



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 075**

51 Int. Cl.:
C07D 277/56 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08835072 .3**
96 Fecha de presentación : **30.09.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2197860**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.06.2010**

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

30 Prioridad: **02.10.2007 ES 200702643**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.10.2011

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

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

74 Agente: **No consta**

ES 2 366 075 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos compuestos como antagonistas de receptores A₁ de adenosina

5 Sector de la invención

La presente invención se refiere a nuevos antagonistas de receptores de adenosina, en particular antagonistas del subtipo del receptor A₁ de adenosina, a la utilización de dichos compuestos en el tratamiento de enfermedades susceptible de ser aliviadas por el antagonismo de receptores de adenosina, en particular en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, renales y respiratorias, que se sabe que mejoran mediante la utilización de antagonistas de receptores A₁ de adenosina, más específicamente enfermedades tales como fallo cardiaco congestivo, fallo renal, hipertensión intradialítica, hipotensión, isquemia, arritmia supraventricular, daños por reperfusión del miocardio, asma, COPD y rinitis alérgica, haciendo referencia también a las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

15 Antecedentes de la invención

Los efectos de la adenosina son mediados con intermedio de, como mínimo, cuatro receptores específicos de la membrana celular, identificados hasta el momento y clasificados como receptores A₁, A_{2A}, A_{2B} y A₃ pertenecientes a la familia de receptores acoplados a la proteína G. Los receptores A₁ y A₃ regulan de forma descendentes los niveles celulares de cAMP a través de su acoplamiento a las proteínas G, lo que inhibe la adenilato ciclasa. En contraste, los receptores A_{2A} y A_{2B} se acoplan a las proteínas G que activan la adenilato ciclasa e incrementan los niveles intracelulares de cAMP. A través de estos receptores, la adenosina regula un amplio rango de funciones fisiológicas.

Por ejemplo, en el sistema cardiovascular la activación del receptor A₁ protege los tejidos cardiacos contra los efectos de isquemia e hipoxia (Norton GR y otros Am J Physiol. 1999; 276(2 Pt 2):H341-9; Auchampach JA, Bolli R. Am J Physiol. 1999; 276(3 Pt 2):H1113-6). El potencial de los antagonistas A₁ para el tratamiento de fallos cardiacos congestivos está bien documentado en la literatura (Jacobson K, Gao Z, Nature Rev. Drug. Disc. 2006; 5, 247-264) y también validado clínicamente por los resultados positivos de pruebas clínicas de fase II con los compuestos BG-9719 (Gottlieb SS y otros, Circulation, 2002, 105, 1349-1353; Biogen idec, Website), BG-9928 (Greenberg BH y otros, Circulation, 2003, 108, Abs 1602) y KW-3902 (Coletta A y otros, Eur. J. Heart Failure, 2006, 8, 547-49; Novacardia, Website 2006). En el riñón, la adenosina ejerce una acción bifásica induciendo vasodilatación con elevadas concentraciones y vasoconstricción a concentraciones bajas. De este modo, la adenosina juega un papel en la patogénesis de algunas formas de fallo renal agudo que se pueden mejorar por antagonistas de receptores A₁ (Costello-Boerrigter LC, y otros Med Clin North Am. 2003 Mar; 87(2): 475-91; Gottlieb SS., Drugs. 2001; 61(10): 1387-93). Recientemente, el potencial de los antagonistas A₁ para el tratamiento de hipotensión intradialítica se ha demostrado en pruebas clínicas (E. Imai; M.Fuji, y otros Kdney International, 2006, 69, 877-883).

Además, el antagonista receptor de A₁ de adenosina, nuevo, potente y selectivo FR194921 ejerce actividad de incremento cognitivo y actividad ansiolítica sugiriendo potencial terapéutico de dichos compuestos para enfermedades de demencia y ansiedad (Maemoto T; Tada M, J. Pharmacol. Sci., 2004, 96, 42-52).

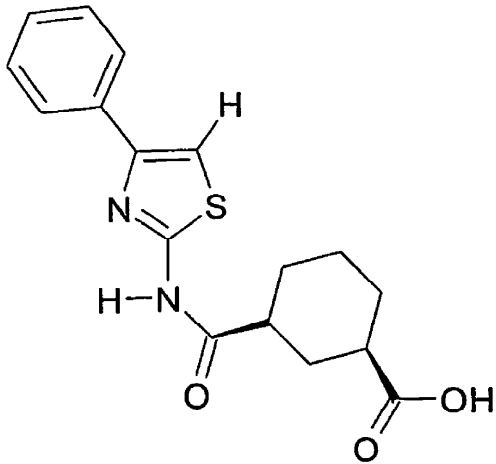
Un informe reciente ha dado a conocer una intensa expresión del receptor A₁ de adenosina situada predominantemente en el epitelio bronquial y en los músculos lisos bronquiales. La sensibilidad de los asmáticos a la adenosina inhalada acoplada con una expresión incrementada del receptor A₁ de adenosina implica un papel para estos receptores en la patofisiología de asma y otras enfermedades respiratorias (Page C, Eur Respir J, 2007, 31(2):311-9).

Algunos derivados del 2-amino-1,3-tiazol son conocidos como antagonistas del receptor de adenosina (Moro S, y otros Med. Res. Rev., 26, 131-159). Algunas solicitudes de patentes han reivindicado selectivamente antagonistas receptores de A_{2b} y A₃ (WO9964418, WO0242298, WO05063743) y A_{2a} selectivo (WO06032273) basados en derivados de 2-amino-1,3-tiazol. Un informe (Ijzerman P, y otros J. Med. Chem. 2001, 44, 749-762) ha descrito antagonistas A₁ selectivos basados en estas estructuras, pero la potencia y selectividad que se han dado a conocer eran modestos y los resultados fueron obtenidos utilizando ratas en vez de receptores de adenosina humanos.

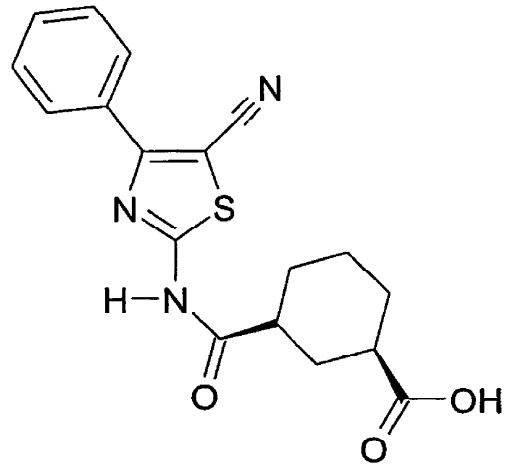
Otros moduladores del receptor de adenosina se dan a conocer en la publicación US 2005/0 004 134 y en la publicación Bioorg. & Med. Chem. Lett. 11 ((2001)), 2017.

60 Resumen de la invención

Se ha descubierto ahora de manera sorprendente que nuevos derivados de 5-ciano-2-amino-1,3-tiazol son potentes y selectivos del receptor A₁ de adenosina y, por lo tanto, pueden ser utilizados en el tratamiento o prevención de enfermedades susceptibles de mejora por el antagonismo del receptor A₁ de adenosina. Además, se ha descubierto que la introducción de un grupo ciano en la posición 5 del anillo tiazol juega un papel esencial en la actividad de los compuestos reivindicados en la presente invención contra el receptor A₁ de adenosina, tal como se puede demostrar en el ejemplo siguiente.



Constante de inhibición (Ki) contra el receptor A₁ de adenosina > 1 μM



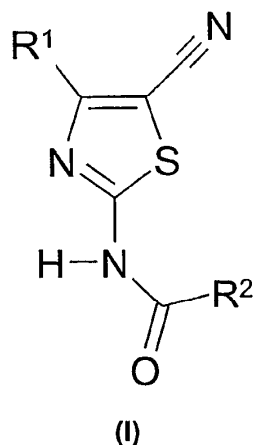
Constante de inhibición (Ki) contra el receptor A₁ de adenosina = 17 nM
(ejemplo 8 de la presente solicitud)

5 Otros objetivos de la presente invención son dar a conocer un método para la preparación de dichos compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de dichos compuestos; utilización de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estados patológicos o enfermedades susceptibles de mejorar por antagonismo de un receptor de adenosina, en particular por antagonismo del receptor A₁ de adenosina; métodos de tratamiento de estados patológicos o enfermedades susceptibles de mejorar por antagonismo de un receptor de adenosina, en particular por antagonismo del receptor A₁ de adenosina, comprendiendo la administración de los compuestos de la invención a un individuo que necesita tratamiento y la combinación de dichos compuestos con uno o varios de los siguientes medicamentos:

15 (a) inhibidores de la enzima que convierte la angiotensina (inhibidores ACE), (b) antagonistas del receptor de angiotensina (ARB), (c) estatinas, (d) beta-bloqueantes, (e) antagonistas del calcio y (f) diuréticos, (g) antagonistas de leucotrienos, (h) corticosteroides, (i) antagonistas de aldosterona, (j) antagonistas de histamina, (k) antagonistas de CRTh2, (l) inhibidores de renina, (m) antagonistas de vasopresina

Descripción detallada de la invención

20 Por lo tanto, la presente invención está destinada a derivados de 2-amino-5-ciano-1,3-tiazol de fórmula (I)



En la que:

25 - R¹ representa un grupo arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende átomos de halógenos, grupos alquilo, cicloalquilo, hidroxilo, de cadena recta o ramificada, opcionalmente sustituidos, grupos alcoxi inferior, ciano, de cadena recta o ramificada, opcionalmente sustituidos, -CO₂R', en la que R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido,
- R² representa un grupo seleccionado entre:

- a) grupo alquilo inferior recto o ramificado sustituido por uno o varios grupos carboxílicos (-COOH) y sustituido opcionalmente por uno o varios átomos de halógeno
- b) grupo cicloalquilo recto o ramificado sustituido por uno o varios grupos carboxílicos (-COOH) y sustituido opcionalmente por uno o varios átomos de halógeno
- 5 c) grupo alquilcicloalquilo o cicloalquilalquilo recto o ramificado sustituido por uno o varios grupos carboxílicos (-COOH) y sustituido opcionalmente por uno o varios átomos de halógeno

Otros aspectos de la presente invención son: a) composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de dichos compuestos, b) utilización de dichos compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades susceptibles de mejorar por antagonismo de un receptor de adenosina, en particular por antagonismo del receptor A₁ de adenosina; c) métodos de tratamiento de enfermedades susceptibles de mejorar por antagonismo de un receptor de adenosina, en particular del antagonismo del receptor A₁ de adenosina y d) métodos que comprenden la administración de los compuestos de la invención a un individuo que necesita tratamiento y combinaciones de dichos compuestos con uno o varios de los siguientes medicamentos: (a) inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (inhibidores ACE), (b) antagonistas receptores de angiotensina (ARB), (c) estatinas, (d) beta-bloqueantes, (e) antagonistas del calcio y (f) diuréticos, (g) antagonistas de leucotrienos, (h) corticosteroides, (i) antagonistas de aldosterona, (j) antagonistas de histamina, (k) antagonistas de CRTh2, (l) inhibidores de renina, (m) antagonistas de vasopresina.

20 Tal como se utiliza en esta descripción, el término alquilo inferior abarca opcionalmente radicales de cadena recta o ramificada, opcionalmente sustituidos, que tienen de 1 a 8, preferentemente de 1 a 6 y más preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono.

25 Entre los ejemplos se incluyen 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 y radicales iso-hexilo.

30 Tal como se utiliza en esta descripción, el término alcoxi inferior abarca radicales que contienen oxígeno de cadena recta o ramificada, opcionalmente sustituidos, cada uno de los cuales tiene porciones alquilo de 1 a 8, preferentemente de 1 a 6 y más preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono.

35 Entre los radicales alcoxi preferentes se incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi o 2-hidroxipropoxi.

Tal como se utiliza en esta descripción, el término grupo arilo comprende típicamente un radical arilo monocíclico o policíclico C₅-C₁₄, tal como fenilo o naftilo, antranilo o fenantrilo. El fenilo es preferente. Cuando un radical arilo lleva dos o más sustituyentes, los sustituyentes suelen ser iguales o distintos.

40 Tal como se utiliza en esta descripción, el término grupo heteroarilo abarca de manera típica un sistema cíclico de 5 a 14 miembros, comprendiendo, como mínimo, un anillo heteroaromático y conteniendo, como mínimo, un heteroátomo seleccionado entre O, S y N. Un radical heteroarilo puede ser un anillo único o dos o más anillos fusionados en los que por lo menos un anillo contiene un heteroátomo.

45 Entre los ejemplos se incluyen radicales piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, oxadiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirrolilo, benzotiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolizininilo, cinnolinilo, triazolilo, indolizininilo, indolinilo, isoindolinilo, isoindolilo, imidazolidinilo, pteridinilo y pirazolilo. Los radicales preferentes son tienilo y furilo opcionalmente sustituidos.

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

Tal como se utiliza en esta descripción, el término cicloalquilo abarca radicales carbocíclicos saturados opcionalmente sustituidos y, si no se especifica de otro modo, un radical cicloalquilo tiene, de manera típica, de 3 a 7 átomos de carbono.

55 Entre los ejemplos se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Preferentemente ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Cuando un radical cicloalquilo lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos.

60 Tal como se utiliza en esta descripción, algunos de los átomos, radicales, fracciones, cadenas o ciclos presentes en las estructuras generales de la invención son "opcionalmente sustituidos". Esto significa que estos átomos, radicales, fracciones, cadenas o ciclos pueden ser sustituidos o no sustituidos en cualquier posición por uno o varios sustituyentes, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, de manera que los átomos de hidrógeno unidos a los átomos no sustituidos, radicales, fracciones, cadena o ciclos son sustituidos por átomos químicamente aceptables, radicales,

65

fracciones, cadenas o ciclos. Cuando se encuentran presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyentes puede ser igual o distinto.

5 Tal como se utiliza en esta descripción, el término átomo de halógeno abarca átomos de cloro, fluor, bromo o yodo, típicamente un átomo de fluor, cloro o bromo, más preferentemente cloro o fluor. El término halo, cuando se utiliza como prefijo, tiene el mismo significado.

10 Tal como se utiliza en esta descripción, el término sal farmacéuticamente aceptable abarca sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables comprenden tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico difosfórico, bromhídrico yodídrico y nítrico y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico o p-toluensulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptable incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio) y hidróxidos de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo, alquil aminas, arilalquil aminas y aminas heterocíclicas.

15 Las sales preferentes según la invención son sales de metales alcalinas tales como sales de sodio o potasio.

20 De acuerdo con una realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I) R^1 representa un grupo arilo o heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en grupos fenilo, furilo, tienilo, 1,3-tiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, imidazolilo, triazolilo, pirimidinilo y piridilo que están opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes.

25 De acuerdo con una realización preferente de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R^1 representa un grupo arilo o heteroarilo monocíclico seleccionado entre los grupos que consisten en fenilo, tienilo o furilo, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes.

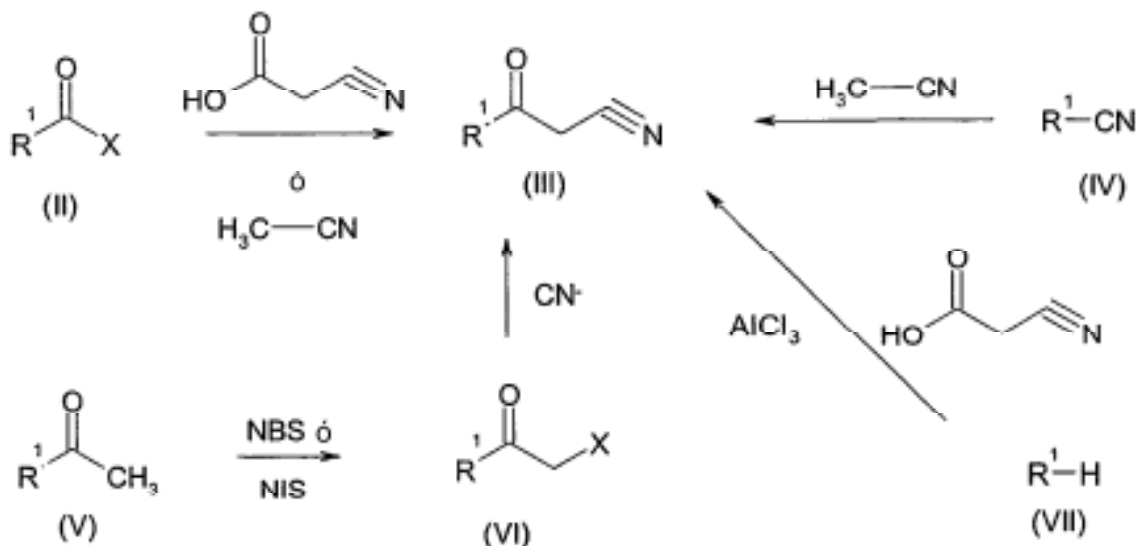
Entre los compuestos individuales específicos de la invención se incluyen:

30 Ácido 5-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexan-1,3-dicarboxílico
 Ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)-4-metilpentanoico
 Ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)butanoico
 Ácido (1R,3S)-3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclopentancarboxílico
 Ácido 3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclopentancarboxílico
 35 Ácido cis-2-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexancarboxílico
 Ácido trans-2-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexancarboxílico
 Ácido cis-3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexancarboxílico
 Ácido trans-3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil) ciclohexancarboxílico
 Ácido cis-4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexancarboxílico
 Ácido trans-4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexancarboxílico
 40 Ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)pentanoico
 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
 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
 45 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
 Ácido 3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexancarboxílico
 Ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexancarboxílico
 50 Ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)biciclo[2.2.2] octan-1-carboxílico
 Ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)-1,4-dimetil ciclohexancarboxílico
 Ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)-3-metilbutanoico
 Ácido 3-[5-ciano-4-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 Ácido 4-[4-(2-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico
 Ácido 3-[4-(2-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 55 Ácido 4-[4-(2-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 Ácido 3-[4-(2-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-3-metilbutanoico
 Ácido 4-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico
 Ácido 4-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico
 60 Ácido cis-3-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclopentancarboxílico
 Ácido trans-3-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclopentancarboxílico
 Ácido cis-2-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 Ácido trans-2-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 Ácido cis-3-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 65 Ácido trans-3-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 Ácido cis-4-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 Ácido trans-4-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico

- Ácido 3-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-3-metilbutanoico
 Ácido 3-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico
 Ácido (R)-3-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico
 Ácido (S)-3-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico
 5 Ácido 3-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 Ácido 4-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 Ácido 4-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
 Ácido 4-[5-ciano-4-(3,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico
 Ácido 3-[5-ciano-4-(3,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 10 Ácido 4-[5-ciano-4-(3,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 Ácido 4-[5-ciano-4-(3,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico
 Ácido 3-[5-ciano-4-(3,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 Ácido 4-[5-ciano-4-(3,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 Ácido 3-[5-ciano-4-(3-triflorometilfenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 15 Ácido 4-[5-ciano-4-(3-triflorometilfenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 Ácido 4-[5-ciano-4-(3-triflorometilfenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
 Ácido 3-[5-ciano-4-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 Ácido 4-[5-ciano-4-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 Ácido 4-[5-ciano-4-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]biciclo[2.2.2] octan-1-carboxílico
 20 Ácido 4-[5-ciano-4-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metil pentanoico
 Ácido 3-(5-Ciano-4-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 Ácido 4-[5-Ciano-4-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 Ácido 4-[5-ciano-4-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metil pentanoico
 Ácido 3-[5-Ciano-4-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 25 Ácido 4-[5-Ciano-4-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 Ácido 4-[5-ciano-4-(furan-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metil pentanoico
 Ácido 3-[5-ciano-4-(furan-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 Ácido 4-[5-ciano-4-(furan-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 Ácido 4-[5-ciano-4-(4-metilfuran-3-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico
 30 Ácido 3-[5-ciano-4-(4-metilfuran-3-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 Ácido 4-[5-ciano-4-(4-metilfuran-3-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados por uno de los compuestos que se describen a continuación.

35 **Esquema 1**



Las cianocetonas de fórmula (III), en las que R¹ es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo anterior, se pueden obtener por reacción de un derivado de ácido carboxílico de fórmula (II), en la que X es un grupo cedente, tal como, por ejemplo, un halógeno o O-alquilo con acetonitrilo o ácido cianoacético en presencia de una base. La base seleccionada para esta reacción podría ser butil litio en un disolvente aprótico, tal como dietiléter o tetrahidrofurano (Turner J., y otros Synthesis, 1983, 308-9), o hidruro sódico, metóxido sódico o tert-butóxido potásico en un disolvente tal como tolueno, dietiléter, tetrahidrofurano, dioxanos, etanol o metanol a

una temperatura comprendida entre 40°C y 120°C. (Dorsch M, y otros J. Am. Chem. Soc. 1932, 54, 2960-63; Turner J., y otros J. Org. Chem.. 1989; 54, 4229-31).

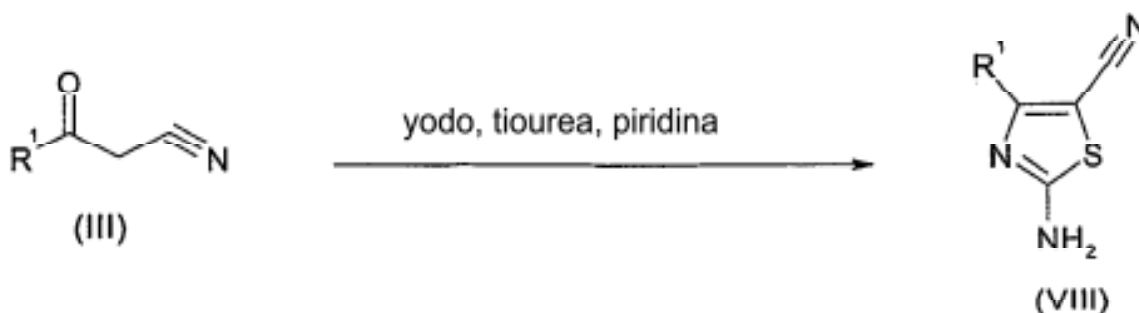
5 Las cianocetonas de fórmula (III), en la que R¹ es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido tal como se ha definido anteriormente, se pueden alterar también por reacción de nitrilos aromáticos de fórmula (IV) con acetonitrilo en presencia de una base fuerte, tal como hidruro sódico, metóxido sódico, tert-butóxido potásico o bis(trimetilsilil)amida de litio en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, dioxanos o dietiléter (Polivka, Z, y otros, Collect. Czech. Chem. Commun., 1984, 49, 621-36).

10 De manera alternativa, los compuestos de fórmula (III) pueden ser obtenidos por un procedimiento de dos etapas (esquema 1) empezando de las metilcetonas de fórmula (V) comercialmente disponibles, en la que R¹ se ha definido anteriormente. En la primera etapa, se efectúa el bromado o iodado de compuestos de fórmula (V) utilizando N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida en condiciones estándar, obteniendo cetonas de bromo o yodo de fórmula (IV). El átomo de halógeno de estas halocetonas de fórmula (VI) puede ser sustituido por un grupo ciano utilizando cianuro sódico o potásico, conduciendo a las cianocetonas deseadas de fórmula (III) (Reidlinger, C, y otros, Monatsh. Chem., 1998, 129: 1207-12; Compton, V, y otros J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1992, 2029-32).

20 Por otra parte, compuestos de acilación de fórmula (VII) con ácido cianoacético o un derivado activado en condiciones de Friedel-Craft constituye un método alternativo para sintetizar las cianoacetonas intermedias de fórmula (III) (I.G. Farbenindustrie DE 544886).

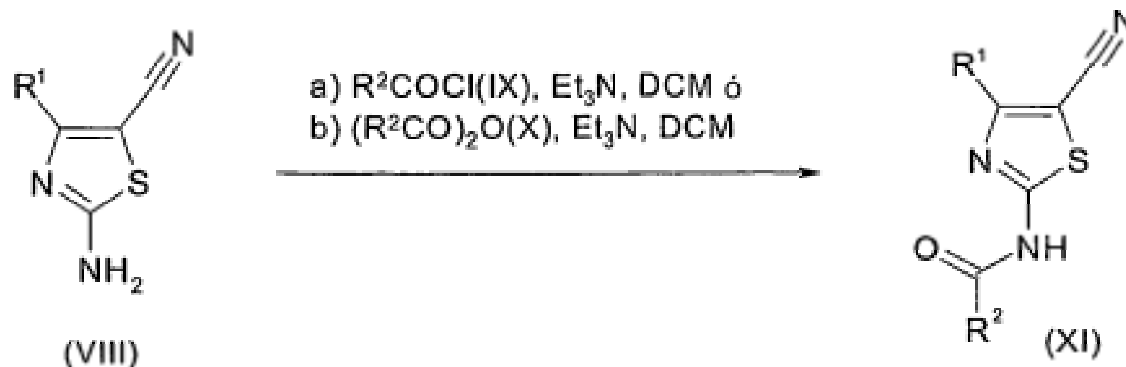
25 Los derivados de 2-amino-5-ciano-1,3-tiazol de fórmula (VIII), en la que R¹ es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo anterior, pueden ser obtenidos por reacción de las cianoacetonas de fórmula (III) con yodo y tiourea en un disolvente tal como piridina o dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 80°C y 120°C (esquema 2).

Esquema 2



30 Los compuestos de fórmula (VIII) pueden ser acilados utilizando un derivado de cloruro de ácido carboxílico de fórmula (IX) o anhídrido de ácido carboxílico de fórmula (X), en la que R³ se ha definido en lo anterior, proporcionando los derivados de amida de fórmula (XI) que son casos particulares de los compuestos reivindicados por la presente invención.

Esquema 3



ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

5 Ensayo de unión de radioligando de competición del subtipo del receptor de adenosina

Se adquirieron membranas humanas de receptores de adenosina recombinantes de Receptor Biology, Inc. (USA).

10 Se llevaron a cabo ensayos de competición por incubación de membranas de receptores hA_1 transfectados a células CHO, [3H]-DPCPX como radioligando, tampón (HEPES 20 mM (pH=7,4), 10 mM $MgCl_2$, 100 mM NaCl, 2 unidades/ml de adenosina deaminasa) y ligando no etiquetado en un volumen total de 0,2 ml durante 90 min a 25°C. Se utilizó R-PIA para determinar unión no específica. Se filtró sobre filtros Schleicher&Schuell GF/52 (pre-impregnados con 0,5% polietilenimina) en un recolector de células Brandel. Se retiró el radioligando no unido con HEPES 30 mM (3 x 250 μ l), NaCl (100 mM) y $MgCl_2$ (10 mM).

15 Se llevaron a cabo ensayos de competición por incubación de membranas de receptores hA_{2a} transfectados a células HEK293, [3H]ZM241385 como radioligando, tampón (50 mM Tris-HCl (pH=7,4), 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EMA, 2 unidades/ml adenosina deaminasa) y ligando sin etiquetar en un volumen total de 0,2 ml durante 90 min a 25°C. Se utilizó NECA para determinar unión no específica. Se filtró sobre filtros Schleicher&Schuell GF/52 (pre-impregnados con 0,5% polietilenimina) en un recolector de células Brandel. Se eliminó el radioligando no unido con 3x3 ml de 50 mM Tris-HCl (pH=7,4), 0,9% NaCl enfriado con hielo.

25 Los compuestos de la invención no han mostrado ninguna afinidad relevante para los receptores A_3 y A_{2b} de adenosina. Las constantes de inhibición (K_i) de algunos compuestos reivindicados de la presente invención para los receptores A_1 y A_{2a} de adenosina se muestran en la tabla 1:

COMPUESTOS	Antagonismo A_1 (K_i nM)	Antagonismo A_{2a} (K_i nM)
Ejemplo 2: ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)-4-metilpentanoico	43	>10000
Ejemplo 5: ácido 3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclopentancarboxílico	6,4	940
Ejemplo 8: ácido cis-3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexancarboxílico	17	>1200
Ejemplo 10: ácido cis-4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexancarboxílico	7	1082
Ejemplo 26: ácido cis-3-[4-(2-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico	31	3670
Ejemplo 36: ácido trans-4-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico	25	487
Ejemplo 50: ácido cis-3-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico	16	>1300
Ejemplo 68: ácido 4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico	51	>4000
Ejemplo 75: ácido cis-3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico	14	1841
Ejemplo 77: ácido cis-4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico	6	776

Ejemplo 114: ácido 3-[5-ciano-4-(3,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico	32	>10000
Ejemplo 126: ácido 3-[5-Ciano-4-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico	1100	>10000

Se puede apreciar de la tabla 1 que los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibidores del subtipo receptor A₁ de adenosina y selectivos contra el receptor A_{2a} de adenosina. Los derivados de 2-amino-5-ciano-1,3-tiazol de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades que se sabe que son susceptibles de mejora por tratamiento con un antagonista de un receptor de adenosina, en particular, las susceptibles de mejorar por tratamiento con un antagonista del receptor A₁ de adenosina. Estas enfermedades son, por ejemplo, fallo cardiaco congestivo, hipertensión, isquemia, arritmias supraventriculares, fallo renal agudo, daños por reperfusión de miocardio, hipotensión intradialítica, demencia, desórdenes por ansiedad y enfermedades respiratorias, tales como asma y rinitis alérgica.

De acuerdo con ello, los derivados de 2-amino-5-ciano-1,3-tiazol de la invención y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, así como composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto y/o sus sales, se pueden utilizar en un método de tratamiento de desórdenes del cuerpo humano que comprende la administración, a un individuo que los requiere, de dicho tratamiento con una cantidad efectiva de un derivado de 2-amino-5-ciano-1,3-tiazol de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención da a conocer también composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, como mínimo, un derivado de 2-amino-5-ciano-1,3-tiazol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como un portador o un diluyente. El ingrediente activo puede comprender de 0,001% a 99%, preferentemente de 0,01% a 90% en peso de la composición dependiendo de la naturaleza de la formulación y de si se tendrá que realizar otra dilución antes de la aplicación. Preferentemente, las composiciones están constituidas en una forma adecuada para administración oral tópica nasal, rectal, percutánea o inyectable.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto activo o sales del compuesto para formar las composiciones de esta invención son bien conocidos en sí mismos y los excipientes reales utilizados dependen, entre otros factores, del método previsto de administración de las composiciones.

Las composiciones de la presente invención están adaptadas preferentemente para administración o inyectable y por vía bucal. En este caso, las composiciones para administración oral pueden adoptar la forma de tabletas, tabletas de retardo, tabletas sublinguales, cápsulas, aerosoles de inhalación, soluciones de inhalación, inhalación de polvo seco o preparados líquidos, tales como mezclas, elixires, jarabes o suspensiones, conteniendo todos ellos el compuesto de la invención; estos preparados pueden ser realizados por métodos bien conocidos en la técnica.

Los diluyentes que pueden ser utilizados en la preparación de las composiciones incluyen los diluyentes sólidos y líquidos que son compatibles con el ingrediente activo, junto con colorantes o agentes de sabor, en caso deseado. Las tabletas o cápsulas pueden contener, de manera conveniente, entre 2 y 500 mg de ingrediente activo o la cantidad equivalente de sal del mismo. La composición líquida adaptada para utilización oral puede adoptar forma de soluciones o suspensiones. Las soluciones pueden ser soluciones acuosas o una sal soluble u otro derivado del compuesto activo en asociación, por ejemplo, con sacarosa para formar un jarabe. Las suspensiones pueden comprender un compuesto activo insoluble de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con agua junto con un agente de suspensión o un agente de sabor.

Las composiciones para inyección parenteral pueden ser preparadas a partir de sales solubles, que pueden ser liofilizadas o no y que puede ser disueltas en un medio acuoso libre de pirógenos u otro fluido de inyección parenteral apropiado.

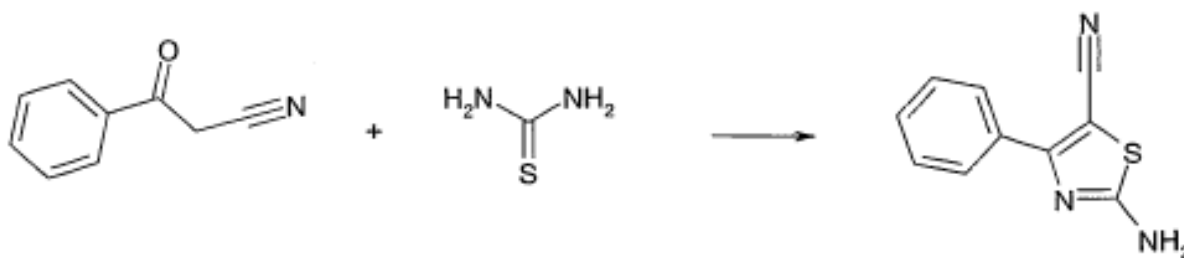
Las dosis efectivas están comprendidas normalmente en el rango de 2-2000 mg de ingrediente activo por vía, la dosificación diaria se puede administrar en uno o varios tratamientos, preferentemente de 1 a 4 tratamientos por día.

La presente invención se ilustrará adicionalmente por los siguientes ejemplos. Los ejemplos tienen carácter ilustrativo y no limitan el ámbito de la invención en modo alguno. La síntesis de los compuestos de la invención se ha ilustrado por los siguientes ejemplos (1 a 136) incluyendo la preparación de los intermediarios que no limitan el alcance de la invención en modo alguno.

Generalidades. Los reactivos, materiales iniciales y disolventes fueron adquiridos a suministradores comerciales y utilizados tal como se recibieron. La concentración se refiere a evaporación en vacío utilizando un evaporador rotativo Büchi. Los productos de reacción se purificaron en caso necesario por cromatografía flash sobre gel de sílice (40-63 µm) con el sistema de disolvente indicado. Los datos espectroscópicos fueron registrados en un espectrómetro Varian Gemini 200, espectrómetro Varian Gemini 300, espectrómetro Varian Inova 400 y espectrómetro Brucker DPX-250. Los puntos de fusión se registraron en un aparato Büchi 535. Se llevó a cabo HPLC-MS en un instrumento Gilson equipado con una bomba de émbolo Gilson 321, desgasificador de vacío Gilson

864, manipulador de líquido Gilson 215, módulo de inyección Gilson 189, un equipo Gilson Valvemate 7000, un divisor 1/1000, una bomba de llenado Gilson 307, un detector por conjunto de diodos Gilson 170 y un detector Thermoquest Finnigan aQa. Las purificaciones semipreparativas fueron llevadas a cabo utilizando una columna de fase inversa Symmetry C18 (100 Å, 5 µm, 19 x 100 mm, adquirida de WATERS) y agua/formiato amónico (0,1%, pH=3) y acetonitrilo/formiato amónico (0,1 %, pH=3) como fase móvil.

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



Se disolvieron 5 g (34,0 mmol) de 3-oxo-3-(3-fluorofenil)-propanonitrilo en piridina (30 ml) y tiourea (5 g, 68,0 mmol) y yodo (8,70 g, 34,40 mmol) que se añadieron sucesivamente. La solución fue agitada a 100°C durante 12 h. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y vertida en agua helada (500 ml). El sólido resultante fue filtrado, lavado con agua y recristalizado a partir de etanol consiguiendo 7,0 g (91%) de un sólido de color amarillo.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,52 (m, 3H), 7,93 (d, 2H), 8,26 (s, 2H).

Los siguientes intermediarios han sido sintetizados utilizando el procedimiento descrito para el intermediario 1 empezando de los cetonitrilos correspondientes.

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

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,37 (s, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,74 (m, 2H), 8,24 (s, 2H).

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

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,49 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 8,28 (s, 2H).

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

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,57 (d, 2H), 7,92 (m, 2H), 8,31 (s, 2H).

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

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,32 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 8,24 (s, 2H).

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

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,35 (m, 1H), 7,59 (q, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 8,31 (s, 2H).

Intermediario 7: 2-Amino-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,32 (t, 2H), 7,96 (m, 2H), 8,30 (s, 2H).

Intermediario 8: 2-Amino-4-(3,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,63 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,32 (s, 2H).

Intermediario 9: 2-Amino-4-(3,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,45 (m, 1H), 7,57 (dd, 2H), 8,35 (s, 2H).

Intermediario 10: 2-Amino-4-(2,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,47 (m, 3H), 8,33 (s, 2H).

Intermediario 11: 2-Amino-4-(3-trifluorometilfenil)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,80 (t, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,23 (m, 2H), 8,36 (s, 2H).

5 **Intermediario 12: 2-Amino-4-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo**

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,38 (d, 2H), 8,29 (s, 2H), 8,50 (d, 2H).

10 **Intermediario 13: 2-Amino-4-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo**

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,57 (m, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,68 (d, 1H), 9,10 (s, 1H).

15 **Intermediario 14: 2-Amino-4-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo**

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,45 (m, 1H), 7,98 (m, 2H), 8,28 (s, 2H), 8,69 (m, 1H).

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

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,69 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,24 (s, 2H).

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

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,57 (s, 3H), 6,88 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,17 (s, 2H).

30 **Síntesis de los cloruros de ácido carboxílico:**

Se sintetizaron cloruros de ácido carboxílico no disponibles comercialmente a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos utilizando procesos estándar (Burdett, K.A., Síntesis, **1991**, 441-42) tal como se indica en los ejemplos siguientes:

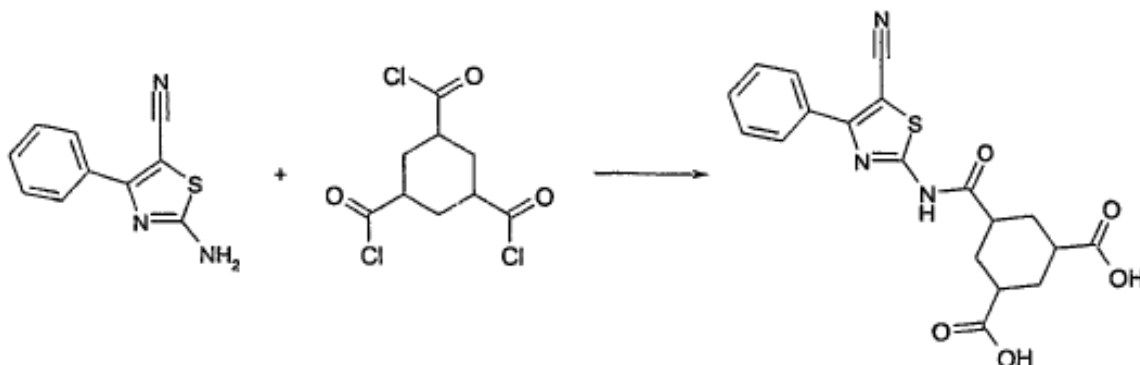
35 **Tricloruro del ácido 1,3,5-ciclohexancarboxílico:**

0,5 g (2,3 mmol) de ácido 1,3,5-ciclohexancarboxílico se disolvieron en 1,2-dicloroetano (5 ml). A esta solución se añadió a continuación cloruro de bencil trietil amonio (0,001 g, 3 μmol) y cloruro de tionilo (0,562 ml, 7,7 mmol). La suspensión se agitó a 90°C durante 16h. La solución fue concentrada y el residuo fue utilizado en la reacción de acilación sin otra purificación.

40 **Síntesis de los anhídros de ácido carboxílico:**45 **3-oxa-biciclo[3.3.1]nonano-2,4-diona (anhídrido del ácido cis-1,3-ciclohexandicarboxílico):**

10 g (58,2 mmol) de ácido 1,3-ciclohexan dicarboxílico fueron suspendidos en anhídrido acético (40 ml) y sometidos a reflujo durante 5 h. La solución fue enfriada a temperatura ambiente y los disolventes fueron retirados en vacío. El residuo fue disuelto en una mezcla de heptano (20 ml) y tolueno (20 ml) y la solución fue enfriada a 4°C. El sólido precipitado fue recogido por filtrado y lavado con pentano consiguiendo 5,9 g del compuesto del título en forma de agujas blancas.

EJEMPLOS50 **DERIVADOS DEL INTERMEDIARIO 1:****Ejemplo 1: ácido 5-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexan-1,3-dicarboxílico**



Se disolvió el intermediario 1 (200 mg, 1,0 mmol) en diclorometano (10 ml), y se añadió trietilamina (1 ml) y cloruro de ciclohexan 1,3,5-tricarbonilo (0,2 ml, 1,5 mmol). La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 12 h. Los disolventes fueron evaporados. El residuo fue disuelto en metanol, una solución de hidróxido sódico 4 M (1 ml) fue añadida y se agitó la mezcla a 60°C durante 12 h. La solución fue vertida en agua helada (50 ml). La solución resultante fue lavada con diclorometano (2x15 ml). La fase de agua fue llevada a pH = 3 utilizando una solución fría de 1 M de ácido clorhídrico. El sólido precipitado fue filtrado, lavado con agua fría y secado consiguiendo 290 mg (68%) del compuesto deseado en forma de sólido de color amarillo pálido.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,12 (m, 2H), 1,31 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 7,56 (m, 3H), 8,02 (m, 2H), 12,01 (s, 2H), 13,06 (s, 1H).

Los siguientes **ejemplos** han sido sintetizados utilizando el procedimiento descrito para el **ejemplo 1** utilizando el intermediario correspondiente y el cloruro o anhídrido de ácido carboxílico como materiales iniciales.

Ejemplo 2: ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoyl)-4-metilpentanoico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,26 (s, 6H), 1,95 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 7,56 (m, 3H), 8,02 (m, 2H), 12,17 (s, 1H), 12,87 (s, 1H).

Ejemplo 3: ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoyl)butanoico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,85 (q, 2H), 2,30 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 7,57 (m, 3H), 8,01 (m, 2H), 12,15 (s, 1H), 13,08 (s, 1H).

Ejemplo 4: ácido (1R,3S)-3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoyl)ciclopentancarboxílico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,88 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,99 (m, 2H), 12,37 (s, 1H), 12,89 (s, 1H).

Ejemplo 5: ácido 3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoyl)ciclopentancarboxílico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,78 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 7,56 (m, 3H), 8,01 (m, 2H), 12,20 (s, 1H), 13,12 (s, 1H).

Ejemplo 6: ácido cis-2-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoyl)ciclohexancarboxílico

El compuesto ha sido sintetizado utilizando el anhídrido como agente de acilación.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,37 (m, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 7,56 (m, 3H), 8,01 (m, 2H), 12,40 (s, 1H), 12,93 (s, 1H).

Ejemplo 7: ácido trans-2-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoyl)ciclohexancarboxílico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,38 (m, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 7,56 (m, 3H), 8,01 (m, 2H), 12,25 (s, 1H), 13,02 (s, 1H).

Ejemplo 8: ácido cis-3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoyl)ciclohexancarboxílico

El compuesto ha sido sintetizado utilizando el anhídrido como agente de acilación.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,31 (m, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,90 (m, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 7,56 (m, 3H), 8,01 (m, 2H), 12,18(s, 1H), 13,07 (s, 1H).

Ejemplo 9: ácido trans-3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexancarboxílico

5 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,30 (m, 3H), 1,47 (m, 1H), 1,87 (m, 3H), 2,05 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 7,56 (m, 3H), 8,00 (m, 2H), 12,21 (s, 1H), 13,05 (s, 1H).

Ejemplo 10: ácido cis-4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexancarboxílico

10 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,57 (m, 2H), 1,71 (m, 4), 1,96 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 7,56 (d, 3H), 8,01 (m, 2H), 12,15 (s, 1H), 12,95 (s, 1H).

Ejemplo 11: ácido trans-4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexancarboxílico

15 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,37 (m, 2H), 1,46 (m, 2), 1,97 (t, 4), 2,23 (t, 1H), 2,54 (t, 1H), 7,57 (d, 3H), 8,00 (m, 2H), 12,14 (s, 1H), 13,08 (s, 1H).

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

20 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,17 (d, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 7,57 (m, 3H), 8,00 (m, 2H), 12,17 (s, 1H), 13,12 (s, 1H).

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

25 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,16 (d, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 7,56 (m, 3H), 8,01 (m, 2H), 12,16 (s, 1H), 13,13 (s, 1H).

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

30 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,17 (d, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 7,56 (m, 3H), 8,00 (m, 2H), 12,17 (s, 1H), 13,11 (s, 1H).

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

35 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,23 (s, 6H), 2,78 (s, 2H), 7,56 (m, 3H), 8,01 (m, 2H), 12,53 (s, 1H), 12,99 (s, 1H).

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

40 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,17 (d, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 7,56 (m, 3H), 8,01 (m, 2H), 12,33 (s, 1H), 13,18 (s, 1H).

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

45 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,18 (d, 3H), 2,46 (d, 1H), 2,69 (d, 1H), 3,06 (m, 1H), 7,58 (m, 3H), 8,00 (m, 2H), 12,30 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).

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

50 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,18 (d, 3H), 2,66 (d, 1H), 2,85 (d, 1H), 3,08 (m, 1H), 7,57 (m, 3H), 8,00 (m, 2H), 12,32 (s, 1H), 13,18 (s, 1H).

Ejemplo 19: ácido 3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexancarboxílico

55 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,31 (m, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,90 (m, 3H), 2,08 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 7,56 (m, 3H), 8,01 (m, 2H), 12,20 (s, 1H), 13,09 (s, 1H).

Ejemplos 20: ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexancarboxílico

60 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,37 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,97 (t, 4H), 2,23 (t, 1H), 2,56 (m, 1H), 7,57 (m, 3H), 8,01 (m, 2H), 12,16 (s, 1H), 13,08 (s, 1H).

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

65 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,49 (m, 6H), 1,83 (m, 6H), 7,57 (m, 3H), 7,99 (m, 2H), 12,06 (s, 1H), 13,09 (s, 1H).

Ejemplo 22: ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)-1,4-dimetilciclohexancarboxílico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,23 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,43 (m, 4H), 1,94 (m, 4H), 7,57 (m, 3H), 7,99 (m, 2H), 12,06 (s, 1H), 13,08 (s, 1H).

Ejemplo 23: ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)-3-metilbutanoico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,96 (d, 3H), 2,17 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 7,56 (m, 3H), 8,01 (m, 2H), 12,17 (s, 1H), 13,11 (s, 1H).

DERIVADOS DEL INTERMEDIARIO 2 (R1 = 3-METILFENIL)**Ejemplo 24: ácido cis-3-[5-ciano-4-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico**

El compuesto ha sido sintetizado utilizando el anhídrido como agente de acilación.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (m, 3H), 1,51 (m, 1H), 1,90 (m, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,85 (m, 2H), 12,2 (s, 1H), 13,1 (s, 1H).

DERIVADOS DEL INTERMEDIARIO 3 (R1 = 2-CLOROFENIL)**Ejemplo 25: ácido 4-[4-(2-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico**

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,26 (s, 6H), 1,93 (t, 2H), 2,15 (t, 2H), 7,60 (m, 4H), 12,16 (s, 1H), 12,91 (s, 1H).

Ejemplo 26: ácido cis-3-[4-(2-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

El compuesto ha sido sintetizado utilizando el anhídrido como agente de acilación.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,33 (m, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,89 (m, 3H), 2,07 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 7,57 (m, 4H), 12,17 (s, 1H), 13,08 (s, 1H).

Ejemplo 27: ácido 4-[4-(2-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,46 (m, 4H), 1,95 (m, 4H), 2,21 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 7,60 (m, 4H), 12,15 (s, 1H), 13,07 (s, 1H).

Ejemplo 28: ácido 3-[4-(2-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-3-metilbutanoico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,24 (s, 6H), 2,78 (s, 2H), 7,60 (m, 4H), 12,29 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

DERIVADOS DEL INTERMEDIARIO 4 (R1 = 3-CLOROFENIL)**Ejemplo 29: ácido 4-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico**

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,26 (s, 6H), 1,96 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,96 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 12,90 (s, 1H).

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

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,85 (q, 2H), 2,31 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,96 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 12,17 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

Ejemplo 29: ácido cis-3-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclopentancarboxílico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,89 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,96 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 12,38 (s, 1H), 12,90 (s, 1H).

Ejemplo 30: ácido trans-3-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclopentancarboxílico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,79 (m, 2H), 2,08 (m, 4H), 2,87 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,96 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 12,20 (s, 1H), 13,09 (s, 1H).

Ejemplo 31: ácido cis-2-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

El compuesto ha sido sintetizado utilizando el anhídrido como agente de acilación.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,39 (m, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,97 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 12,46 (s, 1H), 12,98 (s, 1H).

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

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,39 (m, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,97 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 12,29 (s, 1H), 13,06 (s, 1H).

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

El compuesto ha sido sintetizado utilizando el anhídrido como agente de acilación.

15 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,31 (m, 3H), 1,49 (q, 1H), 1,89 (m, 3H), 2,08 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,96 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

Ejemplo 34: ácido trans-3-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

20 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,31 (m, 3H), 1,49 (q, 1H), 1,89 (m, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,96 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 12,25 (s, 1H), 13,11 (s, 1H).

Ejemplo 35: ácido cis-4-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

25 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,58 (m, 2H), 1,70 (m, 4), 1,97 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,96 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 12,19 (s, 1H), 13,01 (s, 1H).

Ejemplo 36: ácido trans-4-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

30 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,37 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,97 (t, 4H), 2,23 (t, 1H), 2,56 (m, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,97 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 12,20 (s, 1H), 13,03 (s, 1H).

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

35 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,16 (d, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,97 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 12,19 (s, 1H), 13,16 (s, 1H).

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

40 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,16 (d, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,97 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 12,19 (s, 1H), 13,17 (s, 1H).

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

45 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,16 (d, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,73 (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-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-3-metilbutanoico

50 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), 12,35 (s, 1H), 13,09 (s, 1H).

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

55 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,17 (d, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,96 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 12,34 (s, 1H), 13,19 (s, 1H).

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

60 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,18 (d, 3H), 2,46 (d, 1H), 2,71 (d, 1H), 3,08 (m, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,96 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 12,35 (s, 1H), 13,22 (s, 1H).

Ejemplo 43: ácido (S)-3-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico

65 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,17 (d, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,96 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 12,33 (s, 1H), 13,19 (s, 1H).

Ejemplo 44: ácido 3-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,31 (m, 3H), 1,49 (m, 1H), 1,89 (m, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 8,01 (m, 2H), 12,24 (s, 1H), 13,11 (s, 1H).

Ejemplo 45: ácido 4-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,41 (m, 4H), 1,97 (m, 4H), 2,23 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,99 (m, 2H), 12,22 (s, 1H), 12,99 (s, 1H).

Ejemplo 46: ácido 4-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]biciclo[2.2.2] octano-1-carboxílico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,47 (m, 6H), 1,81 (m, 6H), 7,63 (m, 2H), 7,97 (m, 2H), 12,16 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

DERIVADOS DEL INTERMEDIARIO 5 (R1 = 2-FLUOROFENIL)**Ejemplo 47: ácido 4-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico**

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,26 (s, 6H), 1,95 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 12,16 (s, 1H), 12,90 (s, 1H).

Ejemplo 48: ácido 4-[5-ciano-4-(2-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), 7,39 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 12,14 (s, 1H), 13,11 (s, 1H).

Ejemplo 49: ácido 4-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-3-metilbutanoico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,96 (d, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 12,15 (s, 1H), 13,09 (s, 1H).

Ejemplo 50: ácido cis-3-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclopentancarboxílico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,89 (m, 4H), 2,01 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 12,35 (s, 1H), 12,90 (s, 1H).

Ejemplo 51: ácido trans-3-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclopentancarboxílico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,79 (m, 2H), 2,09 (m, 4H), 2,88 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 12,17 (s, 1H), 13,09 (s, 1H).

Ejemplo 52: ácido cis-2-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,36 (m, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 12,35 (s, 1H), 12,96 (s, 1H).

Ejemplo 53: ácido trans-2-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,37 (m, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 12,22 (s, 1H), 13,04 (s, 1H).

Ejemplo 54: ácido cis-3-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

El compuesto ha sido sintetizado utilizando el anhídrido como agente de acilación.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,33 (m, 3H), 1,47 (q, 1H), 1,90 (m, 3H), 2,08 (d, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 7,40 (q, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 12,22 (s, 1H), 13,11 (s, 1H).

Ejemplo 55: ácido trans-3-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (m, 3H), 1,48 (q, 1H), 1,90 (m, 3H), 2,09 (d, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 7,40 (q, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 12,26 (s, 1H), 13,12 (s, 1H).

Ejemplo 56: ácido cis-4-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,55 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,96 (m, 2H), 2,23 (t, 1H), 2,67 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 12,16 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

Ejemplo 57: ácido trans-4-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,35 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,96 (t, 4H), 2,23 (t, 1H), 2,65 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 12,15 (s, 1H), 13,09 (s, 1H).

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

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,17 (d, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 12,19 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).

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

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,16 (d, 3H), 1,69 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 12,17 (s, 1H), 13,14 (s, 1H).

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

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,15 (d, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 12,17 (s, 1H), 13,18 (s, 1H).

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

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,23 (s, 6H), 2,77 (s, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 12,28 (s, 1H), 13,11 (s, 1H).

Ejemplo 62: ácido 3-[5-ciano-4-(2-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), 3,05 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 12,31 (s, 1H), 13,19 (s, 1H).

Ejemplo 63: ácido (R)-3-[5-ciano-4-(2-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), 7,39 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 12,27 (s, 1H), 13,21 (s, 1H).

Ejemplo 64: ácido (S)-3-[5-ciano-4-(2-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), 3,06 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 12,28 (s, 1H), 13,17 (s, 1H).

Ejemplo 65: ácido 3-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (m, 3H), 1,48 (q, 1H), 1,90 (m, 3H), 2,09 (d, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 7,40 (q, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 12,26 (s, 1H), 13,12 (s, 1H).

Ejemplo 66: ácido 4-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,48 (m, 4H), 1,96 (t, 4H), 2,23 (t, 1H), 2,57 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 12,15 (s, 1H), 13,09 (s, 1H).

Ejemplo 67: ácido 4-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]biciclo[2.2.2] octano-1-carboxílico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,46 (m, 6H), 1,84 (m, 6H), 7,39 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 12,05 (s, 1H), 13,08 (s, 1H).

DERIVADOS DEL INTERMEDIARIO 6 (R1 = 3-FLUOROFENIL)

Ejemplo 68: ácido 4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,26 (s, 6H), 1,97 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,66 (q, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 12,19 (s, 1H), 12,89 (s, 1H).

Ejemplo 69: 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), 2,60 (t, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,65 (q, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 12,17 (s, 1H), 13,11 (s, 1H).

5 **Ejemplo 70: ácido 4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-3-metilbutanoico**

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,96 (d, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,64 (q, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 12,18 (s, 1H), 13,12 (s, 1H).

10 **Ejemplo 71: ácido cis-3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclopentancarboxílico**

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,89 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,64 (q, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 12,39 (s, 1H), 12,91 (s, 1H).

15 **Ejemplo 72: ácido trans-3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclopentancarboxílico**

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,79 (m, 2H), 2,08 (m, 4H), 2,88 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,64 (q, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 12,20 (s, 1H), 13,09 (s, 1H).

20 **Ejemplo 73: ácido cis-2-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico**

El compuesto ha sido sintetizado utilizando el anhídrido como agente de acilación.

25 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,39 (m, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,938 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,63 (q, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 12,42 (s, 1H), 12,95 (s, 1H).

Ejemplo 74: ácido trans-2-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

30 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,39 (m, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,63 (q, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 12,27 (s, 1H), 13,05 (s, 1H).

Ejemplo 75: ácido cis-3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

El compuesto ha sido sintetizado utilizando el anhídrido como agente de acilación.

35 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,33 (m, 3H), 1,47 (q, 1H), 1,91 (m, 3H), 2,09 (d, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,65 (q, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,85 (m, 1H), 12,17 (s, 1H), 13,11 (s, 1H).

40 **Ejemplo 76: ácido trans-3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico**

45 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (m, 3H), 1,47 (q, 1H), 1,91 (m, 3H), 2,10 (d, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,65 (q, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,85 (m, 1H), 12,26 (s, 1H), 13,12 (s, 1H).

45 **Ejemplo 77: ácido cis-4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico**

50 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,52 (m, 2H), 1,70 (m, 4), 1,95 (m, 2), 2,22 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,64 (q, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 12,19 (s, 1H), 13,09 (s, 1H).

50 **Ejemplo 78: ácido trans-4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico**

55 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,34 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,97 (t, 4H), 2,23 (t, 1H), 2,55 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,65(q, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 12,15 (s, 1H), 13,11 (s, 1H).

55 **Ejemplo 79: ácido 4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]pentanoico**

60 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,16 (d, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,65 (q, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 12,19 (s, 1H), 13,15 (s, 1H).

60 **Ejemplo 80: ácido (R)-4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]pentanoico**

65 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,16 (d, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,65 (q, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 12,20 (s, 1H), 13,14 (s, 1H).

Ejemplo 81: ácido (S)-4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]pentanoico

65

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,16 (d, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,23 (t, 2H), 2,73 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,64 (q, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 12,18 (s, 1H), 13,16 (s, 1H).

Ejemplo 82: ácido 3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-3-metilbutanoico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,23 (s, 6H), 2,76 (s, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,65 (q, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 12,34 (s, 1H), 13,12 (s, 1H).

Ejemplo 83: ácido 3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,17 (d, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,65 (q, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 12,34 (s, 1H), 13,21 (s, 1H).

Ejemplo 84: 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), 3,07 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,64 (q, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 12,31 (s, 1H), 13,22 (s, 1H).

Ejemplo 85: 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), 7,41 (m, 1H), 7,64 (q, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 12,33 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).

Ejemplo 86: ácido 3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (m, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,90 (m, 3H), 2,10 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,65 (q, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 12,25 (s, 1H), 13,12 (s, 1H).

Ejemplo 87: ácido 4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,47 (m, 4H), 1,96 (t, 4H), 2,23 (t, 1H), 2,57 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,65 (q, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 12,16 (s, 1H), 13,11 (s, 1H).

Ejemplo 88: 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 = 1,50 (m, 6H), 1,84 (m, 6H), 7,42 (m, 1H), 7,65 (q, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 12,08 (s, 1H), 13,11 (s, 1H).

DERIVADOS DEL INTERMEDIARIO 7 (R1 = 4-FLUOROFENIL)

Ejemplo 89: ácido 4-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,26 (s, 6H), 1,96 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 7,39 (t, 2H), 8,03 (m, 2H), 12,18 (s, 1H), 12,88 (s, 1H).

Ejemplo 90: ácido 4-[5-ciano-4-(4-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), 7,39 (t, 2H), 8,02 (m, 2H), 12,17 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

Ejemplo 91: ácido 4-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-3-metilbutanoico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,96 (d, 3H), 2,17 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 7,39 (t, 2H), 8,03 (m, 2H), 12,19 (s, 1H), 13,12 (s, 1H).

Ejemplo 92: ácido cis-3-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclopentancarboxílico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,88 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 7,39 (t, 2H), 8,03 (m, 2H), 12,38 (s, 1H), 12,92 (s, 1H).

Ejemplo 93: ácido trans-3-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclopentancarboxílico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,78 (m, 2H), 2,08 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 7,39 (t, 2H), 8,03 (m, 2H), 12,21 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

Ejemplo 94: ácido cis-2-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

El compuesto ha sido sintetizado utilizando el anhídrido como agente de acilación.

5 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,38 (m, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 7,39 (t, 2H), 8,03 (m, 2H), 12,42 (s, 1H), 12,97 (s, 1H).

Ejemplo 95: ácido trans-2-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

10 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,38 (m, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 7,39 (t, 2H), 8,03 (m, 2H), 12,27 (s, 1H), 13,05 (s, 1H).

Ejemplo 96: ácido cis-3-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

15 El compuesto ha sido sintetizado utilizando el anhídrido como agente de acilación.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (m, 3H), 1,47 (q, 1H), 1,90 (m, 3H), 2,09 (d, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 7,39 (t, 2H), 8,03 (m, 2H), 12,18 (s, 1H), 13,11 (s, 1H).

Ejemplo 97: ácido trans-3-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

20 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,31 (m, 3H), 1,47 (q, 1H), 1,90 (m, 3H), 2,09 (d, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 7,39 (t, 2H), 8,03 (m, 2H), 12,24 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

Ejemplo 98: ácido cis-4-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

25 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,56 (m, 2H), 1,70 (m, 4), 1,95 (m, 2), 2,22 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 7,39 (t, 2H), 8,03 (m, 2H), 12,6 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

Ejemplo 99: ácido trans-4-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

30 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,37 (m, 2H), 1,46 (m, 2), 1,96 (m, 4), 2,23 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 7,39 (t, 2H), 8,02 (m, 2H), 12,18 (s, 1H), 13,09 (s, 1H).

Ejemplo 100: ácido 4-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]pentanoico

35 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,17 (d, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 7,39 (t, 2H), 8,03 (m, 2H), 12,19 (s, 1H), 13,18 (s, 1H).

Ejemplo 101: ácido (R)-4-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]pentanoico

40 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,16 (d, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 7,39 (t, 2H), 8,03 (m, 2H), 12,17 (s, 1H), 13,14 (s, 1H).

Ejemplo 102: ácido (S)-4-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]pentanoico

45 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,17 (d, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 7,39 (t, 2H), 8,03 (m, 2H), 12,18 (s, 1H), 13,16 (s, 1H).

Ejemplo 103: ácido 3-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-3-metilbutanoico

50 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,23 (s, 6H), 2,78 (s, 2H), 7,39 (t, 2H), 8,03 (m, 2H), 12,35 (s, 1H), 13,10 (s, 1H),

Ejemplo 104: ácido 3-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico

55 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,17 (d, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 7,39 (t, 2H), 8,03 (m, 2H), 12,34 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).

Ejemplo 105: ácido (R)-3-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico

60 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,18 (d, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 7,39 (t, 2H), 8,03 (m, 2H), 12,31 (s, 1H), 13,22 (s, 1H).

Ejemplo 106: ácido (S)-3-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico

65 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,17 (d, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 7,39 (t, 2H), 8,04 (m, 2H), 12,32 (s, 1H), 13,19 (s, 1H).

Ejemplo 107: ácido 3-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico

5 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (m, 3H), 1,51 (m, 1H), 1,90 (m, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 7,37 (t, 2H), 8,02 (m, 2H), 12,24 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

Ejemplo 108: ácido 4-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico

10 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,48 (m, 4H), 1,96 (t, 4H), 2,23 (t, 1H), 2,56 (m, 1H), 7,39 (t, 2H), 8,04 (m, 2H), 12,16 (s, 1H), 13,08 (s, 1H).

Ejemplo 109: ácido 4-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]biciclo[2.2.2] octano-1-carboxílico

15 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,50 (m, 6H), 1,83 (m, 6H), 7,40 (t, 2H), 8,06 (m, 2H), 12,07 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

DERIVADOS DEL INTERMEDIARIO 8 (R1 = 3,4-DIFLUOROFENIL)**Ejemplo 110: ácido 4-[5-ciano-4-(3,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico**

20 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,26 (s, 6H), 1,94 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 7,69 (q, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 12,16 (s, 1H), 12,90 (s, 1H).

Ejemplo 111: ácido cis-3-[5-ciano-4-(3,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

25 El compuesto ha sido sintetizado utilizando el anhídrido como agente de acilación.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,33 (m, 3H), 1,47 (q, 1H), 1,91 (m, 3H), 2,09 (d, 1H), 2,28(m, 1H), 2,63(m, 1H), 7,69(q, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 12,24 (s, 1H), 13,12 (s, 1H).

Ejemplo 112: ácido 4-[5-ciano-4-(3,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

30 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,51 (m, 4H), 1,95 (t, 4H), 2,23 (t, 1H), 2,56 (m, 1H), 7,69 (q, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 12,16 (s, 1H), 13,11 (s, 1H).

DERIVADOS DEL INTERMEDIARIO 9 (R1 = 3,5-DIFLUOROFENIL)**Ejemplo 113: ácido 4-[5-ciano-4-(3,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico**

40 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,26 (s, 6H), 1,94 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,64 (dd, H), 12,16 (s, 1H), 12,89 (s, 1H).

Ejemplo 114: ácido cis-3-[5-ciano-4-(3,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

45 El compuesto ha sido sintetizado utilizando el anhídrido como agente de acilación.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,34 (m, 3H), 1,47 (q, 1H), 1,90 (m, 3H), 2,09 (d, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,63 (dd, 2H), 12,17 (s, 1H), 13,13 (s, 1H).

Ejemplo 115: ácido 4-[5-ciano-4-(3,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

50 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,50 (m, 4H), 1,96 (t, 4H), 2,23 (t, 1H), 2,56 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,63 (dd, 2H), 12,16 (s, 1H), 13,11 (s, 1H).

DERIVADOS DEL INTERMEDIARIO 10 (R1 = 2,5-DIFLUOROFENIL)**Ejemplo 116: ácido 4-[5-ciano-4-(2,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico**

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,26 (s, 6H), 1,94 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 7,53 (m, 3H), 12,15 (s, 1H), 12,88 (s, 1H).

Ejemplo 117: ácido cis-3-[5-ciano-4-(2,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

El compuesto ha sido sintetizado utilizando el anhídrido como agente de acilación.

65 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,34 (m, 3H), 1,47 (q, 1H), 1,90 (m, 3H), 2,09 (d, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 12,15 (s, 1H), 13,11 (s, 1H).

Ejemplo 118: ácido 4-[5-ciano-4-(2,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,50 (m, 4H), 1,96 (t, 4H), 2,23 (t, 1H), 2,56 (m, 1H), 7,53 (m, 3H), 12,15 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

5

DERIVADOS DEL INTERMEDIARIO 11 (R1 = 3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)**Ejemplo 119: ácido cis-3-[5-ciano-4-(3-triflorometilfenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico**

10 El compuesto ha sido sintetizado utilizando el anhídrido como agente de acilación.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,33 (m, 3H), 1,49 (m, 1H), 1,91 (m, 3H), 2,11 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 12,26 (s, 1H), 13,13 (s, 1H).

Ejemplo 120: ácido 4-[5-ciano-4-(3-triflorometilfenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

15 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,48 (m, 4H), 1,97 (t, 4H), 2,23 (t, 1H), 2,55 (m, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 12,16 (s, 1H), 13,12 (s, 1H).

Ejemplo 121: ácido 4-[5-ciano-4-(3-trifluorometilfenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

20 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,48 (m, 6H), 1,84 (m, 6H), 7,87 (t, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 12,08 (s, 1H), 13,12 (s, 1H).

25

DERIVADOS DEL INTERMEDIARIO 12 (R1 = PIRIDIN-4-IL)**Ejemplo 122: ácido cis-3-[5-ciano-4-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico**

30 El compuesto ha sido sintetizado utilizando el anhídrido como agente de acilación.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,33 (m, 3H), 1,48 (q, 1H), 1,90 (m, 3H), 2,09 (d, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 7,44 (d, 2H), 8,59 (d, 2H), 12,18 (s, 1H), 13,07 (s, 1H).

Ejemplo 123: ácido 4-[5-ciano-4-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico

35 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,48 (m, 4H), 1,96 (t, 4H), 2,23 (t, 1H), 2,56 (m, 1H), 7,44 (d, 2H), 8,59 (d, 2H), 12,16 (s, 1H), 13,08 (s, 1H).

Ejemplo 124: ácido 4-[5-ciano-4-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]biciclo[2.2.2] octano-1-carboxílico

40 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,46 (m, 6H), 1,85 (m, 6H), 7,46 (d, 2H), 8,60 (d, 2H), 12,08 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

DERIVADOS DEL INTERMEDIARIO 13 (R1 = PIRIDIN-3-IL)

45

Ejemplo 125: ácido 4-[5-ciano-4-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metil pentanoico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,25 (s, 6H), 1,94 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 7,63 (q, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 12,16 (s, 1H), 12,85 (s, 1H).

50

Ejemplo 126: ácido cis-3-[5-Ciano-4-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico

El compuesto ha sido sintetizado utilizando el anhídrido como agente de acilación.

55 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,33 (m, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,90 (m, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 7,63 (q, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 12,19 (s, 1H), 13,09 (s, 1H).

Ejemplo 127: ácido 4-[5-Ciano-4-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico

60 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,47 (m, 4H), 1,95 (t, 4H), 2,23 (t, 1H), 2,56 (m, 1H), 7,63 (q, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 12,16 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

DERIVADOS DEL INTERMEDIARIO 14 (R1 = PIRIDIN-2-IL)**Ejemplo 128: ácido 4-[5-ciano-4-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metil pentanoico**

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,25 (s, 6H), 1,94 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 8,03 (m, 2H), 8,74 (m, 1H), 12,13 (s, 1H), 12,84 (s, 1H).

Ejemplo 129: ácido cis-3-[5-Ciano-4-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico

El compuesto ha sido sintetizado utilizando el anhídrido como agente de acilación.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,34 (m, 3H), 1,48 (q, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 2,09 (d, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 8,03 (m, 2H), 8,74 (m, 1H), 12,17 (s, 1H), 13,05 (s, 1H).

Ejemplo 130: ácido 4-[5-Ciano-4-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,47 (m, 4H), 1,95 (t, 4H), 2,23 (t, 1H), 2,67 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 8,03 (m, 2H), 8,74 (m, 1H), 12,15 (s, 1H), 13,09 (s, 1H).

DERIVADOS DEL INTERMEDIARIO 15 (R1 = FURAN-2-IL)

Ejemplo 131: ácido 4-[5-ciano-4-(furan-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metil pentanoico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,22 (s, 6H), 1,92 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 6,76 (q, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,99 (dd, 1H), 12,14 (s, 1H), 12,85 (s, 1H).

Ejemplo 132: ácido cis-3-[5-ciano-4-(furan-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico

El compuesto ha sido sintetizado utilizando el anhídrido como agente de acilación.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (m, 3H), 1,49 (q, 1H), 1,90 (m, 3H), 2,09 (d, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 6,76 (q, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,99 (dd, 1H), 12,23 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

Ejemplo 133: ácido 4-[5-ciano-4-(furan-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,47 (m, 4H), 1,97 (m, 4H), 2,24 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 6,76 (q, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,99 (dd, 1H), 12,15 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

DERIVADOS DEL INTERMEDIARIO 16 (R1 = 4-(METIL)FURAN-3-IL)

Ejemplo 134: ácido 4-[5-ciano-4-(4-metilfuran-3-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,24 (s, 6H), 1,91 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 6,92 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 12,16 (s, 1H), 12,88 (s, 1H).

Ejemplo 135: ácido cis-3-[5-ciano-4-(4-metilfuran-3-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

El compuesto ha sido sintetizado utilizando el anhídrido como agente de acilación.

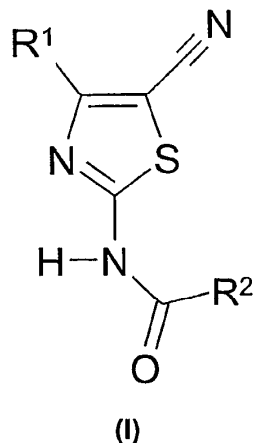
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (m, 3H), 1,49 (m, 1H), 1,90 (m, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 12,22 (s, 1H), 13,11 (s, 1H).

Ejemplo 136: ácido 4-[5-ciano-4-(4-metilfuran-3-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,48 (m, 4H), 1,97 (m, 4H), 2,24 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 6,92 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 12,16 (s, 1H), 13,09 (s, 1H).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



5

en la que:

- R¹ representa un grupo arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en átomos de halógenos, radicales de alquilo lineales o ramificados opcionalmente sustituidos que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, radicales cicloalquilo, hidroxilo, radicales que contienen oxígeno lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos rectos o ramificados, cada uno de los cuales tiene partes alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, ciano ó -CO₂R', en la que R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, recto o ramificado
- R² representa un grupo seleccionado entre:
 - a) un radical alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por uno o varios grupos carboxílicos (-COOH) y opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno,
 - b) un grupo cicloalquilo sustituido por uno o varios grupos carboxílicos (-COOH) y opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno,
 - c) un grupo alquilcicloalquilo o cicloalquilalquilo recto o ramificado sustituido por uno o varios grupos carboxílicos (-COOH) y opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno.

2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R¹ representa un grupo arilo o heteroarilo monocíclico seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo y piridilo, cuyos grupos están opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes.

3. Compuesto, según la reivindicación 2, en el que R¹ representa un grupo fenilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes.

4. Compuesto, según la reivindicación 3, en el que R² representa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada de 4 a 8 átomos de carbono sustituido por un grupo carboxílico (-COOH).

5. Compuesto, según la reivindicación 3, en el que R² representa un grupo cicloalquilo de 4 a 7 átomos de carbono sustituido por un grupo carboxílico (-COOH).

6. Compuesto, según la reivindicación 3, en el que R² representa un grupo alquilcicloalquilo o cicloalquilalquilo de 5 a 12 átomos de carbono sustituido por un grupo carboxílico (-COOH).

7. Compuesto, según la reivindicación 1, que es uno de:

- ácido 5-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexan-1,3-dicarboxílico
- ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)-4-metilpentanoico
- ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)butanoico
- ácido (1R,3S)-3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclopentancarboxílico
- ácido 3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclopentancarboxílico
- ácido cis-2-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexancarboxílico
- ácido trans-2-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexancarboxílico
- ácido cis-3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexancarboxílico
- ácido trans-3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil) ciclohexancarboxílico

- ácido cis-4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexancarboxílico
 ácido trans-4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexancarboxílico
 ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)pentanoico
 5 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
 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
 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
 10 ácido 3-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexancarboxílico
 ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)ciclohexancarboxílico
 ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)biciclo[2.2.2] octan-1-carboxílico
 ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)-1,4-dimetil ciclohexancarboxílico
 ácido 4-(5-ciano-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)-3-metilbutanoico
 15 ácido 3-[5-ciano-4-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 ácido 4-[4-(2-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico
 ácido 3-[4-(2-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 ácido 4-[4-(2-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 ácido 3-[4-(2-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-3-metilbutanoico
 20 ácido 4-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico
 ácido 4-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico
 ácido cis-3-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclopentancarboxílico
 ácido trans-3-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclopentancarboxílico
 ácido cis-2-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 25 ácido trans-2-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 ácido cis-3-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 ácido trans-3-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 ácido cis-4-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 ácido trans-4-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 30 ácido 4-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]pentanoico
 ácido (R)-4-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]pentanoico
 ácido (S)-4-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]pentanoico
 ácido 3-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-3-metilbutanoico
 ácido 3-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico
 35 ácido (R)-3-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico
 ácido (S)-3-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico
 ácido 3-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 ácido 4-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 ácido 4-[4-(3-clorofenil)-5-ciano-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]biciclo[2.2.2] octan-1-carboxílico
 40 ácido 4-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico
 ácido 4-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico
 ácido 4-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-3-metilbutanoico
 ácido cis-3-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclopentancarboxílico
 ácido trans-3-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 45 ácido cis-2-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 ácido trans-2-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 ácido cis-3-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 ácido trans-3-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 ácido cis-4-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 50 ácido trans-4-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 ácido 4-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]pentanoico
 ácido (R)-4-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]pentanoico
 ácido (S)-4-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]pentanoico
 ácido 3-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-3-metilbutanoico
 55 ácido 3-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico
 ácido (R)-3-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico
 ácido (S)-3-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]butanoico
 ácido 3-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 ácido 4-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclohexancarboxílico
 60 ácido 4-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]biciclo[2.2.2] octan-1-carboxílico
 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
 ácido 4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-3-metilbutanoico
 ácido cis-3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclopentancarboxílico
 65 ácido trans-3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]ciclopentancarboxílico
 ácido cis-2-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

- ácido trans-2-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 ácido cis-3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 ácido trans-3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 ácido cis-4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 5 ácido trans-4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 ácido 4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] pentanoico
 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
 ácido 3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-3-metilbutanoico
 10 ácido 3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] butanoico
 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
 ácido 3-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 ácido 4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 15 ácido 4-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico
 ácido 4-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico
 ácido 4-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] butanoico
 ácido 4-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-3-metilbutanoico
 ácido cis-3-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclopentancarboxílico
 20 ácido trans-3-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclopentancarboxílico
 ácido cis-2-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 ácido trans-2-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 ácido cis-3-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 ácido trans-3-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 25 ácido cis-4-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 ácido trans-4-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 ácido 4-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] pentanoico
 ácido (R)-4-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] pentanoico
 ácido (S)-4-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] pentanoico
 30 ácido 3-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-3-metilbutanoico
 ácido 3-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] butanoico
 ácido (R)-3-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] butanoico
 ácido (S)-3-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] butanoico
 ácido 3-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 35 ácido 4-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 ácido 4-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
 ácido 4-[5-ciano-4-(3,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico
 ácido 3-[5-ciano-4-(3,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 ácido 4-[5-ciano-4-(3,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 40 ácido 4-[5-ciano-4-(3,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metilpentanoico
 ácido 3-[5-ciano-4-(3,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 ácido 4-[5-ciano-4-(3,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 ácido 3-[5-ciano-4-(3-triflorometilfenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 45 ácido 4-[5-ciano-4-(3-triflorometilfenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 ácido 4-[5-ciano-4-(3-trifluorometilfenil)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
 ácido 3-[5-ciano-4-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 ácido 4-[5-ciano-4-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 ácido 4-[5-ciano-4-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] biciclo[2.2.2] octan-1-carboxílico
 50 ácido 4-[5-ciano-4-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metil pentanoico
 ácido 3-[5-Ciano-4-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 ácido 4-[5-Ciano-4-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 ácido 4-[5-ciano-4-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metil pentanoico
 ácido 3-[5-Ciano-4-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 55 ácido 4-[5-Ciano-4-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 ácido 4-[5-ciano-4-(furan-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil]-4-metil pentanoico
 ácido 3-[5-ciano-4-(furan-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 ácido 4-[5-ciano-4-(furan-2-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico
 60 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] ciclohexancarboxílico
 ácido 4-[5-ciano-4-(4-metilfuran-3-il)-1,3-tiazol-2-ilcarbamoil] ciclohexancarboxílico

8. Compuesto, según una de las reivindicaciones 1 a 7, para su utilización en el tratamiento de un estado patológico o enfermedad susceptible de mejorar por antagonismo del receptor A₁ de adenosina.

- 65 9. Compuesto, según la reivindicación 8, para su utilización en el tratamiento de un estado patológico o enfermedad en el que el estado patológico o enfermedad es hipertensión, isquemia, arritmia supraventricular, fallo renal agudo,

fallo cardíaco congestivo o cualquier otro desorden debido a retención de fluidos, daños por reperfusión del miocardio, demencia, desórdenes por ansiedad, reacciones alérgicas incluyendo, sin que ello sea limitativo, rinitis, urticaria, artritis esclerodérmica y enfermedades respiratorias tales como asma y COPD.

5 10. Composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 mezclado con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

10 11. Utilización de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico o enfermedad susceptible de mejorar por antagonismo de receptores A1 de adenosina.

15 12. Utilización de un compuesto, según la reivindicación 11, en el que el estado patológico o enfermedad es hipertensión, isquemia, arritmia supraventricular, fallo renal agudo, fallo cardíaco congestivo o cualquier otro desorden debido a retención de fluidos, daños por reperfusión del miocardio, demencia, desórdenes por ansiedad, reacciones alérgicas incluyendo, sin que ello sea limitativo, rinitis, urticaria, artritis esclerodérmica y enfermedades respiratorias tales como asma y COPD.

20 13. Producto de combinación que comprende un compuesto, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 y otro compuesto seleccionado entre (a) inhibidores de la enzima que convierten la angiotensina (inhibidores ACE), (b) antagonistas del receptor de angiotensina (ARB), (c) estatinas, (d) beta-bloqueantes, (e) antagonistas del calcio y (f) diuréticos, (g) antagonistas de leucotrienos, (h) corticosteroides, (i) antagonistas de aldosterona, (j) antagonistas de histamina, (k) antagonistas de CRTh2, (l) inhibidores de renina, (m) antagonistas de vasopresina.