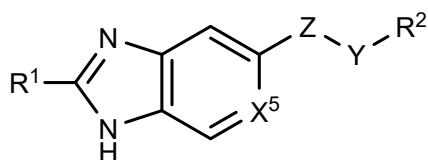
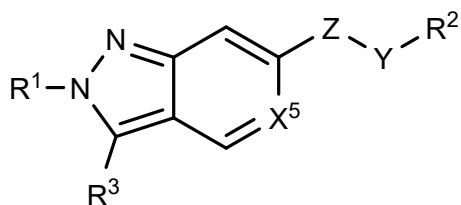


REIVINDICACIONES

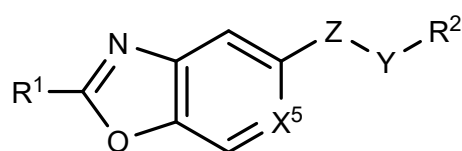
1. Un compuesto de fórmula (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE), que incluye todas las formas tautoméricas, todos los enantiómeros y variantes isotópicas, y sales y solvatos de este:



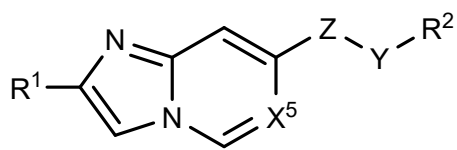
(IA)



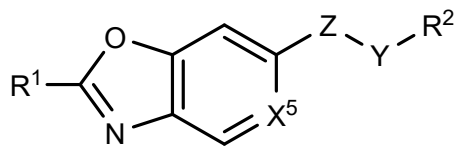
(IB)



(IC)



(ID)



(IE)

en donde

X⁵ es CH;

R¹ es

CH(R¹¹)(R¹²);

R¹¹ es H;

R¹² se selecciona de:

- (i) 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;
- (ii) un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros o anillo heterocíclico que contiene oxígeno opcionalmente sustituido con OH;
- (iii) fenilo sustituido con un primer sustituyente seleccionado de OH y metoxi; y un segundo sustituyente seleccionado de fluoro y cloro;
- (iv) fenilo con un primer sustituyente seleccionado de OH y metoxi; un segundo sustituyente seleccionado de fluoro y cloro; y un tercer sustituyente seleccionado de C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con OH o CN;

(v) fenilo sustituido con un primer sustituyente seleccionado de OH y metoxi; y un segundo sustituyente seleccionado de:

C₁₋₆ 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 C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH y CN;

(vi) fenilo sustituido con un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos C₁₋₄ alquilo;

(vii) 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(R¹¹); y

(viii) un anillo arilo o heteroarilo de 6 miembros y un sustituyente en R¹² se combina con R¹¹ para formar un sistema de anillo de indolina, indano o dihidrobenzofurano;

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 carbocíclico de 3 a 10 miembros, en donde el sistema de anillos arilo, heteroarilo o carbocíclico 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 heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con C₁₋₃ alquilo; y

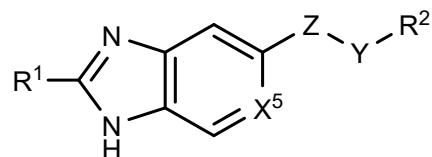
R²⁰ es C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de halo; o

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.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula general (IA):



(IA).

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde:

R¹² es fenilo sustituido con OH en la posición 2 y con un segundo sustituyente seleccionado de fluoro y cloro; o

R¹² 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 C₃₋₄ alquilo que tiene un solo sustituyente de OH, o una variante isotópica de enantiómero, sal y/o solvato de este.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde Y es CH₂, o una variante isotópica de enantiómero, sal y/o solvato de este.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R² 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, en especial, biciclo-[2.2.1]heptanilo y adamantilo;

ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo no sustituido;

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);

o una variante isotópica de enantiómero, sal y/o solvato de aquel.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o 5, 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 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}^{17})(\text{R}^{18})-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{19})-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, en donde cada uno de R^{17} , R^{18} , R^{19} y R^{20} es

independientemente H o metilo, o R^{18} y R^{19} se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 6 miembros; y R^{20} es C_{1-6} alquilo;

7. Un compuesto 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.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que es 2-(2-adamantil)-N-[2-[(2-hidroxifenil)metil]-1H-benzimidazol-5-il]acetamida (compuesto 5); o una sal de este.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que es 2-(2-adamantil)-N-[2-[(5-cloro-2-hidroxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (compuesto 5.2); o una sal de este.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que es 2-(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-N-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (compuesto 23); o una sal de este.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que es N-(cicloheptilmetil)-2-[(2-hidroxifenil)metil]indazol-6-carboxamida (compuesto 13); o una sal de este.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que es 2-[2-fluoro-5-hidroxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]-N-[2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (compuesto 22); o una sal de este.
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades y afecciones afectadas por la modulación de TMEM16A.
14. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades y afecciones afectadas por la modulación de TMEM16A.
15. 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 12.
16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.