



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 331 220**

② Número de solicitud: 200702643

⑤ Int. Cl.:

C07D 277/56 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

② Fecha de presentación: **02.10.2007**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **23.12.2009**

Fecha de la concesión: **10.09.2010**

⑤ Fecha de anuncio de la concesión: **23.09.2010**

⑥ Fecha de publicación del folleto de la patente:
23.09.2010

⑦ Titular/es: **PALOBIOFARMA, S.L.**
c/ **Porvenir, 42**
Polígono Industrial Sur, Sector F
08450 Llinars del Vallès, Barcelona, ES

⑧ Inventor/es: **González Lio, Lyhen y**
Camacho Gómez, Juan Alberto

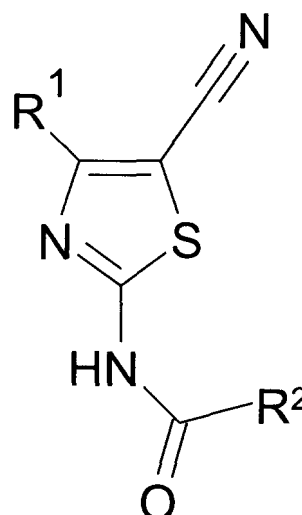
⑨ Agente: **Fortea Laguna, Juan José**

⑭ Título: **Nuevos compuestos como antagonistas de los receptores A₁ de adenosina.**

⑰ Resumen:

Nuevos compuestos como antagonistas de los receptores A₁ de adenosina.

Estos compuestos corresponden a la fórmula (I), donde: R¹ representa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por átomos de halógeno, alquilo inferior, lineal o ramificado, sustituido opcionalmente, cicloalquilo, alcoxi inferior, lineal o ramificado, ciano, CO₂R', siendo R' un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, lineal o ramificado; R² representa: a) un grupo alquilo de 3 a 8 átomos de carbono, lineal o ramificado, que está sustituido por uno o más grupos carboxilos (-COOH) y sustituido opcionalmente por átomos de halógeno; b) un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos carboxilos (-COOH) y opcionalmente sustituido por átomos de halógeno; c) un grupo alquilcicloalquilo o cicloalquilalquilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más grupos carboxilos (-COOH) y sustituido opcionalmente por átomos de halógeno.



ES 2 331 220 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Nuevos compuestos como antagonistas de los receptores A₁ de adenosina.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere entonces a nuevos compuestos derivados del 2-amino-5-ciano-1,3-tiazol como antagonistas selectivos del receptor A₁ de adenosina. Otros objetivos de la presente invención son proporcionar un procedimiento para preparar dichos compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos; el uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para tratar afecciones patológicas o enfermedades que pueden mejorar por antagonismo del receptor de adenosina A₁, concretamente enfermedades tales como la insuficiencia cardíaca, el fallo renal agudo, el asma, la hipertensión arterial o la hipotensión intradialítica.

15 **Estado de la técnica**

Los efectos de la adenosina están mediados a través de al menos cuatro receptores de membrana específicos que se clasifican como receptores A₁, A_{2A}, A_{2B} y A₃ y pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteínas G. Los receptores A₁ y A₃ disminuyen los niveles de cAMP celular mediante su acoplamiento a las proteínas G_i que inhiben la adenilato ciclasa. En contraste, los receptores A_{2A} y A_{2B} se acoplan a las proteínas G_s que activan la adenilato ciclasa e incrementan los niveles de cAMP intracelular. A través de dichos receptores, la adenosina regula un amplio abanico de funciones fisiológicas.

Así, en el sistema cardiovascular la activación de los receptores A₁ protege a los tejidos cardíacos de los efectos de la isquemia y la hipoxia. Un efecto protector similar se produce mediante el antagonismo de los receptores A_{2A} que mejora las respuestas adrenérgicas inducidas por los receptores A₁ y puede ser de utilidad en el tratamiento de la isquemia aguda de miocardio y de las arritmias supraventriculares (Norton GR *et al. Am J Physiol.* **1999**; 276(2 Pt2):H341-9; Auchampach JA, Bolli R. *Am J Physiol.* **1999**; 276(3 Pt 2):H1113-6).

En el riñón, la adenosina ejerce una acción bifásica, induciendo vasodilatación a altas concentraciones y vasoconstricción a bajas concentraciones. Por ello, la adenosina juega un papel en la patogénesis de algunas formas de fallo renal agudo que pueden ser mejoradas por antagonismo de los receptores A₁ (Costello-Boerrigter LC, *et al. Med Clin North Am.* **2003** Mar; 87(2): 475-91; Gottlieb SS., *Drugs* **2001**; 61(10): 1387-93).

Existen varios estudios clínicos y preclínicos que demuestran la efectividad de los antagonistas selectivos del receptor A₁ como diurético para tratar enfermedades como la hipertensión o la insuficiencia cardíaca o el fallo renal agudo (*Expert Opin. Investg. Drugs*; **2002**; 11(11): 1553-62; *Circulation.* **2002**; 105: 1348-53; *J. Med. Chem.*; **1999**, 42(5): 779-83).

Por otra parte, en el sistema respiratorio la adenosina induce broncoconstricción, modula la inflamación de las vías respiratorias y promueve la quimiotaxis de los neutrófilos. Por ello, los antagonistas de adenosina, y particularmente del receptor A₁ de adenosina serían particularmente útiles en el tratamiento del asma (*J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**; 315 (1): 329-36).

Diferentes derivados de 2-amino-1,3-tiazoles han sido sintetizados y descritos como antagonistas de los receptores de adenosina (W09964418; WO0242298; WO05063743; *J. Med. Chem.* **2001**, 44: 749-62).

Los autores de la presente invención han encontrado ahora que si se introduce un grupo ciano en la posición 5 de los 2-amino-1,3-tiazoles se obtienen nuevos compuestos que no solo son potentes antagonistas del receptor humano de adenosina A₁, sino que son muy selectivos frente a los otros receptores humanos de adenosina A_{2A}, A₃ y A_{2B}. Además, si al grupo amino de los 2-amino-1,3-tiazoles se enlaza en forma de amidas con determinados ácidos dicarboxílicos y policarboxílicos, se obtienen antagonistas potentes y selectivos del receptor A₁ de adenosina, que contienen un grupo COOH libre. Este grupo le confiere a estos derivados y sus sales una buena solubilidad en agua. Esta última propiedad hace que: a) la biodisponibilidad oral de estos derivados sea alta y b) facilita también su posible administración intravenosa.

Objeto de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados del 2-amino-5-ciano-1,3-tiazol de fórmula (I)

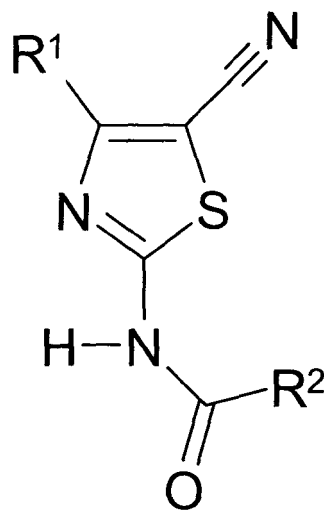
5

10

15

20

25



(I)

30

en la que:

35

- R¹ representa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por átomos de halógeno, alquilo inferior, lineal o ramificado, sustituido opcionalmente, cicloalquilo, alcoxi inferior, lineal o ramificado, ciano, -CO₂R', en las que R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, lineal o ramificado;

40

- R² representa:

45

a) un grupo alquilo de 3 a 8 átomos de carbono, lineal o ramificado, que está sustituido por uno o más de grupos carboxilos (-COOH) y sustituido opcionalmente por átomos de halógeno

b) Un grupo cicloalquilo, que está sustituido por uno o mas grupos carboxilos (-COOH) y sustituido opcionalmente por átomos de halógeno sustituido por uno o más de grupos carboxilos (-COOH) y sustituido opcionalmente por átomos de halógeno

50

55 Otros aspectos de la presente invención son: a) sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos b) composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos, c) el uso de dichos compuestos en la preparación de un medicamento para tratar enfermedades que pueden mejorar por antagonismo de un receptor de adenosina A₁ d) procedimientos de tratamiento de enfermedades que pueden mejorar por antagonismo de un receptor de adenosina comprendiendo dichos procedimientos la administración de los compuestos de la invención a un sujeto que necesite el tratamiento.

60

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término grupo alquilo incluye radicales lineales o ramificados, sustituidos opcionalmente, que tienen de 3 a 8, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono.

65

Los ejemplos incluyen radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo y tert-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo e iso-hexilo.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término cicloalquilo incluye cicloalquilos saturados o monoinsaturados que contienen de 3 a 12, preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono.

ES 2 331 220 B1

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término alcoxi inferior incluye radicales que contienen el grupo oxi, lineales o ramificados, sustituidos opcionalmente, que tienen cada uno partes alquilo de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

5 Los radicales alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi o 2-hidroxipropoxi.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término radical arilo incluye, típicamente, un radical arilo C₅-C₁₄ monocíclico o policíclico como por ejemplo fenilo o naftilo, antrano o fenantrilo. El preferido es fenilo.
10 Cuando un radical arilo lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término radical heteroarilo incluye, típicamente, un sistema de anillo de 5 a 14 miembros que comprende, al menos, un anillo heteroaromático y que contiene, al menos, un heteroátomo seleccionado entre O, S y N. Un radical heteroarilo puede ser un anillo sencillo o dos o más anillos condensados, conteniendo al menos uno anillo un heteroátomo.
15

Los ejemplos incluyen radicales piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, oxadiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, -1,3-tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, benzo-1,3-tiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolinizilo, cinnolinilo, triazolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, isoindolilo, imidazolidinilo y pirazolilo. Los radicales preferidos son piridinilo, -1,3-tiazolilo y furanilo opcionalmente sustituidos.
20

Cuando un radical heteroarilo lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

25 Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, algunos de los átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "sustituidos opcionalmente". Esto significa que estos átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos pueden estar insustituidos o sustituidos en cualquier posición por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, en los que los átomos de hidrógeno unidos a los átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos insustituidos están sustituidos por átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos químicamente aceptables. Cuando hay presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente.
30

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término átomo de halógeno incluye átomos de cloro, flúor, bromo o iodo, típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo, más preferiblemente cloro o flúor. El término halo, cuando se usa como prefijo tiene el mismo significado.
35

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término sal farmacéuticamente aceptable engloba sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, iodhídrico y nítrico y ácidos orgánicos, por ejemplo ácido cítrico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio y metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.
40

Otras sales preferidas según la invención son compuestos de amonio cuaternario en los que se asocia un equivalente de un anión (X⁻) con la carga positiva del átomo de N. X⁻ puede ser un anión de diversos ácidos minerales como por ejemplo, cloruro, bromuro, ioduro, sulfato, nitrato, fosfato o un anión de un ácido orgánico, como por ejemplo acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, trifluoracetato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. X⁻ es, preferiblemente, un anión seleccionado entre cloruro, bromuro, ioduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato, succinato o trifluoracetato. Más preferiblemente X⁻ es cloruro, bromuro, trifluoracetato o metanosulfonato.
50

Según una realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), R¹ representa un grupo arilo o heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo constituido por grupos fenilo, furilo, tienilo, -1,3-tiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, imidazolilo, triazolilo, pirimidinilo y piridilo; dichos grupos están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes.
55

Según una realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R¹ representa un grupo arilo o heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo constituido por grupos fenilo, furilo, -1,3-tiazolilo y piridilo; dichos grupos están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes.
60

Según una realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R¹ representa un grupo fenilo o piridilo; dichos grupos están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes.

65 Compuestos particulares individuales de la invención incluyen:

Ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)-4-metilpentanoico

ES 2 331 220 B1

- Ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)butanoico
- Ácido 3-(5-ciano-4-fenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclopentanocarboxílico
- 5 Ácido (1R,3S)-3-(5-ciano-4-fenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclopentanocarboxílico
- Ácido cis-2-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexanocarboxílico
- 10 Ácido trans-2-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexanocarboxílico
- Ácido 3-(5-ciano-4-fenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexanocarboxílico
- 15 Ácido cis-3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexanocarboxílico
- Ácido trans-3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexanocarboxílico
- 20 Ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexanocarboxílico
- Ácido cis-4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexanocarboxílico
- 25 Ácido trans-4-[5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexanocarboxílico
- Ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)pentanoico
- 30 Ácido (R)-4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)pentanoico
- Ácido (S)-4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)pentanoico
- 35 Ácido 3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)-3-metilbutanoico
- Ácido 3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)butanoico
- 40 Ácido (R)-3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)butanoico
- Ácido (S)-3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)butanoico
- 45 Ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
- Ácido 3-[(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)metil]butanoico
- 50 Ácido 5-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)-1,3-ciclohexanodicarboxílico
- Ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)-1,4-dimetilciclohexanocarboxílico
- 55 Ácido 3-[5-ciano-4-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico
- Ácido 4-[5-ciano-4-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico
- 60 Ácido 3-[5-ciano-4-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico
- Ácido 4-[5-ciano-4-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexanocarboxílico
- 65 Ácido 4-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico
- Ácido 4-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico
- Ácido cis-3-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclopentanocarboxílico
- Ácido trans-3-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclopentanocarboxílico

ES 2 331 220 B1

Ácido cis-2-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico

Ácido trans-2-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico

5 Ácido cis-3-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico

Ácido trans-3-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico

10 Ácido cis-4-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico

Ácido trans-4-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico

15 Ácido 4-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]pentanoico

Ácido (R)-4-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]pentanoico

20 Ácido (S)-4-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]pentanoico

Ácido 3-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-3-metilbutanoico

25 Ácido 3-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico

Ácido (R)-3-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico

30 Ácido (S)-3-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico

Ácido 3-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico

Ácido 4-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico

35 Ácido 4-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

Ácido 3-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico

40 Ácido 4-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico

Ácido 4-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

45 Ácido 4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico

Ácido 4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico

50 Ácido cis-3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclopentanocarboxílico

Ácido trans-3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclopentanocarboxílico

55 Ácido cis-2-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico

Ácido trans-2-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico

60 Ácido cis-3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico

Ácido trans-3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico

65 Ácido cis-4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico

Ácido trans-4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico

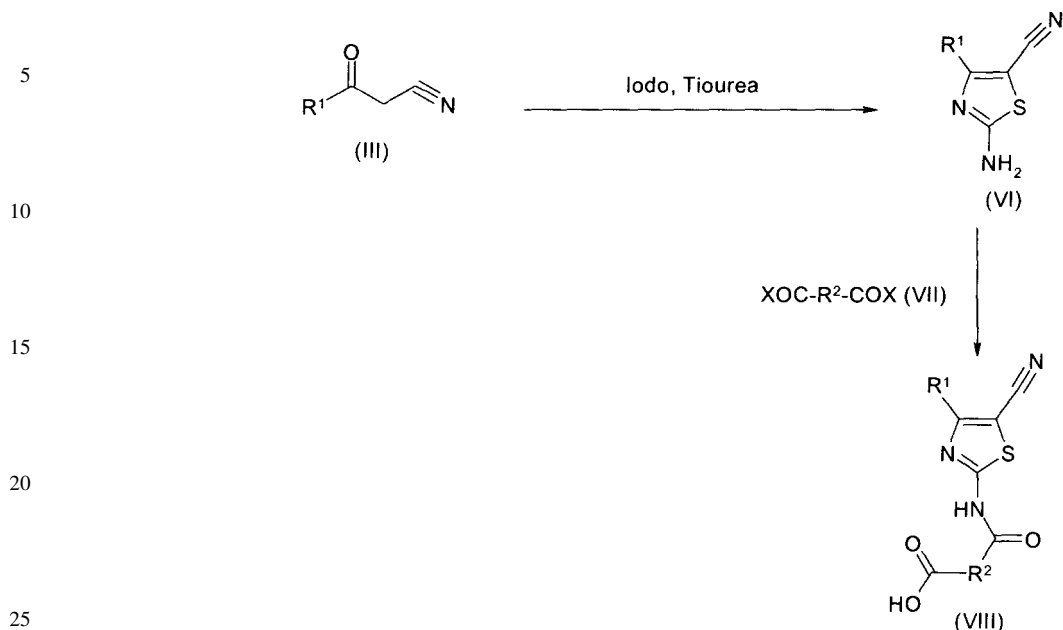
Ácido 4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]pentanoico

ES 2 331 220 B1

- Ácido (R)-4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]pentanoico
- Ácido (S)-4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]pentanoico
- 5 Ácido 3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-3-metilbutanoico
- Ácido 3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico
- 10 Ácido (R)-3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico
- Ácido (S)-3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico
- 15 Ácido 3-[5-ciano-4-(3-triflorometilfenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico
- Ácido 4-[5-ciano-4-(3-triflorometilfenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico
- 20 Ácido 4-[5-ciano-4-(3-triflorometilfenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
- Ácido 3-[5-ciano-4-(4-metoxicarbonilfenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico
- 25 Ácido 3-[5-ciano-4-piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico
- Ácido 4-[5-ciano-4-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico
- 30 Ácido 4-[5-ciano-4-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
- Ácido 4-[5-ciano-4-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico
- 35 Ácido 3-[5-ciano-4-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico
- Ácido 4-[5-ciano-4-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico
- 40 Ácido 4-[5-ciano-4-(6-metilpiridin-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico
- Ácido 3-[5-ciano-4-(6-metilpiridin-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico
- 45 Ácido 4-[5-ciano-4-(6-metilpiridin-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico
- Ácido 4-[5-ciano-4-(3,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico
- 50 Ácido 3-[5-ciano-4-(3,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico
- Ácido 4-[5-ciano-4-(3,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico
- 55 Ácido 3-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico
- Ácido 4-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico
- 60 Ácido 4-[5-ciano-4-(furan-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico
- Ácido 3-[5-ciano-4-(furan-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico
- 65 Ácido 4-[5-ciano-4-(furan-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico
- Ácido 4-[5-ciano-4-(4-metilfuran-3-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico
- Ácido 3-[5-ciano-4-(4-metilfuran-3-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico
- Ácido 4-[5-ciano-4-(4-metilfuran-3-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico

ES 2 331 220 B1

Esquema 2



Actividad Farmacológica

Ensayo de unión competitiva a radioligando de los subtipos del receptor de Adenosina

Las membranas humanas para los receptores de adenosina recombinantes se compraron en Receptor Biology, Inc. (EE.UU.).

Los ensayos de competitividad se llevaron a cabo por incubación de las membranas a partir de receptores humanos de A₁ transfectados a células CHO, [³H]-DPCPX, tampón (HEPES 20 mM (pH=7,4), NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, 2 unidades/ml de adenosina desaminasa), y ligando sin marcar en un volumen total de 0,2 ml durante 60 min a 25°C. Se usó R-PIA para determinar la unión no específica. Se filtró sobre filtros Schleicher&Schuell GF/52 (impregnados previamente con un 0,5% de polietilenimina) en un colector celular Brandel. El radioligando sin unir se eliminó con 3 x 250 µl de HEPES 20 mM (pH=7,4), NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM.

Los ensayos de competitividad frente al receptor A_{2a} se llevaron a cabo por incubación de las membranas a partir de receptores humanos de A_{2a} transfectados a células HeLa, [³H]-ZM241385, tampón (Tris-HCl 50 mM (pH=7,4), MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM, 2 unidades/ml de adenosina desaminasa), y ligando sin marcar en un volumen total de 0,2 ml durante 30 min a 25°C. Se usó NECA para determinar la unión no específica. Se filtró sobre filtros Schleicher&Schuell GF/52 (impregnados previamente con un 0,5% de polietilenimina) en un colector celular Brandel. El radioligando sin unir se eliminó con 3 x 250 µl de Tris-HCl 50 mM (pH=7,4), MgCl₂ 10 mM y EDTA 1 mM.

En la Tabla 1 se muestran las constantes de inhibición del receptor A₁ y A_{2a} de adenosina obtenidas para algunos ejemplos:

COMPUESTOS		Antagonismo A ₁ (Ki nM)	Antagonismo A _{2a} (Ki nM)
Ejemplo 2	Ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)-4-metilpentanoico	40	>10000
Ejemplo 4	Ácido (1R,3S)-3-(5-ciano-4-fenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil) ciclopentano carboxílico	15	837

5	Ejemplo 11	Ácido trans-4-[5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexano carboxílico	10	280
10	Ejemplo 20	Ácido 4-[5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexano carboxílico	15	1234
15	Ejemplo 44	Ejemplo 44: Ácido 3-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexano carboxílico	30	>1500
20	Ejemplo 45	Ácido 4-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexano carboxílico	18	393
25	Ejemplo 65	Ácido 3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexano carboxílico	18	591
30				
35				
40				

45 De los resultados anteriores puede concluirse que los compuestos de fórmula (I) reivindicados por la presente invención son antagonistas potentes del receptor A₁ de adenosina y selectivos frente al receptor A_{2a} de adenosina.

50 Los derivados de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades que se sabe que pueden mejorar por tratamiento con un antagonista del receptor de adenosina A₁. Dichas enfermedades o afecciones patológicas son: hipertensión, insuficiencia cardíaca, isquemia, arritmia supraventricular, fallo renal agudo o cualquier otra enfermedad producida por la retención de fluidos, daños de reperfusión miocárdial, asma, reacciones alérgicas incluyendo pero no limitadas a la rinitis, urticaria, artritis por escleroderma y otras enfermedades autoinmunes.

55 En consecuencia, los derivados de la invención, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y las composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto y/o las sales del mismo, se pueden usar en un procedimiento de tratamiento de trastornos del cuerpo humano que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz del derivado de 2-amino-5-ciano-1,3-tiazol de la invención o a sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un derivado de 2-amino-4-ciano-1,3-tiazol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo un vehículo o diluyente. El ingrediente activo puede comprender del 0,001% al 99% en peso, preferiblemente del 0,01% al 90% en peso de la composición, dependiendo de la naturaleza de la formulación y de si se realiza una dilución adicional antes de la aplicación. Preferiblemente, las composiciones se preparan en una forma apropiada para administración oral, tópica, nasal, rectal, percutánea o inyectable.

ES 2 331 220 B1

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto activo, o las sales de dicho compuesto, para formar las composiciones de esta invención se conocen bien *per se* y los excipientes reales usados dependen *inter alia* del procedimiento pretendido de administración de las composiciones.

5 Las composiciones de esta invención se adaptan, preferiblemente, para administración inyectable y *per os*. En este caso, las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de comprimidos, comprimidos de acción prolongada, comprimidos sublinguales, cápsulas, aerosoles para inhalación, disoluciones para inhalación, polvo seco para inhalación o preparaciones líquidas, como por ejemplo mezclas, elixires, jarabes o suspensiones, conteniendo todos ellos el compuesto de la invención; dichas preparaciones se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica.

Los diluyentes que se pueden usar en la preparación de las composiciones incluyen los diluyentes líquidos y sólidos que son compatibles con el ingrediente activo, junto con agentes colorantes o aromatizantes, si así se desea. Los comprimidos o cápsulas pueden contener, convenientemente, entre 2 y 500 mg del ingrediente activo o la cantidad equivalente de una sal del mismo.

La composición líquida adaptada para uso oral puede estar en forma de disoluciones o suspensiones. Las disoluciones pueden ser disoluciones acuosas de una sal soluble u orto derivado del compuesto activo junto con, por ejemplo, sacarosa para formar un jarabe. Las suspensiones pueden comprender un compuesto activo insoluble de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo conjuntamente con agua, junto con un agente de suspensión o un agente aromatizante.

Las composiciones para inyección parenteral se pueden preparar a partir de sales solubles, que pueden secarse o no por congelación y que se pueden disolver en un medio acuoso exento de pirógenos u otro fluido apropiado para inyección parenteral.

Las dosis eficaces están, normalmente, en el intervalo de 2-2000 mg de ingrediente activo por día. La dosificación diaria se puede administrar en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos, por día.

La presente invención se ilustra en mayor medida mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos sólo tienen propósito ilustrativo y no se pretende que sean limitantes.

La síntesis de los compuestos de la invención y de los intermedios que se usan en ella se ilustran mediante los siguientes Ejemplos (1 a 142), incluyendo la preparación de los intermedios, que no limitan en modo alguno el alcance de la presente invención.

General

40 Reactivos, productos de partida, y disolventes fueron adquiridos de fuentes comerciales. El término "concentración" se refiere a la evaporación a vacío usando un rotavapor Büchi. Cuando se indica, los productos de reacción fueron purificados por cromatografía "flash" en silica gel (40-63 μm) con el sistema de disolventes indicado. Los datos espectroscópicos fueron medidos en el Espectrómetro Varian Gemini 300. Los puntos de fusión fueron medidos en un equipo Büchi 535. Los HPLC-MS fueron realizados en un instrumento Gilson equipado con una bomba de pistón 45 Gilson 321, un degasificador a vacío Gilson 864, un módulo de inyección Gilson 189, un Gilson 1/1000 splitter, una bomba Gilson 307, un detector Gilson 170, y un detector Thermoquest Fennigan aQa.

Método general para la síntesis de los cloruros de ácido

50 Los cloruros de ácido de fórmula (VII) se han sintetizado a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos comerciales utilizando el método de síntesis descrito en la literatura (Burdett, K.A., *Síntesis*, **1991**, 441-42). A continuación se describe la síntesis del tricloruro de ácido 1,3,5 ciclohexiltricarboxílico:

55 0,5 g (2,3 mmol) de ácido 1,3,5 ciclohexiltricarboxílico se suspenden en 5 ml de 1,2-dicloroetano, se añaden 0,001 g (3 μmol) de cloruro de benziltriethylamonio y 0,562 ml (7,7 mmol) de cloruro de tionilo. La suspensión se agita a reflujo durante 16 horas. El disolvente y el exceso de cloruro de tionilo se evaporan en un rotavaporador. El cloruro de ácido así obtenido se utiliza en el próximo paso de síntesis sin purificaciones adicionales.

60

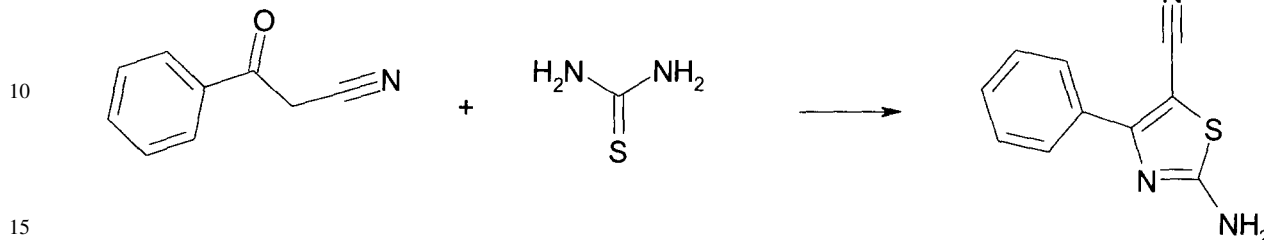
65

ES 2 331 220 B1

Intermedio 1

2-Amino-4-fenil-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

5



20 5 g (34.0 mmol) de 3-oxo-3-(3-fluorofenil)-propanonitrilo se disuelven en 30 ml de piridina y se añaden 5 g (68,0 mmol) de tiourea y 8,70 g (34,40 mmol) de iodo. La disolución se calienta durante 12 horas a 100°C. La disolución se deja enfriar a temperatura ambiente y se vierte sobre 500 ml de agua con hielo. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se recristaliza de etanol acuoso. Se obtienen 6,3 g (91%) de un sólido amarillo.

25 1H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.55 (m, 3H), 7.92 (d, 2H), 8.27 (s, 2H).

Los siguientes intermedios fueron sintetizados utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 1 a partir de los oxonitrilos correspondientes.

30 Intermedio 2: 2-Amino-4-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

1H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.35 (s, 3H), 7.31 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 8.21 (s, 2H).

35 Intermedio 3: 2-Amino-4-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

1H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.51 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 8.27 (s, 2H).

40 Intermedio 4: 2-Amino-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

1H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.57 (d, 2H), 7.92 (m, 2H), 8.31 (s, 2H).

45 Intermedio 5: 2-Amino-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

1H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.35 (m, 1H), 7.58 (q, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.29 (s, 2H).

50 Intermedio 6: 2-Amino-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

1H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.36 (dd, 2H), 7.96 (dd, 2H), 8.25 (s, 2H).

55 Intermedio 7: 2-Amino-4-(3,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

1H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.44 (m, 1H), 7.56 (dq, 2H), 8.35 (s, 2H).

60 Intermedio 8: 2-Amino-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

1H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.82 (m, 2H), 8.22 (d, 2H), 8.35 (s, 2H).

65 Intermedio 9: 2-Amino-4-[4-(metoxicarbonil)fenil]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

1H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.88 (s, 3H), 8.07 (m, 4H), 8.32 (s, 2H).

ES 2 331 220 B1

Intermedio 10: 2-Amino-4-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.83 (d, 2H), 8.36 (s, 2H), 8.74 (dd, 2H).

5

Intermedio 11: 2-Amino-4-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.46 (m, 1H), 7.93 (m, 2H), 8.23 (s, 2H), 8.67 (d, 1H).

10

Intermedio 12: 2-Amino-4-(6-metilpiridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.53 (s, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 8.19 (s, 2H).

15

Intermedio 13: 2-Amino-4-(3,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.44 (m, 1H), 7.56 (dq, 2H), 8.35 (s, 2H).

20

Intermedio 14: 2-Amino-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.05 (s, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.50 (m, 1H).

25

Intermedio 15: 2-Amino-4-(2-furan-2-il)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.04 (s, 2H), 6.35 (m, 2H), 7.50 (m, 1H).

30

Intermedio 16: 2-Amino-4-(4-metilfuran-3-il)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = .91 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.34 (m, 1H).

35

Intermedio 17: 2-Amino-4-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 7.29 (m, 1H), 7.88 (m, 2H), 8.18 (s, 2H), 8.54 (d, 1H).

40

Ejemplos

Derivados del intermedio 1 (R¹ = PHENYL)

45 Ejemplo 1

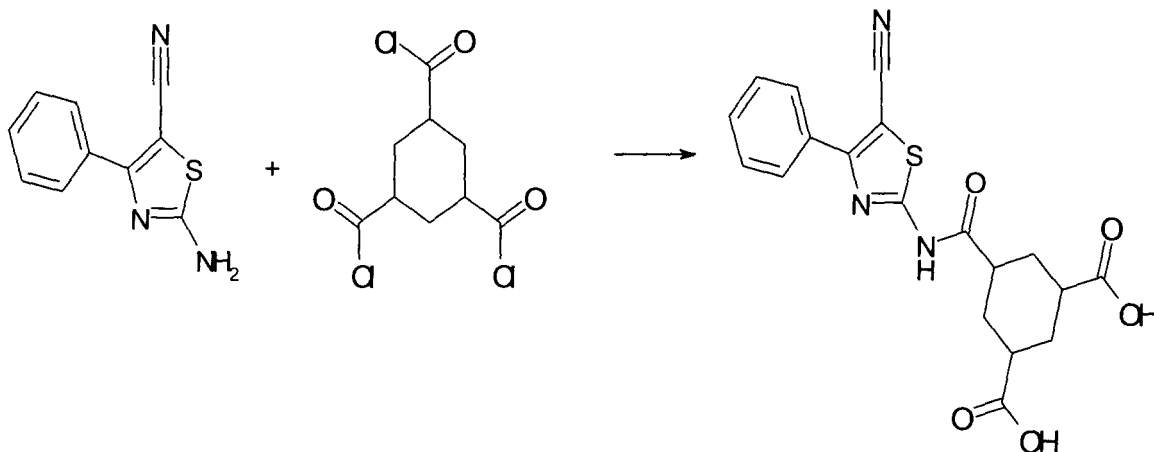
Ácido 5-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)-1,3-ciclohexanodicarboxílico

50

55

60

65



ES 2 331 220 B1

El Intermedio 1 (200 mg, 1.0 mmol) se disuelve en diclorometano (20 ml) y se le adiciona trietilmina (1 ml) y tricloruro de ácido 1,3,5 ciclohexiltricarboxílico. La solución se agita durante 12 horas a temperatura ambiente y se evapora el disolvente. El residuo se suspende en tetrahidrofurano (10 ml) y se le añade una disolución de hidróxido de potasio (1M, 3 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 12 h. La disolución se vierte sobre 30 ml de agua fría. El precipitado resultante se filtra, y la disolución acuosa resultante se extrae varias veces con diclorometano (3 x 10 ml), se enfría y se neutraliza con ácido clorhídrico 1M. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua fría y se recristaliza de etanol. El produjo deseado (350 mg, 88%) se obtiene como sólido amarillo pálido.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.15 (m, 3H), 2.38 (m, 3H), 2.92 (m, 3H), 7.58 (m, 3H), 8.00 (m, 2H), 12.01 (s, 1H), 13.06 (s, 1H).

Los siguientes ejemplos fueron sintetizados utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 a partir de los productos intermedios correspondientes usando los cloruros de ácido correspondientes en cada caso.

Ejemplo 2: *Ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)-4-metilpentanoico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.15 (s, 6H), 1.81 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 7.49 (m, 3H), 8.01 (m, 2H), 12.30 (s, 1H), 12.98 (s, 1H).

Ejemplo 3: *Ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)butanoico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.85 (q, 2H), 2.29 (t, 2H), 2.57 (t, 2H), 7.56 (m, 3H), 8.00 (m, 2H), 12.07 (s, 1H), 13.08 (s, 1H).

Ejemplo 4: *Ácido (1R,3S)-3-(5-ciano-4-fenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclopentanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.91 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.98 (m, 2H), 12.20 (s, 1H), 13.10 (s, 1H).

Ejemplo 5: *Ácido 3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclopentanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.66 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.98 (m, 2H), 12.07 (s, 1H), 13.09 (s, 1H).

Ejemplo 6: *Ácido cis-2-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.35 (m, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.99 (m, 2H), 12.20 (s, 1H), 13.03 (s, 1H).

Ejemplo 7: *Ácido trans-2-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.36 (m, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.98 (m, 2H), 12.22 (s, 1H), 13.02 (s, 1H).

Ejemplo 8: *Ácido cis-3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.34 (m, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.90 (m, 3H), 2.07 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.99 (m, 2H), 12.19 (s, 1H), 13.07 (s, 1H).

Ejemplo 9: *Ácido trans-3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.30 (m, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.87 (m, 3H), 2.01 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.99 (m, 2H), 12.21 (s, 1H), 13.05 (s, 1H).

Ejemplo 10: *Ácido cis-4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.40 (m, 4H), 1.95 (m, 4), 2.22 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.98 (m, 2H), 12.20 (s, 1H), 13.1 (s, 1H).

ES 2 331 220 B1

Ejemplo 11: *Ácido trans-4-[5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.41 (m, 4H), 1.96 (m, 4), 2.23 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 7.58 (d, 3H), 7.99 (m, 2H), 12.14 (s, 1H), 13.07 (s, 1H).

5

Ejemplo 12: *Ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)pentanoico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.17 (d, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.99 (m, 2H), 12.19 (s, 1H), 13.20 (s, 1H).

10

Ejemplo 13: *Ácido (R)-4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)pentanoico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.16 (d, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.99 (m, 2H), 12.16 (s, 1H), 13.14 (s, 1H).

15

Ejemplo 14: *Ácido (S)-4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)pentanoico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.17 (d, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.98 (m, 2H), 12.17 (s, 1H), 13.16 (s, 1H).

20

Ejemplo 15: *Ácido 3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)-3-metilbutanoico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.23 (s, 6H), 2.77 (s, 2H), 7.61 (m, 3H), 8.01 (m, 2H), 12.02 (s, 1H), 13.11 (s, 1H).

25

30

Ejemplo 16: *Ácido 3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)butanoico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.17 (d, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.98 (m, 2H), 12.26 (s, 1H), 13.20 (s, 1H).

35

Ejemplo 17: *Ácido (R)-3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)butanoico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.18 (d, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.99 (m, 2H), 12.25 (s, 1H), 13.21 (s, 1H).

40

Ejemplo 18: *Ácido (S)-3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)butanoico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.17 (d, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.99 (m, 2H), 12.26 (s, 1H), 13.17 (s, 1H).

45

Ejemplo 19: *Ácido 3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.43 (m, 4H), 1.95 (t, 4H), 2.20 (t, 2H), 7.60 (m, 3H), 7.99 (m, 2H), 12.09 (s, 1H), 13.02 (s, 1H).

50

Ejemplo 20: *Ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.40 (m, 4H), 1.95 (m, 4H), 2.22 (m, 2H), 7.60 (m, 3H), 7.99 (m, 2H), 12.05 (s, 1H), 13.07 (s, 1H).

55

60

Ejemplo 21: *Ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.46 (m, 4H), 1.93 (t, 4H), 7.60 (m, 3H), 7.99 (m, 2H), 12.06 (s, 1H), 13.09 (s, 1H).

65

ES 2 331 220 B1

Ejemplo 22: *Ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)-1,4-dimetilciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.29 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.41 (m, 4H), 1.97 (m, 4H), 7.60 (m, 3H), 7.99 (m, 2H), 12.06 (s, 1H), 13.08 (s, 1H).

5

Derivados del intermedio 2 (R¹ = 3-METILPHENYL)

Ejemplo 23: *Ácido 3-[5-ciano-4-(3metilfenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.32; 1.47 (m, 6H), 1.91 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.34 (s, 3H) 2.6 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.99 (dd, 2H), 12.2 (s, 1H), 13.1 (s, 1H).

10

15 *Derivados del intermedio 3 (R¹ = 2-CLOROFENIL)*

Ejemplo 24: *Ácido 4-[5-ciano-4-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.28 (s, 6H), 2.00 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 7.79 (m, 4H), 12.30 (s, 1H), 12.90 (s, 1H).

20

Ejemplo 25: *Ácido 3-[5-ciano-4-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.41 (m, 4H), 2.01 (m, 5H), 2.40 (t, 1H), 7.78 (m, 4H), 12.05 (s, 1H), 12.86 (s, 1H).

25

Ejemplo 26: *Ácido 4-[5-ciano-4-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.42 (m, 4H), 1.95 (t, 4H), 2.23 (t, 2H), 7.80 (m, 4H), 12.09 (s, 1H), 13.07 (s, 1H).

30

35 *Derivados del intermedio 4 (R¹ = 3-CLOROFENIL)*

Ejemplo 27: *Ácido 4-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.25 (s, 6H), 2.05 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.86 (m, 2H), 12.30 (s, 1H), 12.98 (s, 1H).

40

Ejemplo 28: *Ácido 4-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.85 (q, 2H), 2.31 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.96 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 12.07 (s, 1H), 13.10 (s, 1H).

45

Ejemplo 29: *Ácido cis-3-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclopentanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.72 (m, 2H), 1.95 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.96 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 12.05 (s, 1H), 13.08 (s, 1H).

50

Ejemplo 30: *Ácido trans-3-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclopentanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.66 (m, 2H), 1.89 (m, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.96 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 12.07 (s, 1H), 13.09 (s, 1H).

55

Ejemplo 31: *Ácido cis-2-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.35 (m, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.99 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 13.03 (s, 1H).

65

ES 2 331 220 B1

Ejemplo 32: *Ácido trans-2-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.36 (m, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.99 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 12.22 (s, 1H), 13.02 (s, 1H).

Ejemplo 33: *Ácido cis-3-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.31 (m, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.90 (m, 3H), 2.03 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.96 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 12.22 (s, 1H), 13.03 (s, 1H).

Ejemplo 34: *Ácido trans-3-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.30 (m, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.87 (m, 3H), 2.01 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.96 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 12.21 (s, 1H), 13.05 (s, 1H).

Ejemplo 35: *Ácido cis-4-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.40 (m, 4H), 1.95 (m, 4), 2.22 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.96 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 13.1 (s, 1H).

Ejemplo 36: *Ácido trans-4-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.41 (m, 4H), 1.96 (m, 4), 2.23 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.96 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 13.09 (s, 1H).

Ejemplo 37: *Ácido 4-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]pentanoico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.17 (d, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.99 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 12.19 (s, 1H), 13.20 (s, 1H).

Ejemplo 38: *Ácido (R)-4-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]pentanoico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.16 (d, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.96 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 12.16 (s, 1H), 13.14 (s, 1H).

Ejemplo 39: *Ácido (S)-4-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]pentanoico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.17 (d, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.96 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 12.17 (s, 1H), 13.16 (s, 1H).

Ejemplo 40: *Ácido 3-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-3-metilbutanoico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.23 (s, 6H), 2.77 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.96 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 12.02 (s, 1H), 13.11 (s, 1H).

Ejemplo 41: *Ácido 3-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.17 (d, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.99 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 12.26 (s, 1H), 13.20 (s, 1H).

Ejemplo 42: *Ácido (R)-3-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.18 (d, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.96 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 12.25 (s, 1H), 13.21 (s, 1H).

ES 2 331 220 B1

- Ejemplo 43: *Ácido (S)-3-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico*
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.17 (d, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.96 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 12.26 (s, 1H), 13.17 (s, 1H).
- Ejemplo 44: *Ácido 3-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.43 (m, 4H), 1.95 (t, 4H), 2.20 (t, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.98 (m, 2H), 12.09 (s, 1H), 13.02 (s, 1H).
- Ejemplo 45: *Ácido 4-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.40 (m, 4H), 1.95 (t, 4H), 2.22 (t, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.98 (m, 2H), 12.05 (s, 1H), 13.07 (s, 1H).
- Ejemplo 46: *Ácido 4-[5-ciano-4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico*
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.46 (m, 4H), 1.93 (t, 4H), 7.68 (d, 2H), 7.98 (m, 2H), 12.05 (s, 1H), 13.07 (s, 1H).
- 25 *Derivados del intermedio 5 (R¹ = 3-FLUOROFENIL)*
- Ejemplo 47: *Ácido 4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico*
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.26 (s, 6H), 1.95 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.68 (m, 3H), 12.20 (s, 1H), 12.88 (s, 1H).
- Ejemplo 48: *Ácido 4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico*
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.85 (q, 2H), 2.31 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 7.38 (dt, 1H), 7.62 (q, 1H), 7.73 (dt, 1H), 7.84 (dt, 1H), 12.07 (s, 1H), 13.10 (s, 1H).
- Ejemplo 49: *Ácido 3-[(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)metil]butanoico*
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.11 (d, 3H), 2.05 (d, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.30 (d, 2H), 7.40 (dt, 1H), 7.64 (q, 1H), 7.76 (dt, 1H), 7.87 (dt, 1H), 12.05 (s, 1H), 13.09 (s, 1H).
- Ejemplo 50: *Ácido cis-3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclopentanocarboxílico*
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.72 (m, 2H), 1.95 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 7.40 (dt, 1H), 7.64 (q, 1H), 7.76 (di, 1H), 7.87 (dt, 1H), 12.05 (s, 1H), 13.08 (s, 1H).
- Ejemplo 51: *Ácido trans-3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclopentanocarboxílico*
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.66 (m, 2H), 1.89 (m, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 7.40 (dt, 1H), 7.64 (q, 1H), 7.76 (dt, 1H), 7.87 (dt, 1H), 12.07 (s, 1H), 13.09 (s, 1H).
- Ejemplo 52: *Ácido cis-2-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.35 (m, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 7.38 (dt, 1H), 7.62 (q, 1H), 7.73 (dt, 1H), 7.84 (dt, 1H), 12.20 (s, 1H), 13.03 (s, 1H).
- Ejemplo 53: *Ácido trans-2-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.36 (m, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 7.38 (dt, 1H), 7.62 (q, 1H), 7.73 (dt, 1H), 7.84 (dt, 1H), 12.22 (s, 1H), 13.02 (s, 1H).

ES 2 331 220 B1

Ejemplo 54: *Ácido cis-3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.31 (m, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.90 (m, 3H), 2.03 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 7.38 (dt, 1H), 7.62 (q, 1H), 7.73 (dt, 1H), 7.84 (dt, 1H), 12.22 (s, 1H), 13.03 (s, 1H).

Ejemplo 55: *Ácido trans-3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.30 (m, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.87 (m, 3H), 2.01 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 7.40 (dt, 1H), 7.64 (q, 1H), 7.76 (dt, 1H), 7.87 (dt, 1H), 12.21 (s, 1H), 13.05 (s, 1H).

Ejemplo 56: *Ácido cis-4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.40 (m, 4H), 1.95 (m, 4), 2.22 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 7.40 (dt, 1H), 7.64 (q, 1H), 7.76 (dt, 1H), 7.87 (dt, 1H), 12.20 (s, 1H), 13.1 (s, 1H).

Ejemplo 57: *Ácido trans-4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.41 (m, 4H), 1.96 (m, 4), 2.23 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 7.40 (dt, 1H), 7.64 (q, 1H), 7.76 (dt, 1H), 7.87 (dt, 1H), 12.18 (s, 1H), 13.09 (s, 1H).

Ejemplo 58: *Ácido 4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]pentanoico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.17 (d, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 7.38 (dt, 1H), 7.62 (q, 1H), 7.73 (dt, 1H), 7.84 (dt, 1H), 12.19 (s, 1H), 13.20 (s, 1H).

Ejemplo 59: *Ácido (R)-4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]pentanoico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.16 (d, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 7.38 (dt, 1H), 7.62 (q, 1H), 7.73 (dt, 1H), 7.84 (dt, 1H), 12.16 (s, 1H), 13.14 (s, 1H).

Ejemplo 60: *Ácido (S)-4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]pentanoico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.17 (d, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 7.38 (dt, 1H), 7.62 (q, 1H), 7.73 (dt, 1H), 7.84 (dt, 1H), 12.17 (s, 1H), 13.16 (s, 1H).

Ejemplo 61: *Ácido 3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-3-metilbutanoico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.23 (s, 6H), 2.77 (s, 2H), 7.38 (dt, 1H), 7.62 (q, 1H), 7.73 (dt, 1H), 7.84 (dt, 1H), 12.02 (s, 1H), 13.11 (s, 1H).

Ejemplo 62: *Ácido 3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.17 (d, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 7.38 (dt, 1H), 7.62 (q, 1H), 7.73 (dt, 1H), 7.84 (dt, 1H), 12.26 (s, 1H), 13.20 (s, 1H).

Ejemplo 63: *Ácido (R)-3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.18 (d, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 7.40 (dt, 1H), 7.64 (q, 1H), 7.76 (dt, 1H), 7.87 (dt, 1H), 12.25 (s, 1H), 13.21 (s, 1H).

Ejemplo 64: *Ácido (S)-3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.17 (d, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 7.40 (dt, 1H), 7.64 (q, 1H), 7.76 (dt, 1H), 7.87 (dt, 1H), 12.26 (s, 1H), 13.17 (s, 1H).

ES 2 331 220 B1

Ejemplo 65: *Ácido 3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.51 (m, 4H), 1.98 (t, 4H), 2.24 (t, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.99 (m, 2H), 12.09 (s, 1H), 12.80 (s, 1H).

5

Ejemplo 66: *Ácido 4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.54 (m, 4H), 1.95 (t, 4H), 2.22 (t, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.97 (m, 2H), 12.10 (s, 1H), 13.22 (s, 1H).

10

Ejemplo 67: *Ácido 4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico*
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.52 (m, 4H), 1.91 (t, 4H), 7.68 (d, 2H), 7.97 (m, 2H), 12.05 (s, 1H), 13.05 (s, 1H).

15

Derivados del intermedio 8 (R¹ = 3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)

20

Ejemplo 68: *Ácido 3-[5-ciano-4-(3-triflorometilfenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.49 (m, 4H), 1.98 (t, 4H), 2.24 (t, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.95 (m, 2H), 12.09 (s, 1H), 12.80 (s, 1H).

25

Ejemplo 69: *Ácido 4-[5-ciano-4-(3-triflorometilfenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.54 (m, 4H), 1.95 (t, 4H), 2.22 (t, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.97 (m, 2H), 12.10 (s, 1H), 13.22 (s, 1H).

30

Ejemplo 70: *Ácido 4-[5-ciano-4-(3-triflorometilfenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico*
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.52 (m, 4H), 1.91 (t, 4H), 7.68 (d, 2H), 7.97 (m, 2H), 12.05 (s, 1H), 13.05 (s, 1H).

35

Derivados del intermedio 9 (R¹ = 4-(METOXCARBONIL)FENIL)

40

Ejemplo 71: *Ácido 3-[5-ciano-4-(4-metoxicarbonilfenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.51 (m, 4H), 1.98 (t, 4H), 2.24 (t, 2H), 2.58 (s, 3H), 7.71 (d, 2H), 7.96 (m, 2H), 12.09 (s, 1H), 12.80 (s, 1H).

45

Derivados del intermedio 10 (R¹ = PIRIDIN-4-il)

50

Ejemplo 72: *Ácido 3-[5-ciano-4-piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.43 (m, 4H), 1.95 (t, 4H), 2.20 (t, 2H), 7.47 (m, 1H), 8.02 (m, 2H), 8.88 (m, 1H), 12.09 (s, 1H), 13.02 (s, 1H).

55

Ejemplo 73: *Ácido 4-[5-ciano-4-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.40 (m, 4H), 1.95 (t, 4H), 2.22 (t, 2H), 7.47 (m, 1H), 8.02 (m, 2H), 8.88 (m, 1H), 12.05 (s, 1H), 13.07 (s, 1H).

60

Ejemplo 74: *Ácido 4-[5-ciano-4-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico*
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.46 (m, 4H), 1.93 (t, 4H), 7.45 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 8.80 (m, 1H), 12.05 (s, 1H), 13.07 (s, 1H).

65

ES 2 331 220 B1

Derivados del intermedio 11 ($R^1 = \text{PIRIDIN-2-il}$)

Ejemplo 75: *Ácido 4-[5-ciano-4-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico*

5 NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.24$ (s, 6H), 2.05 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 8.01 (m, 2H), 8.79 (m, 1H), 12.30 (s, 1H), 13.05 (s, 1H).

10 Ejemplo 76: *Ácido 3-[5-ciano-4-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.40$ (m, 4H), 1.95 (t, 4H), 2.24 (t, 2H), 7.45 (m, 1H), 8.01 (m, 2H), 8.80 (m, 1H), 12.10 (s, 1H), 13.07 (s, 1H).

15 Ejemplo 77: *Ácido 4-[5-ciano-4-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.42$ (m, 4H), 1.95 (t, 4H), 2.22 (t, 2H), 7.45 (m, 1H), 8.01 (m, 2H), 8.78 (m, 1H), 12.05 (s, 1H), 13.07 (s, 1H).

20 Derivados del intermedio 12 ($R^1 = 6\text{-METILPIRIDIN-2-il}$)

Ejemplo 78: *Ácido 4-[5-ciano-4-(6-metilpiridin-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico*

25 NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.24$ (s, 6H), 2.01 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 12.31 (s, 1H), 13.16 (s, 1H).

30 Ejemplo 79: *Ácido 3-[5-ciano-4-(6-metilpiridin-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.40$ (m, 4H), 1.93 (t, 4H), 2.24 (t, 2H), 2.58 (s, 3H), 7.24 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 12.10 (s, 1H), 12.97 (s, 1H).

35 Ejemplo 80: *Ácido 4-[5-ciano-4-(6-metilpiridin-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.41$ (m, 4H), 1.95 (t, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.27 (s, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 12.15 (s, 1H), 13.07 (s, 1H).

40 Derivados del intermedio 13 ($R^1 = 3,5\text{-DIFLUOROFENIL}$)

Ejemplo 81: *Ácido 4-[5-ciano-4-(3,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico*

45 NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.25$ (s, 6H), 2.00 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 12.30 (s, 1H), 12.85 (s, 1H).

50 Ejemplo 82: *Ácido 3-[5-ciano-4-(3,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.40$ (m, 4H), 2.01 (m, 5H), 2.43 (t, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 12.12 (s, 1H), 12.86 (s, 1H).

55 Ejemplo 83: *Ácido 4-[5-ciano-4-(3,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.38$ (m, 4H), 1.95 (t, 4H), 2.21 (t, 2H), 6.65 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 12.13 (s, 1H), 13.17 (s, 1H).

60 Derivados del intermedio 14 ($R^1 = 2\text{-FLUOROFENIL}$)

Ejemplo 84: *Ácido 3-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*

65 NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.32$; 1.47 (m, 6H), 1.93 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 12.1 (s, 1H), 13.1 (s, 1H).

ES 2 331 220 B1

Ejemplo 85: *Ácido 4-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.40 (m, 4H), 1.97 (m, 4H), 2.21 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.21 (m, 1^oH), 7.48 (1, 2H), 12.10 (s, 1H), 13.11 (s, 1H).

5

Derivados del intermedio 15 (R¹ = FURAN-2-IL)

Ejemplo 86: *Ácido 4-[5-ciano-4-(furan-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.12 (s, 6H), 1.82 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 6.32 (d, 2H), 7.51 (m, 1H), 12.05 (s, 1H), 12.95 (s, 1H).

10

15 Ejemplo 87: *Ácido 3-[5-ciano-4-(furan-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.32; 1.49 (m, 6H), 1.91 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 6.30 (d, 2H), 7.45 (m, 1H), 12.23 (s, 1H), 13.1 (s, 1H).

20

Ejemplo 88: *Ácido 4-[5-ciano-4-(furan-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.42 (m, 4H), 1.97 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 6.29 (d, 2H), 7.52 (m, 1H), 12.14 (s, 1H), 13.14 (s, 1H).

25

Derivados del intermedio 16 (R¹ = 4-(METIL)FURAN-3-IL)

Ejemplo 89: *Ácido 4-[5-ciano-4-(4-metilfuran-3-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.15 (s, 6H), 1.82 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 12.23 (s, 1H), 13.1 (s, 1H).

30

35 Ejemplo 90: *Ácido 3-[5-ciano-4-(4-metilfuran-3-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.32; 1.47 (m, 6H), 1.91 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 12.19 (s, 1H), 13.1 (s, 1H).

40

Ejemplo 91: *Ácido 4-[5-ciano-4-(4-metilfuran-3-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.42 (m, 4H), 1.87 (m, 4H), 1.95 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 12.09 (s, 1H), 13.07 (s, 1H).

45

Derivados del intermedio 17 (R¹ = PYRIDYN-3-IL)

Ejemplo 92: *Ácido 4-[5-ciano-4-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.24 (s, 6H), 2.08 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.80 (d, 1H), 13.05 (s, 1H).

50

55 Ejemplo 93: *Ácido 3-[5-Ciano-4-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.40 (m, 4H), 1.95 (t, 4H), 2.22 (t, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.80 (d, 1H), 13.07 (s, 1H).

60

Ejemplo 94: *Ácido 4-[5-Ciano-4-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexanocarboxílico*

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.42 (m, 4H), 1.95 (t, 4H), 2.26 (t, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.83 (d, 1H), 13.07 (s, 1H).

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

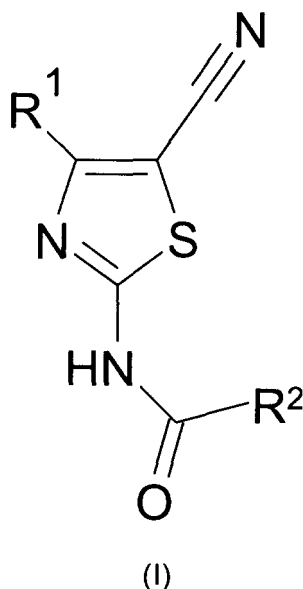
5

10

15

20

25



30 en el que:

35 R^1 representa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por átomos de halógeno, alquilo inferior, lineal o ramificado, sustituido opcionalmente, cicloalquilo, alcoxi inferior, lineal o ramificado, ciano, $-CO_2R'$, en las que R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, lineal o ramificado;

R^2 representa:

- 40 a) un grupo alquilo de 3 a 8 átomos de carbono, lineal o ramificado, que está sustituido por uno o más grupos carboxilos ($-COOH$) y sustituido opcionalmente por átomos de halógeno
- b) un grupo cicloalquilo, que esta sustituido opcionalmente por uno o mas grupos carboxilos ($-COOH$) y sustituido opcionalmente por átomos de halógeno
- 45 c) un grupo alquilcicloalquilo o cicloalquilalquilo, que esta sustituido opcionalmente por uno o mas grupos carboxilos ($-COOH$) y sustituido opcionalmente por átomos de halógeno.

50 2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R^1 representa un grupo arilo o heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo constituido por grupos fenilo, furilo, tienilo, -1,3-tiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo y piridilo; dichos grupos están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes.

3. Un compuesto según la reivindicación 2 en el que R^1 representa un grupo fenilo o piridilo sustituido opcionalmente por halógenos o grupos alquilo inferior.

55 4. Un compuesto según la reivindicación 2 en el que R^2 representa un grupo alquilo ramificado de 4 a 6 átomos de carbono sustituido por uno o mas grupos carboxilo ($-COOH$).

5. Un compuesto según la reivindicación 2 en el que R^2 representa un grupo cicloalquilo de 4 a 7 átomos de carbono sustituido por uno o mas grupos carboxilo ($-COOH$).

60

6. Un compuesto según la reivindicación 2 en el que R^2 representa un grupo cicloalquilalquilo o alquilcicloalquilo de 5 a 12 átomos de carbono sustituido por uno o mas grupos carboxilo ($-COOH$).

65 7. Un compuesto según la reivindicación 1 a 6 para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección patológica en el que la enfermedad o afección patológica es hipertensión, insuficiencia cardíaca, isquemia, arritmia supraventricular, fallo renal agudo o cualquier otra enfermedad producida por la retención de fluidos, daños de reperusión miocárdial, asma, reacciones alérgicas incluyendo pero no limitadas a la rinitis, urticaria, artritis por escleroderma y otras enfermedades autoinmunes.

ES 2 331 220 B1

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 mezclado con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 9. Uso de un compuesto según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección patológica susceptible de mejora por antagonismo del receptor A1 de la adenosina.

10 10. Uso según la reivindicación 9, en el que la enfermedad o afección patológica es hipertensión, insuficiencia cardíaca, isquemia, arritmia supraventricular, fallo renal agudo o cualquier otra enfermedad producida por la retención de fluidos, daños de reperfusión miocárdial, asma, reacciones alérgicas incluyendo pero no limitadas a la rinitis, urticaria, artritis por escleroderma y otras enfermedades autoinmunes.

15 11. Un producto de combinación que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y otro compuesto seleccionado de (a) inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), (b) antagonistas del receptor de angiotensina, (c) estatinas, (d) beta blockers, (e) antagonistas de calcio, (f) diuréticos.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 331 220

② N° de solicitud: 200702643

③ Fecha de presentación de la solicitud: **02.10.2007**

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ **Int. Cl.:** Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 200504134 A1 (TSUTSUMI HIDEO et al.) 06.01.2005, tabla 1; párrafos 6-32.	1-11
A	TILBURG VAN E. W. et al.: "Substituted 4-phenyl-2-(phenylcarboxamido) 1,3-thiazol derivatives as antagonists or the adenosine A1 receptor". Bioorganic & Medicinal Chemistry letters, 2001, vol. 11, 1 enero, páginas 2017-2019, tabla 1, compuestos 17-26.	1-11
A	MUIJLWIJK-KOEZEN VAN J. E et al.: "Thiazole and thiadiazole analogues as a novel class of adenosine receptor antagonists". Journal of Medicinal Chemistry, 2001, vol. 44, n° 5, páginas 749-762, tabla 3, compuestos 17F-17J.	1-11

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

30.11.2009

Examinador

H. Aylagas Cancio

Página

1/4

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D 277/56 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, XPESP, REGISTRY

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 30.11.2009

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-11	SÍ
	Reivindicaciones		NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-11	SÍ
	Reivindicaciones		NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 200504134 A1	06.01.2005
D02	Bioorganic & Medicinal Chemistry letters, vol. 11, 1 enero, páginas 2017-2019,	2001
D03	Journal of Medicinal Chemistry, vol. 44, nº 5, páginas 749- 762	2001

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud se refiere a compuestos derivados del 2 acilamino - 5 ciano- 1, 3 tiazol, La solicitud también se refiere a las composiciones farmacéuticas que los contienen, así como su uso en la preparación de medicamentos útiles como antagonistas del receptor A1 de la adenosina.

Los documentos D1 a D3 se refieren a derivados del 1, 3 tiazol todos ellos antagonistas del receptor A1 de adenosina.

La diferencia entre los compuestos reivindicados en la presente solicitud y los compuesto de los documentos citados radica en la introducción de un grupo ciano en la posición 5 del grupo 1,3 tiazol, lo que según lo referido en la descripción de la presente solicitud mejora la selectividad frente a los receptores de adenosina. La otra diferencia radica en que el grupo amino de la posición 2 del grupo tiazol se enlaza en forma de amidas con determinados ácidos dicarboxílicos o policarboxílicos, con lo que contienen un grupo carboxílico libre que confiere a estos compuestos una buena solubilidad en agua lo que mejora su biodisponibilidad y su administración intravenosa.

Ninguno de los documentos citados, o ninguna combinación relevante de ellos revela compuestos como los definidos en las reivindicaciones 1 a 11 de la presente solicitud.

Por lo tanto, la presente solicitud tiene novedad y de actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la ley de patentes de 1986.