

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 114**

51 Int. Cl.:

C07D 277/64 (2006.01)
C07D 277/66 (2006.01)
C07D 277/68 (2006.01)
C07D 277/82 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 277/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.01.2014** **PCT/IB2014/058424**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.07.2014** **WO2014115072**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2014** **E 14706331 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016** **EP 2956135**

54 Título: **Derivados de amida heterocíclica como antagonistas del receptor P2X7**

30 Prioridad:

22.01.2013 EP 13152217

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.06.2017

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 2 616 114 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de amida heterocíclica como antagonistas del receptor P2X7

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

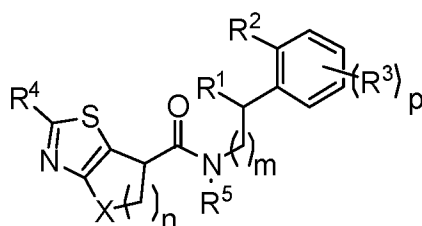
Los receptores P2X₇ (P2RX7) pertenecen a la familia de receptores ionotrópicos P2X que se activan por nucleótidos extracelulares, en particular adenosina trifosfato (ATP). P2RX7 se distingue de otros miembros de la familia P2X por las altas concentraciones (intervalo mM) de ATP requeridas para activarlo y por su capacidad de formar un gran poro tras 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 los conocidos como implicados en procesos inflamatorios e inmunológicos. Esto se refleja tanto en la periferia como en el SNC como sensibilización por lipopolisacárido S (LPS) de monocitos y microglía seguida por estimulación de ATP que ha demostrado conducir a la liberación local y procesamiento de IL1 β y otros miembros de la familia incluyendo IL18 a través de un mecanismo mediado por P2RX7. De hecho, los ratones que carecen del receptor P2X7 son incapaces de liberar IL1 β después de sensibilización con LPS y estimulación con ATP proporcionando evidencias adicionales de su papel en esta ruta (Solle, M., Labasi, J. y col., *J. Biol. Chem.*, 2001, 276(1), 125-32). Además, la L-selectina que se desprende de los monocitos, de los macrófagos y de los linfocitos, la desgranulación en mastocitos y la apoptosis en linfocitos están todos asociados con estimulación de P2RX7. P2RX7 también se expresa en células epiteliales y endoteliales (Ferrari, D., Chiozzi, P. y col., *Neuropharmacology* 1997, 36(9), 1295-301; Wiley, J. S., Chen, J. R. y col., *Ciba Found Symp.* 1996, 198, 149-60 y 160-5; North, R. A., *Physiol. Rev.* 2002, 82(4), 1013-67). Además de su papel en la periferia, puede tener una función importante en la neurotransmisión dentro del SNC a través de su activación sobre neuronas centrales y periféricas post-sinápticas y/o pre-sinápticas y la glía (Deuchars, S. A., Atkinson, L. y col., *J. Neurosci.* 2001, 21(18), 7143-52; Sperlagh, B., Kofalvi, A. y col., *J. Neurochem.* 2002, 81(6), 1196-211). Los datos recientes que han surgido usando hibridación *in situ* demostraron que el ARNm del receptor P2X7 estaba ampliamente distribuido en todo el cerebro de rata. Específicamente, entre las áreas de alta expresión de ARNm de P2X7 indicadas estaban la corteza piriforme, el hipocampo, los núcleos pontinos y el asta anterior de la médula espinal (Yu, Y., Ugawa, S. y col., *Brain. Res.* 2008, 1194, 45-55). Por tanto, existe un fundamento terapéutico para el uso de bloqueantes de canales de iones P2X7 en el tratamiento de una diversidad de estados patológicos. Estos incluyen, aunque sin limitación, enfermedades asociadas con el sistema nervioso central, tal como apoplejía o lesión y enfermedades asociadas con neurodegeneración y neuroinflamación, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, epilepsia, esclerosis lateral amiotrófica, lesión aguda de médula espinal adicional a meningitis, trastornos del sueño, trastornos del estado de ánimo y ansiedad, así como dolor crónico y neuropático e inflamatorio. Además, los trastornos inflamatorios periféricos y las enfermedades autoinmunitarias incluyendo, aunque sin limitación, artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, dermatitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipersensibilidad de las vías respiratorias, choque séptico, bronquitis, glomerulonefritis, enfermedad del intestino irritable, lesión cutánea, enfisema pulmonar, distrofia de las cinturas de las extremidades tipo 2B, fibrosis, síndrome de sinovitis, acné pustuloso, aterosclerosis, lesión por quemadura, lesión de médula espinal, hiperostosis, osteítis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerante, crecimiento y metástasis de células malignas, leucemia mioblástica, diabetes, traumatismo, meningitis, osteoporosis, lesión por quemadura, enfermedad cardíaca isquémica y venas varicosas y traumatismo, son todos ejemplos donde se ha involucrado la implicación de los canales P2X7. Además, un informe reciente sugiere una vinculación entre P2RX7 y dolor crónico, inflamatorio y neuropático (Chessell, I. P., Hatcher, J. P. y col., *Pain*, 2005, 114(3), 386-96). Globalmente, estos hallazgos indican un papel para el receptor P2X7 en el proceso de transmisión sináptica neuronal y, por lo tanto, un papel potencial para antagonistas de P2X7 como novedosas herramientas terapéuticas para tratar el dolor neuropático.

En vista de las observaciones anteriores, existe una necesidad significativa de antagonistas de P2X7 que puedan usarse de forma eficaz en el tratamiento del dolor neuropático, dolor inflamatorio crónico, inflamación y afecciones neurodegenerativas.

Los derivados de indol carboxamida, que son también antagonistas del receptor P2X₇, se han divulgado, por ejemplo, en el documento WO 2009/108551. Los derivados de pirazolil-acetamida como antagonistas del receptor P2X₇ se describen en el documento WO 2008/138876 y en L.J. Chambers y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, 20, 3161-3164; el artículo divulga adicionalmente derivados de tiazolil-acetamida. Otros antagonistas del receptor P2X₇ con una estructura de amida heterocíclica se han divulgado en el documento WO 2013/014587 y en el documento WO 2013/108227.

A continuación en el presente documento, se presentan diversas realizaciones de la invención:

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



(I)

en la que

n representa 1, 2 o 3;

m representa 0, 1 o 2;

p representa 0, 1 o 2;

X representa -O- o -CH₂-;

R¹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₂) o hidroxi-alquilo (C₁-C₂) y **R**² representa hidrógeno o halógeno; o **R**¹ y

R² representan juntos un grupo -CH₂CH₂- o un -CH₂CH₂CH₂-;

cada **R**³ representa independientemente alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₄), hidroxi-alquilo (C₁-C₃), hidroxi-alcoxi (C₂-C₃), hidroxi-alcoxi (C₂-C₃)-alquilo (C₁-C₂), alcoxi (C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂), fluoroalquilo (C₁-C₃), fluoroalcoxi (C₁-C₃), ciano, halógeno o fenoxi;

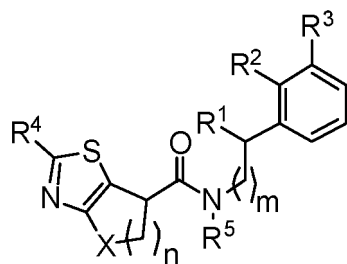
R⁴ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₃), amino, halógeno o fenilo; y

R⁵ representa hidrógeno o metilo;

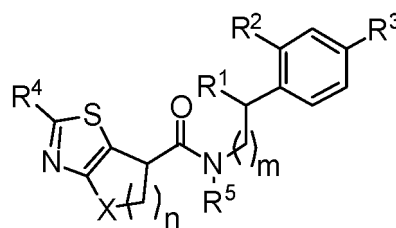
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

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 la configuración (Z) o (E) a menos que se indique otra cosa. Los compuestos de fórmula (I) pueden por tanto estar presentes como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse de una manera conocida para un experto en la técnica.

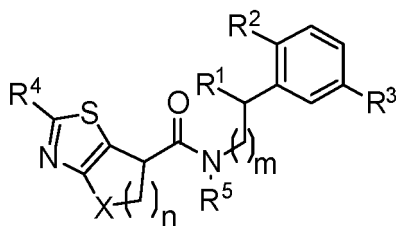
En esta solicitud de patente, pueden usarse enlaces unidos de forma variable para sustituyentes o grupos. En tal caso, esto significa que el sustituyente o grupo está unido a cualquier átomo de carbono del sistema de anillo para el cual el enlace unido de forma variable se representa dentro, con la condición de que dicho átomo de carbono no esté ya específicamente sustituido. Por ejemplo, se entiende que cualquier grupo **R**³ puede estar unido a cualquier átomo de carbono del anillo fenilo de fórmula (I) que no esté ya sustituido. En caso de que p represente 1, la fórmula (I) abarca por tanto las siguientes cuatro fórmulas:



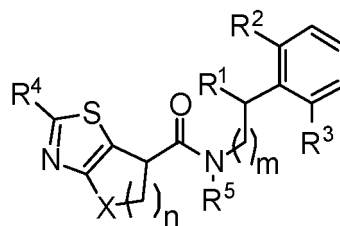
(I-1)



(I-2)



(I-3)



(I-4)

En caso de que p represente 2, el segundo grupo **R**³ puede estar unido a cualquier átomo de carbono del anillo fenilo de una cualquiera de las fórmulas (I-1), (I-2), (I-3) o (I-4), cuyo átomo de carbono no esté ya sustituido, en el que dos grupos **R**³ pueden ser iguales o diferentes. En caso de que p represente 0, el grupo **R**³ está ausente.

Las definiciones proporcionadas en el presente documento están destinadas a aplicarse uniformemente a los compuestos de las fórmulas (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I_{Bn}), (I_{XO}) y (I_{Xc}), según se definen en una cualquiera de las realizaciones 1) a 26), y, *mutatis mutandis*, a lo largo de la descripción y las reivindicaciones a menos que por otro lado una definición establecida expresamente proporcione una definición más amplia o más estrecha. Se entiende bien que una definición o definición preferida de un término define y puede reemplazar el término respectivo independientemente de (y en combinación con) cualquier definición o definición preferida de cualquiera o todos los otros términos según se define en el presente documento.

El término "alquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. La expresión "alquilo (C_x-C_y)" (siendo cada uno de x e y un número entero), se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alquilo (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 caso de que "R¹" represente "alquilo (C₁-C₂)" la expresión significa grupos alquilo (C₁-C₂) como se ha definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos, metilo y etilo. Se prefiere metilo.

En caso de que "R³" represente "alquilo (C₁-C₄)" la expresión significa grupos alquilo (C₁-C₄) como se ha definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefiere metilo.

En caso de que "R⁴" represente "alquilo (C₁-C₄)" la expresión significa grupos alquilo (C₁-C₄) como se ha definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefiere metilo.

El término "alcoxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente. La expresión "alcoxi (C_x-C_y)" (siendo cada x e y un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alcoxi (C₁-C₄) contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.

En caso de que "R³" represente "alcoxi (C₁-C₄)" la expresión significa grupos alcoxi (C₁-C₄) como se ha definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefiere metoxi.

La expresión "hidroxi-alquilo (C_x-C_y)" (siendo cada x e y un número entero), usada sola o en combinación, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por hidroxilo. Por ejemplo un grupo hidroxi-alquilo (C₁-C₃) contiene de uno a tres átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por hidroxilo. Son ejemplos de dichos grupos hidroxi-alquilo (C₁-C₂) como se ha definido anteriormente. Son ejemplos representativos de dichos grupos, hidroxi-metilo, 1-hidroxi-etilo y 2-hidroxi-etilo. Se prefiere hidroxi-metilo. En caso de que "R³" represente "hidroxi-alquilo (C₁-C₃)" el término significa grupos hidroxi-alquilo (C₁-C₃) como se ha definido anteriormente. Son ejemplos representativos de dichos grupos, hidroxi-metilo, 1-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxi-prop-1-ilo, 2-hidroxi-prop-1-ilo, 3-hidroxi-prop-1-ilo, 1-hidroxi-prop-2-ilo y 2-hidroxi-prop-2-ilo. Se prefiere hidroxi-metilo.

La expresión "alcoxi (C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂)", usada sola o en combinación, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene uno o dos átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por alcoxi (C₁-C₂) como se ha definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos metoxi-metilo, metoxi-etilo, etoxi-metilo y etoxi-etilo.

En caso de que "R³" represente "alcoxi (C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂)" la expresión significa grupos "alcoxi (C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂)" como se ha definido anteriormente. Son ejemplos representativos de dichos grupos, metoxi-metilo, 1-metoxi-etilo, 2-metoxi-etilo, etoxi-metilo, 1-etoxi-etilo y 2-etoxi-etilo. Se prefiere metoxi-metilo.

La expresión "hidroxi-alcoxi (C_x-C_y)" (siendo cada x e y un número entero), usada sola o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por hidroxilo. Por ejemplo un grupo hidroxi-alcoxi (C₂-C₃) contiene de dos a tres átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por hidroxilo. Son ejemplos de dichos grupos 2-hidroxi-etoxi, 2-hidroxi-prop-1-oxi, 3-hidroxi-prop-1-oxi y 1-hidroxi-prop-2-oxi.

En caso de que "R³" represente "hidroxi-alcoxi (C₂-C₃)" la expresión significa grupos hidroxi-alcoxi (C₂-C₃) como se ha definido anteriormente. Son ejemplos representativos de dichos grupos, 2-hidroxi-etoxi, 2-hidroxi-prop-1-oxi, 3-hidroxi-prop-1-oxi y 1-hidroxi-prop-2-oxi. Se prefiere 2-hidroxi-etoxi.

La expresión "hidroxi-alcoxi (C₂-C₃)-alquilo (C₁-C₂)", usada sola o en combinación, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene uno o dos átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por hidroxi-alcoxi (C₂-C₃) como se ha definido anteriormente. Son ejemplos de dichos grupos (2-hidroxi-etoxi)-metilo, 1-(2-hidroxi-etoxi)-etilo, 2-(2-hidroxi-etoxi)-etilo, (2-hidroxi-prop-1-oxi)-metilo, (3-hidroxi-prop-1-oxi)-metilo, (1-hidroxi-prop-2-oxi)-metilo, 1-(2-hidroxi-prop-1-oxi)-etilo, 1-(3-hidroxi-prop-1-oxi)-etilo, 1-(1-hidroxi-prop-2-oxi)-etilo, 2-(2-hidroxi-prop-1-oxi)-etilo, 2-(3-hidroxi-prop-1-oxi)-etilo y 2-(1-hidroxi-prop-2-oxi)-etilo.

En caso de que "R³" represente "hidroxi-alcoxi (C₂-C₃)-alquilo (C₁-C₂)" la expresión significa grupos hidroxi-alcoxi

(C₂-C₃)-alquilo (C₁-C₂) como se ha definido anteriormente. Son ejemplos representativos de dichos grupos, (2-hidroxi-etoxi)-metilo, 1-(2-hidroxi-etoxi)-etilo, 2-(2-hidroxi-etoxi)-etilo, (2-hidroxi-prop-1-oxi)-metilo, (3-hidroxi-prop-1-oxi)-metilo, (1-hidroxi-prop-2-oxi)-metilo, 1-(2-hidroxi-prop-1-oxi)-etilo, 1-(3-hidroxi-prop-1-oxi)-etilo, 1-(1-hidroxi-prop-2-oxi)-etilo, 2-(2-hidroxi-prop-1-oxi)-etilo, 2-(3-hidroxi-prop-1-oxi)-etilo y 2-(1-hidroxi-prop-2-oxi)-etilo. Se prefiere (2-hidroxi-etoxi)-metilo.

La expresión "cicloalquilo (C₃-C₆)", usada sola o en combinación, se refiere a un grupo cicloalquilo con de 3 a 6 átomos de carbono. Son ejemplos de grupos cicloalquilo (C₃-C₆), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

En caso de que "R³" represente "cicloalquilo (C₃-C₆)" la expresión significa grupos cicloalquilo (C₃-C₆) como se ha definido anteriormente. Son ejemplos representativos de dichos grupos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Se prefiere ciclopropilo.

La expresión "fluoroalquilo (C_x-C_y)" (siendo cada x e y un número entero) se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono en el que uno o más (y posiblemente todos) átomos de hidrógeno han sido reemplazados por flúor. Por ejemplo un grupo fluoroalquilo (C₁-C₃) contiene de uno a tres átomos de carbono en el que de uno a siete átomos de hidrógeno han sido reemplazados por flúor.

En caso de que "R³" represente "fluoroalquilo (C₁-C₃)" la expresión significa grupos fluoroalquilo (C₁-C₃) como se ha definido anteriormente. Son ejemplos representativos de dichos grupos, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Se prefiere trifluorometilo.

En caso de que "R⁴" represente "fluoroalquilo (C₁-C₃)" el término significa grupos fluoroalquilo (C₁-C₃) como se ha definido anteriormente. Son ejemplos representativos de dichos grupos, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Se prefiere trifluorometilo.

La expresión "fluoroalcoxi (C_x-C_y)" (siendo cada x e y un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono en el que uno o más (y posiblemente todos) átomos de hidrógeno han sido reemplazados por flúor. Por ejemplo un grupo fluoroalcoxi (C₁-C₃) contiene de uno a tres átomos de carbono en el que de uno a siete átomos de hidrógeno han sido reemplazados por flúor.

En caso de que "R³" represente "fluoroalcoxi (C₁-C₃)" la expresión significa grupos fluoroalcoxi (C₁-C₃) como se ha definido anteriormente. Son ejemplos representativos de dichos grupos, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. Se prefiere trifluorometoxi.

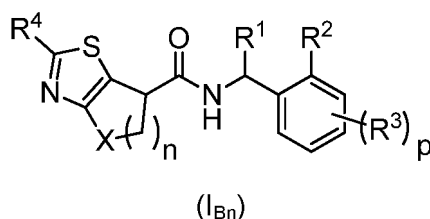
El término halógeno significa flúor, cloro o bromo.

En caso de que "R²" represente "halógeno" el término significa flúor, cloro o bromo. Se prefiere cloro.

En caso de que "R³" represente "halógeno" el término significa flúor, cloro o bromo. Se prefieren cloro y bromo.

En caso de que "R⁴" represente "halógeno" el término significa flúor, cloro o bromo. Se prefiere bromo.

2) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) que también son compuestos de fórmula (I_{Bn}),



en la que

n representa 1, 2 o 3;

p representa 1 o 2;

X representa -O- o -CH₂-;

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

R² representan juntos un grupo -CH₂CH₂-;

cada R³ representa independientemente alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₄), hidroxi-alquilo (C₁-C₃), hidroxi-alcoxi (C₂-C₃), hidroxi-alcoxi (C₂-C₃)-alquilo (C₁-C₂), alcoxi (C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂), fluoroalquilo (C₁-C₃), ciano o halógeno; y

R⁴ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₃), amino o halógeno;

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

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

p representa 1 o 2;

X representa -O- o -CH₂-;

R¹ representa hidrógeno o metilo y R² representa cloro; o R¹ y R² representan juntos un grupo -CH₂CH₂-;

cada R³ representa independientemente alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₄), hidroxi-alquilo (C₁-C₃), hidroxi-alcoxi (C₂-C₃), hidroxi-alcoxi (C₂-C₃)-alquilo (C₁-C₂), alcoxi (C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂), trifluorometilo o

halógeno; y

R⁴ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, amino o halógeno;

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

4) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 2), en los que

n representa 1, 2 o 3;

p representa 1 o 2;

X representa -O- o -CH₂-;

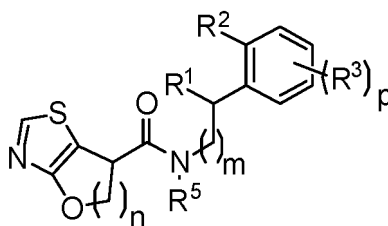
R¹ representa hidrógeno o metilo y **R²** representa cloro; o **R¹** y **R²** representan juntos un grupo -CH₂CH₂-;

cada **R³** representa independientemente metilo, ciclopropilo, metoxi, hidroxi-metilo, 2-hidroxi-etoxi, (2-hidroxi-etoxi)-metilo, metoxi-metilo, trifluorometilo, flúor, cloro o bromo; y

R⁴ representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, amino o bromo;

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

5) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) que también son compuestos de fórmula (I_{XO}),



(I_{XO})

en la que

n representa 1, 2 o 3;

m representa 0, 1 o 2;

p representa 1 o 2;

R¹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₂) o hidroxi-alquilo (C₁-C₂) y **R²** representa hidrógeno o halógeno; o **R¹** y **R²** representan juntos un grupo -CH₂CH₂- o un -CH₂CH₂CH₂-;

cada **R³** representa independientemente alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₄), hidroxi-alquilo (C₁-C₃), hidroxi-alcoxi (C₂-C₃), hidroxi-alcoxi (C₂-C₃)-alquilo (C₁-C₂), alcoxi (C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂), fluoroalquilo (C₁-C₃), fluoroalcoxi (C₁-C₃), ciano, halógeno o fenoxi; y

R⁵ representa hidrógeno o metilo;

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

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

n representa 1 o 2;

m representa 0;

p representa 1 o 2;

R¹ representa hidrógeno y **R²** representa hidrógeno o halógeno; o **R¹** y **R²** representan juntos un grupo -CH₂CH₂-; cada **R³** representa independientemente alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxi-alquilo (C₁-C₃), hidroxi-alcoxi (C₂-C₃), hidroxi-alcoxi (C₂-C₃)-alquilo (C₁-C₂), trifluorometilo, ciano o halógeno; y

R⁵ representa hidrógeno;

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

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

n representa 1 o 2;

m representa 0;

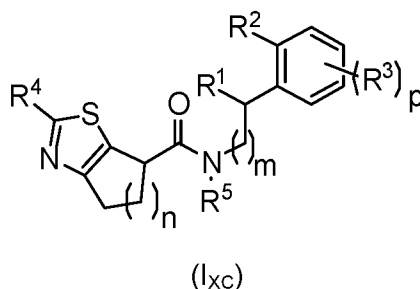
p representa 1 o 2;

R¹ representa hidrógeno y **R²** representa cloro; o **R¹** y **R²** representan juntos un grupo -CH₂CH₂-; cada **R³** representa independientemente metilo, ciclopropilo, hidroxi-metilo, 2-hidroxi-etoxi, (2-hidroxi-etoxi)-metilo, trifluorometilo, flúor, cloro o bromo; y

R⁵ representa hidrógeno;

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

8) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) que también son compuestos de fórmula (I_{XC}),



en la que

n representa 1, 2 o 3;

m representa 0, 1 o 2;

p representa 1 o 2;

R¹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₂) o hidroxi-alquilo (C₁-C₂) y **R²** representa hidrógeno o halógeno; o **R¹** y **R²** representan juntos un grupo -CH₂CH₂- o un -CH₂CH₂CH₂-;

cada **R³** representa independientemente alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₄), hidroxi-alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂), fluoroalquilo (C₁-C₃), fluoroalcoxi (C₁-C₃), ciano, halógeno o fenoxi;

R⁴ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₃), amino, halógeno o fenilo; y

R⁵ representa hidrógeno o metilo;

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

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

n representa 1, 2 o 3;

m representa 0;

p representa 1 o 2;

R¹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₂) o hidroxi-alquilo (C₁-C₂) y **R²** representa hidrógeno o halógeno; o **R¹** y **R²** representan juntos un grupo -CH₂CH₂-;

cada **R³** representa independientemente alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), hidroxi-alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂), trifluorometilo o halógeno;

R⁴ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, amino o halógeno; y

R⁵ representa hidrógeno;

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

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

n representa 1, 2 o 3;

m representa 0;

p representa 1 o 2;

R¹ representa hidrógeno o metilo y **R²** representa cloro; o **R¹** y **R²** representan juntos un grupo -CH₂CH₂-;

cada **R³** representa independientemente metilo, metoxi, hidroxi-metilo, metoxi-metilo, trifluorometilo, flúor, cloro o bromo;

R⁴ representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, amino o bromo; y

R⁵ representa hidrógeno;

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

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

n representa 1;

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

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

n representa 2;

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

13) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5) o 8) a 10), en los que

n representa 3;

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

14) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 5), 8) u 11) a 13), en los que

m representa 0;

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

- 15) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 14), en los que **p** representa 2; y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 5 16) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2), 5), 8), 9) u 11) a 15), en los que **R¹** representa hidrógeno, metilo o hidroxi-metilo y **R²** representa cloro; y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 10 17) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 15), en los que **R¹** representa hidrógeno y **R²** representa cloro; y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 15 18) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 15), en los que **R¹** y **R²** representan juntos un grupo -CH₂CH₂-; y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 20 19) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5) u 11) a 18), en los que un primer grupo **R³** está unido en posición *para* relativa al átomo de carbono que porta **R¹** y representa cloro; y un segundo grupo **R³** está ausente, o está unido en posición *orto* relativa al átomo de carbono que porta **R¹** y representa metilo, ciclopropilo, metoxi, hidroxi-metilo, 2-hidroxi-etoxi, (2-hidroxi-etoxi)-metilo, metoxi-metilo, cloro o bromo; y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 25 20) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 18), en la que un grupo **R³** está unido en posición *para* relativa al átomo de carbono que porta **R¹** y representa cloro; y un segundo grupo **R³** está unido en posición *orto* relativa al átomo de carbono que porta **R¹** y representa metilo, hidroxi-metilo, cloro o bromo; y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 30 21) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4) u 8) a 20), en los que **R⁴** representa hidrógeno; y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 35 22) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4) u 8) a 20), en los que **R⁴** representa metilo o amino; y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 40 23) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 5), 8) u 11) a 22), en los que **R⁵** representa hidrógeno; y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 45 24) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 23), en los que el centro estereogénico en el sistema de anillo heterocíclico está con configuración (S); y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 50 25) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 23), en los que el centro estereogénico en el sistema de anillo heterocíclico está con configuración (R); y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 55 26) Los compuestos preferidos de fórmula (I) como se define en la realización 1) se seleccionan entre el grupo que consiste en:
- N-(4-clorobencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
 N-(2,4-diclorobencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
 N-(2-cloro-4-fluorobencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
 N-(3,4-diclorobencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
 N-(2-bromo-4,6-diclorobencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;

	N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
	N-(2,4-diclorofenetil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
	N-(3-(2,4-diclorofenil)propil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
5	N-(1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
	N-(2,4-dicloro-6-(hidroximetil)bencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
	N-(5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
	N-(2,4-dicloro-6-ciclopropilbencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
	N-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
10	N-(3-cloro-2-(trifluorometil)bencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
	N-(2,4-dicloro-6-((2-hidroxietoxi)metil)bencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
	N-(4-fenoxibencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
	N-(2,4-diclorobencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
	N-(2-cloro-4-fluorobencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
15	N-(2-bromo-4,6-diclorobencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
	N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
	N-(2,4-diclorofenetil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
	N-(2-cloro-3-cianobencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
	N-(3-(2,4-diclorofenil)propil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
20	N-(1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
	N-(2,4-dicloro-6-(hidroximetil)bencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
	N-(2,4-dicloro-6-metoxibencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
	N-(5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
	N-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
25	N-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
	N-(4-clorobencil)-N-metil-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
	N-(2,4-diclorobencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
	N-(2-cloro-4-fluorobencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
	N-(2,3-diclorobencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
30	N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
	N-(2,4-diclorofenetil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
	N-(2-cloro-3-cianobencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
	N-(4-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
	N-(3-(2,4-diclorofenil)propil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
35	N-((S)-1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
	N-(2,4-dicloro-6-(hidroximetil)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
	N-((S)-5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
	N-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
	N-(2,4-dicloro-6-(2-hidroxietoxi)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
40	N-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
	N-(4-fenoxibencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
	N-(4-clorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
	N-(4-clorobencil)-N-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
	N-(3-cloro-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
45	2-amino-N-(2,4-diclorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
	N-(2,4-diclorobencil)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
	2-bromo-N-(2,4-diclorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
	N-(2,4-diclorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
	N-(2-cloro-4-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
50	N-(2,3-diclorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
	N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
	N-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
	N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
	N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
55	2-amino-N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
	N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
	2-bromo-N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
	N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
	N-(2,4-diclorofenetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
60	N-((S)-1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
	N-(2,4-dicloro-6-(hidroximetil)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
	2-bromo-N-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
	N-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
	N-(2,4-dicloro-6-(metoximetil)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
	N-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
65	N-(4-fenoxibencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
	2-amino-N-(2,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida;

N-(2,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida;
 2-amino-N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida;
 N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida;
 (R)-N-((S)-1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida; y
 (S)-N-((S)-1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida;
 o sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos;

debe entenderse para cualquiera de los compuestos enumerados anteriormente, que un centro estereogénico, que no esté asignado específicamente, puede estar en una configuración absoluta (R) o absoluta (S)-; por ejemplo un compuesto enumerado como N-(2-bromo-4,6-diclorobencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida puede ser (R)-N-(2-bromo-4,6-diclorobencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida, (S)-N-(2-bromo-4,6-diclorobencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida o una mezcla de las mismas.

Se entiende bien que la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1); o de acuerdo con la realización 1) limitada por las características de una realización dependiente de la realización 1); o de acuerdo con la realización 1) limitada por las características de una cascada de realizaciones dependientes por ejemplo en forma de "realización 3) dependiente de la realización 2) dependiente de la realización 1)". En caso de una realización dependiente de más de una de otras realizaciones, se entiende que cada combinación se desvela específicamente. También, en caso de que una realización sea dependiente de más de una de otras realizaciones y una o más de dichas otras realizaciones sean así mismas dependientes de una o más realizaciones adicionales, se entiende que cada combinación se desvela específicamente si puede obtenerse con respecto a las dependencias dadas y dependencias múltiples. Especialmente, realizaciones resultantes de cascadas de más de tres realizaciones dependientes las unas de las otras pueden interpretarse en cumplimiento de las dependencias dadas y dependencias múltiples y por tanto están destinadas a desvelarse específicamente. Los ejemplos representativos de realizaciones que son posibles en base a las dependencias de las realizaciones 1) a 26) según se han desvelado anteriormente en el presente documento y que por tanto se pretenden y desvelan específicamente con la presente de forma individualizada son:

1, 2+1, 3+2+1, 4+2+1, 5+1, 6+5+1, 7+5+1, 8+1, 9+8+1, 10+8+1, 11+3+2+1, 11+6+5+1, 11+9+8+1, 12+3+2+1, 12+6+5+1, 12+9+8+1, 13+3+2+1, 13+9+8+1, 14+1, 15+1, 15+2+1, 15+3+2+1, 15+4+2+1, 15+5+1, 15+6+5+1, 15+7+5+1, 15+8+1, 15+9+8+1, 15+10+8+1, 16+1, 16+2+1, 16+5+1, 16+9+8+1, 17+1, 17+3+2+1, 17+6+5+1, 17+9+8+1, 17+15+1, 17+15+2+1, 17+15+3+2+1, 17+15+4+2+1, 17+15+5+1, 17+15+6+5+1, 17+15+7+5+1, 17+15+8+1, 17+15+9+8+1, 17+15+10+8+1, 18+1, 18+3+2+1, 18+6+5+1, 18+9+8+1, 18+15+1, 18+15+2+1, 18+15+3+2+1, 18+15+4+2+1, 18+15+5+1, 18+15+6+5+1, 18+15+7+5+1, 18+15+8+1, 18+15+9+8+1, 18+15+10+8+1, 19+1, 19+3+2+1, 19+5+1, 19+14+1, 19+15+1, 19+15+2+1, 19+15+3+2+1, 19+15+4+2+1, 19+15+5+1, 19+15+6+5+1, 19+15+7+5+1, 19+15+8+1, 19+15+9+8+1, 19+15+10+8+1, 19+16+1, 19+16+2+1, 19+16+5+1, 19+16+9+8+1, 20+1, 20+2+1, 20+3+2+1, 20+4+2+1, 20+5+1, 20+6+5+1, 20+7+5+1, 20+8+1, 20+9+8+1, 20+10+8+1, 21+1, 21+2+1, 21+3+2+1, 21+4+2+1, 21+8+1, 21+9+8+1, 21+10+8+1, 21+20+1, 21+20+2+1, 21+20+3+2+1, 21+20+4+2+1, 21+20+5+1, 21+20+6+5+1, 21+20+7+5+1, 21+20+8+1, 21+20+9+8+1, 21+20+10+8+1, 22+1, 22+2+1, 22+3+2+1, 22+4+2+1, 22+8+1, 22+9+8+1, 22+10+8+1, 22+20+1, 22+20+2+1, 22+20+3+2+1, 22+20+4+2+1, 22+20+5+1, 22+20+6+5+1, 22+20+7+5+1, 22+20+8+1, 22+20+9+8+1, 22+20+10+8+1, 23+1, 23+5+1, 23+8+1, 24+1, 24+2+1, 24+3+2+1, 24+4+2+1, 24+5+1, 24+6+5+1, 24+7+5+1, 24+8+1, 24+9+8+1, 24+10+8+1, 24+17+1, 24+17+3+2+1, 24+17+6+5+1, 24+17+9+8+1, 24+17+15+1, 24+17+15+2+1, 24+17+15+3+2+1, 24+17+15+4+2+1, 24+17+15+5+1, 24+17+15+6+5+1, 24+17+15+7+5+1, 24+17+15+8+1, 24+17+15+9+8+1, 24+17+15+10+8+1, 25+1, 25+2+1, 25+3+2+1, 25+4+2+1, 25+5+1, 25+6+5+1, 25+7+5+1, 25+8+1, 25+9+8+1, 25+10+8+1, 25+17+1, 25+17+3+2+1, 25+17+6+5+1, 25+17+9+8+1, 25+17+15+1, 25+17+15+2+1, 25+17+15+3+2+1, 25+17+15+4+2+1, 25+17+15+5+1, 25+17+15+6+5+1, 25+17+15+7+5+1, 25+17+15+8+1, 25+17+15+9+8+1, 25+17+15+10+8+1 y 26+1;

en las que la lista anterior no debe interpretarse como limitante con respecto a realizaciones adicionales que también son posibles en base a las dependencias de las realizaciones 1) a 26) según se han desvelado anteriormente en el presente documento y que también son pretendidas. 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 una realización 3) dependiente de la realización 2) dependiente de la realización 1), es decir la realización "3+2+1" corresponde a la realización 1) limitada adicionalmente por las características de las realizaciones 2) y 3).

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, especialmente marcados con ^2H (deuterio) de fórmula (I), compuestos que son idénticos a los compuestos de fórmula (I) excepto por que uno o más átomos han sido reemplazados por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los compuestos marcados isotópicamente, especialmente marcados con ^2H (deuterio) de fórmula (I) y sales de los mismos están dentro del alcance de la presente invención. La sustitución de hidrógeno por su isótopo más pesado ^2H (deuterio) puede conducir a una estabilidad metabólica mayor, dando como resultado, por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos, o puede conducir a una inhibición reducida de enzimas de citocromo P450, dando como resultado, por ejemplo, un perfil de seguridad mejorado. En una realización de la invención, los compuestos de fórmula

(I) no están marcados isotópicamente, o están marcados únicamente con uno o más átomos de deuterio. En una subrealización, los compuestos de fórmula (I) no están marcados isotópicamente en absoluto. Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente en analogía a los procedimientos descritos más adelante en el presente documento, pero usando la variación isotópica adecuada de reactivos o materiales de partida adecuados.

- 5 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de ácidos y/o bases inorgánicos u orgánicos, no tóxicos, Lit. por ejemplo "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

Cuando se usa la forma plural para compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, esta pretende indicar también un solo compuesto, sal, o similar.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 26), o 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 están asociadas con la activación del receptor P2X₇ tales como dolor; enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias; enfermedades de los huesos y de las articulaciones; enfermedades obstructivas de las vías respiratorias; enfermedades cardiovasculares; enfermedades oculares; enfermedades de la piel; enfermedades abdominales y del tracto gastrointestinal; enfermedades genitourinarias; cáncer; otros trastornos autoinmunitarios y alérgicos; y otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico.

- 15 En particular, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 26), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o tratamiento del dolor. El dolor se refiere a dolor agudo; dolor crónico; dolor asociado con esguinces y luxaciones; dolor crónico articular; dolor asociado con fiebre reumática; dolor musculoesquelético; dolor de la zona lumbar y de cuello; dolor inflamatorio; dolor neuropático; dolor visceral; dolor asociado con infecciones por gripe u otros virus; dolor asociado con cáncer e invasión tumoral; dolor de articulaciones y huesos; dolor facial atípico; dolor asociado con migraña, dolor dental y dismenorrea; cefalea incluyendo cefalea por tensión y cefalea en racimos; dolor asociado con isquemia de miocardio; dolor asociado con trastornos funcionales del intestino; dolor mantenido de forma simpática; miositis; dolor asociado con quimioterapia del cáncer; y dolor postoperatorio.

- 20 El dolor neuropático incluye especialmente neuropatía diabética, ciática, dolor de la zona lumbar no específico, neuralgia del trigémino, dolor por esclerosis múltiple, fibromialgia, neuropatía relacionada con VIH, neuralgia post-herpética y dolor resultante de traumatismo físico, amputación, síndrome de la extremidad fantasma, cirugía medular, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Además, las afecciones de dolor neuropático incluyen dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas tales como "alfileres y agujas" (parestias y disestesias), sensibilidad aumentada al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa después de estimulación inocua (alodinia dinámica, estática, térmica o por frío), sensibilidad aumentada a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, por frío, mecánica), sensación de dolor continuado después de retirar la estimulación (hiperpatía) o una ausencia o déficit en las rutas sensoriales selectivas (hipoalgesia).

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

El dolor asociado con trastornos funcionales del intestino incluye especialmente dispepsia sin úlcera, dolor torácico no cardíaco y síndrome del intestino irritable.

- 40 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 26), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias. Las enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias incluyen enfermedad de Alzheimer y otros trastornos de demencia incluyendo, aunque sin limitación, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) y una nueva variante de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (nvCJD); esclerosis lateral amiotrófica, amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis cerebral y vasculitis; arteritis temporal; miastenia grave; enfermedad de Huntington; demencia con cuerpos de Lewy; y enfermedad de Parkinson.

- 45 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 26), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades de los huesos y de las articulaciones. Las enfermedades de los huesos y de las articulaciones incluyen las artritis tales como artritis reumatoide, osteoartritis, artropatía gotosa o por cristales; degeneración de discos intervertebrales; degeneración de la articulación temporomandibular; enfermedad de remodelado de los huesos tal como osteoporosis, enfermedad de Paget u osteonecrosis; policondritis; esclerodermia; trastorno mixto del tejido conectivo; espondiloartropatías; enfermedad periodontal tal como periodontitis; las artritis asociadas con o incluyendo osteoartritis/osteoartrosis, tanto primaria como secundaria a, por ejemplo, displasia congénita de cadera; espondilitis cervical y lumbar; enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas incluyendo espondilitis anquilosante, artritis psoriática, artritis reactiva y espondiloartropatía indiferenciada; artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infección y con trastornos de los huesos tales como tuberculosis, incluyendo enfermedad de Potts y síndrome de Poncet; sinovitis aguda y crónica inducida por cristales incluyendo gota por urato, enfermedad de deposición de pirofosfato cálcico, y tendinitis relacionada con apatita cálcica, inflamación bursal y sinovial; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y esclerodermia limitada; lupus sistémico eritematoso, enfermedad mixta del tejido conectivo, y enfermedad indiferenciada del tejido conectivo; miopatías

inflamatorias incluyendo dermatomiositis y polimiositis; polimialgia reumática; artritis juvenil incluyendo artritis inflamatorias idiopáticas de cualquier distribución articular y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; las vasculitis incluyendo arteritis de gigantocitos, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica y las vasculitis asociadas con infección vírica, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas y paraproteínas; fiebre mediterránea familiar, síndrome de Muckle-Wells y fiebre hiberniana familiar, enfermedad de Kikuchi; y artralgias inducidas por fármacos, tendinitis y miopatías incluyendo distrofias y otras miopatías inflamatorias.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 26), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias. Las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias incluyen asma, incluyendo asma bronquial, alérgica, intrínseca y extrínseca, asma inducida por ejercicio, inducida por fármacos (incluyendo inducida por aspirina y AINE) e inducida por polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las gravedades, y otras causas de hipersensibilidad de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasis; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica la terapia antineoplásica e infección crónica. Incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones de trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva incluyendo tratamiento de tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica incluyendo rinitis medicamentosa y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne o estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; e infección vírica aguda incluyendo el catarro común e infección debido a virus sincitial respiratorio, gripe, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 26), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Las enfermedades cardiovasculares incluyen aterosclerosis, que afecta a la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis; cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunitarias incluyendo sarcoide miocárdico; lesiones isquémicas por reperusión; endocarditis, valvulitis y aortitis incluyendo infecciosa (por ejemplo, sífilítica); vasculitis; y trastornos de las venas proximales y periféricas incluyendo flebitis y trombosis, incluyendo trombosis de venas profundas y complicaciones de venas varicosas.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 26), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades oculares. Las enfermedades oculares incluyen blefaritis; conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis alérgica perenne o vernal; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunitarios, degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmitis incluyendo oftalmitis 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 26), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades de la piel. Las enfermedades de la piel incluyen psoriasis, quemadura de la piel, dermatitis atópica, dermatitis por contacto y otras dermatosis eccematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, piodermia gangrenosa, sarcoide de la piel, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolísis ampollar, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilias cutáneas, alopecia areata, alopecia de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel que no es melanoma y otras lesiones displásicas; y trastornos inducidos por fármacos incluyendo erupciones por fármacos fijos.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 26), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades abdominales y del tracto gastrointestinal. Las enfermedades abdominales y del tracto gastrointestinal incluyen hepatitis, incluyendo hepatitis autoinmunitaria, alcohólica y vírica; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica; diarrea no inflamatoria; glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, incluyendo reflujo; gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis incluyendo colitis ulcerante, proctitis, prurito anal; enfermedad celiaca, enfermedad/síndrome del intestino irritable y alergias relacionadas con alimentos que pueden tener efectos remotos desde el intestino, por ejemplo, migraña, rinitis o eccema; rechazo de aloinjerto incluyendo rechazo agudo y crónico de aloinjerto después de, por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o después de transfusión de sangre; y enfermedad crónica de injerto contra huésped.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 26), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades genitourinarias. Las enfermedades genitourinarias incluyen nefritis incluyendo nefritis intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluyendo cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; ureítis aguda y 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 26), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades del cáncer. El tratamiento del cáncer incluye el tratamiento de tumores cerebrales, de próstata, de pulmón, de mama, de ovario, de intestino y colon, de estómago, pancreático, de piel y médula ósea (incluyendo leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma no Hodgkin y Hodgkin; incluyendo la prevención y el tratamiento de enfermedad metastásica y recidivas tumorales, y síndromes paraneoplásicos.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 26), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o tratamiento de otros trastornos autoinmunitarios y alérgicos. Otros trastornos autoinmunitarios y alérgicos incluyen tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE y síndrome antifosfolípido.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 26), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o tratamiento de otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico. Otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico incluyen síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sézary y síndromes paraneoplásicos.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 26), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o tratamiento de trastornos del estado de ánimo, depresión, del sueño y ansiedad.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 26), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o tratamiento de lesión inducida por traumatismo o lesión de la médula espinal.

Especialmente, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 26), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades seleccionadas de uno, varios o todos los siguientes grupos de enfermedades y trastornos:

1) Dolor, donde dolor se refiere a dolor agudo; dolor crónico; dolor asociado con esguinces y luxaciones; dolor crónico articular; dolor asociado con fiebre reumática; dolor musculoesquelético; dolor de la zona lumbar y de cuello; dolor inflamatorio; dolor neuropático; dolor visceral; dolor asociado con infecciones por gripe u otros virus; dolor asociado con cáncer e invasión tumoral; dolor de articulaciones y huesos; dolor facial atípico; dolor asociado con migraña, dolor dental y dismenorrea; cefalea incluyendo cefalea por tensión y cefalea en racimos; dolor asociado con isquemia de miocardio; dolor asociado con trastornos funcionales del intestino; dolor mantenido de forma simpática; miositis; dolor asociado con quimioterapia del cáncer; y dolor postoperatorio;

El dolor neuropático incluye especialmente neuropatía diabética, ciática, dolor de la zona lumbar no específico, neuralgia del trigémino, dolor por esclerosis múltiple, fibromialgia, neuropatía relacionada con VIH, neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino y dolor resultante de traumatismo físico, amputación, síndrome de la extremidad fantasma, cirugía medular, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Además, las afecciones de dolor neuropático incluyen dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas tales como "alfileres y agujas" (parestias y disestesias), sensibilidad aumentada al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa después de estimulación inocua (alodinia dinámica, estática, térmica o por frío), sensibilidad aumentada a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, por frío, mecánica), sensación de dolor continuado después de retirar la estimulación (hiperpatía) o una ausencia o déficit en las rutas sensoriales selectivas (hipoalgesia);

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

El dolor asociado con trastornos funcionales del intestino incluye especialmente dispepsia sin úlcera, dolor torácico no cardíaco y síndrome del intestino irritable;

2) Las enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias tales como enfermedad de Alzheimer y otros trastornos de demencia incluyendo, aunque sin limitación, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) y una nueva variante de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (nvCJD); amiloidosis; esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis cerebral y vasculitis; arteritis temporal; miastenia grave; enfermedad de Huntington; demencia con cuerpos de Lewy; y enfermedad de Parkinson;

3) Las enfermedades de los huesos y de las articulaciones tales como las artritis tales como artritis reumatoide, osteoartritis, artropatía gotosa o por cristales; degeneración de discos intervertebrales; degeneración de la articulación temporomandibular; enfermedad de remodelado de los huesos tal como osteoporosis, enfermedad de Paget u osteonecrosis; policondritis; esclerodermia; trastorno mixto del tejido conectivo; espondiloartropatías; enfermedad periodontal tal como periodontitis; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y esclerodermia limitada; lupus sistémico eritematoso, enfermedad mixta del tejido conectivo, y enfermedad indiferenciada del tejido conectivo; miopatías inflamatorias incluyendo dermatomiositis y polimiositis; polimialgia reumática; artritis juvenil incluyendo artritis inflamatorias idiopáticas de cualquier distribución articular y

síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; las vasculitis incluyendo arteritis de gigantocitos, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica y las vasculitis asociadas con infección vírica, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas y paraproteínas; síndrome de Muckle-Wells y fiebre hiberniana familiar, enfermedad de Kikuchi; y artralgias inducidas por fármacos, tendinitis y miopatías;

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

5) Las enfermedades cardiovasculares tales como cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunitarias;

6) Las enfermedades oculares tales como trastornos degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina;

7) Las enfermedades de la piel tales como psoriasis, quemadura de la piel, dermatitis atópica, dermatitis por contacto y otras dermatosis eccematosas; y lupus eritematoso discoide;

8) Las 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 ulcerante; y enfermedad/síndrome del intestino irritable;

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

10) Otros trastornos autoinmunitarios y alérgicos tales como tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grave, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, 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 26), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades seleccionadas de uno, varios o todos los siguientes grupos de enfermedades y trastornos:

1) Dolor, donde dolor se refiere a dolor agudo; dolor crónico; dolor asociado con esguinces y luxaciones; dolor crónico articular; dolor asociado con fiebre reumática; dolor musculoesquelético (preferido); dolor de la zona lumbar y de cuello; dolor inflamatorio; dolor neuropático (preferido); dolor visceral; dolor asociado con infecciones por gripe u otros virus; dolor asociado con cáncer e invasión tumoral; dolor de articulaciones y huesos; dolor facial atípico; dolor asociado con migraña, dolor dental y dismenorrea; cefalea incluyendo cefalea por tensión y cefalea en racimos; dolor asociado con isquemia de miocardio; dolor asociado con trastornos funcionales del intestino; dolor mantenido de forma simpática; miositis; dolor asociado con quimioterapia del cáncer; y dolor postoperatorio; El dolor neuropático incluye especialmente neuropatía diabética, ciática, dolor de la zona lumbar no específico, neuralgia del trigémino, dolor por esclerosis múltiple, fibromialgia, neuropatía relacionada con VIH, neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino y dolor resultante de traumatismo físico, amputación, síndrome de la extremidad fantasma, cirugía medular, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Además, las afecciones de dolor neuropático incluyen dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas tales como "alfileres y agujas" (parestias y disestesias), sensibilidad aumentada al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa después de estimulación inocua (alodinia dinámica, estática, térmica o por frío), sensibilidad aumentada a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, por frío, mecánica), sensación de dolor continuado después de retirar la estimulación (hiperpatía) o una ausencia o déficit en las rutas sensoriales selectivas (hipoalgesia); Las afecciones de dolor articular crónico incluyen especialmente artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil; El dolor asociado con trastornos funcionales del intestino incluye especialmente dispepsia sin úlcera, dolor torácico no cardíaco y síndrome del intestino irritable;

2) Artritis reumatoide y osteoartritis;

3) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); y

4) Enfermedad de Crohn.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 26), para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente.

La presente invención también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables y a composiciones farmacéuticas y formulaciones de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 26).

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 26) (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como principio activo y opcionalmente vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 26) 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).

La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que será familiar para cualquier persona experta en la técnica (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 junto con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales transportadores sólidos o líquidos terapéuticamente compatibles, inertes y no tóxicos y, si se desea, adyuvantes farmacéuticamente familiares.

Cualquier referencia a un compuesto de fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I_{Bn}), (I_{XO}) y (I_{XC}) en este texto debe entenderse como que se refiere también a las sales (y especialmente las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, según sea adecuado y conveniente. Las preferencias indicadas para los compuestos de fórmula (I) se aplican por supuesto *mutatis mutandis* a los compuestos de fórmula (I-1), de fórmula (I-2), de fórmula (I-3), de fórmula (I-4), de fórmula (I_{Bn}), de fórmula (I_{XO}) y de fórmula (I_{XC}) así como a las sales y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), de fórmula (I-1), de fórmula (I-2), de fórmula (I-3), de fórmula (I-4), de fórmula (I_{Bn}), de fórmula (I_{XO}) y de fórmula (I_{XC}). Lo mismo se aplica a estos compuestos como medicamentos, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos como principios activos o a los usos de estos compuestos para la preparación de un medicamento para el tratamiento las enfermedades de acuerdo con esta invención.

A menos que se usa con refiriéndose a temperaturas, el término "aproximadamente" (o como alternativa "en torno a") situado antes de un valor numérico "X" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos 10 % de X hasta X más 10 % de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5 % de X hasta X más 5 % de X. En el caso particular de temperaturas, el término "aproximadamente" (o como alternativa "en torno a") situado antes de una temperatura "Y" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C hasta Y más 10 °C, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C. Además, la expresión "temperatura ambiente" (TA), como se usa en la presente memoria, se refiere a una temperatura de aproximadamente 25 °C. Siempre que se usa la palabra "entre" para describir un intervalo numérico, debe entenderse que los puntos finales del intervalo especificado se incluyen explícitamente en el intervalo. Por ejemplo: si un intervalo de temperatura se describe que está entre 40 °C y 80 °C, esto significa que los puntos finales 40 °C y 80 °C están incluidos en el intervalo; o si una variable se define como que es un número entero entre 1 y 4, esto significa que la variables es el número entero 1, 2, 3 o 4.

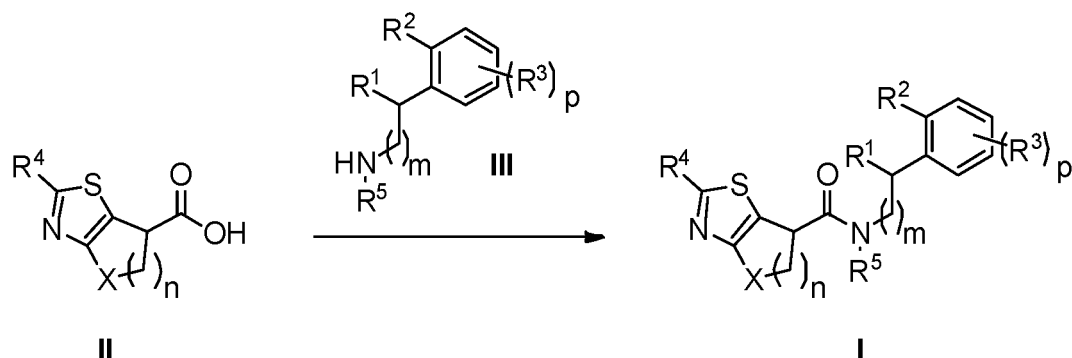
Los compuestos de Fórmula (I) pueden fabricarse por los procedimientos dados a continuación, mediante los procedimientos dados en los Ejemplos o por procedimientos análogos. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactantes particulares o disolventes utilizados, pero tales condiciones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

Si no se indica lo contrario, los grupos genéricos **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **n**, **m**, **p** y **X** son como se definen para la fórmula (I). Otras abreviaturas utilizadas se definen en la sección experimental.

En algunos casos, los grupos genéricos **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **n**, **m**, **p** y **X** pueden ser incompatibles con el conjunto ilustrado en los siguientes esquemas y por tanto requerirán el uso de grupos protectores (PG). El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (véase, por ejemplo "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Para los propósitos de la presente discusión, se asumirá que tales grupos protectores están en su lugar según sea necesario.

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 de 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).

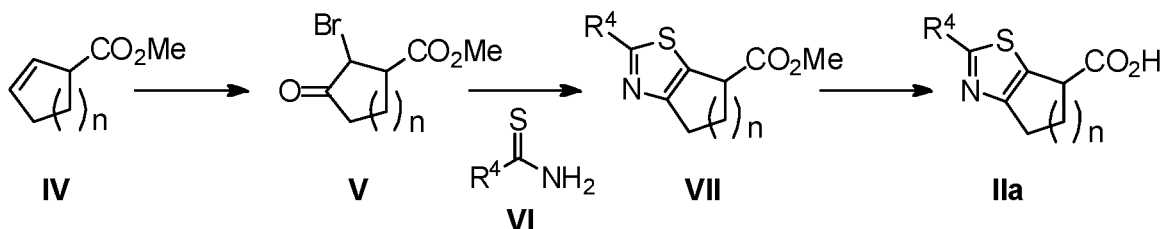


Esquema 1: Síntesis de compuestos de fórmula (I)

Los compuestos de fórmula (I), en la que R^4 representa CF_3 , pueden prepararse mediante un procedimiento de reacción mediado por Pd(0) a partir de compuestos de fórmula (I), en la que R^4 representa bromo, usando $Pd_2(dba)_3$, Cul, Ph_3As y 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo en un disolvente desgasificado, tal como DMF a temperaturas entre 80 °C y 120 °C.

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

Los compuestos de fórmula (II), en la que X representa $-CH_2-$ y R^4 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), fenilo, o amino pueden prepararse a partir de un éster metílico (IV) como, por ejemplo, ciclohex-2-enecarboxilato de metilo (Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 1505-1511) mediante una secuencia de formación de bromohidrina/oxidación usando (1) NBS en una mezcla de THF/ H_2O a temperaturas en torno a TA y (2) un oxidante, tal como DMP en un disolvente como DCM a temperaturas en torno a TA para formar α -bromocetona (V) (esquema 2). La condensación con tiourea o un derivado de tioamida (VI) (R^4 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), fenilo o NH_2), en un disolvente tal como dioxano o EtOH a temperaturas entre 60 °C y 110 °C proporciona los tiazoles (VII). Si no están disponibles en el mercado, las tioamidas (VI) pueden prepararse a partir de las amidas correspondientes con P_4S_{10} o reactivo de Lawesson en un disolvente, tal como dioxano o tolueno a temperaturas entre 60 °C y 110 °C. La saponificación del éster metílico (VII) puede realizarse en condiciones convencionales, 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).

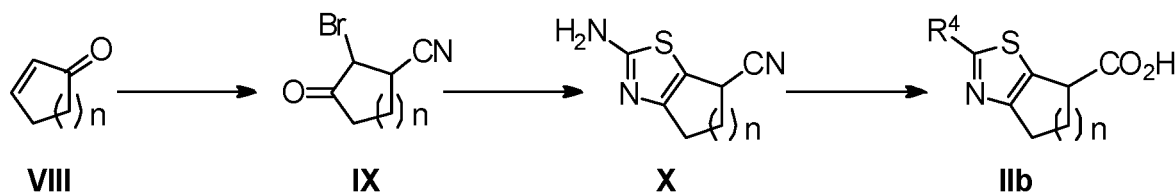


Esquema 2: Síntesis de compuestos de fórmula (IIa)
 (R^4 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), fenilo, amino o halógeno)

Los compuestos de fórmula (II), en la que R^4 representa cloro o bromo, respectivamente, pueden prepararse mediante una reacción de tipo Sandmeyer de compuestos de fórmula (VII), en la que R^4 representa amino, usando $Cu(II)Cl_2$ o $Cu(II)Br_2$, respectivamente, y tBu-nitrito en MeCN a temperaturas entre TA y 60 °C, seguido de saponificación con una base, tal como LiOH en una mezcla de disolventes como THF/MeOH/ H_2O a temperaturas en torno a TA (esquema 2). Los compuestos de fórmula (II), en la que R^4 representa flúor pueden prepararse tratando compuestos de fórmula (VII), en la que R^4 representa amino con HBF_4 y $NOBF_4$ en un disolvente como Et_2O a temperaturas entre -50 °C y TA, seguido de saponificación con una base, tal como LiOH en una mezcla de disolventes como THF/MeOH/ H_2O a temperaturas en torno a TA (esquema 2).

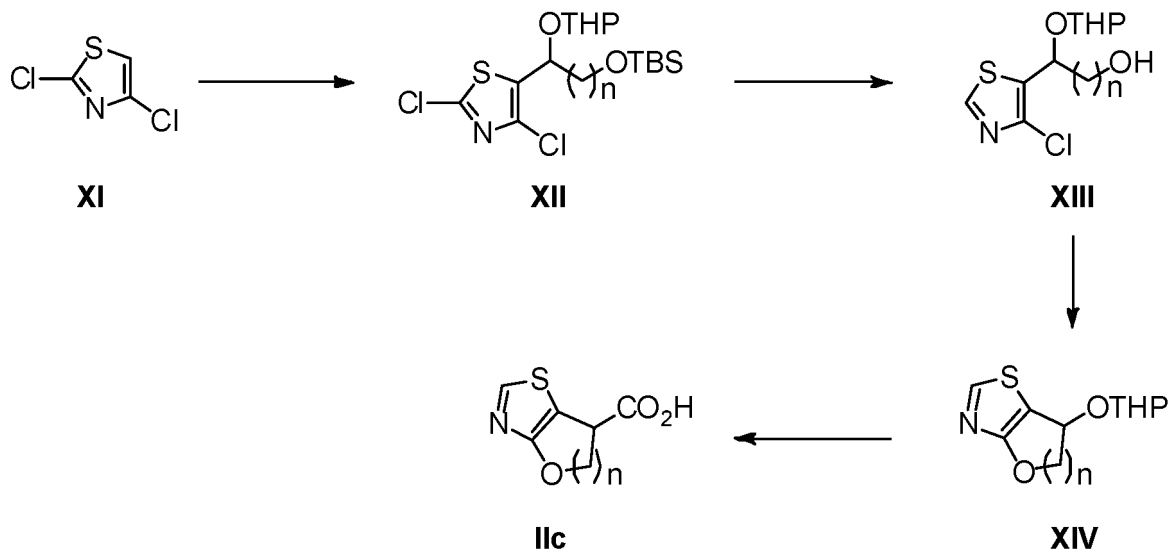
Como alternativa, los compuestos de fórmula (II), en la que X representa $-CH_2-$ y R^4 representa hidrógeno o amino, pueden prepararse a partir de la cicloalqu-2-enona correspondiente (VIII) mediante (1) adición de TMS-CN, catalizada por $Ni(cod)_2$ y $Gd(OTf)_3$ en presencia de norbornadieno en un disolvente, tal como THF a temperaturas en torno a TA y (2) bromación del silil enoléter resultante usando una fuente de bromo electrófila, tal como NBS en una mezcla de THF/ H_2O a temperaturas en torno a 0 °C para formar α -bromocetona (IX) (esquema 3). Los aminotiazoles (X) se preparan mediante condensación de la α -bromocetona (IX) correspondiente con tiourea en un disolvente, tal como dioxano a temperaturas entre 60 °C y 100 °C. La hidrólisis usando HCl ac. conc. a temperaturas entre 60 °C y 100 °C forma ácidos carboxílicos (IIb), en los que R^4 representa amino. Opcionalmente, los aminotiazoles de fórmula (X) pueden diazotizarse utilizando tBu-nitrito en THF a temperaturas entre 60 °C y 80 °C para proporcionar los tiazoles correspondientes. La hidrólisis del grupo nitrilo usando HCl ac. conc. a temperaturas entre 60 °C y 100 °C forma ácidos

carboxílicos (IIb), en los que R⁴ representa hidrógeno.



Esquema 3: Síntesis de compuestos de fórmula (IIb)
(R⁴ representa hidrógeno o amina)

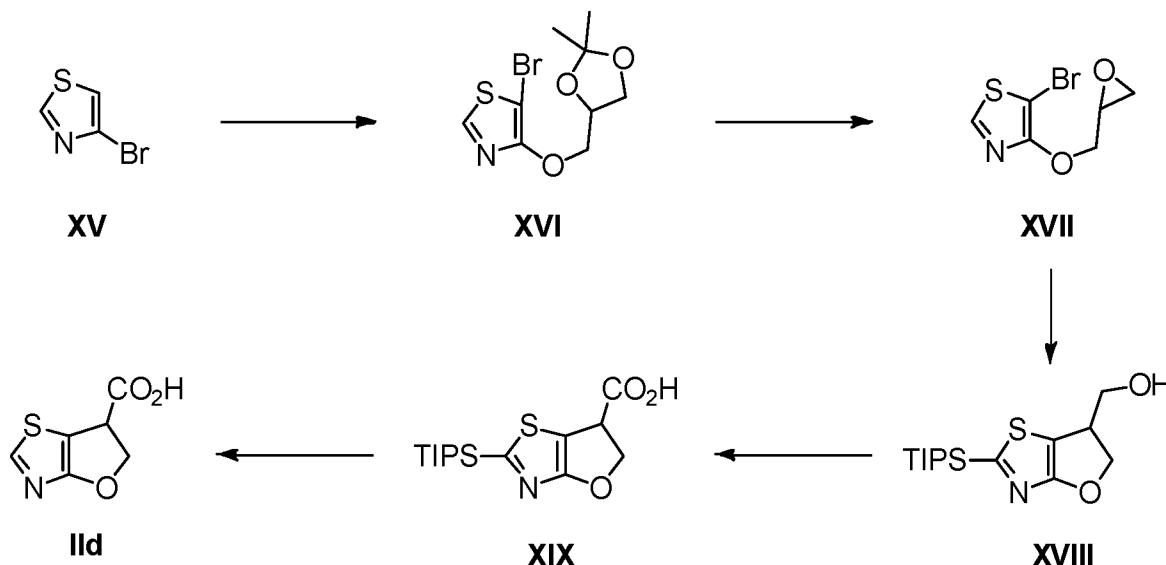
- 5 Los compuestos de fórmula (II), en la que X representa -O-, n representa 2 o 3, y R₄ representa hidrógeno, pueden prepararse mediante (1) adición de 3-(terc-butildimetilsililo)propanal o 4-(terc-butildimetilsililo)butanal, respectivamente a 2,4-diclorotiazol 5-litiado (obtenido a partir de 2,4-diclorotiazol 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 u catalizador como PPTS en un disolvente, tal como DCM a
- 10 temperaturas entre TA y reflujo para formar el intermedio (XII) (esquema 4). El precursor de ciclación (XIII) puede prepararse mediante (1) descloración usando una especie de alquil-litio, tal 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 para dar 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 (IIc) se obtienen mediante (1) retirada del grupo protector de THP en condiciones ácidas usando, por ejemplo, cantidades catalíticas de PTSA en una mezcla de disolventes como THF/H₂O a temperaturas en torno a TA, (2) una reacción de Mitsunobu, y (3) hidrólisis del nitrilo usando HCl ac. conc. a temperaturas entre 60 °C y 100 °C. La reacción de Mitsunobu puede
- 15 realizarse con acetona cianhidrina, (nBu)₃P y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina en un disolvente como THF a temperaturas entre 0 °C y TA.
- 20



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

- 25 El compuesto de fórmula (II), en la que X representa -O-, n representa 1, y R⁴ representa hidrógeno, puede prepararse por reacción de 4-bromotiazol (XV) con la sal sódica de DL-1,2-isopropilideneglicerol a temperaturas entre 120 °C y 150 °C y bromación posterior 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 resultante (XVI) se trata secuencialmente con (1) cantidades catalíticas de un ácido, tal como PPTS en un disolvente como MeOH a temperaturas en torno a reflujo, (2) ortoformiato de trimetilo en un disolvente como DCM a temperaturas en torno a TA, (3) AcBr en un disolvente como DCM a temperaturas en torno a TA, y (4) una base de carbonato, tal como K₂CO₃ en un disolvente como MeOH a
- 30 temperaturas en torno a TA para formar oxirano (XVII). A temperaturas entre -78 °C y TA, una sol. de oxirano (XVII) en un disolvente de éter como THF se trata consecutivamente con un reactivo de alquil-litio como nBuLi, un cloruro de trialquilsililo como TIPSCl, y de nuevo con un reactivo de alquil-litio como nBuLi para formar dihidrofurotiazol (XVIII). Un procedimiento de oxidación en dos etapas utilizando (1) reactivo de Dess Martin en un disolvente como DCM a

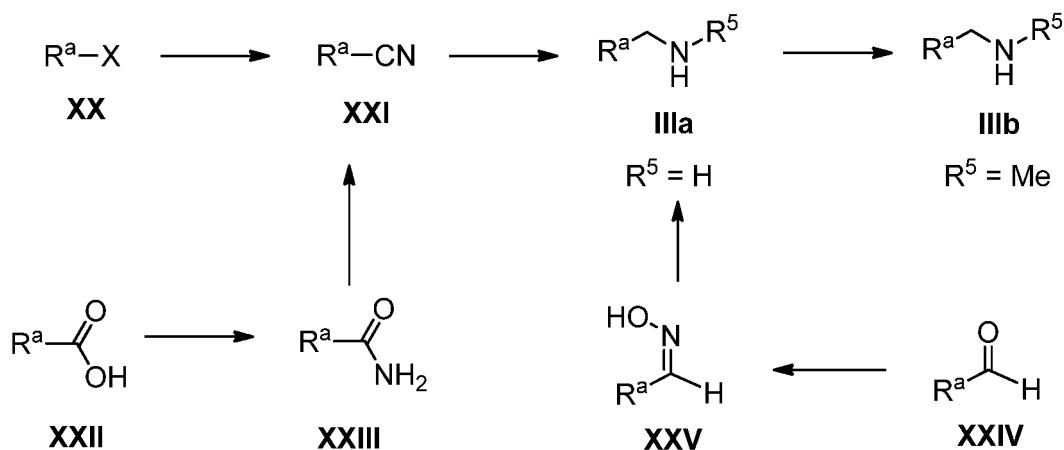
temperaturas entre 0 °C y TA y (2) clorito sódico en una solución ac. tamponada con tBuOH como codisolvente y 2-metil-2-buteno como eliminador a temperaturas en torno a 0 °C proporciona ácido carboxílico (XIX). La retirada del grupo protector de sililo para formar un compuesto de fórmula (IId) puede realizarse con una fuente de fluoruro, tal como TBAF en un disolvente como THF a temperaturas entre 0 °C y TA.



Esquema 5: Síntesis de compuesto de fórmula (IId)

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

Los compuestos de fórmula (III), en los que R⁵ representa hidrógeno y m representa 1 o 2 pueden prepararse a partir de haluros (XX), en la que X es preferentemente bromuro o yoduro y R^a representa fenil-alquilo (C₁-C₂) sustituido, mediante una cianación con NaCN o KCN en un disolvente como CH₃CN, EtOH o DMF preferentemente a temperaturas entre TA y 65 °C (esquema 6). Los nitrilos formados (XXI) pueden reducirse mediante hidrogenación con níquel Raney como catalizador en un disolvente, tal como NH₃ en MeOH. Como alternativa, un agente reductor, tal como BH₃ en THF preferentemente a temperaturas entre 0 °C y 65 °C o tales como LiAlH₄ en un disolvente como THF o Et₂O preferentemente a temperaturas entre 0 °C y TA pueden usarse para formar aminas (IIIa). En analogía, los compuestos de fórmula (III), en la que R¹ y R⁵ representan hidrógeno y m representa 0 (tal como bencilo) pueden prepararse mediante reducción de nitrilos (XXI) en los que R^a representa fenilo sustituido (y especialmente mediante reducción con BH₃ en THF).



Esquema 6: Síntesis de compuestos de fórmula (IIIa) y (IIIb)

Como alternativa, los nitrilos de fórmula (XXI) pueden sintetizarse partiendo de ácidos carboxílicos de fórmula (XXII), en la que R^a representa fenil-alquilo (C₁-C₂) sustituido o fenilo sustituido, preparando las carboxamidas (XXIII) correspondientes en condiciones de formación de amida convencionales, tales como EDC.HCl/HOBt en un disolvente como DCM o DMF y amoníaco (esquema 6). Las carboxamidas (XXIII) pueden deshidratarse en los nitrilos (XXI)

usando TFAA como agente de deshidratación en presencia de Et_3N en un disolvente, tal como DCM preferentemente a temperaturas entre 0 °C y TA.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (III), en la que R^5 representa hidrógeno y m representa 0, 1 o 2 pueden prepararse en dos etapas a partir de aldehídos de fórmula (XXIV), en la que R^a representa fenil-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$) sustituido o fenilo sustituido, mediante formación de las oximas (XXV) correspondientes usando clorhidrato de hidroxilamina en condiciones convencionales, tales como en un disolvente como EtOH a temperaturas entre TA y 60 °C seguido de una reducción de las oximas respectivas usando polvo de cinc en un disolvente como ácido acético preferentemente a temperaturas entre 0 °C y TA o usando BH_3 en un disolvente como THF preferentemente a temperaturas entre TA y 60 °C (esquema 6).

Los compuestos de fórmula (III), en la que R^5 representa metilo, pueden sintetizarse mediante una reacción de aminación reductora de una amina primaria de fórmula (IIIa) usando formaldehído mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador adecuado, tal como PtO_2 o níquel Raney, en un disolvente como EtOH preferentemente a temperaturas entre TA y 45 °C o en presencia de un agente reductor, tal como NaBH_4 o $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ en un disolvente como MeOH o $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ a temperaturas entre TA y 65 °C. Como alternativa, puede realizarse la metilación con MeI en presencia de una base, tal como NaH en un disolvente adecuado como THF o DMF a temperaturas entre 0 °C y TA (esquema 6).

Los compuestos de fórmula (XXVI), en la que R^3 es un sustituyente alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$), hidroxi-alcoxi ($\text{C}_2\text{-C}_3$), hidroxi-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_2$)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$) o hidroxi-alcoxi ($\text{C}_2\text{-C}_3$)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$) y en la que "arilo" significa un grupo fenilo según se representa en la fórmula (III), fenilo que (1) está opcionalmente sustituido con un grupo R^3 adicional, (2) está sustituido con R^2 y (3) está sustituido con R^b , pueden prepararse siguiendo los procedimientos indicados en el esquema 7. R^b representa un precursor para el resto $\text{R}^5\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{-CHR}^1$ de compuestos de fórmula (III), tal como ciano, ciano-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$), formilo o PGN-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), en los que PG representa un grupo protector de amina. En caso de que R^b represente un grupo ciano o ciano-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$), los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXVI) de acuerdo con el procedimiento descrito para la transformación de compuestos de fórmula (XXI) en compuestos de fórmula (IIIa) (esquema 6). En caso de que R^b represente un grupo formilo, los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXVI) de acuerdo con el procedimiento descrito para la transformación de compuestos de fórmula (XXIV) en compuestos de fórmula (IIIa) (esquema 6). En caso de que R^b represente un grupo PGN-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), en el que PG representa un grupo protector de ftalimida, los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXVI) mediante retirada del grupo ftalimida con, por ejemplo, hidrazina en un disolvente como EtOH a temperaturas en torno a TA.

Los compuestos de fórmula (XXVI), en la que R^3 es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$) y en la que "arilo" significa un grupo fenilo según se representa en la fórmula (III), fenilo que (1) está opcionalmente sustituido con un grupo R^3 adicional, (2) sustituido con R^2 y (3) sustituido con R^b , en el que R^b representa PGN-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) y PG representa un grupo protector de amina, tal como un grupo protector de ftalimida, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXVII) en la que X, como precursor de R^3 , es un átomo de halógeno (preferentemente bromuro) mediante una reacción de acoplamiento de tipo Suzuki. La reacción de Suzuki puede realizarse, por ejemplo, con derivados de ácido alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-borónico o derivados de ácido cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_6$)-borónico (por ejemplo, ácido etil-borónico) en presencia de una base adecuada, tal como K_3PO_4 y un catalizador de paladio como acetato de paladio con trifenilfosfina en un disolvente, tal como tolueno o dioxano preferentemente a temperaturas entre TA y 100 °C.

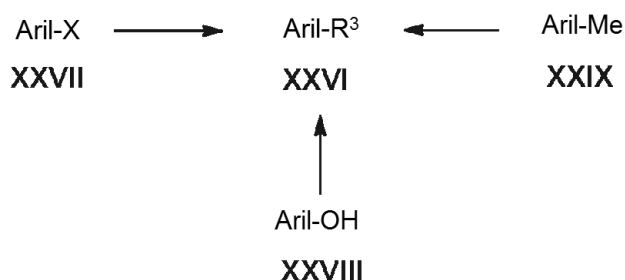
Los compuestos de fórmula (XXVI), en la que R^3 es alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o hidroxi-alcoxi ($\text{C}_2\text{-C}_3$) y en la que "arilo" significa un grupo fenilo según se representa en la fórmula (III), fenilo que está (1) opcionalmente sustituido con un grupo R^3 adicional, (2) sustituido con R^2 y (3) sustituido con R^b , en el que R^b representa formilo, ciano o ciano-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$), pueden prepararse a partir de los fenoles respectivos de fórmula (XXVIII) mediante una reacción de alquilación usando una base como K_2CO_3 o Cs_2CO_3 , en un disolvente, tal como DMF en presencia del agente de alquilación adecuado, tal como alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-L o hidroxi-alquil ($\text{C}_2\text{-C}_3$)-L, en los que L representa un grupo saliente, tal como bromuro o yoduro (por ejemplo, yodometano).

Los compuestos de fórmula (XXVI), en la que R^3 es hidroxi-metilo, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_2$)-metilo, o hidroxi-alcoxi ($\text{C}_2\text{-C}_3$)-metilo y en la que "arilo" significa un grupo fenilo según se representa en la fórmula (III), fenilo que está (1) opcionalmente sustituido con un grupo R^3 adicional, (2) sustituido con R^2 y (3) sustituido con R^b , en el que R^b representa ciano o ciano-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$), pueden prepararse a partir de los compuestos metilados correspondientes de fórmula (XXIX) mediante (1) una reacción de bromación de tipo Wohl-Ziegler usando condiciones convencionales como NBS en presencia de cantidades catalíticas de AIBN en un disolvente, tal como clorobenceno preferentemente a temperaturas entre 40 °C y 80 °C y (2) seguido de una reacción de sustitución del bromuro de bencilo respectivo con, por ejemplo, NaOH, NaOMe, NaOEt o AcO-alquil ($\text{C}_2\text{-C}_3$)-ONa.

Los compuestos de fórmula (XXVI), en la que R^3 es hidroxi-etilo, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_2$)-etilo o hidroxi-alcoxi ($\text{C}_2\text{-C}_3$)-etilo y en la que "arilo" significa un grupo fenilo según se representa en la fórmula (III), fenilo que está (1) opcionalmente sustituido con un grupo R^3 adicional, (2) sustituido con R^2 y (3) sustituido con R^b , donde R^b representa ciano o ciano-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$), pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXVII), en la que X representa halógeno mediante (1) una reacción de acoplamiento de tipo Stille usando, por ejemplo, tributilestanilacetato de etilo en presencia de un

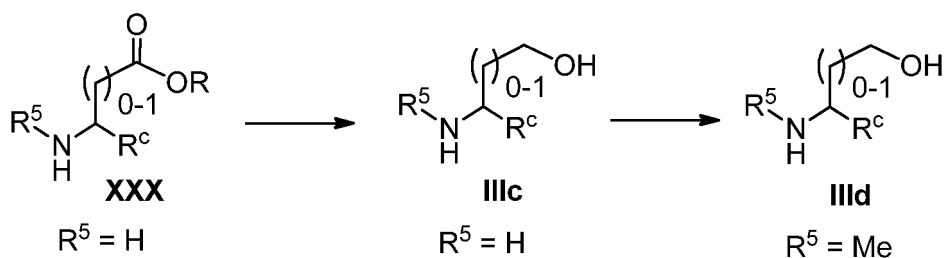
catalizador adecuado, tal como diclorobis(tri-o-tolilfosfina)paladio opcionalmente junto con bromuro de cinc, en un disolvente, tal como DMF preferentemente a temperaturas entre TA y 80 °C y (2) seguido de una reducción del éster correspondiente con NaBH₄ en un disolvente, tal como diglima o con LiAlH₄ en un disolvente, tal como THF preferentemente a temperaturas entre 0 °C y TA y opcionalmente, (3) seguido de una reacción de alquilación usando una base como K₂CO₃ o Cs₂CO₃ en un disolvente, tal como DMF en presencia del agente de alquilación adecuado, tal como alquil (C₁-C₂)-L o hidroxi-alquil (C₂-C₃)-L, en los que L representa un grupo saliente, tal como bromuro o yoduro (por ejemplo, yodometano).

Los compuestos de fórmula (XXVI), en la que R³ es hidroxipropilo y en la que "arilo" significa un grupo fenilo según se representa en la fórmula (III), fenilo que está (1) opcionalmente sustituido con un grupo R³ adicional, (2) sustituido con R² y (3) sustituido con R^b, en el que R^b representa ciano o ciano-alquilo (C₁-C₂), pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXVII), en la que X representa halógeno mediante (1) un acoplamiento de tipo Heck usando, por ejemplo, acrilato de metilo en presencia de una base, tal como Et₃N y un catalizador de paladio adecuado, como tetraquis(trifenilfosfina)paladio en un disolvente, tal como DMF, preferentemente a temperaturas entre TA y 100 °C y (2) seguido de una reducción del éster insaturado correspondiente con NaBH₄ en un disolvente, tal como diglima o con LiAlH₄ en un disolvente, tal como THF preferentemente a temperaturas entre 0 °C y TA.



Esquema 7: Síntesis de compuestos de fórmula (XXVI)

Los compuestos de fórmula (III), en la que R⁵ representa hidrógeno, m representa 0, y R¹ representa hidroxi-alquilo (C₁-C₂) pueden prepararse a partir de derivados de aminoácido (XXX), en los que R^c representa fenilo, que está sustituido con R² y opcionalmente sustituido con uno o dos R³, y R representa alquilo (C₁-C₄) (preferentemente metilo o etilo), mediante reducción con LiAlH₄ o BH₃ en un disolvente, tal como THF o usando NaBH₄ en MeOH preferentemente a temperaturas entre 0 °C y TA para formar los aminoalcoholes respectivos (esquema 8). Los compuestos de fórmula (IIId), en la que R⁵ representa metilo, pueden sintetizarse en condiciones de metilación como se describe para la síntesis de compuestos de fórmula (IIIb).

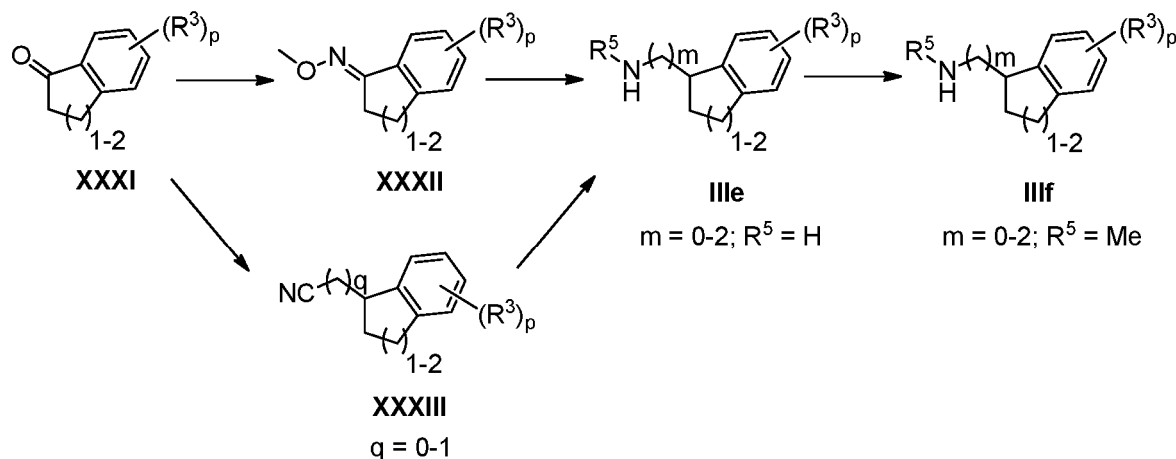


Esquema 8: Síntesis de compuestos de fórmula (IIIe) y (IIId)

Los compuestos de fórmula (III), en la que R⁵ representa hidrógeno, m representa 0, y R¹ y R² representan juntos -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂- pueden prepararse en dos etapas a partir de cetonas (XXXI), en las que R³ representa halógeno y p representa 0, 1 o 2 mediante (1) formación de oxima usando condiciones convencionales, tales como O-metilhidroxilamina en un disolvente como MeOH, opcionalmente en presencia de NaOAc para formar compuestos de fórmula (XXXII) y (2) una reacción de hidrogenación en presencia de un agente reductor, tal como BH₃ en un disolvente como THF preferentemente a temperaturas entre TA y 60 °C para formar aminas de fórmula (IIIe), en las que m representa 0 y R³ representa halógeno (esquema 9). Los compuestos de fórmula (IIIIf), en la que R⁵ representa metilo, pueden prepararse en las condiciones de metilación mencionadas anteriormente.

Los compuestos de fórmula (III), en la que R⁵ representa hidrógeno, m representa 1 o 2, y R¹ y R² representan juntos -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂- pueden prepararse mediante reducción de nitrilos (XXXIII), en los que q representa 0 o 1 y R³ representa halógeno con H₂ y níquel Raney como catalizador en un disolvente, tal como NH₃ en MeOH (esquema 9). Como alternativa, un agente reductor tal como BH₃ en THF, preferentemente a temperaturas entre 0 °C y 65 °C, o tal como LiAlH₄ en un disolvente como THF o Et₂O, preferentemente a temperaturas entre 0 °C y TA puede usarse para formar aminas de fórmula (IIIe), en la que m representa 1 o 2. Los compuestos de fórmula (IIIIf), en la que R⁵

representa metilo, pueden prepararse en las condiciones de metilación mencionadas anteriormente. Los nitrilos (XXXIII), en los que q representa 0 pueden prepararse a partir de las cetonas (XXXI), en las que R³ representa halógeno mediante una reacción de van Leusen utilizando TosMIC y una base como tBuOK en un disolvente, tal como DME/EtOH a temperaturas entre 0 °C y TA. Los nitrilos (XXXIII), en los que q representa 1 pueden prepararse en dos etapas a partir de las cetonas (XXXI), en las que R³ representa halógeno mediante (1) reacción de Horner-Wadsworth-Emmons utilizando (EtO)₂P(=O)CH₂CN y una base, tal como NaH o tBuOK, en un disolvente como THF a temperaturas entre 0 °C y TA y (2) reducción con H₂ y un catalizador como Pd sobre carbón en un disolvente como MeOH a temperaturas entre TA y 65 °C.



Esquema 9: Síntesis de compuestos de fórmula (IIIe) y (IIIf)

Como alternativa, los compuestos de fórmula (III), en la que R¹ y R⁵ representan hidrógeno y m representa 0 pueden prepararse a partir de derivados de anilina (XXXIV), en los que arilo significa fenilo que está sustituido con R² y opcionalmente sustituido con R³ mediante una reacción de tipo arilación de Meerwein usando una sal de Cu(II) como CuCl₂, tBu-nitrilo y 1,1-dicloroetileno, en un disolvente como MeCN, seguido de reflujo en MeOH en presencia de metóxido sódico y tratamiento posterior con H₂SO₄ concentrado, preferentemente a una temperatura entre TA y 90 °C (esquema 10). La hidrólisis de los derivados de éster obtenidos usando condiciones convencionales, tales como NaOH o LiOH en una mezcla de agua y un disolvente orgánico adecuado, tal como MeOH, EtOH o THF da los compuestos correspondientes de fórmula (XXXV). Un reordenamiento de Curtius usando DPPA en un disolvente adecuado como tolueno preferentemente a temperaturas en torno a 100 °C, seguido de tratamiento con agua o trimetilsilanolato potásico a temperaturas en torno a 0 °C conduce a compuestos de fórmula (IIIg), en la que R⁵ es hidrógeno. Los compuestos de fórmula (IIIh), en la que R⁵ representa metilo pueden prepararse en las condiciones de metilación mencionadas anteriormente.



Esquema 10: Síntesis de compuestos de fórmula (IIIg) y (IIIh)

Parte experimental

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

Ac	acetilo
AIBN	azobisisobutironitrilo
anh.	anhidro
ac	acuoso
Ar	argón
nBu	butilo
tBu	terc-butilo
CC	cromatografía en columna
cod	1,5-ciclooctadieno
conc.	concentrado

	comb.	combinado
	dba	dibencilidenoacetona
	DCM	diclorometano
	DHP	3,4-dihidro-2H-pirano
5	DIPA	diisopropilamina
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DME	dimetoxietano
	DMF	dimetilformamida
	DMP	peryodinano de Dess-Martin
10	DMSO	dimetilsulfóxido
	DPPA	difenilfosforilazida
	Et	etilo
	EDC.HCl	clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
	h	hora(s)
15	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	Hept	heptano
	HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	HOBt	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	HV	alto vacío
20	CL-EM	cromatografía líquida - espectrometría de masas
	LDA	diisopropilamida de litio
	M	molar
	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
25	min	minuto(s)
	NBS	N-bromosuccinimida
	RMN	resonancia magnética nuclear
	org.	orgánico
	PG	grupo protector
30	Ph	fenilo
	PPTS	p-toluenosulfonato de piridinio
	PTSA	ácido p-toluenosulfónico
	PyBOP	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
	TA	temperatura ambiente
35	sat.	saturado
	sol.	solución
	TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TBS	terc-butildimetilsililo
	Tf	trifluorometanosulfonilo
40	TFA	ácido trifluoroacético
	TFAA	anhídrido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	THP	tetrahidropirano
	TIPS	triisopropilsililo
45	TMS	trimetilsililo
	TosMIC	isocianuro de toluenosulfonilmetilo
	T _r	tiempo de retención
	UV	ultravioleta
	Vis	visible

50 A. Procedimientos de caracterización usados

Resonancia magnética nuclear:

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

55 **Procedimientos de HPLC-EM analítica:**

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

- 60 (1) eluyentes: A: H₂O + HCOOH al 0,05 %, B: CH₃CN; gradiente: 5 % de B → 95 % de B (0,0 min - 2,0 min), 95 % de B (2,0 min - 2,3 min); flujo: 1,3 ml/min; detección: UV/Vis + EM, el t_R se da en min; columna: Ascentis Express C18, 2,7 μm, 2,1 x 50 mm.
- (2) eluyentes: A: H₂O + NH₄OH al 0,05 %, B: CH₃CN; gradiente: 5 % de B → 95 % de B (0,0 min - 2,0 min), 95 % de

B (2,0 min - 2,3 min); flujo: 1,8 ml/min; detección: UV/Vis + EM, el t_R se da en min; columna: Ascentis Express C18, 2,7 μ m, 2,1x50 mm. Se realizaron análisis de HPLC-EM en un espectrómetro de masas Thermo MSQ Plus con una bomba Dionex HPG-3200RS (o Agilent G4220A) y un detector de matriz de fotodiodos Dionex DAD-3000RS (o Agilent G4212A).

5 (3) eluyentes: A: H₂O + TFA al 0,04 %, B: CH₃CN; gradiente: 5 % de B → 95 % de B (0,0 min - 1,0 min), 95 % de B (1,0 min - 1,5 min); flujo: 4,5 ml/min; detección: UV/Vis + EM, el t_R se da en min; columna: Waters XBridge C18, 2,5 μ m, 4,6x30 mm.

10 (4) eluyentes: A: H₂O + TFA al 0,04 %, B: CH₃CN; gradiente: 2 % de B → 40 % de B (0,0 min - 0,8 min), 40 % de B → 95 % de B (0,8 min - 1,2 min), 95 % de B (1,2 min - 1,5 min); flujo: 4,5 ml/min; detección: UV/Vis + EM, el t_R se da en min; columna: Waters XBridge C18, 2,5 μ m, 4,6x30 mm.

(5) eluyentes: A: H₂O + TFA al 0,04 %, B: CH₃CN; gradiente: 5 % de B → 95 % de B (0,0 min - 1,0 min), 95 % de B (1,0 min - 1,5 min); flujo: 4,5 ml/min; detección: UV/Vis + EM, el t_R se da en min; columna: Waters Atlantis T3, 5 μ m, 4,6x30 mm.

Procedimientos de purificación usados

15 **Procedimiento de CL-EM preparativa:**

Se realizaron purificaciones de HPLC preparativa/EM en un sistema Waters, equipado con un módulo de gradiente binario (2545), una bomba de HPLC (515), un detector de matriz de fotodiodos (2998) y un detector de masas (3100).

eluyentes ácidos: A: H₂O + HCOOH al 0,1 %, B: CH₃CN + HCOOH al 0,1 %; eluyentes básicos: A: H₂O + NH₄OH al 0,1 %, B: CH₃CN + NH₄OH al 0,1 %; flujo: 40 ml/min; columna: Waters XBridge C18, 5 μ m GBD™ 19 x 50 mm.

20 *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).

	ácido	básico
polar gradiente	(A)	(C)
normal gradiente	(B)	(D)

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

eluyentes ácidos: A: CH₃CN, B: H₂O + HCOOH al 0,5 %; eluyentes básicos: A: CH₃CN, B: H₂O + NH₄OH al 0,5 %; flujo: 75 ml/min; columna: Waters XBridge C18, 10 μ m, 30 x 75 mm.

30 *gradiente normal*: 80 % de B → 5 % de B (0,0 min - 4,0 min), 5 % de B (4,0 min - 6,0 min).

gradiente polar: 90 % de B → 5 % de B (0,0 min - 4,0 min), 5 % de B (4,0 min - 6,0 min).

	ácido	básico
gradiente polar	(E)	(G)
gradiente normal	(F)	(H)

Procedimiento (I): eluyentes: A: CH₃CN, B: H₂O + HCOOH al 0,5 %; gradiente: B al 100 % (0,0 min - 1,0 min), B al 100 % → 80 % 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); flujo: 75 ml/min; columna: Waters Atlantis T3 OBD, 10 μ m, 30 x 75 mm.

35 Procedimiento (J): eluyentes: A: CH₃CN, B: H₂O + HCOOH al 0,5 %; gradiente: 90 % de B → 5 % de B (0,0 min - 4,0 min), 5 % de B (4,0 min - 6,0 min); flujo: 75 ml/min; columna: Waters Atlantis T3 OBD, 10 μ m, 30 x 75 mm.

Cromatografía en columna (CC) (Procedimiento K):

Se realizó CC usando gel de sílice 60 Merck (0,063-0,200 mm) o usando cartuchos preempaquetados (SNAP KP-Sil™) de Biotage®.

40 **Extracción (Procedimiento L, M):**

(L): la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se conc. al vacío. El residuo se suspendió en DCM y se filtró.

(M): la mezcla de reacción se filtró, el residuo se disolvió en DCM, se lavó con NaHCO₃ ac. sat., ácido cítrico ac. y

salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se conc. al vacío.

Trituración (Procedimiento N):

(N): el residuo se suspendió en DCM y se filtró.

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

- 5 Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no limitan de ningún modo el alcance de la misma.

A. Preparación de precursores e intermedios:

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

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

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

- 10 A 0 °C, se añadió NBS (9,08 g, 51,0 mmol) a una sol. de ciclohex-2-enecarboxilato de metilo (5,96 g, 42,5 mmol) [Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 1505-1511] en THF/ H_2O (500 ml, 9:1). La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 2 h. Posteriormente, se añadieron $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ac. sat. y NaHCO_3 ac. sat. y la mezcla se conc. al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO_3 ac. sat.. La fase org. se lavó múltiples veces con NaHCO_3 ac. sat. y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se conc. al vacío.

- 15 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 calentar a TA y se agitó durante 2 h. Posteriormente, la mezcla se inactivó mediante la adición de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ac. sat. y NaHCO_3 ac. sat., se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM. Las fases org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , y se conc. al vacío. La purificación por medio de CC (MeOH al 0-0,5 %/DCM) proporcionó un aceite de color amarillo. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 4,75 (dd, J = 6,7, 1,0 Hz, 0,2H), 4,65 (d, J = 3,7 Hz, 0,8H), 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).
- 20

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

- A 0 °C, se añadió P_4S_{10} finamente molido (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 cerrado herméticamente 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-oxociclohexanocarboxilato de metilo (2,06 g, 8,76 mmol) en dioxano (16,5 ml) y se agitó en un vial cerrado herméticamente a 80 °C durante una noche. La mezcla se inactivó mediante la adición de NaHCO_3 ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las fases org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se conc. al vacío. La purificación por medio de CC (EtOAc al 10-40 %/Hept) proporcionó un aceite de color amarillo. CL-EM (3): t_R = 0,47 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 198,16.
- 25

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

Una mezcla de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxilato de metilo (1,22 g, 6,11 mmol) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,39 g, 9,17 mmol) en THF/MeOH/ H_2O (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 fases org. comb. se secaron sobre MgSO_4 y se conc. al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo. CL-EM (3): t_R = 0,32 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 184,21.

35 **A.1.2. Síntesis de ácido 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxílico**

A.1.2.1. 2-Amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxilato de metilo

- Una sol. de 2-bromo-3-oxociclohexanocarboxilato de metilo (1,00 g, 4,25 mmol) y tiourea (0,36 g, 4,68 mmol) en EtOH (16 ml) se agitó a 70 °C durante una noche. Posteriormente, la mezcla se inactivó con NaHCO_3 ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las fases org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se conc. al vacío. La purificación por medio de CC (MeOH al 0-1 %/DCM) proporcionó un sólido de color amarillo. CL-EM (3): t_R = 0,37 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 213,19.
- 40

A.1.2.2. Ácido 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxílico

- Una mezcla de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxilato de metilo (52 mg, 0,24 mmol) y $\text{Li}\cdot\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (12 mg, 0,29 mmol) en THF/MeOH/ H_2O (2,5 ml, 3:1:1) se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se neutralizó con HCl ac. Y se conc. al vacío. El sólido en bruto de color amarillo se usó sin purificación adicional. CL-EM (3): t_R = 0,28 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 199,14.
- 45

A.1.3. Síntesis de ácido 2-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxílico

A.1.3.1. 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxilato de metilo

Una sol. de 2-bromo-3-oxociclohexanocarboxilato de metilo (150 mg, 0,64 mmol) y tioacetamida (53 mg, 0,70 mmol) en EtOH (3 ml) se agitó a 85 °C durante una noche. Posteriormente, la mezcla se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las fases org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se conc. al vacío. La purificación por medio de CC (EtOAc al 0-40 %/Hept) proporcionó un aceite de color amarillo.

5 CL-EM (3): t_R = 0,44 min; [M+H]⁺: 212,17.

A.1.3.2. Ácido 2-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxílico

Una mezcla de 2-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxilato de metilo (59 mg, 0,28 mmol) y Li-OH.H₂O (14 mg, 0,33 mmol) en THF/MeOH/H₂O (2,5 ml, 3:1:1) se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se acidificó a pH = 3 y se extrajo con EtOAc. Las fases org. comb. se secaron sobre MgSO₄ y se conc. al vacío.

10 CL-EM (3): t_R = 0,30 min; [M+H]⁺: 198,17.

A.1.4. Síntesis de ácido 2-fenil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxílico

A.1.4.1. Síntesis de 2-fenil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxilato de metilo

Una sol. de 2-bromo-3-oxociclohexanocarboxilato de metilo (100 mg, 0,43 mmol) y tiobenzamida (64 mg, 0,47 mmol) en EtOH (2 ml) se agitó a 85 °C durante una noche. Posteriormente, la mezcla se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las fases org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se conc. al vacío. La purificación por medio de CC (EtOAc al 2-15 %/Hept) proporcionó un aceite de color amarillo.

15 CL-EM (3): t_R = 0,83 min; [M+H]⁺: 273,85.

A.1.4.2. Síntesis de ácido 2-fenil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxílico

Una mezcla de 2-fenil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxilato de metilo (12,0 mg, 0,044 mmol) y LiOH.H₂O (2,7 mg, 0,065 mmol) en THF/MeOH/H₂O (1 ml, 3:1:1) se agitó a TA durante 45 min. La mezcla se acidificó a pH = 3 y se extrajo con DCM. Las fases org. comb. se secaron sobre MgSO₄ y se conc. al vacío.

20 CL-EM (3): t_R = 0,66 min; [M+H]⁺: 260,13.

A.1.5. Síntesis de ácido 2-bromo-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxílico

A.1.5.1. 2-Bromo-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxilato de metilo

A TA, se añadió en porciones 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxilato de metilo (735 mg, 3,46 mmol) a una mezcla de bromuro de cobre (II) (1160 mg, 5,19 mmol), nitrito de terc-butilo (595 mg, 5,19 mmol) y MeCN (65 ml) en una atmósfera de Ar. La mezcla se agitó a TA durante 20 min, después, durante 15 min a 55 °C. La mezcla se conc. al vacío y se purificó por CC (EtOAc al 0-30 %/Hept) para proporcionar un sólido de color amarillo.

25 CL-EM (3): t_R = 0,74 min; [M+H]⁺: 275,98.

A.1.5.2. Ácido 2-bromo-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxílico

Una mezcla de 2-bromo-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxilato de metilo (150 mg, 0,54 mmol) y Li-OH.H₂O (34 mg, 0,81 mmol) en THF/MeOH/H₂O (5 ml, 3:1:1) se agitó a TA durante 90 min. La mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM. La fase ac. se acidificó a pH = 3 y se extrajo con DCM. Las fases org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se conc. al vacío.

35 CL-EM (3): t_R = 0,57 min; [M+H]⁺: 262,03.

A.1.6. Síntesis de ácido 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxílico

A.1.6.1. 2-Bromo-3-oxociclopentanocarbonitrilo

Se añadieron biciclo[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) 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 fases org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se conc. al vacío. El residuo, un aceite de color 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, la mezcla se inactivó con Na₂SO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las fases org. comb. se lavaron con NaHCO₃ ac. al 5 % y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se conc. al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en EtOAc, se lavó múltiples veces con NaHCO₃ ac. al 5 % y salmuera, la fase org. combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se conc. al vacío para proporcionar un líquido de color pardo.

40 RMN 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).

A.1.6.2. 2-Amino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carbonitrilo

Una mezcla de 2-bromo-3-oxociclopentanocarbonitrilo (en bruto a partir de A.1.7.1.; aprox. 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 fases org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se conc. al vacío. La purificación por medio de CC (MeOH al 2-20 % (Et_3N al 0,5 %)/DCM) proporcionó un sólido de color pardo. CL-EM (3): $t_R = 0,19$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 166,06.

A.1.6.3. 5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carbonitrilo

5 A una sol. de 2-amino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carbonitrilo (1,00 g, 6,05 mmol) en THF (54 ml) se añadió nitrito de terc-butilo (1,04 g, 9,08 mmol) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 3 h. Posteriormente, la mezcla se inactivó con NaHCO_3 ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las fases org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se conc. al vacío. La purificación por medio de CC (EtOAc al 10-80 %/Hept) proporcionó un aceite de color amarillo. CL-EM (4): $t_R = 0,52$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 151,13.

10 A.1.6.4. Ácido 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxílico

Una sol. 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 cerrado herméticamente. La mezcla se ajustó a pH = 3 y se extrajo con EtOAc. Las fases org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se conc. al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo.

15 CL-EM (3): $t_R = 0,33$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 170,03.

A.1.7. Síntesis de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxílico

A.1.7.1. 2-Amino-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carbonitrilo

20 Se añadieron biciclo[2,2.1]hepta-2,5-dieno (0,50 g, 5,45 mmol), seguido de $\text{Gd}(\text{OTf})_3$ (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) a una solución desgasificada de $\text{Ni}(\text{cod})_2$ (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 NaHCO_3 sólido y NaHCO_3 ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las fases org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se conc. al vacío.

25 El residuo, un aceite de color amarillo, se disolvió en THF/ H_2O (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 Na_2SO_3 ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las fases org. comb. se lavaron con NaHCO_3 ac. al 5 % y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se conc. al vacío. El residuo se re-disolvió en EtOAc, se lavó múltiples veces con NaHCO_3 ac. al 5 % y salmuera, la fase org. combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se conc. al vacío y el residuo se filtró sobre un lecho de SiO_2 con EtOAc/Hept (1:1) como eluyente.

30 Después de conc. al vacío, el residuo, un aceite de color pardo, 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 NaHCO_3 ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las fases org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se conc. al vacío. La purificación por medio de CC (MeOH al 2-20 %/DCM) proporcionó un aceite de color pardo. CL-EM (3): $t_R = 0,34$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 194,21.

A.1.7.2. 5,6,7,8-Tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carbonitrilo

35 A una sol. 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 le 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 NaHCO_3 ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las fases org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se conc. al vacío. La purificación por medio de CC (EtOAc al 2-40 %/Hept), CC (MeOH al 0-1,5 %/DCM) y HPLC prep. (F) proporcionó un aceite de color amarillo.

40 CL-EM (3): $t_R = 0,51$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 179,23.

A.1.7.3. Ácido 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxílico

45 Una sol. 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 cerrado herméticamente. La mezcla se ajustó a pH = 3 y se extrajo con EtOAc. Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se conc. al vacío para proporcionar un sólido de color beige.

CL-EM (3): $t_R = 0,36$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 198,20.

A.1.8. Síntesis de Ácido 2-amino-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxílico

50 Una sol. de 2-amino-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carbonitrilo (300 mg, 1,40 mmol) en HCl ac. conc. (7 ml) se agitó a 90 °C durante 1 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se ajustó a pH = 3, se conc. al vacío, se redisolvió una mezcla de DMF/MeCN/ H_2O y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC prep. (J) para proporcionar un sólido de color amarillo.

CL-EM (3): $t_R = 0,34$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 213,20.

A.1.9. Síntesis de ácido 6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxílico

A.1.9.1. 3-((terc-Butildimetilsilil)oxi)-1-(2,4-diclorotiazol-5-il)propan-1-ol

A -20 °C, se añadió una sol. de *n*-BuLi en hexanos (2,3 M, 10,9 ml, 25,0 mmol) a una sol. de DIPA (3,5 ml, 25,0 mmol) en THF (102 ml). La sol. se agitó a -20 °C durante 30 min, después, se enfrió a -78 °C y se añadió una sol. 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 fases org. comb. se lavaron con salmuera, se

secaron sobre MgSO₄ y se conc. al vacío. La purificación por medio de CC (EtOAc al 2-15 %/Hept) proporcionó un

aceite de color amarillo.

CL-EM (3): t_R = 1,08 min; [M+H]⁺: 342,08.

A.1.9.2. 5-(3-((terc-Butildimetilsilil)oxi)-1-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propil)-2,4-diclorotiazol

Una sol. 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 la temperatura de reflujo durante 2 h. Posteriormente, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por significa de CC (EtOAc al 1-10 %/Hept) para proporcionar el producto en forma de un aceite incoloro en forma de una mezcla isomérica.

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

A.1.9.3. 5-(3-((terc-Butildimetilsilil)oxi)-1-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propil)-4-clorotiazol

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

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

A.1.9.4. 3-(4-Clorotiazol-5-il)-3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propan-1-ol

A 0 °C, se añadió una sol. de TBAF en THF (1 M, 19,2 ml, 19,2 mmol) a una sol. de 5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-((tetrahydro-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 una noche. Después, la mezcla se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las fases org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se conc. al vacío. La purificación por medio de CC (EtOAc al 20-85 %/Hept) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo en forma de una mezcla isomérica.

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

A.1.9.5. 7-((Tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol

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

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

A.1.9.6. 6,7-Dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-ol

Una sol. de 7-((tetrahydro-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) en THF/H₂O (7,4 ml, 1:1) se agitó a TA durante una noche. La mezcla se diluyó con DCM, se secó sobre Na₂SO₄ y se conc. al vacío. La purificación por medio de CC (EtOAc al 40-100 %/Hept) proporcionó un aceite de color amarillo. CL-EM (3): t_R = 0,23 min; [M+H]⁺: 158,15.

A.1.9.7. 6,7-Dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carbonitrilo

A una mezcla de 6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-ol (0,65 g, 4,14 mmol), acetona cianhidrina (880 mg, 10,3 mmol) y (*n*-Bu)₃P (1,67 g, 8,27 mmol) en THF (79 ml) se le 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 conc. al vacío. La purificación por medio de CC (EtOAc al 5-70 %/Hept) proporcionó un sólido de color amarillo.

CL-EM (3): t_R = 0,36 min; [M+H]⁺: 167,13.

A.1.9.8. Ácido 6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxílico

Una sol. 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 refrigeración en un baño de hielo, el pH de la mezcla se ajustó a aprox. 3 y la mezcla se

extrajo con EtOAc. Las fases org. comb. se secaron sobre MgSO_4 y se conc. al vacío para proporcionar un sólido de color beige. CL-EM (3): $t_R = 0,33$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 186,18.

A.1.10. Síntesis de ácido 5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxílico

A.1.10. 1.4-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)tiazol

5 Se añadió en porciones NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 12,19 g, 305,3 mmol) a DL-1,2-isoproilideneglicerol (16,11 g, 1218 mmol) y la mezcla se agitó hasta que cesó el desprendimiento de gas (aprox. 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 NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las fases org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se conc. al vacío. El residuo se sometió a destilación y los volátiles (HV, 60 °C) se retiraron. El residuo se purificó por medio de CC (EtOAc al 5-40 %/Hept) para proporcionar un aceite de color amarillo. CL-EM (3): $t_R = 0,52$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 216,20.

A.1.10.2. 5-Bromo-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)tiazol

15 A 0 °C, se añadió NBS (11,94 g, 67,1 mmol) durante 90 min a una sol. 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 mediante la adición de NaHCO_3 ac. al 5 % y se extrajo con EtOAc. Las fases org. comb. se lavaron con NaHCO_3 ac. al 5 % y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se conc. al vacío. CL-EM (3): $t_R = 0,74$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 294,13.

A.1.10.3. 5-Bromo-4-(oxiran-2-ilmetoxi)tiazol

20 Una sol. 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 la temperatura de reflujo durante 3 h. Se añadió más cantidad de PPTS (0,40 g, 1,60 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h más. La mezcla se conc. al vacío, el residuo se disolvió en MeOH (256 ml) y se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla se conc. 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 una noche a TA. Posteriormente, se añadió más cantidad de ortoformiato de trimetilo (3,5 ml, 31,9 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Después, la mezcla se conc. 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 conc. al vacío, el residuo se disolvió en MeOH (320 ml) y se añadió K_2CO_3 (17,66 g, 128 mmol) a la mezcla. Después de agitar la mezcla a TA durante 90 min, la mezcla se filtró y el filtrado se vertió en NH_4Cl ac. sat. frío. La mezcla se extrajo con EtOAc, las fases org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se conc. al vacío. El residuo se purificó por medio de CC (EtOAc al 2-40 %/Hept) para proporcionar un aceite de color amarillo. CL-EM (3): $t_R = 0,60$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 236,06.

A.1.10.4. (2-(Triisopropilsilil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-il)metanol

35 A -78 °C, se añadió una sol. de *n*-BuLi en hexanos (2,18 M, 16,7 ml, 36,4 mmol) durante 30 min a una sol. 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 sol. 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 NaHCO_3 ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las fases org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se conc. al vacío. El residuo se purificó por medio de CC (100 g KP-Silo, EtOAc/Hept al 5-50 %), seguido de CC (EtOAc al 5-50 %/Hept) para proporcionar un aceite de color amarillo. CL-EM (3): $t_R = 1,01$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 314,13.

A.1.10.5. Ácido 2-(triisopropilsilil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxílico

45 Una sol. de (2-(triisopropilsilil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-il)metanol (1,77 g, 5,64 mmol) en DCM (56 ml) se trató en porciones a 0 °C con DMP (2,87 g, 6,77 mmol) 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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ac. sat. y NaHCO_3 ac. sat. y se extrajo con DCM. Las fases org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se conc. al vacío. El residuo se disolvió en *tert*-BuOH (16 ml) y 2-metil-2-butenol (4 ml) y se trató gota a gota a 0 °C durante 30 min con una sol. de NaH_2PO_4 (2,64 g, 16,9 mmol) y NaClO_2 (0,96 g, 8,46 mmol) en H_2O (5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 45 min, después, los volátiles se retiraron al vacío, el residuo se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc. Las fases org. comb. se secaron sobre MgSO_4 y se conc. al vacío. CL-EM (3): $t_R = 0,99$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 328,24.

A.1.10.6. Ácido 5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxílico

55 Una sol. de TBAF en THF (1 M, 4,9 ml, 4,90 mmol) se añadió a 0 °C a una sol. de ácido 2-(triisopropilsilil)-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. (I) 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 2,4-dicloro-6-ciclopropilbencilamina

5 A.2.1.1. Síntesis de 2-(2-bromo-4,6-diclorobencil)isoindolina-1,3-diona

A una sol. de 1-bromo-2-(bromometil)-3,5-diclorobenceno (1,98 mmol) [J. Med. Chem. 1992, 35, 4221-4229] en 10 ml de CH_3CN se le añadieron ftalimida (1,98 mmol) y K_2CO_3 (5,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h y después a TA durante una noche. Se añadió una sol. ac. sat. de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrajo 3 veces con DCM. Las fases org. comb. se secaron sobre $MgSO_4$ y se conc. al vacío para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color beige. CL-EM (3): $t_R = 0,99$ min; RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 7,91-7,71 (m, 4H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,13 (s, 2H).

10 A.2.1.2. Síntesis de 2,4-dicloro-6-ciclopropilbencilamina

A una sol. de 2-(2-bromo-4,6-diclorobencil)isoindolina-1,3-diona (1,96 mmol) en 16 ml de tolueno y 0,8 ml de agua se le añadieron K_3PO_4 (6,85 mmol), PPh_3 (0,23 mmol), ácido ciclopropilborónico (2,35 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (0,15 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 24 h, momento en el que se añadieron otra porción de ácido ciclopropilborónico (1,96 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 días más, se enfrió a TA, se inactivó con una sol. ac. sat. de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las fases org. comb. se secaron sobre $MgSO_4$ y se conc. al vacío para dar un sólido en bruto de color blanco. Este sólido se disolvió en 15 ml de EtOH y se añadieron 12,6 ml de monohidrato de hidrazina. Después de agitar a TA durante 30 min, se añadió EtOAc. La fase ac. se basificó con una sol. 1 M de NaOH y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases org. comb. se secaron sobre $MgSO_4$ y se conc. La purificación con CC (KP-NHTM de Biotage) dio el compuesto deseado en forma de un aceite de color rojo/pardo. CL-EM (3): $t_R = 0,60$ min; $[M+H]^+$: 216,15.

A.2.2. Síntesis de (2-(aminometil)-3,5-diclorofenil)metanol

A.2.2.1. Síntesis de 2-(bromometil)-4,6-diclorobenzonitrilo

25 Una sol. de 2,4-dicloro-6-metilbenzonitrilo (16,9 mmol) en 34 ml clorobenceno se calentó a 50 °C, momento en el que se añadió NBS (18,6 mmol). El matraz se purgó con Ar antes de añadir de una vez AIBN (1,69 mmol) todavía a 50 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a 78 °C. Después de 2 h y 4 h, se añadió otra porción de AIBN (1,69 mmol) y se continuó calentando a 78 °C durante una noche. Después, el disolvente se retiró por evaporación, el residuo resultante se disolvió de nuevo en Et_2O y el sólido restante se retiró por filtración. El filtrado se lavó dos veces con una solución 2 N de HCl y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se conc. al vacío. La purificación con CC (EtOAc al 0-100 %/Hept) dio el compuesto deseado en forma de un sólido amarillento. CL-EM (3): $t_R = 0,88$ min; RMN 1H ($(CD_3)_2SO$) δ : 8,02 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 4,79 (s, 2H).

A.2.2.2. Síntesis de Acetato 3,5-dicloro-2-cianobencilo

35 A una sol. de 2-(bromometil)-4,6-diclorobenzonitrilo (15,1 mmol) en 30 ml AcOH se le añadió NaOAc (75,7 mmol). La suspensión se calentó a 100 °C durante 2 h. El disolvente se retiró por evaporación y el residuo se repartió entre DCM y agua. La fase org. se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se conc. al vacío. La purificación con CC (EtOAc al 5-70 %/Hept) dio el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (5): $t_R = 0,88$ min; RMN 1H ($(CD_3)_2SO$) δ : 8,02 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,12 (s, 3H).

A.2.2.3. Síntesis de (2-(aminometil)-3,5-diclorofenil)metanol

40 A una sol. de acetato de 3,5-dicloro-2-cianobencilo (11,7 mmol) en 50 ml de THF se le añadió a sol. de BH_3 (50 mmol, 1 M en THF). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 7 h y después se enfrió a 0 °C. Se añadió agua, seguido de MeOH y la mezcla se conc. El residuo se recogió en agua y EtOAc, se acidificó con una solución 1 N de HCl y se extrajo con DCM. Después, la fase ac. se basificó con una sol. 1 M de NaOH y se extrajo con DCM. Las fases org. comb. se secaron sobre $MgSO_4$ y se conc. al vacío. La purificación con CC (MeOH al 0-10 %/DCM; Et_3N al 1 %) dio el compuesto deseado en forma de un sólido rosáceo. CL-EM (5): $t_R = 0,42$ min; RMN 1H ($(CD_3)_2SO$) δ : 7,46 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,76 (s, 2H).

A.2.3. Síntesis de 2,4-dicloro-6-metoxibencilamina

A.2.3.1. Síntesis de 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldehído

50 A una sol. de 4,6-diclorosalicilaldehído (2,69 mmol) en 5 ml de DMF se le añadió K_2CO_3 (5,39 mmol), seguido de yodometano (2,96 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3,5 h. A TA, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó 3 veces con agua y después con salmuera. Las fases org. comb. se secaron sobre $MgSO_4$ y se conc. al vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido de color beige. CL-EM (3): $t_R = 0,78$ min; RMN 1H ($(CD_3)_2SO$) δ : 10,30 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,39 (s, 3H).

A.2.3.2. Síntesis de 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldehído oxima

Una sol. de 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldehído (2,39 mmol) en 5 ml de DMF se enfrió a 0 °C y se añadieron NaOAc (2,63 mmol), seguido de HCl de hidroxilamina (2,63 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 min. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó una vez con agua y salmuera. Las fases org. comb. se secaron sobre MgSO₄ y se conc. al vacío para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (3): t_R = 0,73 min; [M+H]⁺: 220,14.

A.2.3.3. Síntesis de 2,4-dicloro-6-metoxibencilamina

Una suspensión de 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldehído oxima (2,24 mmol) en 3 ml AcOH se enfrió a 0 °C y se añadió polvo de cinc (8,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Se filtró sobre una capa de Celite y se lavó con EtOAc y MeOH. El filtrado se conc. y se redisolvió en agua (pH 4 con una solución 2 N de HCl). Se lavó una vez con EtOAc, la fase acuosa se basificó con una solución 1 M de NaOH, se extrajo 3 veces con EtOAc y DCM. Las fases org. comb. se secaron sobre MgSO₄ y se conc. al vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM (3): t_R = 0,47 min; [M+CH₃CN+H]⁺: 246,99.

A.2.4. Síntesis de 2-(2-(aminometil)-3,5-diclorofenoxi)etanol**A.2.4.1. Síntesis de acetato de 2-(3,5-dicloro-2-formilfenoxi)etilo**

A una sol. de 4,6-diclorosalicilaldehído (3,72 mmol) en 5 ml de DMF se le añadió Cs₂CO₃ (3,72 mmol), seguido de KI (3,72 mmol) y 2-bromoetilacetato (8,68 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h y después se agitó a TA durante 3 días. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó 3 veces con agua y después con salmuera. Las fases org. comb. se secaron sobre MgSO₄ y se conc. al vacío. La purificación con CC (EtOAc al 20-100 %/Hept) dio el compuesto deseado en forma de un sólido de color beige. CL-EM (5): t_R = 0,86 min; [M+H]⁺: 227,12.

A.2.4.2. Síntesis de acetato de 2-(3,5-dicloro-2-((hidroxiimino)metil)fenoxi)etilo

Una sol. de acetato de 2-(3,5-dicloro-2-formilfenoxi)etilo (1,48 mmol) en 2,5 ml de DMF se enfrió a 0 °C y se añadieron NaOAc (1,62 mmol) seguido de HCl de hidroxilamina (1,62 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó una vez con agua y salmuera. Las fases org. comb. se secaron sobre MgSO₄ y se conc. al vacío. La purificación con CC usando Hept y EtOAc dio el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (5): t_R = 0,81 min; [M+H]⁺: 292,25.

A.2.4.3. Síntesis de 2-(2-(aminometil)-3,5-diclorofenoxi)etanol

Una suspensión de acetato de 2-(3,5-dicloro-2-((hidroxiimino)metil)fenoxi)etilo (1,15 mmol) en 2 ml de AcOH se enfrió a 0 °C y se añadió polvo de cinc (4,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Se filtró sobre una capa de Celite y se lavó con EtOAc y MeOH. El filtrado se conc. y se redisolvió en agua (pH 4 con una solución 2 N de HCl). Se lavó una vez con EtOAc, la fase acuosa se basificó con una solución 1 M de NaOH, se extrajo 3 veces con EtOAc y DCM. Las fases org. comb. se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (5): t_R = 0,46 min; [M+H]⁺: 236,01.

A.2.5. Síntesis de 2-cloro-3-cianobencilamina**A.2.5.1. Síntesis de 3-(bromometil)-2-clorobenzonitrilo**

Una sol. de 2-cloro-3-metilbenzonitrilo (6,6 mmol) en 25 ml de clorobenceno se calentó a 50 °C, momento en el que se añadió NBS (7,9 mmol). El matraz se purgó con Ar antes de añadir de una vez AIBN (0,66 mmol) todavía a 50 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. El disolvente se retiró por evaporación, el residuo resultante se disolvió de nuevo en Et₂O y se lavó 3 veces con una sol. 1 N de HCl y salmuera. Se secó sobre MgSO₄ y se conc. al vacío. La purificación con CC (EtOAc al 0-15 %/Hept) dio el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (3): t_R = 0,78 min; RMN ¹H ((CD₃)₂SO) δ: 7,98 (m, 2H), 7,58 (t, 1H), 4,80 (s, 2H).

A.2.5.2. Síntesis de 2-cloro-3-cianobencilamina

A una sol. de 3-(bromometil)-2-clorobenzonitrilo (0,87 mmol) en 9 ml de DMF se le añadió NaN₃ (1,3 mmol) y la solución de color pardo resultante se agitó a TA durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La azida en bruto se disolvió de nuevo en 4,3 ml de THF y 0,1 ml de agua. Se añadió trifenilfosfina (1,04 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó con una sol. 0,1 N de HCl hasta pH 3 y se extrajo 3 veces con Et₂O. La fase ac. se basificó con sol. 1 M de NaOH y se extrajo 3 veces con DCM. Las fases org. comb. se secaron sobre MgSO₄ y se conc. al vacío para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillento. CL-EM (3): t_R = 0,31 min; [M+CH₃CN+H]⁺: 208,04.

A.2.6. Síntesis de 2,4-dicloro-6-metoximetilbencilamina**A.2.6.1. Síntesis de 2,4-dicloro-6-(metoximetil)benzonitrilo**

A una suspensión de 2-(bromometil)-4,6-diclorobenzonitrilo (1,04 mmol) (A.2.2.1.) en 2,5 ml de MeOH se le añadió una solución de NaOMe (1,27 mmol, 0,5 M en MeOH). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se conc. al vacío, se redisolvió en EtOAc y después se lavó dos veces con una sol. ac. de KHSO₄, dos veces con una sol. ac. sat. de NaHCO₃ y una vez con salmuera. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se conc. al vacío para dar el producto deseado en forma de un aceite de color naranja.

CL-EM (3): t_R = 0,84 min; RMN ¹H ((CD₃)₂SO) δ: 7,97 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 4,59 (s, 2H), 3,37 (s, 3H).

A.2.6.2. Síntesis de 2,4-dicloro-6-metoximetilbencilamina

Una sol. de BH₃ (3,5 ml, 1M en THF) se añadió a una solución de 2,4-dicloro-6-(metoximetil)benzonitrilo (0,88 mmol) en 3 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. A 0 °C, se añadieron gota a gota 3,5 ml de MeOH y la mezcla se agitó hasta que finalizó el desprendimiento de gas. Se añadió una sol. ac. de NaOH al 10 % todavía con refrigeración. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases org. comb. se secaron sobre MgSO₄ y se conc. al vacío para dar el producto deseado en forma de un aceite de color naranja.

CL-EM (3): t_R = 0,45 min; [M+H]⁺: 220,26.

A.2.7. Síntesis de 2-trifluorometil-3-clorobencilamina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de 2-cloro-3-cianobencilamina (A.2.5.), reemplazando 2-cloro-3-metilbenzonitrilo por 1-cloro-3-metil-2-(trifluorometil)benceno.

CL-EM (3): t_R = 0,44 min; [M+CH₃CN+H]⁺: 250,99.

A.2.8. Síntesis de 5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina**A.2.8.1. Síntesis de 5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona O-metiloxima**

A una sol. de 5,7-dicloro-1-indanona (0,34 mmol) en 2 ml de MeOH se le añadió HCl de O-metilhidroxilamina (0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 17 h y después se calentó a 50 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases org. comb. se secaron sobre MgSO₄ y se conc. al vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

CL-EM (3): t_R = 0,99 min; [M+H]⁺: 229,96.

A.2.8.2. Síntesis de 5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina

Una sol. de BH₃ (0,6 ml, 1 M en THF) se añadió a una sol. de 5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona O-metiloxima (0,31 mmol) en 1 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 días. Se añadió una solución ac. 1 M de NaOH y se continuó calentando a 60 °C durante 24 h más. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se diluyó con una sol. ac. sat. de NaHCO₃ y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases org. comb. se secaron sobre MgSO₄ y se conc. al vacío para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

CL-EM (3): t_R = 0,46 min; [M+H]⁺: 202,03.

A.2.8.3. Separación quiral de 5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina

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

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

Enantiómero A: t_R = 7,57 min;

Enantiómero B: t_R = 8,59 min.

A.2.9. Síntesis de 2-bromo-4,6-diclorobencilamina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de 2-cloro-3-cianobencilamina (A.2.5.), reemplazando 3-(bromometil)-2-clorobenzonitrilo por 1-bromo-2-(bromometil)-3,5-diclorobenceno [J. Med. Chem. 1992, 35, 4221].

CL-EM (3): t_R = 0,45 min; [M+CH₃CN+H]⁺: 294,83.

A.2.10. Síntesis de 2-((2-(aminometil)-3,5-diclorobencil)oxi)etanol**A.2.10.1. Síntesis de acetato de 2-((3,5-dicloro-2-cianobencil)oxi)etilo**

A una sol. de 2-(bromometil)-4,6-diclorobenzonitrilo (1,3 mmol) (A.2.2.1.) y 2-hidroxiacetato de etilo (1,43 mmol) en 7 ml de THF se le añadió NaH (1,95 mmol, suspensión al 60 % en aceite). La mezcla de reacción se agitó a TA durante

una noche y después se vertió en una sol. 1 M de HCl. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases org. comb. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se conc. al vacío. La purificación con CC (EtOAc al 0-25 %/Hept) dio el compuesto deseado en forma de un aceite de color naranja.
CL-EM (3): $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+$: 287,89.

5 A. 2.10.2 Síntesis de 2-((2-(aminometil)-3,5-diclorobencil)oxi)etanol

Una sol. de BH_3 (1,46 ml, 1 M en THF) se añadió a una sol. de acetato de 2-((3,5-dicloro-2-cianobencil)oxi)etilo (0,36 mmol) en 1,5 ml de MeOH. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. A 0 °C, se añadieron gota a gota 1,5 ml de MeOH y la mezcla se agitó hasta que finalizó el desprendimiento de gas. Se añadió una solución ac. de NaOH al 10 % todavía con refrigeración. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases org. comb. se secaron sobre MgSO_4 y se conc. al vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo.
CL-EM (3): $t_R = 0,43$ min; $[M+H]^+$: 250,20.

B. Preparación de ejemplos

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

15 Una mezcla del ácido carboxílico respectivo (II) (0,30 mmol), la amina respectiva (III) (0,36 mmol), HOBt (0,45 mmol), EDCHCl (0,45 mmol) y DIPEA (0,90 mmol) en DMF (1,2 ml) se agitó a TA durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante los procedimientos de purificación enumerados de antemano para dar las aminas deseadas (I).

20 Para la síntesis de N-(5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida (ejemplo 11), N-(5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida (ejemplo 27) y N-(5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida (ejemplo 41) se usó el enantiómero B de 5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina que se obtuvo mediante separación según se ha descrito en A.2.8.3. como amina de fórmula (III).

25 B.2. Síntesis de N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida (Ejemplo 58)

30 A una solución desgasificada de 2-bromo-N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida (12 mg, 0,0276 mmol) (ejemplo 61) en DMF (0,5 ml) se le añadieron secuencialmente yoduro de cobre (I) (26 mg, 0,1380 mmol), trifenilarsina (3,4 mg, 0,0111 mmol), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)-cloroformo (1,4 mg, 0,0014 mmol) y 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (26 mg, 0,1380 mmol). La suspensión resultante se agitó a 100 °C durante 4,5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC prep. (F).
CL-EM (3): $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+$: 422,97.

LISTA DE EJEMPLOS

Compuesto	Nombre	Procedimiento de purificación	CL-EM		
			CL-EM	t_R [min]	$[M+H]^+$
Ejemplo 1	N-(4-clorobencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida	A	1	0,88	294,9
Ejemplo 2	N-(2,4-diclorobencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida	E	3	0,70	329,0
Ejemplo 3	N-(2-cloro-4-fluorobencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida	A	1	0,89	312,9
Ejemplo 4	N-(3,4-diclorobencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida	A	1	1,01	328,9
Ejemplo 5	N-(2-bromo-4,6-diclorobencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida	B	1	1,12	406,5
Ejemplo 6	N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida	F	3	0,75	343,0

(continuación)

Compuesto	Nombre	Procedimiento de purificación	CL-EM		
			CL-EM	t _R [min]	[M+H] ⁺
Ejemplo 7	N-(2,4-diclorofenil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida	A	1	1,07	342,6
Ejemplo 8	N-(3-(2,4-diclorofenil)propil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida	B	1	1,18	356,9
Ejemplo 9	N-((S)-1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida (mezcla de epímeros)	A	1	0,84	358,7
Ejemplo 10	N-(2,4-dicloro-6-(hidroximetil)bencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida	A	1	0,86	358,7
Ejemplo 11	N-(5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida (mezcla de epímeros)	B	1	1,09	354,9
Ejemplo 12	N-(2,4-dicloro-6-ciclopropilbencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida	B	1	1,23	368,9
Ejemplo 13	N-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida	A	1	1,06	362,9
Ejemplo 14	N-(3-cloro-2-(trifluorometil)bencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida	A	1	1,05	362,9
Ejemplo 15	N-(2,4-dicloro-6-((2-hidroxietoxi)metil)bencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida	A	1	0,90	402,9
Ejemplo 17	N-(2,4-diclorobencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida	F	3	0,70	327,0
Ejemplo 18	N-(2-cloro-4-fluorobencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida	A	1	0,91	311,0
Ejemplo 19	N-(2-bromo-4,6-diclorobencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida	B	1	1,14	404,8
Ejemplo 20	N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida	F	3	0,74	341,0
Ejemplo 21	N-(2,4-diclorofenil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida	B	1	1,08	341,1
Ejemplo 22	N-(2-cloro-3-cianobencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida	A	1	0,78	318,1
Ejemplo 23	N-(3-(2,4-diclorofenil)propil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida	B	1	1,19	354,9
Ejemplo 24	N-((S)-1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida (mezcla de epímeros)	A	1	0,85	357,1
Ejemplo 25	N-(2,4-dicloro-6-(hidroximetil)bencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida	A	1	0,88	357,1
Ejemplo 26	N-(2,4-dicloro-6-metoxibencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida	A	1	1,07	357,1

(continuación)

Compuesto	Nombre	Procedimiento de purificación	CL-EM		
			CL-EM	t _R [min]	[M+H] ⁺
Ejemplo 27	N-(5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida (mezcla de epímeros)	B	1	1,11	353,1
Ejemplo 28	N-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida	F	3	0,71	361,0
Ejemplo 29	N-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida	A	1	1,07	361,1
Ejemplo 30	N-(4-clorobencil)-N-metil-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida	A	1	0,99	323,0
Ejemplo 31	N-(2,4-diclorobencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida	E	3	0,70	343,0
Ejemplo 32	N-(2-cloro-4-fluorobencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida	A	1	0,89	326,7
Ejemplo 33	N-(2,3-diclorobencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida	A	1	0,98	342,7
Ejemplo 34	N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida	F	3	0,74	357,0
Ejemplo 35	N-(2,4-diclorofenetil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida	B	1	1,07	356,9
Ejemplo 36	N-(2-cloro-3-cianobencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida	A	1	0,77	333,9
Ejemplo 37	N-(4-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida	A	1	0,98	342,8
Ejemplo 38	N-(3-(2,4-diclorofenil)propil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida	B	1	1,17	370,9
Ejemplo 39	N-((S)-1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida (mezcla de epímeros)	A	1	0,85	372,9
Ejemplo 40	N-(2,4-dicloro-6-(hidroximetil)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida	A	1	0,86	372,9
Ejemplo 41	N-(5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida (mezcla de epímeros)	B	1	1,10	368,9
Ejemplo 42	N-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida	A	1	1,05	376,9
Ejemplo 43	N-(2,4-dicloro-6-(2-hidroxietoxi)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida	A	1	0,94	402,9
Ejemplo 44	N-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida	A	1	1,06	376,9
Ejemplo 45	N-(4-fenoxibencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida	B	1	1,11	367,0
Ejemplo 46	N-(4-clorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	C	2	0,94	307,0

(continuación)

Compuesto	Nombre	Procedimiento de purificación	CL-EM		
			CL-EM	t _R [min]	[M+H] ⁺
Ejemplo 47	N-(4-clorobencil)-N-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	C	2	1,07	321,0
Ejemplo 48	N-(3-cloro-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	C	2	1,03	321,0
Ejemplo 49	2-amino-N-(2,4-diclorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	H	3	0,58	356,0
Ejemplo 50	N-(2,4-diclorobencil)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	F	3	0,66	355,0
Ejemplo 51	2-bromo-N-(2,4-diclorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	F	3	0,86	418,9
Ejemplo 52	N-(2,4-diclorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	F, H	3	0,69	340,9
Ejemplo 53	N-(2-cloro-4-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	C	2	0,97	325,0
Ejemplo 54	N-(2,3-diclorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	C	2	1,04	341,0
Ejemplo 55	N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida (mezcla de 4 estereoisómeros)	C	2	0,93	299,1
Ejemplo 56	N-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida (mezcla de epímeros)	D	2	1,15	355,0
Ejemplo 57	N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	F, H	3	0,95	430,9
Ejemplo 58	N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	F	3	0,96	423,0
Ejemplo 59	2-amino-N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	L	3	0,62	369,8
Ejemplo 60	N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	M	3	0,71	368,9
Ejemplo 61	2-bromo-N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	F	3	0,91	432,9
Ejemplo 62	N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	F	3	0,75	355,2
Ejemplo 63	N-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	D	2	1,12	355,0
Ejemplo 64	N-((S)-1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida (mezcla de epímeros)	F, K, N	3	0,59	370,8
Ejemplo 65	N-(2,4-dicloro-6-(hidroximetil)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	C	2	0,92	371,0
Ejemplo 66	2-bromo-N-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	F	3	0,86	452,9

(continuación)

Compuesto	Nombre	Procedimiento de purificación	CL-EM		
			CL-EM	t _R [min]	[M+H] ⁺
Ejemplo 67	N-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	D	2	1,10	374,8
Ejemplo 68	N-(2,4-dicloro-6-(metoximetil)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	D	2	1,13	385,0
Ejemplo 69	N-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	D	2	1,11	374,8
Ejemplo 70	N-(4-fenoxibencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	D	2	1,15	365,1
Ejemplo 71	2-amino-N-(2,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida	H	3	0,62	369,8
Ejemplo 72	N-(2,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida	F	3	0,71	354,9
Ejemplo 73	2-amino-N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida	H	3	0,66	384,0
Ejemplo 74	N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida	F	3	0,75	368,9
Ejemplo 75	N-((S)-1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida (epímero A)	F	3	0,61	384,9
Ejemplo 76	N-((S)-1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida (epímero B)	F	3	0,60	384,9

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

15 ATCGCGGCCGCTCAGTAAGGACTCTTGAAGCCACT y
CGCCGCTAGCACCATGCGGCCTGCTGCAGCTGCA. La secuencia amplificada posteriormente se ligó en un plásmido pcDNA3.1 (+) digerido con NotI, NheI. Se transfectaron células de riñón embrionario humano (HEK) (ATCC CRL - 1573, Manassas, VA, EE. UU.) con el plásmido pcDNA3.1 (+).hP2X7 usando lipofectamine 2000 (Invitrogen AG, CH) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Después de una exposición de 24 h al ADN, las células se trataron con tripsina y se volvieron a sembrar a baja densidad en presencia de 250 µg de Geneticina. Las células resistentes a Geneticina después se seleccionaron 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 registrando la captación resultante de YO-PRO1. Los clones celulares específicos se eligieron basándose en la expresión de ARN y proteína. Las células HEK que expresaban de forma estable P2X7 se usaron para explorar fármacos usando el ensayo YO-PRO1. Las células se cultivaron hasta confluencia en cultivo adherente a 37 °C en una incubadora de CO₂ al 5 % humidificada (dividida 1/5 cada 3-4 días con DMEM, FCS al 10 %, penicilina/estreptomicina al 1 %, 250 µg/ml de Geneticina). Las células adherentes se desprendieron por

incubación con tripsina (1 ml/placa de 165 cm²) durante 2 minutos, después se retiraron por lavado con 10 ml de PBS (sin Mg²⁺ y Ca²⁺) y se resuspendieron en DMEM, FCS al 10 %, penicilina/estreptomicina al 1 %, sin Geneticina. Se sembraron 10.000 células/pocillo (48 h antes del ensayo) o 25.000 células/pocillo (Vi-cell XR (Beckman Coulter)) (24 h antes del ensayo) en 50 µl de medio completo en placas de fondo transparente, de paredes negras de 384 pocillos, que se recubrieron anteriormente con 10 µl/pocillo de poli-L-lisina, se incubaron durante 30-60 minutos a 37 °C y se lavaron una vez con PBS. El medio se retiró de las células y se añadieron 50 µl de tampón de ensayo que contenía YO-PRO1 0,5 µM en los pocillos. Las soluciones de compuestos antagonistas se prepararon por diluciones en serie 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 elevada seguida por 9 etapas de dilución en serie 1/3). Las células se incubaron con los antagonistas de la presente invención junto con ATP a una concentración final de 250 µM durante 90 minutos. Durante este periodo de tiempo, se tomaron 4 puntos temporales. Cada punto temporal comprendía el promedio de 7 mediciones hechas en unos pocos segundos. Se midió la fluorescencia en el FLIPR tetra (Molecular Devices) usando los filtros apropiados para fluorescencia YO-PRO1 (excitación 485/20, emisión 530/25). El FLIPR tetra estaba equipado con el software de control de 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 la inducida por el valor de CE₅₀ para la activación agonista (ATP 0,25 mM para células HEK-293 que expresan el receptor P2X7 recombinante humano). Para mediciones de CI₅₀, se representa la intensidad máxima frente a la concentración de compuesto para determinar los valores de CI₅₀.

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

Tabla 1

Compuesto	Nombre	CI ₅₀ [nM]
Ejemplo 1	N-(4-clorobencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida	4630
Ejemplo 2	N-(2,4-diclorobencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida	103
Ejemplo 3	N-(2-cloro-4-fluorobencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida	183
Ejemplo 4	N-(3,4-diclorobencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida	2945
Ejemplo 5	N-(2-bromo-4,6-diclorobencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida	7,3
Ejemplo 6	N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida	4,3
Ejemplo 7	N-(2,4-diclorofenil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida	428
Ejemplo 8	N-(3-(2,4-diclorofenil)propil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida	359
Ejemplo 9	N-((S)-1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida (mezcla de epímeros)	316
Ejemplo 10	N-(2,4-dicloro-6-(hidroximetil)bencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida	12
Ejemplo 11	N-(5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida (mezcla de epímeros)	4,1
Ejemplo 12	N-(2,4-dicloro-6-ciclopropilbencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida	13
Ejemplo 13	N-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida	17
Ejemplo 14	N-(3-cloro-2-(trifluorometil)bencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida	38
Ejemplo 15	N-(2,4-dicloro-6-((2-hidroxietoxi)metil)bencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida	15
Ejemplo 16	N-(4-fenoxibencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida	1572
Ejemplo 17	N-(2,4-diclorobencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida	11
Ejemplo 18	N-(2-cloro-4-fluorobencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida	66

(continuación)

Compuesto	Nombre	CI50 [nM]
Ejemplo 19	N-(2-bromo-4,6-diclorobencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida	4,5
Ejemplo 20	N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida	1,5
Ejemplo 21	N-(2,4-diclorofenetil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida	122
Ejemplo 22	N-(2-cloro-3-cianobencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida	85
Ejemplo 23	N-(3-(2,4-diclorofenil)propil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida	158
Ejemplo 24	N-((S)-1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida (mezcla de epímeros)	92
Ejemplo 25	N-(2,4-dicloro-6-(hidroximetil)bencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida	6,3
Ejemplo 26	N-(2,4-dicloro-6-metoxibencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida	49
Ejemplo 27	N-(5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida (mezcla de epímeros)	3,0
Ejemplo 28	N-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida	4,7
Ejemplo 29	N-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida	2000
Ejemplo 30	N-(4-clorobencil)-N-metil-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida	6105
Ejemplo 31	N-(2,4-diclorobencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida	22
Ejemplo 32	N-(2-cloro-4-fluorobencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida	76
Ejemplo 33	N-(2,3-diclorobencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida	44
Ejemplo 34	N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida	1,6
Ejemplo 35	N-(2,4-diclorofenetil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida	111
Ejemplo 36	N-(2-cloro-3-cianobencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida	71
Ejemplo 37	N-(4-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida	1605
Ejemplo 38	N-(3-(2,4-diclorofenil)propil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida	500
Ejemplo 39	N-((S)-1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida (mezcla de epímeros)	139
Ejemplo 40	N-(2,4-dicloro-6-(hidroximetil)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida	5,2
Ejemplo 41	N-(5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida (mezcla de epímeros)	1,8
Ejemplo 42	N-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida	6,9
Ejemplo 43	N-(2,4-dicloro-6-(2-hidroxietoxi)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida	53
Ejemplo 44	N-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida	3795
Ejemplo 45	N-(4-fenoxibencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida	733
Ejemplo 46	N-(4-clorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	269
Ejemplo 47	N-(4-clorobencil)-N-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	736
Ejemplo 48	N-(3-cloro-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	7,5

(continuación)

Compuesto	Nombre	CI50 [nM]
Ejemplo 49	2-amino-N-(2,4-diclorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	25
Ejemplo 50	N-(2,4-diclorobencil)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	20
Ejemplo 51	2-bromo-N-(2,4-diclorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	23
Ejemplo 52	N-(2,4-diclorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	7,5
Ejemplo 53	N-(2-cloro-4-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	13
Ejemplo 54	N-(2,3-diclorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	8,9
Ejemplo 55	N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida (mezcla de 4 estereoisómeros)	143
Ejemplo 56	N-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida (mezcla de epímeros)	6,7
Ejemplo 57	N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	1040
Ejemplo 58	N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	31
Ejemplo 59	2-amino-N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	4,9
Ejemplo 60	N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	4,3
Ejemplo 61	2-bromo-N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	12
Ejemplo 62	N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	1,9
Ejemplo 63	N-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	20
Ejemplo 64	N-((S)-1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida (mezcla de epímeros)	96
Ejemplo 65	N-(2,4-dicloro-6-(hidroximetil)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	2,7
Ejemplo 66	2-bromo-N-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	13
Ejemplo 67	N-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	2,6
Ejemplo 68	N-(2,4-dicloro-6-(metoximetil)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	4,3
Ejemplo 69	N-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	457
Ejemplo 70	N-(4-fenoxibencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida	168
Ejemplo 71	2-amino-N-(2,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida	94
Ejemplo 72	N-(2,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida	36
Ejemplo 73	2-amino-N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida	13
Ejemplo 74	N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida	3,9
Ejemplo 75	N-((S)-1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida (epímero A)	82
Ejemplo 76	N-((R)-1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida (epímero B)	114

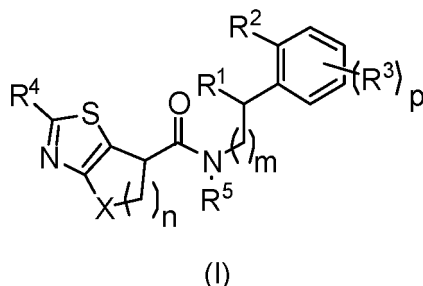
Lista de secuencias

<110> Actelion Pharmaceuticals Ltd

<120> Derivados de amida heterocíclica como antagonistas del receptor P2X7
 <130> Decreto 267A
 <150> EP 13152217.9
 <151> 22-01-2013
 5 <160>2
 <170> BiSSAP 1.0
 <210> 1
 <211> 35
 <212> ADN
 10 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> fuente
 <222> 1..35
 <223> /tipo_mol="ADN" / organismo="Homo sapiens"
 15 <400> 1
 atcgcgcccg ctcagtaagg actcttgaag ccact 35
 <210>2
 <211> 38
 <212> ADN
 20 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> fuente
 <222> 1..38
 <223> /tipo_mol="ADN" / organismo="Homo sapiens"
 25 <400> 2
 cgccgctagc accaccatgc cggcctgctg cagctgca 38

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I),

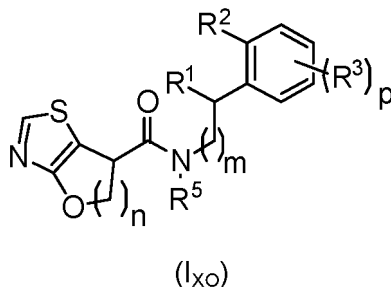


en la que

- 5 **n** representa 1, 2 o 3;
 m representa 0, 1 o 2;
 p representa 0, 1 o 2;
 X representa -O- o -CH₂-;
 R¹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₂) o hidroxi-alquilo (C₁-C₂) y **R²** representa hidrógeno o halógeno; o **R¹** y **R²**
 10 representan juntos un grupo -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-;
 cada **R³** representa independientemente alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₄), hidroxi-alquilo (C₁-C₃),
 hidroxi-alcoxi (C₂-C₃), hidroxi-alcoxi (C₂-C₃)-alquilo (C₁-C₂), alcoxi (C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂), fluoroalquilo (C₁-C₃),
 fluoroalcoxi (C₁-C₃), ciano, halógeno o fenoxi;
 15 **R⁴** representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₃), amino, halógeno o fenilo; y
 R⁵ representa hidrógeno o metilo;

o una sal de tal compuesto.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que también es un compuesto de fórmula (I_{XO}),



en la que

- 20 **n** representa 1, 2 o 3;
 m representa 0, 1 o 2;
 p representa 1 o 2;
 R¹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₂) o hidroxi-alquilo (C₁-C₂) y **R²** representa hidrógeno o halógeno; o **R¹** y **R²**
 representan juntos un grupo -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-;
 25 cada **R³** representa independientemente alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₄), hidroxi-alquilo (C₁-C₃),
 hidroxi-alcoxi (C₂-C₃), hidroxi-alcoxi (C₂-C₃)-alquilo (C₁-C₂), alcoxi (C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂), fluoroalquilo (C₁-C₃),
 fluoroalcoxi (C₁-C₃), ciano, halógeno o fenoxi; y
 R⁵ representa hidrógeno o metilo;

o una sal de tal compuesto.

- 30 3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que
 m representa 0;
 o una sal de tal compuesto.

4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que
 p representa 2;
 35 o una sal de tal compuesto.

5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que
 R¹ representa hidrógeno y **R²** representa cloro;

o una sal de tal compuesto.

6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que **R**¹ y **R**² representan juntos un grupo -CH₂CH₂-; o una sal de tal compuesto.

5 7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que un primer grupo **R**³ está unido en posición para con respecto al átomo de carbono que porta **R**¹ y representa cloro; y un segundo grupo **R**³ está ausente, o está unido en posición orto con respecto al átomo de carbono que porta **R**¹ y representa metilo, ciclopropilo, metoxi, hidroximetilo, 2-hidroxietoxi, (2-hidroxietoxi)-metilo, metoxi-metilo, cloro o bromo;

10 o una sal de tal compuesto.

8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 7, en el que **R**⁴ representa hidrógeno; o una sal de tal compuesto.

15 9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que **R**⁵ representa hidrógeno; o una sal de tal compuesto.

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

20 N-(4-clorobencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
N-(2,4-diclorobencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
N-(2-cloro-4-fluorobencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
N-(3,4-diclorobencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
N-(2-bromo-4,6-diclorobencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
N-(2,4-diclorofenetil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
25 N-(3-(2,4-diclorofenil)propil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
N-(1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
N-(2,4-dicloro-6-(hidroximetil)bencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
N-(5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
N-(2,4-dicloro-6-ciclopropilbencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
30 N-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
N-(3-cloro-2-(trifluorometil)bencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
N-(2,4-dicloro-6-((2-hidroxietoxi)metil)bencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
N-(4-fenoxibencil)-5,6-dihidrofuro[2,3-d]tiazol-6-carboxamida;
N-(2,4-diclorobencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
35 N-(2-cloro-4-fluorobencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
N-(2-bromo-4,6-diclorobencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
N-(2,4-diclorofenetil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
N-(2-cloro-3-cianobencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
40 N-(3-(2,4-diclorofenil)propil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
N-(1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
N-(2,4-dicloro-6-(hidroximetil)bencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
N-(2,4-dicloro-6-metoxibencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
N-(5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
45 N-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
N-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-6-carboxamida;
N-(4-clorobencil)-N-metil-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
N-(2,4-diclorobencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
N-(2-cloro-4-fluorobencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
50 N-(2,3-diclorobencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
N-(2,4-diclorofenetil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
N-(2-cloro-3-cianobencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
N-(4-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
55 N-(3-(2,4-diclorofenil)propil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
N-((S)-1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
N-(2,4-dicloro-6-(hidroximetil)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
N-((S)-5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
N-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
60 N-(2,4-dicloro-6-(2-hidroxietoxi)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
N-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;

- N-(4-fenoxibencil)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]tiazol-7-carboxamida;
 N-(4-clorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 N-(4-clorobencil)-N-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 N-(3-cloro-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 5 2-amino-N-(2,4-diclorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 N-(2,4-diclorobencil)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 2-bromo-N-(2,4-diclorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 N-(2,4-diclorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 N-(2-cloro-4-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 10 N-(2,3-diclorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 N-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 15 2-amino-N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 2-bromo-N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 N-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 20 N-((S)-1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 N-(2,4-dicloro-6-(hidroximetil)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 2-bromo-N-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 N-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 N-(2,4-dicloro-6-(metoximetil)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 25 N-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 N-(4-fenoxibencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 2-amino-N-(2,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida;
 N-(2,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida;
 2-amino-N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida;
 30 N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida;
 (R)-N-((S)-1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida; y
 (S)-N-((S)-1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol-8-carboxamida;

o una sal de tal compuesto.

11. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal
 35 farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.
12. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con
 una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un
 excipiente terapéuticamente inerte.
13. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o de una sal
 40 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 de los
 huesos y de las articulaciones; enfermedades obstructivas de las vías respiratorias; enfermedades cardiovasculares;
 enfermedades oculares; enfermedades de la piel; enfermedades abdominales y del tracto gastrointestinal;
 enfermedades genitourinarias; cáncer; otros trastornos autoinmunitarios y alérgicos; y otros trastornos con un
 45 componente inflamatorio o inmunológico.
14. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad
 seleccionada de dolor; enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias; enfermedades de los huesos y de las
 articulaciones; enfermedades obstructivas de las vías respiratorias; enfermedades cardiovasculares; enfermedades
 50 oculares; enfermedades de la piel; enfermedades abdominales y del tracto gastrointestinal; enfermedades
 genitourinarias; cáncer; otros trastornos autoinmunitarios y alérgicos; y otros trastornos con un componente
 inflamatorio o inmunológico.