (10 ml) se añadió a un vial lleno de Ar cargado con Pd(OAc)₂ (63 mg, 0,28 mmol), 2-(di-terc-butilfosfina)-1,1'-binaftilo (140 mg, 0,35 mmol) y Cs₂CO₃ (915 mg, 2,81 mmol). El vial se selló y se colocó en un baño de aceite precalentado (100 °C) durante toda la noche. Posteriormente, la mezcla se diluyó con DCM, se filtró sobre Celite y se concentró al vacío. La purificación por medio de CC (20-80 % de EtOAc/Hept) proporcionó el producto como un aceite amarillo como una mezcla isomérica.

45 CL-EM (3): t_R = 0,60 min; 0,64 min; [M+H]⁺: 241,94; 241,94.

50 **A.1.4.6. 6,7-Dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-ol**

Una solución de 7-((Tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol (895 mg, 3,71 mmol) y PTSA (141 mg, 0,74 mmol) n THF/H₂O (7,4 ml, 1:1) se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla se diluyó con DCM, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación por medio de CC (40-100 % de EtOAc/Hept) proporcionó un aceite amarillo.

CL-EM (3): $t_R = 0,23$ min; [M+H]⁺: 158,15.

A.1.4.7. 6,7-Dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carbonitrilo

5 A una mezcla de 6,7-Dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-ol (0,65 g, 4,14 mmol), cianohidrina de acetona (880 mg, 10,3 mmol) y (n-Bu)₃P (1,67 g, 8,27 mmol) en THF (79 ml) se añadió a 0 °C 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (2,09 g, 8,27 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, después se dejó calentar a TA y se agitó durante 2 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con éter diisopropílico, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La purificación por medio de CC (5-70 % de EtOAc/Hept) proporcionó un sólido amarillo.
CL-EM (3): $t_R = 0,36$ min; [M+H]⁺: 167,13.

A.1.4.8. Ácido 6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxílico

10 Una solución de 6,7-Dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carbonitrilo (462 mg, 2,78 mmol) en HCl ac. (32 %, 13,9 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min. En enfriamiento por baño de hielo, el pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente 3, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido beis.
CL-EM (3): $t_R = 0,33$ min; [M+H]⁺: 186,18.

15 A.1.5. Síntesis de ácido 5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxílico

A.1.5.1. 4-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)tiazol

20 NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 12,19 g, 305,3 mmol) se añadió porción a porción a DL-1,2-isopropilidenglicerol (16,11 g, 1218 mmol) y la mezcla se agitó hasta que la formación de gas hubo cesado (aproximadamente 30 min a TA, seguido de 2 h a 60 °C). Posteriormente, se añadió 4-bromotiazol (20,00 g, 121,9 mmol) y la mezcla se agitó a 140 °C durante 45 min. Posteriormente, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a destilación y los volátiles (AV, 60 °C) se retiraron. El residuo se purificó por medio de CC (5-40 % de EtOAc/Hept) para proporcionar un aceite amarillo.
CL-EM (3): $t_R = 0,52$ min; [M+H]⁺: 216,20.

25 A.1.5.2. 5-Bromo-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)tiazol

30 A 0 °C, se añadió NBS (11,94 g, 67,1 mmol) durante 90 min a una solución de 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)tiazol (13,75 g, 63,9 mmol) en MeCN (320 ml). La mezcla se agitó adicionalmente a 0 °C durante 30 min, después, se inactivó por la adición de NaHCO₃ ac. al 5 % y se extrajo con EtOAc. Las capas org. comb. se lavaron con NaHCO₃ ac. al 5 % y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío.
CL-EM (3): $t_R = 0,74$ min; [M+H]⁺: 294,13.

A.1.5.3. 5-Bromo-4-(oxiran-2-ilmetoxi)tiazol

35 Una solución de 5-Bromo-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)tiazol (18,80 g, 63,9 mmol) y PPTS (0,80 g, 3,19 mmol) en MeOH (256 ml) se agitó a reflujo durante 3 h. Se añadió más PPTS (0,40 g, 1,60 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 2 h adicionales. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en MeOH (256 ml) y se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en DCM (256 ml) y se trató con ortoformiato de trimetilo (10,5 ml, 95,8 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche a TA. Posteriormente, se añadió ortoformiato de trimetilo adicional (3,5 ml, 31,9 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Después, la mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en DCM (256 ml), se trató con AcBr (5,73 ml, 76,7 mmol) y se agitó a TA durante 90 min. Posteriormente, la mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en MeOH (320 ml) y se añadió K₂CO₃ (17,66 g, 128 mmol) a la mezcla. Después de que la mezcla se agitara a TA durante 90 min, la mezcla se filtró y el filtrado se vertió en NH₄Cl ac. sat. frío. La mezcla se extrajo con EtOAc, las capas org. comb. e lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por medio de CC (2-40 % de EtOAc/Hept) para proporcionar un aceite amarillo.
CL-EM (3): $t_R = 0,60$ min; [M+H]⁺: 236,06.

45 A.1.5.4. (2-(Triisopropilsilil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-il)metanol

50 A -78 °C, una solución de n-BuLi en hexanos (2,18 M, 16,7 ml, 36,4 mmol) se añadió durante 30 min a una solución de 5-Bromo-4-(oxiran-2-ilmetoxi)tiazol (7,17 g, 30,4 mmol) en THF (564 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h, después, se añadió TIPSCI (6,63 ml, 31,0 mmol), la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 30 min. Posteriormente, la mezcla se enfrió a -78 °C y se trató con una solución de n-BuLi en hexanos (2,18 M, 13,9 ml, 30,4 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, después, se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por medio de CC (5-50 % de EtOAc/Hept) para proporcionar un aceite amarillo.
CL-EM (3): $t_R = 1,01$ min; [M+H]⁺: 314,13.

A.1.5.5. Ácido (2-(trioisopropilsilil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxílico

Una solución de (2-(Trioisopropilsilil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-il)metanol (1,77 g, 5,64 mmol) en DCM (56 ml) se trató a 0 °C con DMP (2,87 g, 6,77 mmol) porción a porción durante 1 h. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, después, se dejó calentar a TA y se agitó durante 2 h. Posteriormente, la mezcla se inactivó con Na₂S₂O₃ ac. sat. y se extrajo con DCM. Las capas org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en terc-BuOH (16 ml) y 2-metli-2-butenol (4 ml) y se trató a 0 °C gota a gota durante 30 min con una solución de NaH₂PO₄ (2,64 g, 16,9 mmol) y NaClO₂ (0,96 g, 8,46 mmol) en H₂O (5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 45 min, después, los volátiles se retiraron al vacío, el residuo se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las capas org. comb. se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío.

CL-EM (3): t_R = 0,99 min; [M+H]⁺: 328,24.

A.1.5.6. Ácido 5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxílico

Una solución de TBAF en THF (1 M, 4,9 ml, 4,90 mmol) se añadió a 0 °C a una solución de ácido (2-(trioisopropilsilil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxílico (1,62 mg, 4,90 mmol) en THF (25 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, se añadió AcOH (0,42 ml, 7,35 mmol) y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por medio de HPLC prep. (G) para proporcionar un sólido incoloro.

CL-EM (3): t_R = 0,30 min; [M+H]⁺: 172,05.

A.2. Síntesis de aminas (III)**A.2.1. Síntesis de 2-amino-2-cicloheptiletanol****A.2.1.1. Síntesis de éster terc-butílico del ácido 2-amino-2-cicloheptilacético**

A una solución de éster terc-butílico de N-(difenilmetileno)glicerina (6,83 mmol) y bromuro de (R)-4,4-dibutil-2,6-bis(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidro-3H-dinafto[7,6,1,2-cde]jzepinio (6,84 μmol) en 45 ml de tolueno se añadieron secuencialmente bromuro de cicloheptilo (8,2 mmol) y CsOH H₂O (34,2 mmol) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 10 min y después a TA durante 4 días. Otra porción bromuro de (R)-4,4-dibutil-2,6-bis(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidro-3H-dinafto[7,6,1,2-cde]jzepinio (6,84 μmol) se añadió y se continuó la agitación a TA durante otras 24 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo 3 veces con DCM. Las capas org. comb. se concentraron y el residuo se redisolvió en 100 ml de THF. Una solución de 100 ml de ácido cítrico ac. 0,5 M se añadió y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se concentró a la mitad de su volumen y se extrajo dos veces con Et₂O. La capa acuosa se basificó con NaHCO₃ sólido y se extrajo 3 veces con DCM. Las capas org. comb. se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para obtener el producto deseado como un aceite amarillo.

CL-EM (3): t_R = 0,61 min; [M+H]⁺: 228,29.

A.2.1.2. Síntesis de 2-amino-2-cicloheptiletanol

A una solución de 3,43 ml de LiAlH₄ (1 M en THF) en 8 ml de THF se añadió una solución de éster terc-butílico del ácido 2-amino-2-cicloheptilacético (1,72 mmol) en 3 ml de THF a 0 °C. El baño de hielo se retiró y la agitación se continuó a TA durante 1 h. LA mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con agua y una solución de NaOH 1 M, se filtró sobre una almohadilla de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se basificó con solución de NaOH 1 M hasta pH 8-9 y después se extrajo 3 veces con EtOAc. Las capas org. comb. se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para obtener el producto bruto como un aceite amarillo. El producto bruto se disolvió en 3 ml de Et₂O y se añadió gota a gota una solución de HCl 4 M en dioxano a 0 °C. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó al vacío para dar la sal de HCl correspondiente como un sólido amarillo.

CL-EM (3): t_R = 0,39 min; [M+H]⁺: 158,14.

A.2.2. Síntesis de (1-(6-cloropiridin-3-il)ciclohexil)metanamina**A.2.1.1. Síntesis de (1-(6-cloropiridin-3-il)ciclohexancarboxitrilo**

A una mezcla de 2-(6-cloropiridin-3-il)acetoxitrilo (26,2 mmol) y 1,5-dibromopentano (26,2 mmol) en THF/DMSO (1:1, 300 ml) se añadió NaH (60 % en aceite mineral, 55,1 mmol) porción a porción a 0 °C durante 45 min. La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h 45 min. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las capas org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por medio de CC (10-80 % de EtOAc/Hept) para proporcionar un sólido incoloro.

CL-EM (3): t_R = 0,78 min; [M+H]⁺: 221,20.

A.2.1.2. Síntesis de (1-(6-cloropiridin-3-il)ciclohexil)metanamina

Una solución de (1-(6-cloropiridin-3-il)ciclohexancarboxitrilo (20,1 mmol) en THF (88 ml) se añadió gota a gota a una solución de BH₃ en THF (60,2 mmol, 1 M). Después de calentar a reflujo durante 1 h, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo antes de que se añadiera lentamente HCl 2 M (120 ml). La mezcla después se calentó a reflujo durante otros 20 min. Después de enfriar a TA, la mezcla se lavó con DCM, después, se basificó con NaOH 1 M y se

extrajo con DCM, Las capas org. comb. se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío.
CL-EM (3): t_R = 0,47 min; [M+H]⁺: 225,27.

A.2.3. Síntesis de (1-(6-cloropiridin-3-il)-4,4-difluorociclohexil)metanamina

A.2.3.1. Síntesis de 5-(6-cloropiridin-3-il)-5-ciano-2-hidroxiciclohex-1-encarboxilato de metilo

- 5 Una solución de 2-(6-cloro-3-piridinil)acetoniitrilo (13,1 mmol) en 35 ml de THF se añadieron metacrilato (26,2 mmol) y KOtBu (15,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se acidificó con una solución de HCl ac. 1 M y después se extrajo con DCM. Las capas org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por CC (10-50 % de EtOAc/Hept) para proporcionar un sólido blanco.
- 10 CL-EM (3): t_R = 0,74 min; [M+CH₃CN+H]⁺: 334,03.

A.2.3.2. Síntesis de 1-(6-cloropiridin-3-il)-4-oxociclohexancarbonitrilo

- 15 Una mezcla de 5-(6-cloropiridin-3-il)-5-ciano-2-hidroxiciclohex-1-encarboxilato de metilo (10,6 mmol) y LiCl (21,1 mmol) en 15 ml de DMSO húmedo se calentó a 120 °C en condiciones microondas durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por CC (5-20 % de EtOAc/Hept) para proporcionar un sólido amarillo.
- CL-EM (3): t_R = 0,56 min; [M+CH₃CN+H]⁺: 276,12.

A.2.3.3. Síntesis de 1-(6-cloropiridin-3-il)-4,4-difluorociclohexancarbonitrilo

- 20 Una solución de 1-(6-cloropiridin-3-il)-4-oxociclohexancarbonitrilo (3,89 mmol) en 4 ml de DCM se enfrió a -78 °C, se añadió gota a gota trifluoruro de (dietilamino)sulfuro (7,78 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 h permitiendo que alcanzara lentamente TA. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de NaHCO₃ ac. sat. en enfriamiento con hielo y se diluyó con DCM. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por CC (10-50 % de EtOAc/Hept) para proporcionar un sólido beis.
- CL-EM (3): t_R = 0,74 min; [M+CH₃CN+H]⁺: 298,00.

A.2.3.4. Síntesis de (4,4-difluoro-1-(6-cloropiridin-3-il)-ciclohexil)metanamina

- 25 Una solución de 1-(6-cloropiridin-3-il)-4,4-difluorociclohexancarbonitrilo (2,02 mmol) en 20 ml de THF se añadió a una solución de BH₃ en THF (6,07 mmol, 1 M). Después de calentar a reflujo durante 1 h, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo antes de que se añadiera lentamente una solución de HCl 2 M. La mezcla después se calentó a reflujo durante otros 20 min. LA mezcla de reacción se lavó con DCM, se basificó con NaOH 1 M y se extrajo con DCM. Las capas org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite amarillo.
- 30 CL-EM (3): t_R = 0,46 min; [M+CH₃CN+H]⁺: 302,03.

A.2.4. Síntesis de 2-alkil-2-heteroariletanaminas

A.2.4.1. Reacción de Strecker (procedimiento general I)

- 35 A una suspensión del aldehído correspondiente (24,6 mmol) en Et₂O anh. (8 ml) se añadió lentamente a TA, TMSCN (27 mmol) seguido de ZnI₂ (1,23 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y una solución de la correspondiente amina (24,6 mmol) en MeOH anh. (20 ml) se añadió gota a gota (cuando la amina era una sal de HCl, se añadieron adicionalmente 24,6 mmol de TEA). La mezcla se calentó a 70 °C durante 1 a 6 h después se enfrió a TA. Se inactivó con una solución de Na₂CO₃ ac. al 10 % y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las capas org. comb. se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por CC (KP-NH de Biotage) para aislar el α-amino-nitrilo deseado (véase la tabla a continuación).
- 40

Nombre	CL-EM		
	tipo	tR (min)	[M+H] ⁺
2-morfolino-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)acetoniitrilo	3	0,65	[M+MeCN+H] ⁺ : 313,99
2-(6-cloropiridin-3-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)acetoniitrilo	3	0,76	272,25
2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-morfolinoacetoniitrilo	3	0,39	219,41
2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetoniitrilo	3	0,59	253,05
2-morfolino-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acetoniitrilo	3	0,68	272,01

A.2.4.2. Hidrogenación de nitrilo (procedimiento general II)

A una solución del α -amino-nitrilo (4,38 mmol) de la etapa anterior en una solución 7 M de NH_3 en MeOH (32 ml) se añadieron a 0 °C una solución al 4 % de tiofeno en diisopropiléter (0,16 ml) y níquel Raney Actimet M. La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 30 h. Se filtró sobre Celite, se lavó con MeOH y se concentró al vacío. La amina se transformó opcionalmente en su sal de HCl por disolución en Et_2O (8,8 ml), adición de una solución de HCl 4 M en dioxano (4,4 ml) a 0 °C y filtración del sólido formado.

5

Nombre	CL-EM		
	tipo	tR (min)	[M+H] ⁺
2-morfolino-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina	3	0,40	277,09
2-(6-cloropiridin-3-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etanamina	3	0,50	276,30
2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-morfolinoetanamina	3	0,21	223,10
2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina	3	0,40	257,07
2-morfolino-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina	3	0,41	276,10

B. Preparación de ejemplos**B.1. Síntesis de compuestos de fórmula (I) (procedimiento general)**

- 10 Una mezcla del respectivo ácido carboxílico (II) (0,30 mmol), la respectiva amina (III) (0,36 mmol), HOBt (0,45 mmol), EDC.HCl (0,45 mmol) y DIPEA (0,90 mmol) en DMF (1,2 ml) se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por los procedimientos de purificación listados anteriormente para dar las amidas (I) deseadas.

LISTA DE EJEMPLOS

Compuesto	Nombre	Procedimiento de purificación	CL-EM		
			tipo	tR (min)	[M+H] ⁺
Ejemplo 1	N-(1-cicloheptil-2-hidroxi)etil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida (mezcla de 4 isómeros)	B	1	0,83	311,0
Ejemplo 2	N-((1-(6-cloropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida	B	1	1,04	378,0
Ejemplo 3	N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida (mezcla de 4 estereoisómeros)	A	1	0,59	410,0
Ejemplo 4	N-(2-morfolino-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida (mezcla de 4 estereoisómeros)	A	1	0,62	428,9
Ejemplo 5	N-((S)-1-ciclohexil-2-hidroxi)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida (mezcla de epímeros)	B	1	0,76	295,2
Ejemplo 6	N-(2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-morfolino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida (mezcla de 4 estereoisómeros)	A	1	0,32	373,8
Ejemplo 7	N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida (mezcla de 4 estereoisómeros)	A	1	0,61	408,2
Ejemplo 8	N-((S)-1-ciclohexil-2-hidroxi)etil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida (mezcla de epímeros)	B	1	0,74	310,9
Ejemplo 9	N-(2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-morfolino)etil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida (mezcla de 4 estereoisómeros)	A	1	0,31	389,7
Ejemplo 10	N-(2-(6-cloropiridin-3-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida (mezcla de 4 estereoisómeros)	B	1	0,81	442,9
Ejemplo 11	N-((R)-1-ciclohexil)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida (mezcla de epímeros)	C	2	1,09	293,1

15

(continuación)

Compuesto	Nombre	Procedimiento de purificación	CL-EM		
			tipo	tR (min)	[M+H] ⁺
Ejemplo 12	N-((S)-1-ciclohexil-2-hidroxietil)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida (mezcla de epímeros)	E, F	3	0,53	309,0
Ejemplo 13	N-((1-(6-cloropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	C	2	1,09	389,8
Ejemplo 14	N-((1-(6-cloropiridin-3-il)-4,4-difluorociclohexil)metil)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	D	2	0,99	426,1
Ejemplo 15	N-(2-morfolino-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida (mezcla de 4 estereoisómeros)	D	2	0,80	442,1
Ejemplo 16	N-((S)-1-ciclohexil-2-hidroxietil)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida (epímero A)	E	3	0,56	323,2
Ejemplo 17	N-((S)-1-ciclohexil-2-hidroxietil)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida (epímero B)	E	3	0,53	323,0

ENSAYOS BIOLÓGICOS

A. Ensayo *in vitro*

- 5 La actividad antagonista del receptor P2X₇ de los compuestos de fórmula (I) se determina de acuerdo con el siguiente procedimiento experimental.

B. Procedimiento experimental:

Generación de línea celular y ensayo YO-PRO

- 10 La generación de línea celular se realizó en general de acuerdo con los protocolos de clonación molecular establecidos. Específicamente, se extrajo ARN de sangre completa humana usando el kit Qiagen RNeasy (Qiagen, CH) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Posteriormente se fabricó ADNc (Superscript II, Invitrogen AG, CH) y el gen P2X7 humano (referencia de genbank BC011913) se amplificó con los siguientes cebadores:

- 15 ATCGCGGCCGCTCAGTAAGGACTCTTGAAGCCACT y
CGCCGCTAGCACCACCATGCCGGCCTGCTGCAGCTGCA. La secuencia amplificada se ligó posteriormente en un plásmido pcDNA3.1 (+) digerido con NotI, NheI. Se transfectaron células de riñón embrionarias humanas (HEK) (ATCC CRL - 1573, Manassas, VA, EE.UU.) con el plásmido pcDNA3.1 (+).hP2X7 usando lipofectamina 2000 (Invitrogen AG, CH) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Después de una exposición de 24 h al ADN, las células se sometieron a tripsina y se re-sembraron a baja densidad en presencia de 250 µg de Geneticina. Las células resistentes a geneticina se seleccionaron después durante dos rondas consecutivas de clonación por dilución limitante en serie con inspección visual. Los clones individuales se exploraron para la expresión de P2X7 aplicando ATP y grabando la toma resultante de YO-PRO1. Los clones celulares específicos se eligieron basados en la expresión de ARN y proteínas. Las células HEK que expresaban establemente P2X7 se usaron para explorar fármacos usando el ensayo YO-PRO1. Las células se hicieron crecer en confluencia en cultivo adherente a 37 °C en una incubadora humidificada al 5 % de CO₂ (división 1/5 cada 3 – 4 días con DMEM, FCS al 10 %, Penicilina/Estreptomocina al 1 %, Geneticina 250 µg/ml).

- 25 Las células adherentes se separaron por incubación con Tripsina (1 ml por 165 cm² de placa) durante 2 minutos, después se lavaron con 10 ml de PBS (sin Mg²⁺ y Ca²⁺) y se resuspendieron en DMEM, FCS al 10 %, Penicilina/Estreptomocina al 1 %, 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 en placas de fondo transparente de pared negra de 384 pocillos, que se recubrieron antes con 10 µl por pocillo de Poli-L-Lisina, se incubaron durante 30 – 60 min a 37 °C y se lavaron una vez con PBS. El medio se retiró de las células y se añadieron 50 µl de tampón de ensayo que contenía 0,5 µM YO-PRO1 en los pocillos. Las soluciones de compuestos antagonistas se prepararon por diluciones seriadas de una solución de DMSO 10 mM del antagonista en PBS usando un BioMek (Beckman Coulter). Cada concentración se realizó por duplicado. Para las mediciones de CI₅₀ se midieron 10 puntos de concentración (siendo 10 µM la concentración más alta seguida de 9 diluciones seriadas de etapas 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 periodo de tiempo, se tomaron cuatro puntos de tiempo. Cada punto de tiempo comprendía la media de varias mediciones realizadas en unos pocos segundos. La fluorescencia se midió en el FLIPR tetra (Molecular Devices) usando los filtros apropiados para la fluorescencia de YO-PRO1 (excitación 485/20, emisión 530/25). El FLIPR tetra se equipó con un software de control del sistema Molecular Devices Screen Works para definir y ejecutar protocolos experimentales. Para las mediciones

de actividad antagonista, la intensidad máxima se expresó como un porcentaje de aquella inducida por el valor CE_{50} para la activación agonista (0,25 mM de ATP para células HEK-293 que expresan el receptor P2X₇ recombinante humano). Para las mediciones de CI_{50} la intensidad máxima se representa frente a la concentración de compuesto para determinar los valores de CI_{50} .

5

Las actividades antagonistas con respecto al receptor P2X₇ (valores CI_{50}) de los compuestos ejemplificados se muestran en la *Tabla 1*.

Tabla 1

Compuesto	Nombre	CI_{50} [nM]
Ejemplo 1	N-(1-cicloheptil-2-hidroxietil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida (mezcla de 4 isómeros)	818
Ejemplo 2	N-((1-(6-cloropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida	28
Ejemplo 3	N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida (mezcla de 4 estereoisómeros)	2035
Ejemplo 4	N-(2-morfolino-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida (mezcla de 4 estereoisómeros)	332
Ejemplo 5	N-((S)-1-ciclohexil-2-hidroxietil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida (mezcla de epímeros)	272
Ejemplo 6	N-(2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-morfolinoetil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida (mezcla de 4 estereoisómeros)	1372
Ejemplo 7	N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida (mezcla de 4 estereoisómeros)	478
Ejemplo 8	N-((S)-1-ciclohexil-2-hidroxietil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida (mezcla de epímeros)	340
Ejemplo 9	N-(2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-morfolinoetil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida (mezcla de 4 estereoisómeros)	1430
Ejemplo 10	N-(2-(6-cloropiridin-3-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida (mezcla de 4 estereoisómeros)	74
Ejemplo 11	N-((R)-1-ciclohexiletil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida (mezcla de epímeros)	60
Ejemplo 12	N-((S)-1-ciclohexil-2-hidroxietil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida (mezcla de epímeros)	41
Ejemplo 13	N-((1-(6-cloropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	3,4
Ejemplo 14	N-((1-(6-cloropiridin-3-il)-4,4-difluorociclohexil)metil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	6,3
Ejemplo 15	N-(2-morfolino-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida (mezcla de 4 estereoisómeros)	33
Ejemplo 16	N-((S)-1-ciclohexil-2-hidroxietil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida (epímero A)	348
Ejemplo 17	N-((S)-1-ciclohexil-2-hidroxietil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida (epímero B)	543

10 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Actelion Pharmaceuticals Ltd

<120> Derivados amida heterocíclicos como antagonistas del receptor P2X₇

<130> Act 268A

<150> EP 13152273,2

15 <151> 2013-01-22

<160> 2

<170> BiSSAP 1.0

<210> 1

<211> 35

<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> fuente
5 <222> 1..35
<223> /tipo_mol="ADN" /organismo="Homo sapiens"

<400> 1
atcgcgccg ctcagtaagg actctgaag ccact 35

<210> 2
10 <211> 38
<212> ADN
<213> Homo sapiens

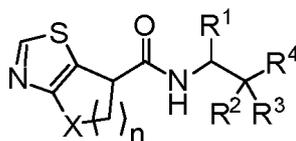
<220>
<221> fuente
15 <222> 1..38
<223> /tipo_mol="ADN" /organismo="Homo sapiens"

<400> 2
cgccgctagc accacatgc cggcctgctg cagctgca 38

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



(I)

en la que

- 5 **n** representa 1, 2 o 3;
X representa -O- o -CH₂-;
R¹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₂) o hidroxialquilo (C₁-C₂);
R² representa hidrógeno y **R**³ representa heterociclilo; o **R**² y **R**³ forman, junto con el átomo de carbono al que
10 están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 5 a 7 miembros que está no sustituido o mono- o di-sustituido
con fluoro; y
R⁴ representa hidrógeno o heteroarilo que está no sustituido o mono- o di-sustituido con alquilo (C₁-C₄),
fluoroalquilo (C₁-C₃) o halógeno;

o una sal de dicho compuesto.

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

- 15 **n** representa 1 o 2;
X representa -O- o -CH₂-;
R¹ representa hidrógeno;
R² representa hidrógeno y **R**³ representa heterociclilo; o **R**² y **R**³ forman, junto con el átomo de carbono al que
20 están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 6 o 7 miembros que está no sustituido o mono- o di-sustituido
con fluoro; y
R⁴ representa heteroarilo que está no sustituido o mono- o di-sustituido con alquilo (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₃) o
halógeno;

o una sal de dicho compuesto.

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

- 25 **n** representa 1 o 2;
X representa -O- o -CH₂-;
R¹ representa hidrógeno;
R² y **R**³ forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 6
miembros que está no sustituido o mono- o di-sustituido con fluoro; y
30 **R**⁴ representa un grupo heteroarilo de 6 miembros, cuyo grupo está mono-sustituido con cloro;

o una sal de dicho compuesto.

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

X representa -O-;
o una sal de dicho compuesto.

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

X representa -CH₂-;
o una sal de dicho compuesto.

6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 o 5, en el que

- R**² representa hidrógeno y **R**³ representa heterociclilo;
40 o una sal de dicho compuesto.

7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

R² y **R**³ forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo carbocíclico saturado de 6 miembros
que está no sustituido o di-sustituido con fluoro;
o una sal de dicho compuesto.

45 8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4 a 7, en el que

R⁴ representa un grupo heteroarilo de 6 miembros, cuyo grupo está no sustituido o mono-sustituido con metilo,
trifluorometilo o cloro;

o una sal de dicho compuesto.

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

- 5 N-(1-cicloheptil-2-hidroxietil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
 N-((1-(6-cloropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
 N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
 N-(2-morfolino-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
 N-((S)-1-ciclohexil-2-hidroxietil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
 N-(2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-morfolinoetil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
 10 N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
 N-((S)-1-ciclohexil-2-hidroxietil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
 N-(2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-morfolinoetil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
 N-(2-(6-cloropiridin-3-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
 N-((R)-1-ciclohexiletil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 N-((S)-1-ciclohexil-2-hidroxietil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 15 N-((1-(6-cloropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 N-((1-(6-cloropiridin-3-il)-4,4-difluorociclohexil)metil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 N-(2-morfolino-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 N-((S)-1-ciclohexil-2-hidroxietil)-(S)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida; and
 N-((S)-1-ciclohexil-2-hidroxietil)-(R)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida;

20 o una sal de dicho compuesto.

10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

11. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

12. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada de dolor; enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias; enfermedades óseas y de las articulaciones; enfermedades obstructivas de las vías aéreas; enfermedades cardiovasculares; enfermedades oculares; enfermedades de la piel; enfermedades abdominales y del tracto gastrointestinal; enfermedades genitourinarias; cáncer; otros trastornos autoinmunes y alérgicos; y otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico.

13. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada de dolor; enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias; enfermedades óseas y de las articulaciones; enfermedades obstructivas de las vías aéreas; enfermedades cardiovasculares; enfermedades oculares; enfermedades de la piel; enfermedades abdominales y del tracto gastrointestinal; enfermedades genitourinarias; cáncer; otros trastornos autoinmunes y alérgicos; y otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico.