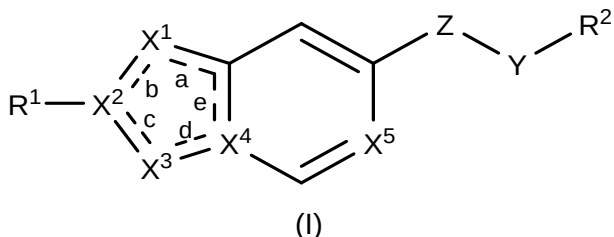


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I) que incluye todas las formas tautoméricas, todos los enantiómeros y variantes isotópicas, y sales y solvatos de estos:



en donde

== representa un enlace simple o un enlace doble;

X¹ es N, X³ es NH, X² y X⁴ son C, a, c y d son enlaces simples y b y e son enlaces dobles;
o

X¹ es NH, X³ es N, X² y X⁴ son C, a, b y d son enlaces simples y c y e son enlaces dobles;
o

X¹ es N, X² es N, X³ es CR³ o C-N(R^{3a})(R^{3b}), X⁴ es C; b, c y e son enlaces simples y a y d son enlaces dobles;

cada R³, R^{3a} y R^{3b} es independientemente H o metilo; o

X¹ es N, X³ es O, X² y X⁴ son C, a, c y d son enlaces simples y b y e son enlaces dobles;

X¹ y X⁴ son N, X² es C y X³ es CH; a y c son enlaces dobles y b, d y e son enlaces simples;

X¹ es O, X³ es N, X² y X⁴ son C, a, b y d son enlaces simples y c y e son enlaces dobles;

X⁵ es CH o N;

R¹ es

- i. -O-R⁵, siempre que X² no sea N;

en donde R⁵ es un grupo carbociclilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con OH; o

- ii. CH(R⁷)-N(R⁸)-C(O)OR⁹

R⁷ es H, fenilo o C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de OH y O(C₁₋₄ alquilo);

R⁸ es H, metilo o C₂₋₃ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de OH y metoxi;

R⁹ es C₁₋₄ alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH y metoxi; o

R⁷ y R⁸, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para

formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S y se sustituye opcionalmente con C₁₋₃ alquilo; o

iii. CH(R⁷)-N(R⁸)-C(O)N(R⁹)(R¹⁰);

R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definió anteriormente y R¹⁰ es H o metilo; o

iv. CH(R¹¹)(R¹²);

R¹¹ es H, metilo, CH₂OR¹³, OR¹³ o N(R¹³)(R¹⁴);

cada R¹³ y R¹⁴ es independientemente H o metilo;

R¹² se selecciona de:

un anillo carbociclilo o heterociclilo que contiene oxígeno de 5 o 6 miembros, en donde dicho anillo carbociclilo o heterociclilo se sustituye opcionalmente con OH; y

un anillo arilo de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros, en donde dicho anillo arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH; metoxi; cloro; fluoro; C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH y CN; grupo cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 6 miembros, en donde dicho grupo cicloalquilo o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH, CN y C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH y CN; y un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de C₁₋₄ alquilo y halo; o

cuando R¹² es un anillo arilo o heteroarilo de 6 miembros, un sustituyente en R¹² puede combinarse con R¹¹ y, junto con el átomo al que están unidos, formar un anillo de 5 o 6 miembros fusionado con el anillo arilo o heteroarilo de 6 miembros R¹², en donde el anillo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con C₁₋₃ alquilo; o

v. C₂₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fenilo, OR¹⁵ y N(R¹⁵)(R¹⁶);

cada R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente de H o C₁₋₃ alquilo; o

vi. un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, CN, halo y C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH y CN;

Z es un ligador seleccionado de -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

Y es -CH₂- o -CH(CH₃)-;

R² es un sistema de anillos arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros o carbocíclicos de 3 a 10 miembros, en donde el sistema de anillos arilo, heteroarilo o carbocíclicos se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro; cloro; CN; nitro; OH; C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH y CN; O(C₁₋₆ alquilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH y CN, y NH-C(O)O-C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo y OH; o

Y y R² juntos forman un grupo -CH₂-C(R¹⁷)(R¹⁸)-CH₂-N(R¹⁹)-C(O)OR²⁰;

en donde cada uno de R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ es independientemente H o C₁₋₄ alquilo, o R¹⁸ y R¹⁹ se combinan y, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con C₁₋₃ alquilo; y

R²⁰ es C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de halo; o

Y y R² juntos forman un grupo C₃₋₁₀ alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH y CN; o

Y y R² juntos forman un anillo carbocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH, CN y C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH y CN;

siempre que:

I. cuando X¹ es N, X³ es NH, X² y X⁴ son C, a, c y d son enlaces simples y b y e son enlaces dobles:

A. cuando R¹ es CH(R¹¹)(R¹²); en donde R¹¹ es H o metilo y R¹² es fenilo que es no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, en donde los sustituyentes se seleccionan de halo y metoxi:

i. R² no es fenilo o heteroarilo, en donde dicho fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi y un anillo heteroarilo de 5 miembros; y

ii. Y y R² no se combinan para formar un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con metilo; o un grupo C₃₋₁₀ alquilo opcionalmente sustituido con CN

B. cuando R¹ es CH(R¹¹)(R¹²); en donde R¹² es fenilo, y R¹¹ junto con un sustituyente en R¹² y los átomos a los que están unidos se combinan para formar un

anillo de 5 o 6 miembros fusionado con el anillo fenilo R^{12} , en donde el anillo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con C_{1-3} alquilo:

- i. R^2 no es fenilo o heteroarilo, en donde dicho fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, en donde los sustituyentes se seleccionan de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y C_{1-4} alcoxi; y
- ii. Y y R^2 no se combinan para formar C_{3-10} alquilo sustituido con CN;
- C. cuando R^1 es $CH(R^{11})(R^{12})$; en donde R^{11} es H y R^{12} es ciclohexilo:
 R^2 no es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, en donde los sustituyentes se seleccionan de halo, metilo, metoxi; heteroarilo de 5 a 8 miembros no sustituido;
- D. cuando R^1 es C_{2-6} alquilo opcionalmente sustituido con un solo sustituyente seleccionado de OH y fenilo:
 R^2 no es fenilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes, en donde los sustituyentes se seleccionan de halo, metilo, trifluorometilo, $O(C_{1-4}$ alquilo) o un anillo heteroarilo de 5 miembros;
- E. cuando R^1 es un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros no sustituido:
 R^2 no es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, OH, metilo, trifluorometilo, $O(C_{1-4}$ alquilo) o un anillo heteroarilo de 5 miembros;
- II. cuando X^1 es N, X^2 es N, X^3 es CR^3 o $C-N(R^{3a})(R^{3b})$, X^4 es C; b, c y e son enlaces simples y a y d son enlaces dobles; cada R^3 , R^{3a} y R^{3b} es independientemente H o metilo:
 - A. cuando R^1 es $CH(R^{11})(R^{12})$; y R^{11} es H y R^{12} es fenilo que es no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halo y metoxi:
 R^2 no es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente de halo;
 - B. cuando R^1 es C_{2-6} alquilo opcionalmente sustituido con fenilo:
 R^2 no es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, metoxi y un grupo heteroarilo de 5 miembros;
- III. cuando X^1 es N, X^3 es O, X^2 y X^4 son C, a, c y d son enlaces simples y b y e son enlaces dobles:
 - A. cuando R^1 es $CH(R^{11})(R^{12})$; y R^{11} es H y R^{12} es fenilo que es no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halo y metoxi:

i. R^2 no es fenilo o heteroarilo, en donde dicho fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi y un grupo heteroarilo de 5 miembros; y

ii. Y y R^2 no se combinan para formar un grupo C_{3-10} alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo y OH

B. cuando R^1 es $CH(R^{11})(R^{12})$; y R^{12} es fenilo y un sustituyente en R^{12} se combina con R^{11} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros fusionado al arilo de 6 miembros o al anillo heteroarilo R^{12} , en donde el anillo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con C_{1-3} alquilo:

Y y R^2 no se combinan para formar C_{3-10} alquilo sustituido con uno o más sustituyentes de halo;

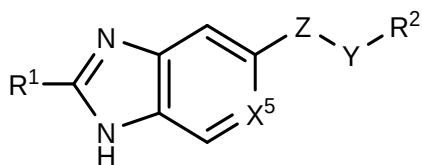
IV. cuando X^1 es O, X^3 es N, X^2 y X^4 son C, a, b y d son enlaces simples y c y e son enlaces dobles; R^1 es $CH(R^{11})(R^{12})$; y R^{11} es H y R^{12} es fenilo que es no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halo y metoxi:

i. R^2 no es fenilo o heteroarilo, en donde dicho fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, C_{1-4} alquilo,

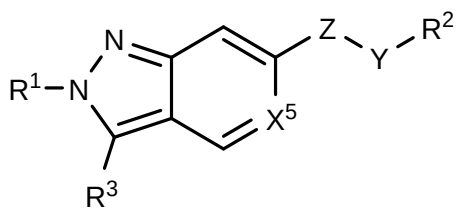
C_{1-4} alcoxi y un grupo heteroarilo de 5 miembros; y

ii. Y y R^2 no se combinan para formar un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros no sustituido; o un grupo C_{3-10} alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo y OH.

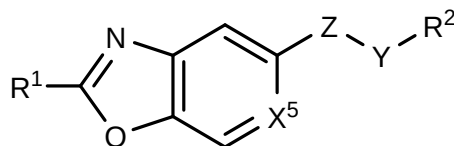
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula general (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE):



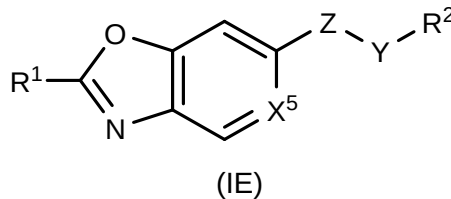
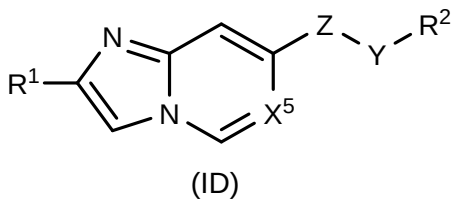
(IA)



(IB)



(IC)



en donde R¹, X⁵, Z, Y y R² son como se define de acuerdo con la reivindicación 1.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que es un compuesto de fórmula general (IA) siempre que:

A. cuando R¹ es CH(R¹¹)(R¹²); en donde R¹¹ es H o metilo y R¹² es fenilo que es no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, en donde los sustituyentes se seleccionan de halo y metoxi:

- i. R² no es fenilo o heteroarilo, en donde dicho fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi y un anillo heteroarilo de 5 miembros; y
- ii. Y y R² no se combinan para formar un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con metilo; o un grupo C₃₋₁₀ alquilo sustituido con CN

B. cuando R¹ es CH(R¹¹)(R¹²); cuando R¹¹ es H y R¹² es fenilo y un sustituyente en R¹² se combina con R¹¹ y los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros fusionado al arilo de 6 miembros o al anillo heteroarilo R¹², en donde el anillo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con C₁₋₃ alquilo:

- i. R² no es fenilo o heteroarilo, en donde dicho fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, en donde los sustituyentes se seleccionan de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo y C₁₋₄ alcoxi; y
- ii. Y y R² no se combinan para formar C₃₋₁₀ alquilo sustituido con CN;

C. cuando R¹ es CH(R¹¹)(R¹²); en donde R¹¹ es H y R¹² es ciclohexilo:

R² no es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, en donde los sustituyentes se seleccionan de halo, metilo, metoxi; heteroarilo de 5 a 8 miembros no sustituido;

D. cuando R¹ es C₂₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con un solo sustituyente seleccionado de OH y fenilo:

R² no es fenilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes, en donde los

sustituyentes se seleccionan de halo, metilo, trifluorometilo, O(C₁₋₄ alquilo) o un anillo heteroarilo de 5 miembros;

E. cuando R¹ es un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros no sustituido:

R² no es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, OH, metilo, trifluorometilo, O(C₁₋₄ alquilo) o un anillo heteroarilo de 5 miembros.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde X⁵ es CH.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde: R¹ es CH(R⁷)-N(R⁸)-C(O)OR⁹ o en donde:

R⁷ es H, fenilo y C₁₋₃ alquilo sustituido con metoxi;

R⁸ es H, metilo o etilo opcionalmente sustituido con OH u OCH₃; o

R⁷ y R⁸, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros seleccionado de un anillo heterocíclico que contiene solo el átomo de nitrógeno unido a R⁸ y un anillo heterocíclico que contiene el átomo de nitrógeno unido a R⁸ y un heteroátomo adicional seleccionado de un átomo de nitrógeno y oxígeno; en donde el anillo heterocíclico es no sustituido o sustituido con metilo o etilo;

R⁹ es C₂₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de halo; y

R¹⁰ es H o metilo; o

R¹ es C₂₋₃ alquilo que es no sustituido o sustituido con un solo sustituyente seleccionado de fenilo y OR¹⁵, en donde R¹⁵ es H o metilo; o

R¹ es un anillo de 3 a 4 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ haloalquilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R¹ es CH(R¹¹)(R¹²).

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en donde R¹¹ es H y R¹² es un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros o heterocíclico que contiene oxígeno opcionalmente sustituido con OH.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en donde R¹¹ es H, metilo o metoxi y R¹² es un anillo arilo o heteroarilo de 6 miembros, en donde dicho anillo arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, metoxi, cloro, fluoro, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con halo u OH y un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de C₁₋₄ alquilo y halo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R^{11} es H y cualquiera de:

R^{12} es fenilo sustituido con un primer sustituyente seleccionado de OH y metoxi; y un segundo sustituyente seleccionado de fluoro y cloro; o

R^{12} es fenilo con un primer sustituyente seleccionado de OH y metoxi; un segundo sustituyente seleccionado de fluoro y cloro; y un tercer sustituyente seleccionado de C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con OH o CN; o

R^{12} es fenilo sustituido con un primer sustituyente seleccionado de OH y metoxi; y un segundo sustituyente seleccionado de:

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH y CN; y

cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 6 miembros, en donde dicho grupo cicloalquilo o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH, CN y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH y CN; o

R^{12} es fenilo sustituido con un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_{1-4} alquilo; o

R^{12} es piridilo no sustituido o piridilo que tiene un solo sustituyente seleccionado de OH, metoxi, fluoro y cloro en la posición de anillo adyacente al átomo unido a $CH(R^{11})$; o

R^{12} es un anillo arilo o heteroarilo de 6 miembros y un sustituyente en R^{12} se combina con R^{11} para formar un sistema de anillo de indolina, indano o dihidrobenzofurano.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde:

R^{12} es fenilo sustituido con OH en la posición 2 y con un segundo sustituyente seleccionado de fluoro y cloro; o

R^{12} es fenilo sustituido con un primer sustituyente que es OH y un segundo sustituyente seleccionado de fluoro y cloro y un tercer sustituyente seleccionado de C_{3-4} alquilo que tiene un solo sustituyente de OH.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde Y es CH_2 .

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R^2 se selecciona de

un sistema de anillo carbocíclico en puente no sustituido seleccionado de biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.1.1]hexanilo, biciclo-[2.2.1]heptanilo, biciclo-[2.2.2]octanilo o adamantilo, especialmente, biciclo-[2.2.1]heptanilo y adamantilo; y

ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo no sustituido; y
ciclopropilo o ciclobutilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ haloalquilo; y

fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, OH, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de OH y halo, O(C₁₋₆ alquilo) y O(C₁₋₆ haloalquilo).

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde Y y R² juntos forman:

un grupo C₃₋₄ alquilo sustituido con uno o más sustituyentes de halo; o

un anillo ciclopropilo o ciclobutilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ haloalquilo; o

un grupo -CH₂-C(R¹⁷)(R¹⁸)-CH₂-N(R¹⁹)-C(O)OR²⁰, en donde cada uno de R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ es

independientemente H o metilo, o R¹⁸ y R¹⁹ se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 6 miembros; y R²⁰ es C₁₋₆ alquilo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

2-(1-adamantil)-N-[2-(ciclohexilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (compuesto 1);

2-(1-adamantil)-N-[2-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il] acetamida
(compuesto 1.1);

2-(2-adamantil)-N-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-ilo) (compuesto 2);

2-(2-adamantil)-N-[2-(2-feniletil)-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (compuesto 2.1);

2-(2-adamantil)-N-[2-[metoxi(fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (compuesto 2.2);

2-(2-adamantil)-N-[2-[(2-metoxifenil)metil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (compuesto 2.3);

2-(2-adamantil)-N-[2-[(R)-metilamino(fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida
(compuesto 3);

2-(1-adamantil)-N-[2-[(2-cloro-3-piridil)metil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (compuesto 4);

2-(2-adamantil)-N-[2-[(2-hidroxifenil)metil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (compuesto 5);

2-(2-adamantil)-N-[2-[(4-hidroxifenil)metil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (compuesto 5.1);

2-(2-adamantil)-N-[2-[(5-cloro-2-hidroxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida
(compuesto 5.2);

2,2,2-trifluoroetil N-[[5-[[2-(1-adamantil)acetil]amino]-1H-bencimidazol-2-il] metil]carbamato

(compuesto 6);

2-(1-adamantil)-N-[2-[[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]metil]-3H-bencimidazol-5-il]acetamida (compuesto 7);

ter-butil N-[[5-[[2-(2-adamantil)acetil]amino]-1H-bencimidazol-2-il]metil] carbamato (compuesto 8);

2-(2-adamantil)-N-(2-tetrahidrofuran-3-iloxi-1H-bencimidazol-5-il)acetamida (compuesto 9);

N-(cicloheptilmetil)-2-[(2-hidroxifenil)metil]-1,3-benzoxazol-5-carboxamida (compuesto 10);

2-(1-adamantil)-N-[3-amino-2-[(2-hidroxifenil)metil]indazol-6-il]acetamida (compuesto 11);

2-ciclohexil-N-(2-isopropil-1,3-benzoxazol-5-il)acetamida (compuesto 12);

N-(cicloheptilmetil)-2-[(2-hidroxifenil)metil]indazol-6-carboxamida (compuesto 13);

2-(1-adamantil)-N-(2-bencil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)acetamida (compuesto 14);

2-bencil-N-(cicloheptilmetil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida (compuesto 15);

2-(1-adamantil)-N-(2-bencilindazol-6-il)acetamida (compuesto 16);

2-(1-adamantil)-N-(2-bencil-3-metil-indazol-6-il)acetamida (compuesto 17);

N-(2-*ter*-butil-1H-bencimidazol-5-il)-2-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)acetamida (compuesto 18);

ter-butil N-[3-[(2-bencil-1H-bencimidazol-5-carbonil)amino]-2,2-dimetil-propil]carbamato (compuesto 19);

2-*ter*-butil-N-(cicloheptilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 20);

2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)metil]-N-[1-(trifluorometil) ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 21);

2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)metil]-N-[[1-(trifluorometil) ciclopropil]metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 21.1);

2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)metil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 21.2);

2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)metil]-N-[1-(trifluorometil) ciclopropil]-1,3-benzoxazol-5-carboxamida (compuesto 21.3);

2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)metil]-N-[[1-(trifluorometil) ciclopropil]metil]-1,3-benzoxazol-5-carboxamida (compuesto 21.4);

2-[2-fluoro-5-hidroxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]-N-[2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (compuesto 22);

2-(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-N-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (compuesto 23);

2-bencil-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 24);

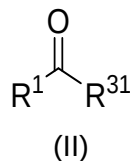
2-bencil-N-(ciclopentilmetil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 24.1);

2-bencil-N-(cicloheptilmetil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 24.2);
N-(cicloheptilmetil)-2-[(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 25);
N-(cicloheptilmetil)-2-[(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 25.1);
N-(cicloheptilmetil)-2-[(3-fluoro-2-hidroxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 25.2);
N-(cicloheptilmetil)-2-[(2-hidroxi fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 25.3);
N-(cicloheptilmetil)-2-[(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 25.4);
N-(cicloheptilmetil)-2-[(3-hidroxifenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 25.5);
2-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-N-[2-(2,2-dimetilpropil)-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (compuesto 26);
N-(2-*ter*-butil-1H-bencimidazol-5-il)-2-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)acetamida (compuesto 27);
N-(cicloheptilmetil)-2-(1-metilciclobutil)-3H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 28);
2-[[2-fluoro-5-hidroxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)fenil]metil]-N-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 29);
2-[[2-fluoro-5-hidroxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)fenil]metil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 29.1);
N-[[2-fluoro-5-hidroxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)fenil]metil]-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 30);
2-[[2-fluoro-5-hidroxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]metil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 31);
2-[[2-fluoro-5-hidroxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]metil]-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 31.1);
2-[[5-fluoro-2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)fenil]metil]-N-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 32);
2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)metil]-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]imidazo[1,2-*a*]piridin-7-carboxamida (compuesto 33);
y sales y solvatos de aquel.

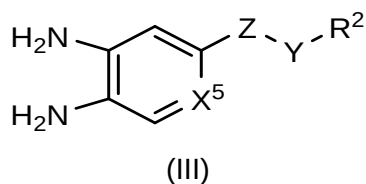
15. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende:

A. para un compuesto de fórmula general (IA):

hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (II):



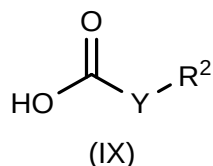
en donde R^1 es como se define de acuerdo con la reivindicación 1 y R^{31} es OH o halo;
con un compuesto de fórmula general (III):



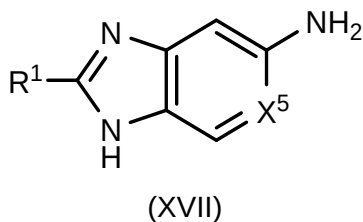
en donde X^5 , Z, Y y R^2 son como se define de acuerdo con la reivindicación 1;
en presencia de un reactivo de acoplamiento en condiciones básicas; o

B. para un compuesto de fórmula (IA) en donde Z es -NHC(O)- (es decir NH se une al bencimidazol):

hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (IX):

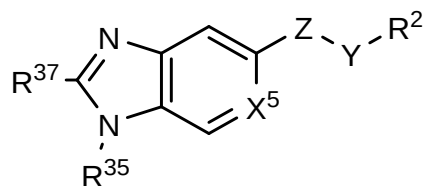


en donde R^2 es como se define de acuerdo con la reivindicación 1
con un compuesto de fórmula general (XVII):



en donde R^1 y X^5 son como se define para la fórmula general (I);
en presencia de una amina y un reactivo de acoplamiento; o

C. para un compuesto de fórmula general (IA) en donde R^1 es OR^5 :
hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (XXI):



(XXI)

en donde X^5 , Z, Y y R^2 son como se define de acuerdo con la reivindicación 1, R^{35} es un grupo protector y R^{37} es halo;

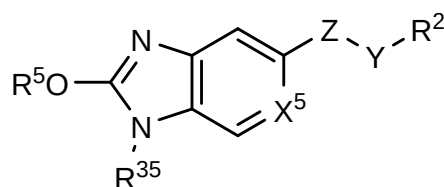
con un compuesto de fórmula general (XXII):



en donde R^1 es como se define de acuerdo con la reivindicación 1;

en presencia de una base fuerte, por ejemplo, un hidruro de metal, tal como un hidruro de sodio;

para proporcionar un compuesto de fórmula general (XX):



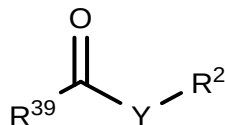
(XX)

en donde R^5 , X^5 , Z, Y y R^2 son como se define de acuerdo con la reivindicación 1 y R^{35} es como se definió anteriormente; y

desproteger el compuesto de fórmula general (XX); o

D. para un compuesto de fórmula general (IA) en donde Z es -NHC(O)-:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (XVII) como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula general (XXVI):



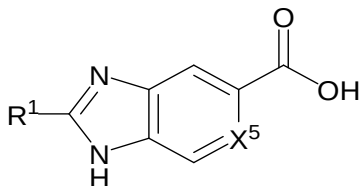
(XXVI)

en donde R^2 es como se define de acuerdo con la reivindicación 1 y R^{39} es halo;

en presencia de una amina y un reactivo de acoplamiento; o

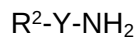
E. para un compuesto de fórmula general (IA) en donde Z es -C(O)NH- (es decir -C(O) está unido al grupo bencimidazol):

hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (XXXIII):



(XXXIII)

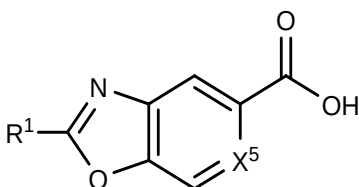
en donde R¹ y X⁵ son como se define de acuerdo con la reivindicación 1;
con un compuesto de fórmula general (XVI):



(XVI)

en donde R² y Y son como se define de acuerdo con la reivindicación 1;
en presencia de una amina y un reactivo de acoplamiento; o

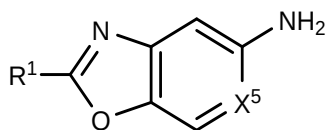
F. para un compuesto de fórmula general (IC) en donde Z es -C(O)NH-:
hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (XXXV):



(XXXV)

en donde R¹ y X⁵ son como se define de acuerdo con la reivindicación 1;
con un compuesto de fórmula general (XXVI) como se definió anteriormente;
en presencia de una amina y un reactivo de acoplamiento; o

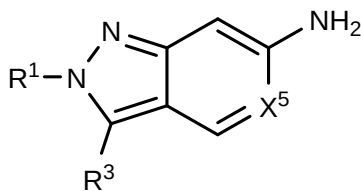
G. para un compuesto de fórmula general (IC) en donde Z es -NHC(O)-:
hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (XXXVIII):



(XXXVIII)

en donde R¹ y X⁵ son como se define de acuerdo con la reivindicación 1;
con un compuesto de fórmula general (XXVI) como se definió anteriormente;
en presencia de una amina y un reactivo de acoplamiento; o

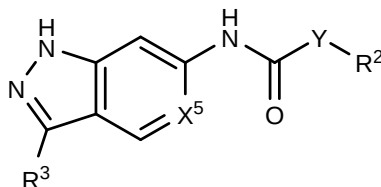
H. para un compuesto de fórmula general (IB) en donde Z es -NHC(O)-:
hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (IX) como se definió anteriormente con
un compuesto de fórmula general (XL):



(XL)

en donde R^1 , R^3 y X^5 son como se define de acuerdo con la reivindicación 1;
 en presencia de una amina y un reactivo de acoplamiento; o

I. para un compuesto de fórmula general (IB) en donde Z es $-NHC(O)-$:
 hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (XLV):



(XLV)

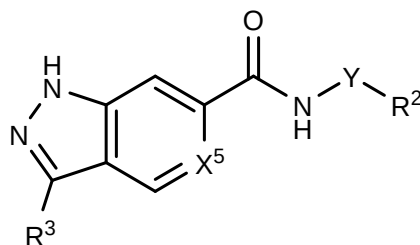
en donde R^2 , R^3 , X^5 y Y son como se define de acuerdo con la reivindicación 1;
 con un compuesto de fórmula general (XLVIII):



(XLVIII)

en donde R^1 es como se define de acuerdo con la reivindicación 1 y R^{43} es halo;
 en condiciones levemente básicas; o

J. para un compuesto de fórmula general (IB) en donde Z es $-C(O)NH-$:
 hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (XLVII):

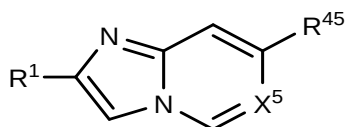


(XLVII)

en donde Y, R^2 , R^3 y X^5 son como se define de acuerdo con la reivindicación 1;
 con un compuesto de fórmula general (XLVIII) como se definió anteriormente; o

K. para un compuesto de fórmula general (ID):

hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (L):



(L)

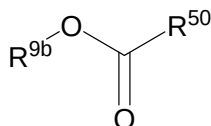
en donde R¹ y X⁵ son como se define de acuerdo con la reivindicación 1 y R⁴⁵ es halo; con ácido fórmico, cloruro de metansulfonilo, trietilamina y un compuesto de fórmula general (XVI) como se definió anteriormente en presencia de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos); o

L. convertir un compuesto de fórmula general (I) en el cual R¹ y/o R² comprenden un grupo fenilo sustituido con alcoxi en un compuesto de fórmula general (I) en el cual R¹ y/o R² comprenden un fenilo sustituido con OH mediante tratamiento con tribromuro de boro; o

M. convertir un compuesto de fórmula general (I), en el cual R¹ es CH(R⁷)-N(R⁸)-C(O)OR^{9a}, en un compuesto de fórmula general (I), en el cual R¹ es CH(R⁷)-N(R⁸)-C(O)OR^{9b}; en donde R^{9a} y R^{9b} son diferentes entre sí pero ambos son como se definió anteriormente para R⁹ mediante un proceso que comprende

tratar el compuesto de fórmula general (I), en el cual R¹ es CH(R⁷)-N(R⁸)-C(O)OR^{9a}, con un ácido para proporcionar un producto similar a la fórmula general (I), pero en el cual el sustituyente de R¹ se reemplaza con CH(R⁷)-NH(R⁸); y

tratar el producto con un compuesto de fórmula general (LV):



(LV)

en donde R^{9b} es como se definió anteriormente y R⁵⁰ es halo.

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades y afecciones afectadas por la modulación de TMEM16A.

17. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades y afecciones afectadas por la modulación de TMEM16A.

18. Un método para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades y afecciones afectadas por la modulación de TMEM16A, el método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

19. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, el uso de acuerdo con la reivindicación 17 o un método de acuerdo con la reivindicación 18, en donde las enfermedades y condiciones afectadas por la modulación de TMEM16A comprenden enfermedades y afecciones respiratorias, boca seca (xerostomía), hipermovilidad intestinal, colestasis y afecciones oculares.

20. Un compuesto para su uso, un uso o método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde:

la enfermedad o afección respiratoria se selecciona de fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquitis crónica, enfisema, bronquiectasia, que incluye bronquiectasia sin fibrosis quística, asma y displasia ciliar primaria;

la boca seca (xerostomía) puede producirse a partir del síndrome de Sjorgens, tratamiento de radioterapia y fármacos xerogénicos;

la hipermovilidad intestinal se asocia a una afección seleccionada de dispepsia gástrica, gastroparesia, constipación crónica y síndrome de intestino irritable; y

la afección ocular es la enfermedad del ojo seco.

21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

22. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21 además comprende uno o más agentes activos adicionales adecuados para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades y afecciones respiratorias.

23. Un producto que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un agente adicional útil en el tratamiento o la prevención de afecciones respiratorias como una preparación combinada para su uso simultáneo, secuencial o separado en el tratamiento de una enfermedad o afección afectada por la modulación de TMEM16A.

24. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22 o un producto de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el agente activo adicional se selecciona de:

agonista del adrenorreceptor β_2 , tal como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, indacaterol, terbutalina, orciprenalina, bitolterol mesilato, pirbuterol, olodaterol, vilanterol y abediterol;

antihistaminas, por ejemplo, antagonistas del receptor de histamina H_1 , tales como loratadina, cetirizina, desloratadina, levocetirizina, fexofenadina, astemizol, azelastina y clorfeniramina o antagonistas del receptor de H_4 ;

dornasa alfa;

corticosteroides, tales como prednisona, prednisolona, flunisolida, acetónido de triamcinolona, beclometasona dipropionato, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de mometasona y uroato de fluticasona;

antagonistas de leucotrienos, tales como montelukast y zafirlukast;

compuestos anticolinérgicos, particularmente, antagonistas muscarínico, tales como ipratropio, tiotropium, glicopirrolato, aclidinio y umeclidinio;

tratamientos de reparación de CFTR (por ejemplo, potenciadores, correctores o amplificadores de CFTR), tales como Ivacaftor, QBW251, Bamacaftor (VX659), Elexacaftor (VX445), VX561/CPT-656, VX152, VX440, GLP2737, GLP2222, GLP2451, PTI438, PTI801, PTI808, FDL-169 y FDL-176 y correctores de CFTR, tales como Lumacaftor y Tezacaftor o combinaciones de estos (por ejemplo, una combinación de Ivacaftor, Tezacaftor y Elexacaftor);

antibióticos;

antivirales, tales como inhibidores de ribavirina y neuraminidasa, tales como zanamivir;

antifúngicos, tales como PUR1900;

agentes hidratantes de las vías respiratorias (osmoloitos), tales como solución salina hipertónica y manitol (Bronchitol®); y

agentes mucolíticos, tales como. N-acetilcisteína.

Inhibidores de ENaC, tales como:

amilorida, VX-371, AZD5634, QBW276, SPX-101, BI443651, BI1265162, ETD001 y compuestos que tienen un catión seleccionado de:

2-[(3-amino-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)etil]-6-(4-{bis[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}piperidin-1-carbonil)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io;

2-[(3-amino-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metil]-6-{[2-(4-{bis[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}piperidin-1-il)etil]carbamoil}-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io;

2-[(3-amino-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metil]-5-[4-{bis[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}metil]piperidin-1-carbonil]-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io;

2-[(3-amino-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metil]-6-[(3R)-3-{bis[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}pirrolidin-1-carbonil]-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io;

2-[(3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)formamido)metil]-6-[(3*S*)-3-{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}pirrolidin-1-carbonil]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-io;

2-[(3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)formamido)metil]-1,3-dietil-6-[(1*r*,4*r*)-4-{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}ciclohexil]carbamoil]-1*H*-1,3-benzodiazol-3-io;

2-[(3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)formamido)metil]-1,3-dietil-6-[(1*s*,4*s*)-4-{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}ciclohexil]carbamoil]-1*H*-1,3-benzodiazol-3-io;

y un anión adecuado, por ejemplo, haluro, sulfato, nitrato, fosfato, formiato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, citrato, tartrato, oxalato, succinato, mandelato, metan sulfonato o p-tolueno sulfonato;

antibióticos;

agentes hidratantes de las vías respiratorias (osmoloitos), tales como solución salina hipertónica y manitol (Bronchitol®); y

agentes mucolíticos, por ejemplo, N-acetilcisteína.