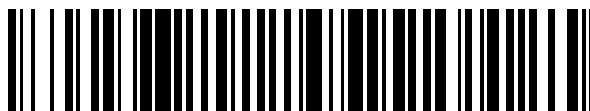


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 830**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01) **A61K 31/343** (2006.01)

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 307/79 (2006.01)

C07D 319/18 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61K 31/353 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2008 E 08807317 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013 EP 2188282**

54 Título: **Derivados de 1,2-diamido-etileno como antagonistas de orexina**

30 Prioridad:

15.08.2007 WO PCT/IB2007/053249

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

12.04.2013

73 Titular/es:

**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)
GEWERBESTRASSE 16
4123 ALLSCHWIL, CH**

72 Inventor/es:

**AISSAOUI, HAMED;
BOSS, CHRISTOPH;
GUDE, MARKUS;
KOBERSTEIN, RALF y
SIFFERLEN, THIERRY**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 400 830 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 1,2-diamido-etileno como antagonistas de orexina

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 1,2-diamido-etileno de la fórmula (I) y su uso como productos farmacéuticos. La invención también se refiere a aspectos relacionados que incluyen los procesos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la fórmula (I), y especialmente a su uso como antagonistas del receptor de orexina.

Las orexinas (orexina A u OX-A y orexina B u OX-B) son neuropéptidos nuevos encontrados en 1998 por dos grupos de investigación, la orexina A es un péptido de 33 aminoácidos y la orexina B es un péptido de 28 aminoácidos (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585). Las orexinas se producen en distintas neuronas del hipotálamo lateral y se unen a los receptores acoplados a la proteína G (receptores OX₁ y OX₂). El receptor de orexina-1 (OX₁) es selectivo para OX-A, y el receptor de orexina-2 (OX₂) puede unirse a OX-A así como a OXB. Se ha descubierto que las orexinas estimulan el consumo de alimento en ratas lo que sugiere un papel fisiológico de estos péptidos como mediadores en el mecanismo de retroalimentación central que regula el comportamiento de la alimentación (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585). Por otra parte, también se observó que las orexinas regulan los estados de sueño y vigilia abriendo posiblemente nuevos enfoques terapéuticos para la narcolepsia así como para el insomnio y otros trastornos de sueño (Chemelli R.M. y col., Cell, 1999, 98, 437-451).

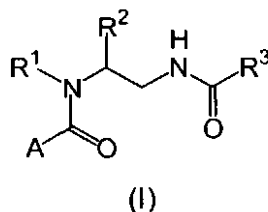
Los receptores de orexina se encuentran en el cerebro de mamíferos y pueden tener implicaciones numerosas en patologías como se sabe de la bibliografía.

La presente invención proporciona derivados de 1,2-diamido-etileno, que son antagonistas no péptidos de los receptores de orexina humana. Estos compuestos son en particular de uso potencial en el tratamiento de, por ejemplo, trastornos relacionados con la alimentación, trastornos relacionados con la bebida, trastornos del sueño, o disfunciones cognitivas en trastornos psiquiátricos y neurológicos.

Hasta ahora, se conocen varios compuestos de bajo peso molecular que tienen un potencial para antagonizar específicamente cualquiera de OX₁ u OX₂, o ambos receptores al mismo tiempo (para una revisión véase, por ejemplo, Cai y col., Expert Opinion on Therapeutic Patents 2006, (16)5, 631-646). Los derivados de diamina etileno útiles como antagonistas del receptor orexina se desvelan en el documento WO03/051872. El documento WO/200109630 desvela antagonistas del receptor orexina que comprenden un armazón diamido-etileno en el que uno de los átomos de N junto con el átomo de C adyacente es parte de una estructura cíclica de piperidina.

La presente invención describe por primera vez derivados de 1,2-diamido-etileno como antagonistas del receptor de orexina.

i) Un primer aspecto de la invención consiste en derivados de 1,2-diamido-etileno de fórmula (I)



en la que

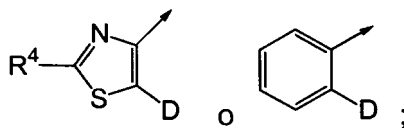
R¹ representa ciclopropilo o ciclopropil-metilo;

R² representa hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), ciclopropilo, o fenil-alquilo (C₁₋₄), en los que el fenilo está sin sustituir, o mono-, di- o tri-sustituido, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo y halógeno;

en la que R¹ y R² no representan hidrógeno al mismo tiempo;

R³ representa heterociclilo, en el que dicho heterociclilo es un anillo bicíclico de 8 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que al menos un anillo de dicho sistema de anillos bicíclico es aromático y el enlace con el que el heterociclilo está unido al resto de la molécula está situado en un átomo de carbono aromático de dicho sistema de anillos bicíclico en posición alfa respecto a un átomo del extremo del enlace; en el que dicho heterociclilo está sin sustituir, mono-, di-, o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno y trifluorometilo;

A representa



R⁴ representa alquilo (C₁₋₄), bromo, ciclopropilo o -NR⁵R⁶;

R⁵ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);

R⁶ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄); y

D representa fenilo, que está sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano y halógeno.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los sustituyentes en un doble enlace pueden estar presentes en la configuración *Z*- o *E*-, a menos que se indique otra cosa. Por tanto, los compuestos de fórmula (I) pueden estar presentes en forma de mezclas de estereoisómeros o preferentemente, como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse de una manera conocida para un experto en la materia.

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

Cualquier referencia a un compuesto de fórmula (I) debe entenderse como referencia también a las sales (y especialmente las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos, según sea adecuado y conveniente.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de ácidos y/o bases no tóxicas, inorgánicas u orgánicas. Puede hacerse referencia a "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de diversos restos químicos para los compuestos de acuerdo con la invención y pretenden aplicarse de manera uniforme a lo largo de la memoria descriptiva y reivindicaciones, a menos que se establezca expresamente una definición distinta que proporcione una definición más amplia o más restringida.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro o bromo, preferentemente, flúor o cloro.

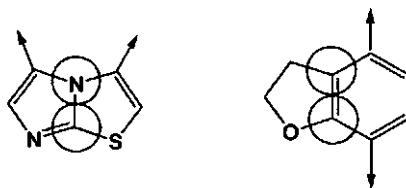
El término "alquilo", solo o en cualquier combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, el término "alquilo (C₁₋₆)" se refiere a un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono. Son ejemplos de grupos alquilo (C₁₋₆), metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo y 3,3-dimetil-butilo. La expresión "alquilo (C₁₋₄)" se refiere a un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos de grupos alquilo (C₁₋₄), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo y terc.-butilo. Se prefieren metilo, etilo y n-propilo. El más preferido es metilo. Son ejemplos de "R¹" que representa alquilo (C₁₋₆), metilo, isobutilo y 3,3-dimetil-butilo, se prefiere metilo. Son ejemplos de "R²" que representa alquilo (C₁₋₄), metilo, isopropilo e isobutilo.

La expresión "cicloalquilo (C₃₋₆)" se refiere a un resto hidrocarburo cíclico saturado que contiene 3-6 átomos de carbono. Son ejemplos, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo, se prefiere ciclopropilo.

La expresión "cicloalquil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₄)" se refiere a un grupo cicloalquilo (C₃₋₆) como se ha definido previamente que está unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo (C₁₋₄), como se ha definido previamente. Son ejemplos de ciclopropil-metilo, ciclopentil-metilo y ciclohexil-metilo, se prefieren ciclopropil-metilo y ciclohexil-metilo; el más preferido es ciclopropil-metilo.

La expresión "alcoxi (C₁₋₄)" se refiere a un grupo de la fórmula alquil (C₁₋₄)-O- en la que la expresión "alquilo (C₁₋₄)" tiene el significado dado anteriormente. Son ejemplos de grupos alcoxi (C₁₋₄), metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi y terc.-butoxi. Se prefieren metoxi y etoxi. El más preferido es metoxi.

El término "heterociclilo" se refiere a un anillo bicíclico de 8 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que al menos un anillo de dicho sistema de anillos bicíclico es aromático y el enlace con el que el heterociclilo está unido al resto de la molécula está situado en un átomo de carbono aromático de dicho sistema de anillos bicíclico en posición alfa respecto a un átomo del extremo del enlace como se ilustra adicionalmente en los siguientes ejemplos:



○ = átomo de extremo del enlace del sistema de anillos bicíclico

↑ = enlace con el que, en que estos ejemplos, el grupo heterocíclico puede estar unido al resto de la molécula.

5 Son ejemplos de dichos grupos heterocíclico, quinolin-8-ilo, isoquinolin-1-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-7-ilo, indazol-3-ilo, indazol-4-ilo, indazol-7-ilo, benzofuran-4-ilo, benzofuran-7-ilo, benzoisoxazol-3-ilo, benzoisoxazol-4-ilo, benzoisoxazol-7-ilo, benzoxazol-4-ilo, benzoxazol-7-ilo, benzoxadiazol-4-ilo, benzoxadiazol-7-ilo, benzotiofeno-3-ilo, benzotiofeno-4-ilo, benzotiofeno-7-ilo, benzotiazol-4-ilo, benzotiazol-7-ilo, benzoisotiazol-3-ilo, benzoisotiazol-4-ilo, benzoisotiazol-7-ilo, benzotiadiazol-4-ilo, benzotiadiazol-7-ilo, benzoimidazol-4-ilo, benzoimidazol-7-ilo, imidazo[2,1-b]tiazol-3-ilo, imidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-ilo, benzo[1,3]dioxol-4-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-7-ilo, 4H-benzo[1,3]dioxin-8-ilo, 4H-benzo[1,3]dioxin-5-ilo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo. Los grupos heterocíclico mencionados anteriormente están sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno y trifluorometilo.

15 En "R³" que representa "heterocíclico", dicho grupo heterocíclico está preferentemente sin sustituir, mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan preferente e independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄). Si está sustituido, los grupos indolilo, indazolilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo están preferentemente mono- o di-sustituidos (se prefiere mono-sustituidos) con metilo. Preferentemente, los grupos 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzo[1,3]dioxol-4-ilo, 4H-benzo[1,3]dioxinilo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo están sin sustituir. Son ejemplos particulares de R³ que representa "heterocíclico", quinolin-8-ilo, iso-quinolin-1-ilo, 1,2-dimetilindol-3-ilo, 1-metil-indol-3-ilo, indazol-3-ilo, 1-metil-indazol-3-ilo, 2-metil-benzofuran-4-ilo, benzofuran-4-ilo, benzoisoxazol-3-ilo, 2-metil-benzoxazol-4-ilo, benzoisotiazol-3-ilo, imidazo[2,1-b]-tiazol-5-ilo, 2-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo, 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo, 6-metil-imidazo[2,1-b]-tiazol-5-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-4-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-7-ilo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo. Son ejemplos preferidos 1-metil-indazol-3-ilo, benzofuran-4-ilo, imidazo[2,1-b]-tiazol-5-ilo, 6-metil-imidazo[2,1-b]-tiazol-5-ilo, 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo; Son ejemplos más preferidos, 1-metil-indazol-3-ilo, benzofuran-4-ilo y 6-metil-imidazo[2,1-b]-tiazol-5-ilo.

30 El término "arilo", solo o en cualquier combinación, se refiere a fenilo, en el que el grupo arilo está sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano y halógeno.

Son ejemplos de "D" que representa "arilo", fenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 3-cianofenilo, 3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-trifluorometilfenilo y 4-trifluorometilfenilo.

35 La expresión "aril-alquilo (C₁₋₄)" se refiere a un grupo arilo como se ha definido previamente que está unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo (C₁₋₄) como se ha definido previamente.

En "R¹" que representa "aril-alquilo (C₁₋₄)" el término arilo significa preferentemente fenilo, que está sin sustituir, o mono- sustituido, en el que el sustituyente se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo y halógeno (se prefieren trifluorometilo y halógeno). Son ejemplos de "R¹" que representa aril-alquilo (C₁₋₄), bencilo, 4-fluoro- bencilo, 4-trifluorometil-bencilo, fenil-etilo y fenil-propilo.

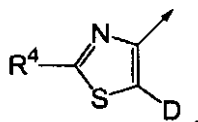
40 En "R²" que representa "aril-alquilo (C₁₋₄)" el término arilo significa preferentemente fenilo, que está sin sustituir. En otra realización el grupo fenilo puede estar mono-, di- o tri- sustituido (preferentemente mono-sustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan preferente e independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo y halógeno. Son ejemplos preferidos de "R²" que representa aril-alquilo (C₁₋₄), grupos aril-alquilo (C₁₋₂), tales como bencilo y fenil-etilo.

45 Son ejemplos de grupos "-NR⁵R⁶", -NH₂ (preferido) y -N(CH₃)₂.

El término "acilo" como se usa en la memoria descriptiva, se refiere a un grupo aril-CO-, un alquil-CO- o un heteroaril-CO-, tal como, por ejemplo A-CO- o R³-CO-, en el que A y R³ tienen el significado dado para la fórmula (I).

ii) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de 1,2-diamido-etileno de acuerdo con la realización i), en los que

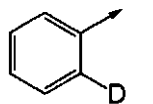
A representa



5 iii) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de 1,2-diamido-etileno de acuerdo con las realizaciones i) y ii), en los que R^4 representa metilo, $-NH_2$, bromo o ciclopropilo (especialmente metilo o $-NH_2$).

iv) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de 1,2-diamido-etileno de acuerdo con las realizaciones i) y ii), en los que R^4 representa ciclopropilo.

10 v) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de 1,2-diamido-etileno de acuerdo con la realización i), en los que A representa



15 vi) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de 1,2-diamido-etileno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a v), en los que D representa fenilo, que está sin sustituir, mono- o di-sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), trifluorometilo, ciano y halógeno.

x) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de 1,2-diamido-etileno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a vi), en los que R^2 representa hidrógeno, metilo, ciclopropilo o fenil-alquilo (C_{1-2}), en los que el fenilo está sin sustituir.

20 xi) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de 1,2-diamido-etileno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a vi), en los que R^2 representa metilo, ciclopropilo o fenil-alquilo (C_{1-2}), en los que el fenilo está sin sustituir.

25 xii) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de 1,2-diamido-etileno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xi), en los que, en caso de que R^2 represente algo distinto de hidrógeno, el centro de carbono al que R^2 está unido, está en configuración (R).

xiii) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de 1,2-diamido-etileno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xi), en los que, en caso de que R^2 represente algo distinto de hidrógeno, el centro de carbono al que R^2 está unido, está en configuración (S).

30 xiv) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de 1,2-diamido-etileno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a viii), en los que R^2 representa hidrógeno.

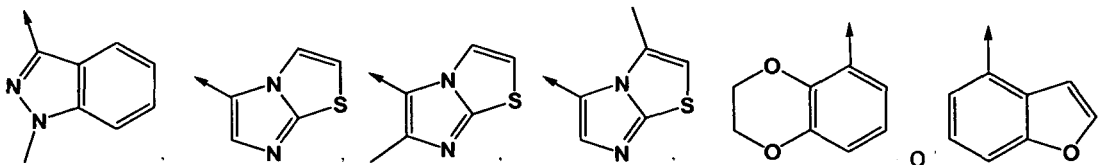
35 xv) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de 1,2-diamido-etileno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xiv), en los que R^3 representa un grupo seleccionado entre quinolin-8-ilo, isoquinolin-1-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-7-ilo, indazol-3-ilo, indazol-4-ilo, indazol-7-ilo, benzofuran-4-ilo, benzofuran-7-ilo, benzoisoxazol-3-ilo, benzoisoxazol-4-ilo, benzoisoxazol-7-ilo, benzoxazol-4-ilo, benzoxazol-7-ilo, benzoxadiazol-4-ilo, benzoxadiazol-7-ilo, benzotiofeno-3-ilo, benzotiofeno-4-ilo, benzotiofeno-7-ilo, benzotiazol-4-ilo, benzotiazol-7-ilo, benzoisotiazol-3-ilo, benzoisotiazol-4-ilo, benzoisotiazol-7-ilo, benzotiadiazol-4-ilo, benzotiadiazol-7-ilo, benzoimidazol-4-ilo, benzimidazol-7-ilo, imidazo[2,1-b]tiazol-3-ilo, imidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-ilo, benzo[1,3]dioxol-4-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-7-ilo, 4H-benzo[1,3]dioxin-8-ilo, 4H-benzo[1,3]dioxin-5-ilo y 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-ilo; en el que dicho grupo está sin sustituir, mono- o di-sustituido (especialmente sin sustituir o mono-sustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, halógeno y trifluorometilo (especialmente metilo).

45 xvi) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de 1,2-diamido-etileno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xiv), en los que R^3 representa quinolin-8-ilo, isoquinolin-1-ilo, 1,2-dimetil-indol-3-ilo, 1-metil-indol-3-ilo, indazol-3-ilo, 1-metil-indazol-3-ilo, 2-metil-benzofuran-4-ilo,

benzofuran-4-ilo, benzoisoxazol-3-ilo, 2-metil-benzoxazol-4-ilo, benzoisotiazol-3-ilo, imidazo[2,1-b]-tiazol-5-ilo, 2-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo, 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo, 6-metil-imidazo[2,1-b]-tiazol-5-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-4-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-7-ilo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo (especialmente, 1-metil-indazol-3-ilo, benzofuran-4-ilo, 6-metil-imidazo[2,1-b]-tiazol-5-ilo o 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo).

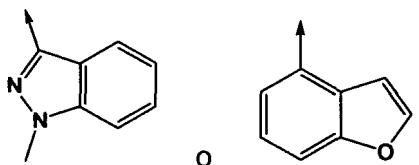
5

xvii) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de 1,2-diamido-etileno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xiv), donde R³ representa

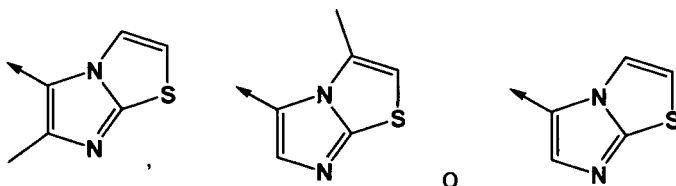


10

xviii) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de 1,2-diamido-etileno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xiv), en los que R³ representa

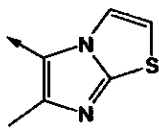


xix) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de 1,2-diamido-etileno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xiv), en los que R³ representa



15

xx) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de 1,2-diamido-etileno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xiv), en los que R³ representa



xxi) Los ejemplos preferidos de derivados de 1,2-diamido-etileno de fórmula (I) de acuerdo con la realización i) se seleccionan entre el grupo que consiste en:

- 20 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico;
 {2-[Ciclopropilmetil-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)amino]-etil}amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico;
 25 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico;
 {2-[Ciclopropil-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)amino]-etil}amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 Ciclopropil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico;
 30 {2-[Ciclopropil-(2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 {2-[ciclopropil-(2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-{Ciclopropil-[2-ciclopropil-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-amino}etil)-amida del ácido

- 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 {2-[(2-Amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropil-amino]-etil}-amida del ácido
- 5 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-[(2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil)-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-[(2-Amino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil)-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido
- 10 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-[(2-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil)-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-[(2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil)-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido
- 15 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 {2-[(2-Amino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropil-amino]-etil}-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-[(2-Bromo-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil)-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido
- 20 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 {2-[(2-Bromo-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropil-amino]-etil}-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-{Ciclopropil-[5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
- 25 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-{Ciclopropil-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-{Ciclopropil-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
- 30 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-{Ciclopropil-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-[[5-(4-cloro-fenil)-2-metiltiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido
- 35 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-{Ciclopropil-[5-(3-metoxifenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-[[5-(3-Ciano-fenil)-2-metiltiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido
- 40 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-{Ciclopropil-[5-(3,4-dimetilfenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 {2-[Ciclopropil-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
- 45 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 {2-[Ciclopropil-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 {2-[Ciclopropil-(4'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
- 50 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 {2-[Ciclopropil-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 {2-[Ciclopropil-(2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
- 55 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 {2-[Ciclopropil-(2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 (2-{Ciclopropil-[2-ciclopropil-5-(3-metoxifenil)-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
- 60 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 {2-[(2-Amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropil-amino]-etil}-amida del ácido
 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 (2-[(2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil)-ciclopropil-amino]etil)-amida del ácido
- 65 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 (2-[(2-Amino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil)-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido
 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 (2-[(2-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil)-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido
- 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 (2-[(2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil)-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido
 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 {2-[(2-Amino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropil-amino]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 (2-[(2-Bromo-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil)-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido
- 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 {2-[(2-Bromo-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropil-amino]-etil}-amida del ácido
 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 (2-{Ciclopropil-[5-(2-fluoro-fenil)-2-metiltiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
- 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 (2-{Ciclopropil-[2-metil-5-(3-trifluorometilfenil)-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;

- (2-{Ciclopropil-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metiltiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- (2-{Ciclopropil-[2-metil-5-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- 5 (2-{[5-(4-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil- amino}-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- (2-{Ciclopropil-[5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- 10 (2-{[5-(3-Ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil- amino}-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- (2-{Ciclopropil-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- {2-[Ciclopropil-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-amino]- etil}-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- 15 {2-[Ciclopropil-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- {2-[Ciclopropil-(4'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- {2-[Ciclopropil-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilamida del ácido 2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico;
- {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilamida del ácido 2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico;
- 20 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 2-ciclopropil-5-(3-metoxi-fenil)tiazol-4-carboxílico;
- {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico;
- {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- 25 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilamida del ácido 2-amino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 2-amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- 30 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 2-amino-5-fenil-tiazol-4-carboxílico;
- {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilamida del ácido 2-bromo-5-(3-metoxi-fenil)tiazol-4-carboxílico;
- {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 2-bromo-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico;
- 35 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil- amida del ácido 5-(2-fluorofenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}ciclopropil-amida del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- 40 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilamida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilamida del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- 45 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilamida del ácido 5-(3-ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico;
- 50 {2-[Ciclopropil-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- {2-[Ciclopropil-(4'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- {2-[Ciclopropil-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- {2-[Ciclopropilmetil-(2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4- carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {2-[Ciclopropilmetil-(2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 55 (2-{[2-Ciclopropil-5-(3-metoxifenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino}-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {2-[(2-Amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropilmetil-amino]-etil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- (2-{[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino}-etil)amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 60 (2-{[2-Amino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino}-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- (2-{[2-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino}-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 65 (2-{[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino}-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

- {2-[(2-Amino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropilmetil-amino]-etil}-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-[(2-Bromo-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil)-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 5 {2-[(2-Bromo-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropilmetil-amino]-etil}-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-{Ciclopropilmetil-[5-(2-fluorofenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-{Ciclopropilmetil-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
 10 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-{Ciclopropilmetil-[5-(3-fluorofenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-{Ciclopropilmetil-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 15 (2-[[5-(4-Cloro-fenil)-2-metiltiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-{Ciclopropilmetil-[5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-[[5-(3-Ciano-fenil)-2-metiltiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido
 20 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-{Ciclopropilmetil-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 {2-[Ciclopropilmetil-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)amino]-etil}famida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 25 {2-[Ciclopropilmetil-(3'-metilbifenil-2-carbonil)-amino]-etil}famida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 {2-[Ciclopropilmetil-(4'-metilbifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 {2-[Ciclopropilmetil-(2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)- amino]-etil}-amida del ácido
 30 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 {2-[Ciclopropilmetil-(2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}famida del ácido
 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 (2-[[2-Ciclopropil-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido
 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 35 {2-[(2-Amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropilmetil-amino]-etil}-amida del ácido
 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 (2-[[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino]etil)-amida del ácido
 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 (2-[[2-Amino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido
 40 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 (2-[[2-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido
 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 (2-[[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido
 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 45 {2-[(2-Amino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropilmetil-amino]-etil}-amida del ácido
 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 (2-[[2-Bromo-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido
 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 {2-[(2-Bromo-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropilmetil-amino]-etil}-amida del ácido
 50 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 (2-{Ciclopropilmetil-[5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 (2-{Ciclopropilmetil-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 55 (2-{Ciclopropilmetil-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 (2-{Ciclopropilmetil-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 (2-[[5-(4-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido
 60 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 (2-{Ciclopropilmetil-[5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 (2-[[5-(3-Ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido
 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 65 (2-{Ciclopropilmetil-[5-(3,4-dimetilfenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;

- {2-[Ciclopropilmetil-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- {2-[Ciclopropilmetil-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}- amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- 5 {2-[Ciclopropilmetil-(4'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}- amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- {2-[Ciclopropilmetil-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)hamino]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- Ciclopropil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico;
- Ciclopropil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico;
- 10 Ciclopropil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 2-ciclopropil-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- Ciclopropil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico;
- Ciclopropil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- 15 Ciclopropil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5- carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 2-amino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- Ciclopropil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 2-amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- 20 Ciclopropil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- Ciclopropil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 2-amino-5-fenil-tiazol-4-carboxílico;
- Ciclopropil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5- carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 2-bromo-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- 25 Ciclopropil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 2-bromo-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico;
- Ciclopropil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- 30 Ciclopropil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- Ciclopropil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- 35 Ciclopropil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- Ciclopropil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5- carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- Ciclopropil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5- carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 5-(3,4-dimetilfenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- 40 Ciclopropil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico;
- {2-[Ciclopropil-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- 45 {2-[Ciclopropil-(4'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- {2-[Ciclopropil-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}- amida 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico;
- Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida 2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico;
- 50 Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 2-ciclopropil-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico;
- 55 Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin- 5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 2-amino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- 60 Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 2-amino-5-fenil-tiazol-4-carboxílico;
- Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 2-bromo-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 2-bromo-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico;
- 65 Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin- 5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;

- Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin- 5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- 5 Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin- 5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 5-(3-ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- 10 Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico;
- {2-[Ciclopropilmetil-(3'-metilbifenil-2-carbonil)-amino]- etil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- 15 {2-[Ciclopropilmetil-(4'-metilbifenil-2-carbonil)-amino]- etil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- {2-[Ciclopropilmetil-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- 20 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico;
- {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico;
- {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-ciclopropil-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- 25 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil- amida del ácido 2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico;
- {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-amino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- 30 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- 35 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-amino-5-fenil-tiazol-4-carboxílico;
- {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-bromo-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-bromo-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico;
- {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- 40 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- 45 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- 50 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 5-(3-ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- 55 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico;
- {2-[Ciclopropilmetil-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- {2-[Ciclopropilmetil-(4'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico; y
- {2-[Ciclopropilmetil-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral.

- 60 La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de una forma que será conocida para cualquier persona experimentada en la técnica (véase, por ejemplo, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicada por Lippincott Williams & Wilkins]) produciendo los compuestos descritos de la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales

transportadores sólidos o líquidos apropiados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionado en el presente documento que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de la fórmula (I).

Los compuestos de conformidad con la fórmula (I) pueden utilizarse para la preparación de un medicamento y son apropiados para la prevención o tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en trastornos distímicos incluyendo depresión importante y ciclotimia, neurosis afectiva, todos los tipos de trastornos maniaco depresivos, delirio, trastornos psicóticos, esquizofrenia, esquizofrenia catatónica, paranoia delirante, trastornos de ajuste y todos los grupos de trastornos de personalidad; trastornos esquizoafectivos; trastornos de ansiedad incluyendo ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático, ataques de pánico, todos los tipos de ansiedad y evitación fóbica; ansiedad por separación; todo uso, abuso, búsqueda y reposición de sustancias psicoactivas; todos los tipos de adicciones psicológicas o físicas, trastornos disociativos incluyendo síndromes de personalidad múltiples y amnesias psicogénicas; disfunción sexual y reproductiva; disfunción y adicción psicosexual; tolerancia a narcóticos o abstinencia de narcóticos; riesgo anestésico incrementado, sensibilidad anestésica; disfunciones hipotalámicas-suprarrenales; ritmos circadianos y biológicos alterados; anomalías de sueño asociadas con enfermedades tales como trastornos neurológicos incluyendo dolor neuropático y síndrome de las piernas inquietas; apnea del sueño; narcolepsia; síndrome de la fatiga crónica; insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos; todos los tipos de insomnios idiopáticos y parasomnias; trastornos de desfase de horario incluyendo descompensación horaria; todas las demencias y disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos; disfunciones mentales de envejecimiento; todos los tipos de amnesia; retraso mental severo; discinesias y trastornos musculares; espasticidad muscular, temblores, trastornos de movimiento; discinesias inducidas por medicación y espontáneas; trastornos neurodegenerativos incluyendo la enfermedad de Huntington, de Creutzfeldt-Jacob, de Alzheimer y el síndrome de Tourette; Esclerosis lateral amiotrófica; Enfermedad de Parkinson; Síndrome de Cushing; lesiones traumáticas; traumatismo de la médula espinal; traumatismo craneal; hipoxia perinatal; pérdida de oído; zumbido; enfermedades desmielinizantes; enfermedades del nervio espinal y craneal; daño ocular; retinopatía; epilepsia; trastornos convulsivos; crisis de ausencia, convulsiones generalizadas y parciales complejas; Síndrome de Lennox-Gastaut; migraña y cefalea; trastornos de dolor; anestesia y analgesia; sensibilidad potenciada o exagerada al dolor tal como hiperalgia, causalgia, y alodinia; dolor agudo; dolor por quemadura; dolor facial atípico; dolor neuropático; lumbalgia; síndrome de dolor regional complejo I y II; dolor artrítico; dolor de lesión por deportes; dolor dental; dolor relacionado con infección, por ejemplo, por VIH; dolor posterior a quimioterapia; dolor posterior a ictus; dolor postoperatorio; neuralgia; osteoartritis; condiciones asociadas a dolor visceral tales como síndrome del intestino irritable; trastornos de alimentación; diabetes; trastornos tóxicos y dismetabólicos incluyendo anoxia cerebral, neuropatía diabética y alcoholismo; trastornos de apetito, sabor, alimentación, o bebida; trastornos somatoformes incluyendo hipocondriasis; vomito/náusea; emesis; discinesia gástrica; úlceras gástricas; Síndrome de Kallman (anosmia); tolerancia alterada a la glucosa; discinesias de motilidad intestinal; enfermedades hipotalámicas; enfermedades de la hipófisis; síndromes de hipertermia, pirexia, convulsiones febriles, deficiencia de crecimiento idiopática; dwarfismo; gigantismo; acromegalia; adenoma basófilo; prolactinoma; hiperprolactinemia; tumores cerebrales, adenomas; hipertrofia prostática benigna, cáncer de próstata; cáncer endometrial, de mama y de colon; todos los tipos de disfunciones testiculares, control de fertilidad; anomalías de las hormonas reproductoras; sofocos; hipogonadismo hipotalámico, amenorrea funcional o psicógena; incontinencia de la vejiga urinaria; asma; alergias; todos los tipos de dermatitis, acné y quistes, disfunciones de la glándula sebácea; trastornos cardiovasculares; enfermedades cardiopulmonares, fallo cardíaco congestivo y agudo; hipotensión; hipertensión; dislipidemias, hiperlipidemias, resistencia a la insulina; retención urinaria; osteoporosis; angina de pecho; infarto al miocardio; arritmias, enfermedades coronarias, hipertrofia ventricular izquierda; ictus isquémico o hemorrágico; todos los tipos de trastornos cerebrovasculares incluyendo hemorragia subaracnoide, ictus isquémico y hemorrágico y demencia vascular; fallo renal crónica y otras enfermedades renales; gota; cáncer de riñón; incontinencia urinaria; y otras enfermedades relacionadas con las disfunciones del sistema de orexina general.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden utilizarse para la preparación de un medicamento y son particularmente apropiadas para el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en todos los tipos de trastornos del sueño, síndromes relacionados con estrés, uso, abuso, búsqueda y reposición de sustancias psicoactivas, disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos, trastornos relacionados con la alimentación o con la bebida.

Los trastornos relacionados con la alimentación se pueden definir como que comprenden la disfunción metabólica; control de apetito mal regulado; obesidades compulsivas; emeto-bulimia o anorexia nerviosa. El consumo de alimentos patológicamente modificados puede resultar del apetito alterado (atracción o aversión por alimentos); equilibrio energético alterado (consumo frente gasto); percepción de la calidad del alimento alterada (alto grado en grasas o carbohidratos, alta palatabilidad; trastorno de disponibilidad alimenticia (dieta restringida o carencia alimentaria) o equilibrio hídrico interrumpido. Los trastornos relacionados con la bebida incluyen polidipsias en trastornos psiquiátricos y todos los tipos de consumo excesivo de líquidos. Los trastornos del sueño incluyen todos los tipos de parasomnias, insomnios, narcolepsia y otros trastornos de somnolencia excesiva, distonías relacionadas con el sueño; síndrome de las piernas inquietas; apneas del sueño; síndrome de descompensación horaria; síndrome del trabajo por turnos, síndrome de la fase del sueño retrasada o avanzada o insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos. Los

insomnios se definen como que comprenden los trastornos del sueño asociados con el envejecimiento; tratamiento intermitente de insomnio crónico; insomnio transitorio circunstancial (nuevo ambiente, ruido) o insomnio a corto plazo debido a la tensión; pena; dolor o enfermedad. El insomnio también incluye síndromes relacionados con el estrés incluyendo trastornos por estrés post-traumático así como otros tipos y subtipos de trastornos de ansiedad tales como ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, ataques de pánico y todos los tipos de ansiedad y evitación fóbica. El uso, abuso, búsqueda y reposición de sustancias psicoactivas se definen como todos los tipos de adicciones psicológicas o físicas y sus componentes de tolerancia y dependencia relacionados. Las disfunciones cognitivas incluyen déficit en todos los tipos de atención, aprendizaje y funciones de la memoria que se producen transitoria o crónicamente en la población normal, sana, joven, adulta o de la tercera edad, y también se produce transitoria o crónicamente en trastornos psiquiátricos, neurológicos, cardiovasculares e inmunitarios.

En una realización preferida de la invención los compuestos de la fórmula (I) pueden utilizarse para la preparación de un medicamento y son particularmente apropiados para el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en trastornos del sueño que comprende todos los tipos de insomnios, narcolepsia y otros trastornos de somnolencia excesiva, distonías relacionadas con el sueño, síndrome de las piernas inquietas, apneas del sueño, síndrome de descompensación horaria; síndrome del trabajo por turnos, síndrome de la fase del sueño retrasada o avanzada o insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos.

En otra realización preferida de la invención los compuestos de la fórmula (I) pueden utilizarse para la preparación de un medicamento y son particularmente apropiados para el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en disfunciones cognitivas que comprende déficit en todos los tipos de atención, aprendizaje y funciones de memoria que se producen transitoria o crónicamente en la población normal, sana, joven, adulta o de la tercera edad, y que también se producen transitoria o crónicamente en trastornos psiquiátricos, neurológicos, cardiovasculares e inmunitarios.

En otra realización preferida de la invención los compuestos de la fórmula (I) pueden utilizarse para la preparación de un medicamento y son particularmente apropiados para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en trastornos relacionados con la alimentación que comprenden disfunción metabólica; control del apetito mal regulado; obesidades compulsivas; emeto-bulimia o anorexia nerviosa.

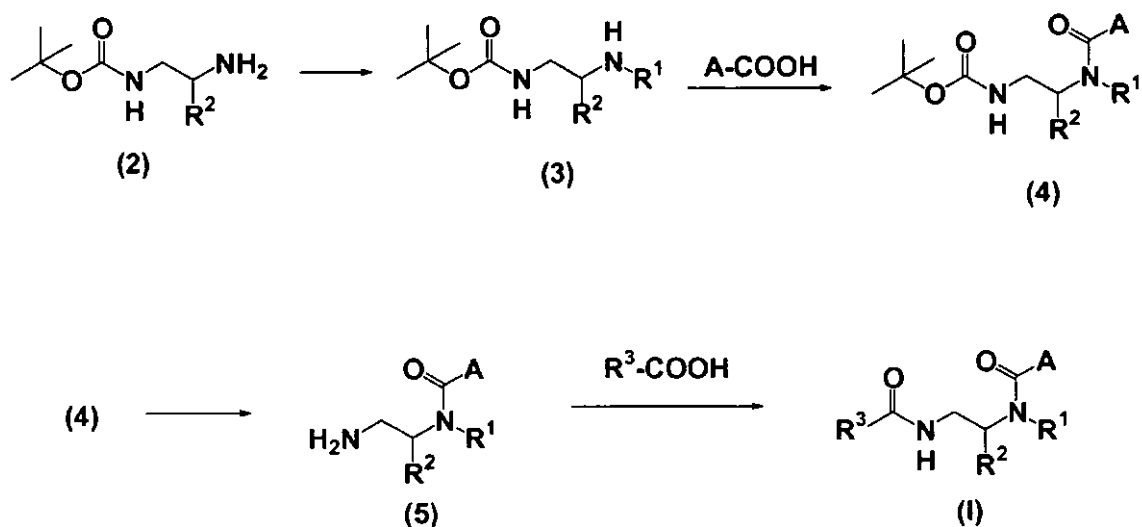
En otra realización preferida de la invención los compuestos de la fórmula (I) pueden utilizarse para la preparación de un medicamento y son particularmente apropiados para el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en uso, abuso, búsqueda y reposición de sustancias psicoactivas que comprenden todos los tipos de adicciones psicológicas o físicas y sus componentes de tolerancia y dependencia relacionados.

Preparación de compuestos de fórmula (I):

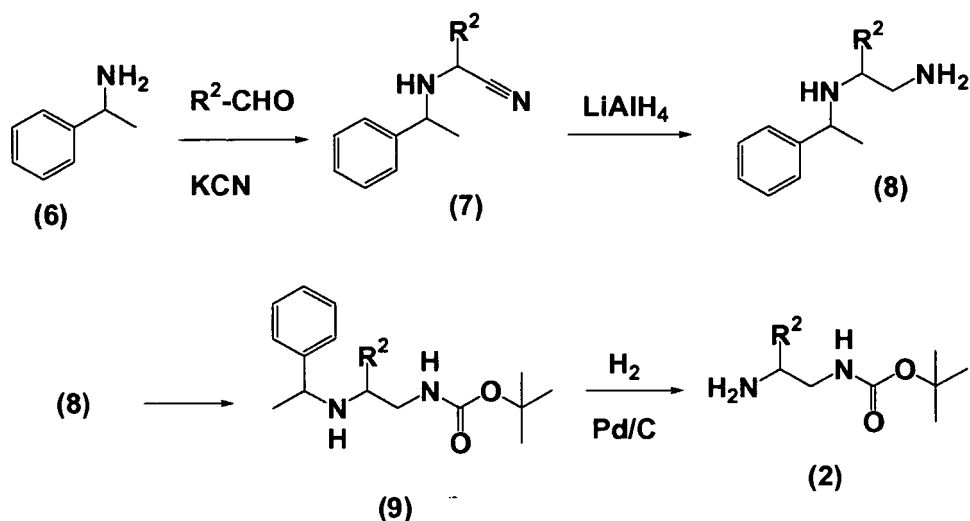
Un aspecto adicional de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I). Pueden prepararse compuestos de acuerdo con la fórmula (I) de la presente invención, de acuerdo con la secuencia de reacciones indicadas en los esquemas posteriores, en los que A, D, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido para la fórmula (I). En la sección experimental se definen otras abreviaturas utilizadas. En algunos casos, los grupos genéricos A, D, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ podrían ser incompatibles con el conjunto ilustrado en los esquemas posteriores y por tanto, requieren el uso de grupos protectores (PG). El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Para los propósitos de la presente descripción, se asumirá que dichos grupos protectores, puesto que son necesarios, están en su lugar.

En general, todas las transformaciones químicas pueden realizarse de acuerdo con metodologías convencionales bien conocidas como se describen en la bibliografía o como se describen en los procedimientos posteriores. Los compuestos también pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una manera conocida *per se*.

Pueden prepararse derivados de 1,2-diamido-etileno de fórmula (I) a partir de derivados de éster terc-butílico del ácido (2-amino-etil)-carbámico de estructura (2), como se muestra en el esquema 1. Para la introducción de sustituyentes R¹, en los que R¹ es distinto de hidrógeno, se hacen reaccionar compuestos de estructura (2) en condiciones de aminación reductora con un aldehído adecuado, disponible en el mercado o bien conocido, en presencia de un agente reductor, tal como NaBH₄, para proporcionar compuestos de estructura (3). La acilación de aminas de estructura (3) con derivados de ácido carboxílico A-COOH, en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como EDC, con aditivos como HOAt, da como resultado la formación de amidas de estructura (4) que, después de la retirada del grupo BOC en condiciones ácidas que conduce a compuestos de estructura (5), se acilan con derivados de ácido carboxílico R³-COOH usando reactivos de acoplamiento de amida, tales como HATU, para dar compuestos de fórmula (I) de acuerdo con el esquema 1.



Esquema 1: Síntesis de derivados de diamido-etileno de fórmula (I)



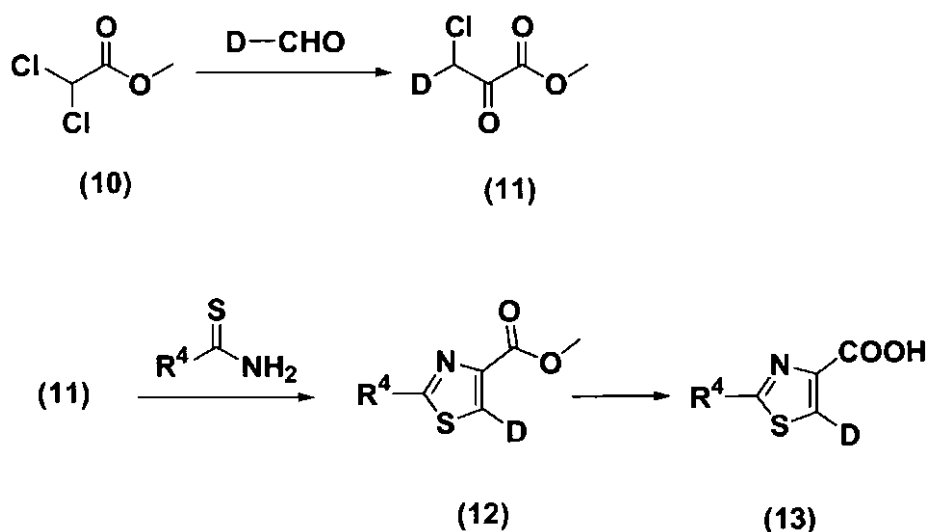
Esquema 2: Síntesis de compuestos de estructura (2)

- 5 Los compuestos de estructura (2), en la que R² representa hidrógeno están disponibles en el mercado. Como alternativa, pueden prepararse compuestos de estructura (2) a partir de 1-fenil-etilamina (6) disponible en el mercado, racémica o enantioméricamente pura. Esta amina se hace reaccionar con aldehídos disponibles en el mercado de fórmula R²-CHO y KCN en condiciones de una síntesis de Strecker, tales como HCl ac., en una mezcla de MeOH/agua, para producir α-aminonitrilos de estructura (7). La reducción de nitrilo (7) puede realizarse en presencia de un agente reductor como LiAlH₄, en disolventes, tales como éter, que conduce a compuestos de estructura (8). La introducción de un grupo protector Boc con agentes, tales como Boc₂O, en presencia de una base, tal como NEt₃, lleva a compuestos de estructura (9). La retirada del grupo 1-fenil-etilo en condiciones de hidrogenación, tales como , en presencia de Pd/C a presión lleva a compuestos de estructura (2) como se muestra en el esquema 2.

Preparación de ácidos carboxílicos A-COOH

- 15 Los ácidos de la fórmula A-COOH están disponibles en el mercado o se sintetizan de acuerdo con procedimientos que se describen más adelante.

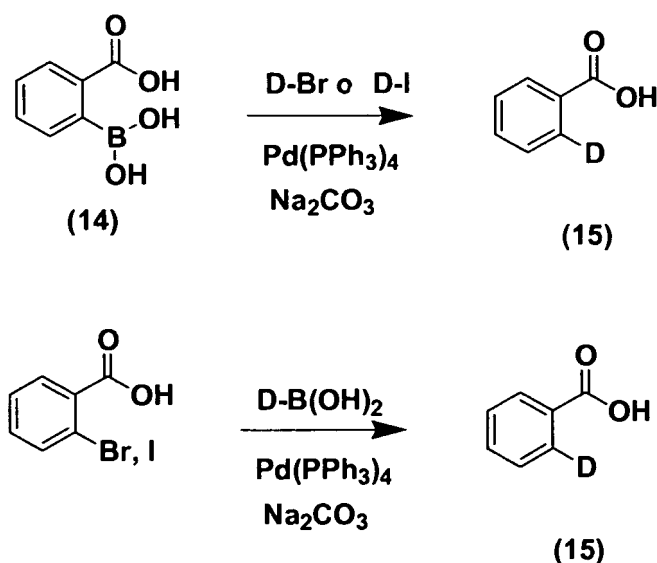
Los derivados de ácido carboxílico A-COOH, en los que A representa un derivado de tiazol-4-ilo están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse de acuerdo con el esquema 3.



Esquema 3: Síntesis de ácidos carboxílicos A-COOH, en la que A representa un derivado de tiazol-4-ilo

Mediante reacción de dicloroacetato de metilo (10) con un aldehído de la fórmula D-CHO, en presencia de una base, tal como K₂CO₃, en un disolvente aprótico polar, tal como THF a TA, se obtienen derivados de éster del ácido 3-cloro-2-oxo-propiónico (11). Los compuestos de estructura (11) pueden transformarse en derivados de éster del ácido tiazol-4-carboxílico (12) por reacción con tioamidas o tioureas de fórmula R⁴-C(S)-NH₂ a TA en disolventes, tales como MeCN. Los derivados de éster del ácido tiazol-4-carboxílico (12), R⁴ siendo -NH₂, pueden transformarse en compuestos (12), R⁴ siendo bromo, mediante reacción de Sandmeyer. Como alternativa, los derivados de éster del ácido tiazol-4-carboxílico (12), en los que R⁴ representa ciclopropilo, pueden sintetizarse a partir de compuestos (12), R⁴ siendo bromo, mediante acoplamiento de Stille catalizado por Pd con tributil-ciclopropil-estano (preparado a partir de bromuro de ciclopropilmagnesio y cloruro de tributil estaño de acuerdo con procedimientos bien establecidos). La saponificación de la función éster usando procedimientos conocidos en la técnica, tales como tratamiento con una base, tal como NaOH, en un disolvente, tal como MeOH, proporciona los derivados de ácido tiazol-4-carboxílico correspondientes (13). Los aldehídos de fórmula D-CHO están disponibles en el mercado o se conocen bien en la técnica. Las tioamidas de fórmula R⁴-C(S)-NH₂, en la que R⁴ representa alquilo (C₁₋₄) o ciclopropilo están disponibles en el mercado o, como alternativa, pueden sintetizarse a partir de carboxamidas disponibles en el mercado con reactivo de Lawesson.

Los derivados de ácido carboxílico A-COOH, en los que A representa un derivado de fenil-2-ilo están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse de acuerdo con el esquema 4.



20

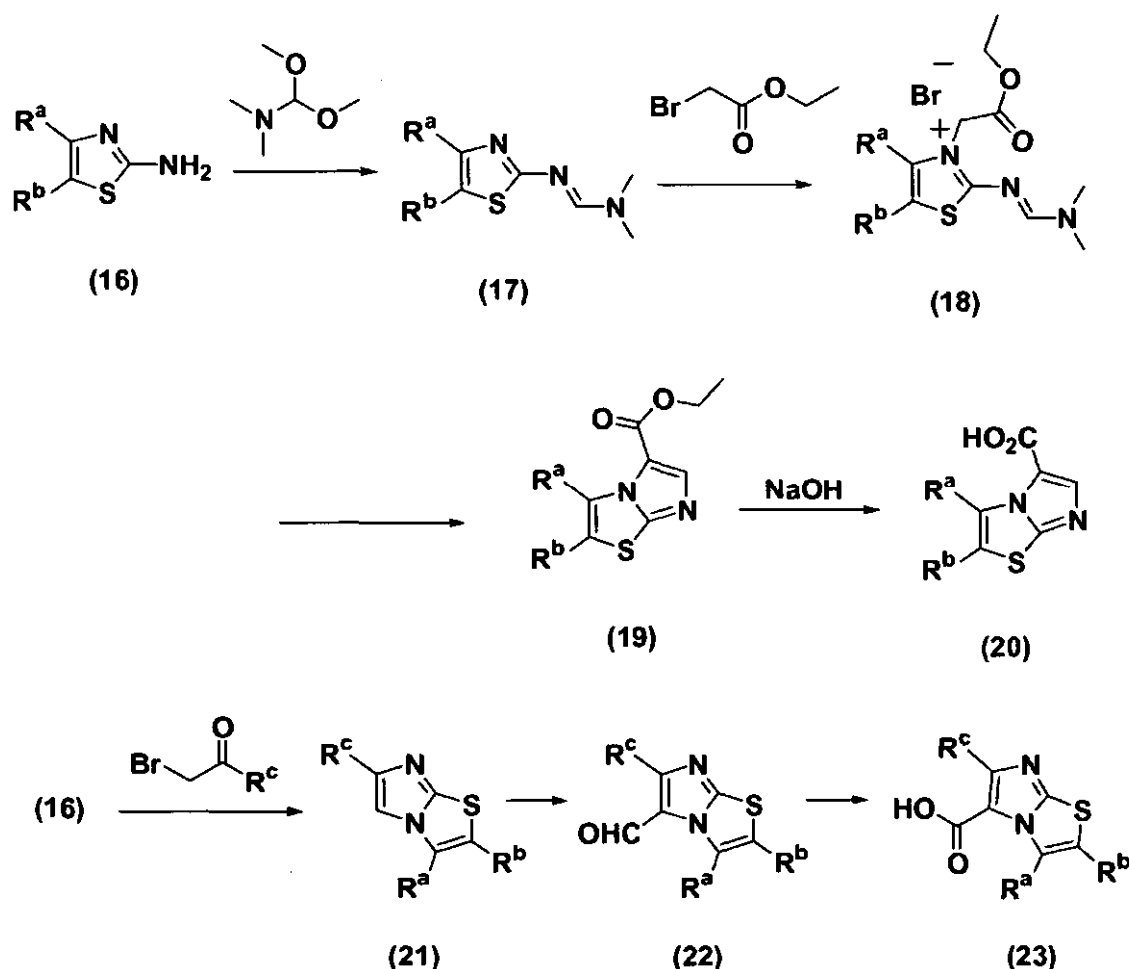
Esquema 4: Síntesis de ácidos carboxílicos A-COOH, en la que A representa un derivado de fenil- 2-ilo

La reacción de derivados de ácido (2-carboxifenil)-borónico (14) disponibles en el mercado o ésteres de los mismos con aril-bromuros o aril-yoduros de fórmula D-Br o D-I disponibles en el mercado, en presencia de un catalizador, tal como Pd(PPh₃)₄, y una base, tal como Na₂CO₃ en condiciones de calentamiento, en un disolvente, tal como tolueno, dioxano, THF, proporciona, después de saponificación del éster, si se necesita, usando procedimientos bien conocidos, los derivados de ácido fenil-2-carboxílico (15) correspondientes. Como alternativa, la reacción de ácido 2-bromo- o 2-yodo-benzoico disponibles en el mercado, o ésteres de los mismos, con derivados de ácido borónico de fórmula D-B(OH)₂ disponibles en el mercado, usando las condiciones descritas anteriormente proporciona los derivados de ácido fenil-2-carboxílico (15) correspondientes.

Síntesis de Ácidos Carboxílicos R³-COOH

10 Los ácidos carboxílicos de fórmula R³-COOH están disponibles en el mercado o se conocen bien en la técnica (Bib. por ejemplo, documento WO 2001/96302; T. Eicher, S. Hauptmann "The chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications", 2ª Edición 2003, Wiley, ISBN 978-3-527-30720-3).

15 Los derivados de ácido carboxílico R³-COOH que representan un derivado de ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse de acuerdo con la bibliografía (véase, por ejemplo el documento WO 1995/029922) o de acuerdo con el esquema 5.



Esquema 5: Síntesis de ácidos carboxílicos R-COOH que representan un derivado de ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

20 Calentando un compuesto de estructura (16) con *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal, en un disolvente, tal como tolueno, pueden obtenerse derivados de formamidina (17). Estos pueden alquilarse con bromoacetato de etilo para producir el bromuro de tiazolio (18) correspondiente, que puede ciclarse con bases fuertes, tales como DBU para dar el éster (19). La saponificación de la función éster usando procedimientos conocidos en la técnica, tales como tratamiento con una base, tal como NaOH, en un disolvente, tal como EtOH/agua, proporciona los derivados de ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico (20) correspondientes.

25 Como alternativa, pueden sintetizarse ácidos de estructura (23), en la que R^c representa metilo, cloro o trifluorometilo, alquilando y ciclando compuestos de estructura (16) con bromoacetona, cloroacetaldehído o

3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona, respectivamente, seguido de formilación del imidazo[2,1-b]tiazol (21) obtenido, en la posición 5 con POCl_3/DMF y oxidación del aldehído obtenido (22) para dar el ácido carboxílico correspondiente de acuerdo con procedimientos bien conocidos. Preferentemente, en el esquema 5, R^a y R^b representan independientemente hidrógeno o metilo y R^c representa preferentemente hidrógeno, metilo, cloro o trifluorometilo.

- 5 Siempre que los compuestos de fórmula (I) se obtienen en forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden separarse usando procedimientos conocidos para el experto en la materia: por ejemplo, por formación y separación de sales diastereoméricas o por HPLC sobre una fase quiral estacionaria, tal como una columna Regis Whelk-O1(R,R) (10 μm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μm) o una columna Daicel ChiralPak IA (10 μm) o AD-H (5 μm). Son condiciones típicas de HPLC quiral, una mezcla isocrática del eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina, tal como NEt_3 , dietilamina) y el eluyente B (hexano), a un caudal de 0,8 a 150 ml/min.

Sección experimental

Abreviaturas (como se usan en el presente documento):

| | | |
|----|------------------------|---|
| | ac. | acuoso |
| | anh. | anhidro |
| 15 | Boc | <i>tert</i> -butoxicarbonilo |
| | Boc_2O | dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo |
| | BSA | albúmina de suero bovino |
| | CHO | Ovario de Hámster Chino |
| | DBU | 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno |
| 20 | DCM | diclorometano |
| | DIPEA | diisopropilamina |
| | DMF | <i>N,N</i> -dimetilformamida |
| | DMSO | dimetilsulfóxido |
| | EA | acetato de etilo |
| 25 | equiv. | equivalente o equivalentes |
| | EN | electronebulización |
| | éter | éter dietílico |
| | EtOH | etanol |
| | FC | cromatografía ultrarrápida |
| 30 | FCS | suero fetal de ternero |
| | FLIPR | lector de placas de formación de imágenes fluorescentes |
| | h | hora u horas |
| | HATU | hexafluorofosfato de (O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio |
| | HOAt | [1,2,3]Triazolo[4,5-b]piridin-3-ol |
| 35 | HBSS | solución salina balanceada de Hank |
| | HEPES | ácido 4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-etanosulfónico |
| | HPLC | cromatografía líquida de alto rendimiento |
| | IsOH | propan-2-ol |
| | KOtBu | <i>tert</i> -butóxido potásico |
| 40 | CL | cromatografía líquida |
| | M | molar o molaridad |
| | MeCN | acetonitrilo |
| | MeOH | metanol |
| | min | minuto o minutos |
| 45 | EM | espectroscopía de masas |
| | NaBH_4 | borohidruro sódico |
| | NEt_3 | triethylamina |
| | org. | orgánico |
| | prep. | preparativa |
| 50 | TA | temperatura ambiente |
| | sat. | saturado |
| | sec. | secundario |
| | t_R | tiempo de retención |
| | <i>tert</i> | terciario |
| 55 | TFA | ácido trifluoroacético |
| | THF | tetrahidrofurano |

I-Química

- 60 Todas las temperaturas están indicadas en $^{\circ}\text{C}$. Los compuestos se caracterizan por RMN ^1H (300 MHz: Varian Oxford o 400 MHz: Bruker Avance); los desplazamientos químicos se dan en ppm en relación al disolvente utilizado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete; c = cuádruplete, p = pentuplete, hex = hexuplete, hept = heptete, m = multiplete, a = ancho, las constantes de acoplamiento se dan en Hz); por CL-EM (Finnigan Navigator con Bomba

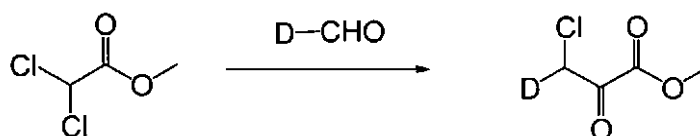
5 Binaria HP 1100 y DAD, columna: 4,6 x 50 mm, Zorbax SB-AQ, 5 μ m, 120 A, usando las siguientes condiciones: ácidas: eluyente A: MeCN, eluyente B: TFA en agua (0,4 ml/l), CH₃CN del 5% al 95%), el t_R se da en min; por TLC (placas de TLC de Merck, Gel de Sílice 60 F₂₅₄); o por punto de fusión. Los compuestos se purifican por cromatografía en columna (FC) sobre gel de sílice o por HPLC preparativa (columna: X-terra RP18, 50 x 19 mm, 5 μ m, gradiente: MeCN al 10-95% en agua que contiene 0,5% de ácido fórmico). Los racematos pueden separarse en sus enantiómeros por HPLC preparativa quiral.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos farmacológicamente activos de la invención pero en absoluto limitan el alcance la a misma.

Preparación de precursores e intermedios:

10 A.1 Síntesis de derivados de ácido tiazol-carboxílico

A.1.1 Síntesis de derivados de éster 3-cloro-2-oxo-propiónico (procedimiento general)



15 Una solución del aldehído respectivo D-CHO (338 mmol, 1,0 equiv.) y dicloroacetato de metilo (338 mmol, 1,0 equiv.) en THF (100 ml) se añadió gota a gota una suspensión fría (-60 °C) de KOtBu (335 mmol, 1,0 equiv.) en THF (420 ml). Después de 4 h, se dejó que la mezcla alcanzara TA, se agitó durante una noche y se concentró al vacío. Se añadieron DCM y agua enfriada con hielo, las fases se separaron y la fase ac. se extrajo dos veces con DCM. Las fases org. combinadas se lavaron con agua enfriada con hielo y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para dar el derivado de éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-propiónico correspondiente que se usó sin purificación adicional.

20 **Éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-fenil-propiónico**
preparado por reacción de benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

Éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-(ciano-fenil)-propiónico
preparado por reacción de 3-ciano-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

25 **Éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-m-tolil-propiónico**
preparado por reacción de 3-metil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

Éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-p-tolil-propiónico
preparado por reacción de 4-metil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

Éster metílico del ácido 3-cloro-3-(2-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico
preparado por reacción de 3-fluoro-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

30 **Éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico**
preparado por reacción de 3-fluoro-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

Éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico
preparado por reacción de 4-fluoro-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

35 **Éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico**
preparado por reacción de 3-trifluorometil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

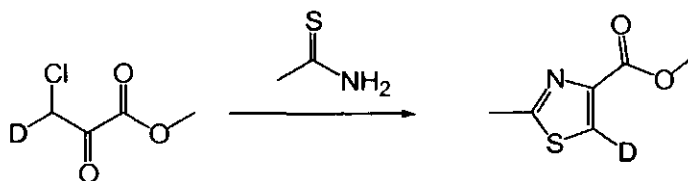
Éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico
preparado por reacción de 4-trifluorometil-benzaldehído con dicloroacetato metilo.

Éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-cloro-fenil)-2-oxo-propiónico
preparado por reacción de 3-cloro-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

40 **Éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-propiónico**
preparado por reacción de 4-cloro-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

Éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-metoxi-fenil)-2-oxo-propiónico
preparado por reacción de 3-metoxi-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

45 **Éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-propiónico**
preparado por reacción de 3,4-dimetil-benzaldehído con metil dicloro-acetato.

A.1.2 Síntesis de derivados de éster metílico del ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico (procedimiento general)

Una solución de tioacetamida (132 mmol, 1,0 equiv.) en MeCN (250 ml) se añadió a una mezcla del derivado de éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-propiónico respectivo (132 mmol, 1,0 equiv.) y tamices moleculares (4A, 12 g) en MeCN (60 ml). Después de agitar durante 5 h, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y el precipitado obtenido se retiró por filtración. El residuo se lavó con MeCN frío, se secó, se disolvió en MeOH (280 ml) y se agitó a 50 °C durante 6 h. Los disolventes se retiraron al vacío para dar los derivados de éster metílico del ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico correspondientes.

Éster metílico del ácido 5-fenil-2-metil-tiazol-4-carboxílico

preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-fenil-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 234,23$.

Éster metílico del ácido 2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico

preparado por reacción de 3-cloro-2-oxo-3-p-tolil-propiónico éster metílico del ácido con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+ = 248,02$.

Éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(2-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+ = 251,99$.

Éster metílico del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 252,1$.

Éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. RMN 1H (CDCl₃): $\delta = 2,75$ (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 7,10 (m, 2H); 7,47 (m, 2H).

Éster metílico del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico

preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-trifluorometil-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 301,99$.

Éster metílico del ácido 2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico

preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-trifluorometil-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 301,99$.

Éster metílico del ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 267$.

Éster metílico del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-metoxi-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+ = 263,87$.

Éster metílico del ácido 2-metil-5-(3,4-dimetil-fenil)-tiazol-4-carboxílico

preparado por reacción de 3-cloro-3-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-propiónico éster metílico del ácido con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 262,34$.

Éster metílico del ácido 2-metil-5-(3-ciano-fenil)-tiazol-4-carboxílico

preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-ciano-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 259,31$.

A.1.3 Síntesis de derivados de éster metílico del ácido 2-amino-tiazol-4-carboxílico (procedimiento general)

Una solución del derivado de éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-propiónico respectivo (22,1 mmol, 1,0 equiv.) en acetona (25 ml) se añadió a una suspensión de tiourea (22,1 mmol, 1,0 equiv.) en acetona (45 ml). La mezcla se calentó a 57 °C (temperatura del baño), se agitó durante 24 h y se concentró a la mitad del volumen. La suspensión obtenida se filtró y el residuo se lavó con acetona. Después del secado, el derivado de amino-tiazol deseado se obtuvo en forma de un sólido.

Éster metílico del ácido 2-amino-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico

preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-p-tolil-propiónico con tiourea. CL-EM: $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+ = 249,3$.

Éster metílico del ácido 2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico

5 preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-m-tolil-propiónico con tiourea. CL-EM: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+ = 249,0$.

Éster metílico del ácido 2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico

preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico con tiourea. CL-EM: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+ = 252,9$.

Éster metílico del ácido 2-amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico

10 preparado por reacción de 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico éster metílico del ácido con tiourea. CL-EM: $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+ = 253$,

Éster metílico del ácido 2-amino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico

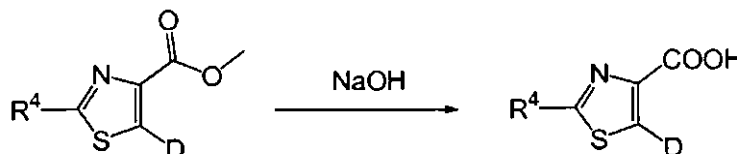
15 preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-metoxi-fenil)-2-oxo-propiónico con tiourea. CL-EM: $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+ = 265,25$.

Éster metílico del ácido 2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxílico

preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-cloro-fenil)-2-oxo-propiónico con tiourea. CL-EM: $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+ = 310,18$.

Éster metílico del ácido 2-amino-5-fenil-tiazol-4-carboxílico

20 preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-fenil-2-oxo-propiónico con tiourea. CL-EM: $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+ = 235$.

A.1.4. Síntesis de derivados de ácido tiazol-4-carboxílico (procedimiento general)

25 Una solución del éster metílico del ácido tiazol-4-carboxílico respectivo (96,2 mmol) en una mezcla de THF (150 ml) y MeOH (50 ml) se trató con NaOH ac. 1 M (192 ml). Después de agitar durante 3 h, se formó una suspensión de color blanco y los volátiles org. se retiraron al vacío. La mezcla restante se diluyó con agua (100 ml), se enfrió en un baño de hielo y se acidificó (pH = 3-4) mediante la adición de HCl ac. 1 M. La suspensión se filtró y el residuo se lavó con agua fría. Después del secado, se obtuvo el derivado de ácido tiazol-4-carboxílico correspondiente.

Ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico

30 preparado por saponificación de éster metílico del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+ = 220,01$.

Ácido 2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico

preparado por saponificación de éster metílico del ácido 2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 234,0$.

Ácido 5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

35 preparado por saponificación de éster metílico del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+ = 238,1$.

Ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

40 preparado por saponificación de éster metílico del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+ = 238,1$.

Ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

preparado por saponificación de éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. RMN 1H (DMSO- d_6): $\delta = 2,67$ (s, 3H); 7,27 (m, 2H); 7,53 (m, 2H); 12,89 (s a, 1H).

Ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

45 preparado por saponificación de éster metílico del ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+ = 253$.

Acido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico

preparado por saponificación de éster metílico del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 287,99$.

Ácido 2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico

preparado por saponificación de éster metílico del ácido 2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+ = 287,99$.

Ácido 2-metil-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico

preparado por saponificación de éster metílico del ácido 2-metil-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+ = 250,04$.

Ácido 2-metil-5-(3,4-dimetil-fenil)-tiazol-4-carboxílico

preparado por saponificación de éster metílico del ácido 2-metil-5-(3,4-dimetil-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+ = 382,38$.

Ácido 2-metil-5-(3-ciano-fenil)-tiazol-4-carboxílico

preparado por saponificación de éster metílico del ácido 2-metil-5-(3-ciano-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,76$ min; $[M+H]^+ = 245,25$.

Ácido 2-amino-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico

preparado por saponificación de éster metílico del ácido 2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,64$ min; $[M+H]^+ = 235,24$.

Ácido 2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico

preparado por saponificación de éster metílico del ácido 2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,65$ min; $[M+H]^+ = 235,0$.

Ácido 2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico

preparado por saponificación de éster metílico del ácido 2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,62$ min; $[M+H]^+ = 239,1$.

Ácido 2-amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico

preparado por saponificación de éster metílico del ácido 2-amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,61$ min; $[M+H]^+ = 239$.

Ácido 2-amino-5-fenil-tiazol-4-carboxílico

preparado por saponificación de éster metílico del ácido 2-amino-5-fenil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,63$ min; $[M+H]^+ = 221$.

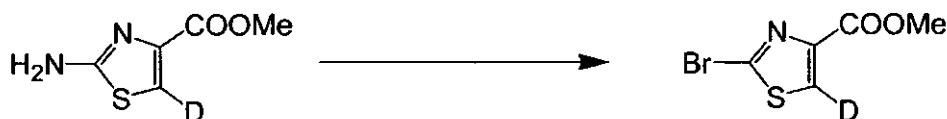
Ácido 2-amino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico

preparado por saponificación de éster metílico del ácido 2-amino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,63$ min; $[M+H]^+ = 221$.

Ácido 2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxílico

preparado por saponificación de éster metílico del ácido 2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,63$ min; $[M+H]^+ = 221$.

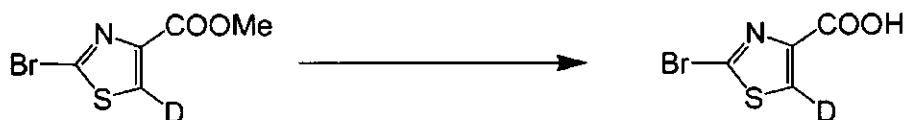
A.1.5. Síntesis de derivados de éster metílico del ácido 2-bromo-tiazol-4-carboxílico



En una atmósfera inerte, se suspendió bromuro de cobre (II) (47,3 mmol, 1,0 equiv.) en MeCN (200 ml) y se enfrió a 5-10 °C seguido de la adición de 3-metilbutilnitrito (71 mmol, 1,45 equiv.) durante 15 min. A esta mezcla de reacción se le añadió en porciones el derivado de 2-aminotiazol respectivo (47,3 mmol, 1 equiv.) durante 35 min. a 5-10 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó cuidadosamente a 65 °C y se continuó agitando durante 2 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo de color negro se purificó por FC (SiO₂; heptano/EA), dando el producto en forma de aceites o sólidos de color ligeramente amarillo.

Éster metílico del ácido 2-bromo-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico

CL-EM: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 311,79/313,94$.

Éster metílico del ácido 2-bromo-5-fenil-tiazol-4-carboxílicoCL-EM: $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+ = 300,10$.**Éster metílico del ácido 2-bromo-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico**CL-EM: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 311,79/313,94$.5 **Éster metílico del ácido 2-bromo-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico**CL-EM: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+ = 318,17$.**A.1.6. Síntesis de derivados de ácido 2-bromo-tiazol-4-carboxílico**

10 A una solución del derivado de éster metílico del ácido 2-bromo-5-ariltiazol-2-carboxílico respectivo (3,2 mmol, 1 equiv.) en THF (5 ml) y metanol (1 ml) se le añadió una solución de hidróxido sódico (6 ml, 1 M). Se continuó agitando a temperatura ambiente durante 14 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida seguido de la adición de agua (10 ml) al residuo. El pH de la solución se ajustó a 3-4 mediante la adición de HCl ac. El producto se precipitó y se aisló por filtración en forma de un sólido incoloro.

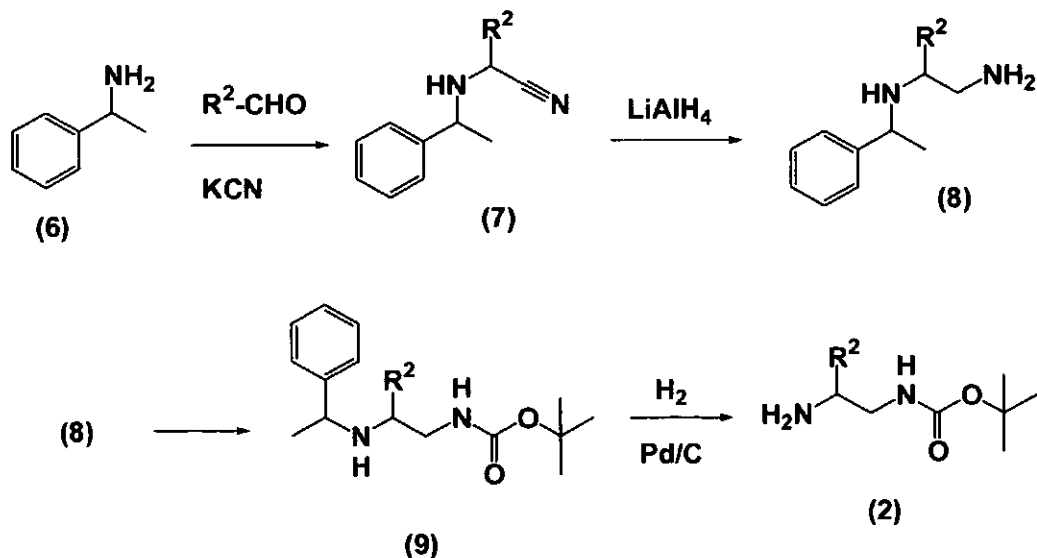
Ácido 2-bromo-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico15 CL-EM: $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+ = 300,23$.**Ácido 2-bromo-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico**CL-EM: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 316,16$ **A.1.7. Síntesis de derivados de éster metílico del ácido 2-ciclopropil-tiazol-4-carboxílico usando la reacción de Stille**

20 Se disolvió ciclopropil-tributil-estano (10,4 mmol, 1,1 equiv.) se disolvió en 1,2-dicloroetano seguido de la adición del derivado de 2-bromo-tiazol respectivo (9,5 mmol, 1 equiv.). La mezcla se desgasificó con Ar o N₂ durante 5 min seguido de la adición de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,47 mmol, 0,05 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se continuó agitando durante 24 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por FC (SiO₂ / heptano : EA = 2 : 1) para dar los derivados de 2-ciclopropiltiazol.

Éster metílico del ácido 2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carboxílicoCL-EM: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 260,45$.**Éster metílico del ácido 2-ciclopropil-5-(3-metil-fenil)-tiazol-4-carboxílico**CL-EM: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 274,26$.30 **Éster metílico del ácido 2-ciclopropil-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico**CL-EM: $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 290,30$.**A.1.8. Hidrólisis de los ésteres metílicos a los ácidos carboxílicos:**

35 Se disolvió éster metílico del ácido 2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico (47,4 mmol, 1,0 equiv.) en 185 ml de una mezcla de THF/IsOH (125/60, v/v). Se añadió NaOH ac. 1 M (95 ml, 2,0 equiv.) y se continuó agitando durante una noche. El disolvente se retiró por destilación y el residuo se trató con agua (200 ml) y se ajustó a pH = 3-4 mediante la adición de una solución de ácido cítrico al 10% en agua. La fase ac. se extrajo dos veces con 200 ml de EE cada una. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad, produciendo los ácidos deseados con unos rendimientos de aprox. 85%, que se usaron para reacciones posteriores sin purificaciones adicionales.

40 **Ácido 2-ciclopropil-5-(3-metil-fenil)-tiazol-4-carboxílico**CL-EM: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+ = 260,23$.**Ácido 2-ciclopropil-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico**CL-EM: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+ = 276,27$.

Ácido 2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carboxílicoCL-EM: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+ = 260,22$.**A.1.9. Síntesis de compuestos de estructura (2)****5 Procedimiento General: Síntesis de éster terc-butílico del ácido ((RS)-2-amino-2-ciclopropil-etil)-carbámico****Etapas 1: Ciclopropil-(1-fenil-etilamino)-acetonitrilo**

Se disolvió ciclopropanocarboxaldehído (43 mmol, 1,05 equiv.) en una mezcla de MeOH (59,8 ml), agua (53,5 ml) y HCl al 25% (41,9 mmol, 1,01 equiv.). Se añadieron (+/-)-1-fenil-etilamina (41,5 mmol, 1,0 equiv.) y KCN (41,5 mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla se dejó en agitación durante 65 h. El disolvente se retiró por destilación y el producto en bruto se suspendió en DCM. La suspensión se trató con ac. sat. $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. El producto en bruto (7,89 g, 95%) se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: $t_R = 0,65/0,69$ min; $[M+H]^+ = 201,09$.

Etapas 2: 1-Ciclopropil- N^1 -(1-fenil-etil)-etano-1,2-diamina

Se suspendió $LiAlH_4$ (79,6 mmol, 2,0 equiv.) en una atmósfera de argón en éter seco (66 ml) y se enfrió a $0^\circ C$. Después, se añadió gota a gota una solución de ciclopropil-(1-fenil-etilamino)-acetonitrilo (39,9 mmol, 1,0 equiv.) en éter seco (10 ml) en 10 min a la suspensión con agitación vigorosa. Se continuó agitando durante 2 h a $0^\circ C$ y 2 h más a temperatura ambiente. La solución de reacción se enfrió a $0^\circ C$ y se añadieron lentamente agua (3,0 ml) seguido de NaOH al 15% (3,0 ml) a la solución de reacción. Después, se añadieron 60 ml de THF y se continuó agitando durante una noche. La mezcla se diluyó con THF, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. El producto en bruto (7,85 g, 96%) se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: $t_R = nd$; $[M+H]^+ = 205,10$.

Etapas 3: [2-Ciclopropil-2-(1-fenil-etilamino)-etil]-carbámico éster terc-butílico del ácido

Se disolvió 1-ciclopropil- N^1 -(1-fenil-etil)-etano-1,2-diamina (38,4 mmol, 1,0 equiv.) en EE (128 ml) y se enfrió a $0^\circ C$. A esta solución se le añadió NEt_3 (57,6 mmol, 1,5 equiv.) seguido de una solución 2,5 M de Boc_2O (38,4 mmol, 1,0 equiv.) en EE. Se continuó agitando durante 66 h a temperatura ambiente. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de evaporar a sequedad, el producto en bruto (10,86 g, 93%) se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+ = 305,14$.

Etapas 4: Éster terc-butílico del ácido ((RS)-2-amino-2-ciclopropil-etil)-carbámico

Se disolvió éster terc-butílico del ácido [2-ciclopropil-2-(1-fenil-etilamino)-etil]-carbámico (35,7 mmol, 1,0 equiv.) en una mezcla de EE/EtOH (142 ml, 1/1, v/v). Pd al 10%/C (0,1 equiv.) se añadió y la suspensión se trató durante 90 h con H_2 durante 90 h a 5 bar. La solución se filtró sobre Celite y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo el producto deseado (5,90 g, 83%) en forma de un aceite amarillento. CL-EM: $t_R = 0,58$ min; $[M+H]^+ = 201,11$.

Los siguientes derivados de éster terc-butílico del ácido (2-amino-etil)-carbámico de estructura (2) se sintetizaron a partir de (+/-)-1-fenil-etilamina y el aldehído adecuado disponible en el mercado, de acuerdo con el procedimiento dado

anteriormente:

Éster terc-butílico del ácido ((RS)-2-amino-4-fenil-butil)-carbámico

CL-EM: $t_R = 0,74$ min; $[M+H]^+ = 265,08$.

5

Éster terc-butílico del ácido ((RS)-2-amino-propil)-carbámico

CL-EM: $t_R = 0,48$ min; $[M+H]^+ = 175,08$.

Éster terc-butílico del ácido ((RS)-2-amino-3-fenil-propil)-carbámico

CL-EM: $t_R = 0,70$ min; $[M+H]^+ = 251,08$.

Éster terc-butílico del ácido ((RS)-2-amino-3-metil-butil)-carbámico

CL-EM: $t_R = 0,60$ min; $[M+H]^+ = 203,11$.

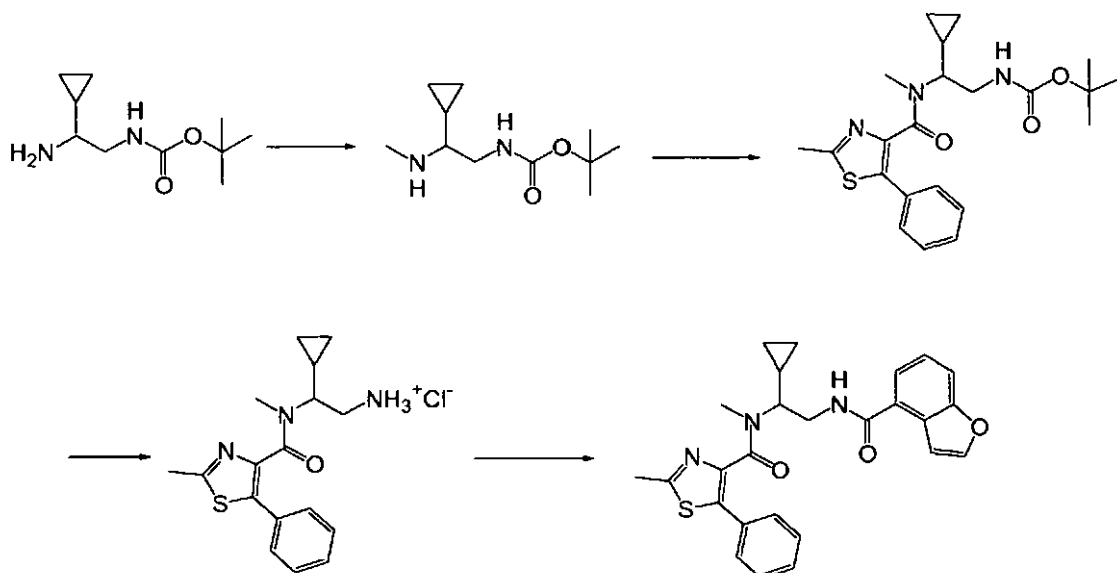
10

Éster terc-butílico del ácido ((RS)-2-amino-4-metil-pentil)-carbámico

CL-EM: $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+ = 217,13$.

B. Preparación de ejemplos

Ejemplo de Referencia 1: {(RS)-2-[(benzofuran-4-carbonil)-amino]-1-ciclopropil-etil)-metil-amida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico



15

Etapas 1: Éster terc-butílico del ácido ((RS)-2-ciclopropil-2-metilamino-etil)-carbámico

Se disolvió éster terc-butílico del ácido ((RS)-2-amino-2-ciclopropil-etil)-carbámico (0,75 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (7,5 ml) y se añadió una solución al 36,5% de formaldehído en agua (0,825 mmol, 1,1 equiv.). Se continuó agitando durante 3 h y después se añadió NaBH_4 (0,99 mmol, 1,4 equiv.). Se continuó agitando durante una noche y el disolvente se retiró por destilación. El producto en bruto se disolvió en DCM y la fase orgánica se lavó con NaHCO_3 ac. sat. y se secó sobre Na_2SO_4 . El producto en bruto se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional. CL-EM: $t_R = 0,59$ min; $[M+H]^+ = 215,14$.

20

Etapas 2: Éster terc-butílico del ácido {(RS)-2-Ciclopropil-2-[metil-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-carbámico

Se disolvieron ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico (0,75 mmol, 1,0 equiv.), DIPEA (1,5 mmol, 2,2 equiv.) y HATU (0,68 mmol, 0,9 equiv.) en DMF (3,75 ml) y se añadió con agitación una solución de éster terc-butílico del ácido ((RS)-2-ciclopropil-2-metilamino-etil)-carbámico (0,75 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (0,4 ml). La reacción se dejó en agitación durante una noche y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se disolvió en DCM y la fase orgánica se lavó con NaHCO_3 ac. sat. y se secó sobre Na_2SO_4 . El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, produciendo el producto deseado (0,142 g, 50%). CL-EM: $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+ = 416,18$.

30

Etapas 3: Cloruro de (RS)-2-ciclopropil-2-[metil-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil-amonio

Se disolvió éster terc-butílico del ácido {(RS)-2-ciclopropil-2-[metil-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-carbámico (0,34 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH seco (0,5 ml), se añadió HCl 4 M en dioxano (2,0 ml, 30 equiv.) y la mezcla

de reacción se dejó en agitación durante 1,5 h. El disolvente se evaporó a sequedad, el producto en bruto se disolvió en MeOH y la mezcla se evaporó a sequedad una vez más, produciendo el producto que se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

5 Etapa 4: {(RS)-2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-1-ciclopropil-etil)-metil-amida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico}

Se suspendió cloruro de (RS)-2-ciclopropil-2-[metil-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etilamonio (0,17 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (0,2 ml) y se añadió una solución de ácido benzofuran-4-carboxílico (0,135 mmol, 0,79 equiv.) y DIPEA (0,57 mmol, 3,4 equiv.) en DMF (0,54 ml). Finalmente, se añadió una solución de HATU (0,135 ml, 0,79 equiv.) y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se retiró por destilación y el residuo se purificó por HPLC preparativa, produciendo el producto deseado (0,0134 g, 22%)
 10 CL-EM: $t_R = 0,99$; $[M+H]^+ = 460,18$.

Ejemplos y ejemplos de referencia 2 a 277:

Los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia se prepararon de acuerdo con el procedimiento dado anteriormente usando el derivado de éster terc-butílico del ácido (2-amino-etil)-carbámico adecuado, que se hizo reaccionar con el aldehído adecuado en la etapa 1 (en caso de que $R^1 \neq H$), el ácido adecuado A-COOH en la etapa 2, y el ácido adecuado R^3 -COOH en la etapa 4, para proporcionar los compuestos finales deseados.
 15

Ejemplo de Referencia 2: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-bencilamida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 514,06$.

20 Ejemplo de Referencia 3: {2-[(benzofuran-4-carbonil)amino]-etil}metil-amida del ácido

5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 438,15$.

Ejemplo de Referencia 4: (2-[[5-(4-Fluorofenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-metil-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

25 CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 452,18$.

Ejemplo de Referencia 5: {2-[(2,3-dihidro-benzofuran-7-carbonil)-amino]-etil}-metil-amida del ácido

5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 440,15$.

Ejemplo de Referencia 6: (2-[[5-(4-Fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-metil-amino]etil)-amida del ácido

30 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+ = 458,08$.

Ejemplo de Referencia 7: Bencil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}amida del ácido

5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+ = 532,16$.

35 Ejemplo de Referencia 8: (2-{Bencil-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 528,18$.

Ejemplo de Referencia 9: Bencil-{2-[(2,3-dihidro-benzofuran-7-carbonil)-amino]-etil}amida del ácido

40 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+ = 516,18$.

Ejemplo de Referencia 10: (2-{Bencil-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 534,14$.

Ejemplo de Referencia 11: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-ami-no]-etil}-(3,3-dimetil-butil)-amida del ácido

45 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,06$ min; $[M+H]^+ = 489,21$.

Ejemplo de Referencia 12: {2-[(3,3-Dimetil-butil)-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido

6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 509,19$.

Ejemplo de Referencia 13: {2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)amino]-etil}-(3,3-dimetil-butil)-amida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+ = 507,22$.

Ejemplo de Referencia 14: {2-[(benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-(3-fenil-propil)-amida del ácido

55 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+ = 523,19$.

Ejemplo de Referencia 15: {2-[(2-Metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-(3-fenil-propil)-amino]-etil}-amida del ácido

6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 543,18$.

Ejemplo de Referencia 16: {2-[(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-(3-fenil-propil)-amida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.

60 CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 541,2$.

Ejemplo de Referencia 17: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-(4-fluoro-bencil)-amida del ácido

- 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 513,15$.
- Ejemplo de Referencia 18: {2-[(4-Fluoro-bencil)-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 533,14$.
- Ejemplo de Referencia 19: {2-[(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-(4-fluoro-bencil)-amida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+ = 531,16$.
- Ejemplo de Referencia 20: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-fenetil-amida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 509,18$.
- Ejemplo de Referencia 21: {2-[(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-fenetil-amino]-etil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 529,16$.
- Ejemplo de Referencia 22: {2-[(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-fenetil-amida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 527,19$.
- Ejemplo de Referencia 23: {2-[(benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-(4-trifluorometil-bencil)-amida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 1,08$ min; $[M+H]^+ = 563,15$.
- Ejemplo de Referencia 24: {2-[(2-Metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-(4-trifluorometil-bencil)-amino]-etil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+ = 583,13$.
- Ejemplo de Referencia 25: {2-[(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-(4-trifluorometil-bencil)-amida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 1,06$ min; $[M+H]^+ = 581,16$.
- Ejemplo de Referencia 26: {2-[(benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclohexilmetil-amida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 1,07$ min; $[M+H]^+ = 501,21$.
- Ejemplo de Referencia 27: {2-[Ciclohexilmetil-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 521,19$.
- Ejemplo de Referencia 28: Ciclohexilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 1,06$ min; $[M+H]^+ = 519,22$.
- Ejemplo de Referencia 29: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-isobutilamida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 461,18$.
- Ejemplo de Referencia 30: {2-[Isobutil-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 481,16$.
- Ejemplo de Referencia 31: {2-[(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-isobutil-amida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 479,19$.
- Ejemplo 32: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.**
CL-EM: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 459,16$,
- Ejemplo 33: {2-[Ciclopropilmetil-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.**
CL-EM: $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+ = 479,14$.
- Ejemplo 34: Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.**
CL-EM: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+ = 477,17$.
- Ejemplo de Referencia 35: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-bencil-amida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+ = 495,16$.
- Ejemplo de Referencia 36: {2-[Bencil-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,9$ min; $[M+H]^+ = 515,14$.
- Ejemplo de Referencia 37: Bencil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 513,17$.
- Ejemplo de Referencia 38: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-metil-amida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 419,13$.
- Ejemplo de Referencia 39: {2-[Metil-(2-metil-5-fenil-tiazol-

- 4-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+ = 439,6$.
- Ejemplo de Referencia 40: {2-[(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-metil-amida del ácido
2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+ = 437,14$.
- 5 **Ejemplo 41: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido
2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.**
CL-EM: $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 445,15$.
- 10 **Ejemplo 42: {2-[Ciclopropil-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.**
CL-EM: $t_R = 0,8$ min; $[M+H]^+ = 465,13$.
- 15 **Ejemplo 43: Ciclopropil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.**
CL-EM: $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+ = 463,16$.
- Ejemplo de Referencia 44: {(RS)-2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-1-ciclopropil-etil}-bencil-amida del ácido
2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 1,08$ min; $[M+H]^+ = 536,19$.
- Ejemplo de Referencia 45: {(RS)-2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-1-ciclopropil-etil}-amida del ácido
2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 446,15$.
- 20 Ejemplo de Referencia 46: {(RS)-2-[(Bifenil-2-carbonil)-amino]-2-ciclopropil-etil} amida del ácido
benzofuran-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 425,16$.
- Ejemplo de Referencia 47: {(RS)-2-Ciclopropil-2-[metil-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-amida del
ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+ = 480,18$.
- 25 Ejemplo de Referencia 48: {(RS)-2-[Bencil-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-2-ciclopropil-etil}-amida del
ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 556,17$.
- 30 Ejemplo de Referencia 49: {(RS)-2-Ciclopropil-2-[(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+ = 466,14$.
- Ejemplo de Referencia 50: {(RS)-2-[(Bifenil-2-carbonil)-amino]-2-ciclopropil-etil}-amida del ácido
6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+ = 445,17$.
- 35 Ejemplo de Referencia 51: ((RS)-1-[[Benzofuran-4-carbonil)-amino]-metil]-3-fenil-propil)-metil-amida del ácido
2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 1,07$ min; $[M+H]^+ = 524,19$.
- Ejemplo de Referencia 52: ((RS)-1-[[Benzofuran-4-carbonil)-amino]-metil]-3-fenil-propil)-bencil-amida del ácido
2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 1,14$ min; $[M+H]^+ = 600,23$.
- 40 Ejemplo de Referencia 53: ((RS)-1-[[Benzofuran-4-carbonil)-amino]-metil]-3-fenil-propil)-amida del ácido
2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 1,07$ min; $[M+H]^+ = 510,17$.
- 45 Ejemplo de Referencia 54: {(RS)-2-[(Bifenil-2-carbonil)-amino]-4-fenil-butil}-amida del ácido
benzofuran-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+ = 489,23$.
- Ejemplo de Referencia 55: {(RS)-2-[Metil-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-4-fenil-butil}-amida del ácido
6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+ = 544,18$.
- 50 Ejemplo de Referencia 56: {(RS)-2-[Bencil-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-4-fenil-butil}amida del ácido
6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+ = 620,22$.
- Ejemplo de Referencia 57: {(RS)-2-[(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-4-fenil-butil}amida del ácido
6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 530,18$.
- 55 Ejemplo de Referencia 58: {(RS)-2-[(bifenil-2-carbonil)-amino]-4-fenil-butil}-amida del ácido
6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 509,2$.
- 60 Ejemplo de Referencia 59: {(RS)-2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-1-metil-etil}-metil-amida del ácido
2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+ = 434,14$.
- Ejemplo de Referencia 60: {(RS)-2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-1-metil-etil}-bencil-amida del ácido
2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+ = 510,13$.
- 65 Ejemplo de Referencia 61: {(RS)-2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-1-metil-etil}-amida del ácido

- 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 420, 1$.
Ejemplo de Referencia 62: $\{(RS)-2-[(Bifenil-2-carbonil)-amino]-propil\}$ amida del ácido benzofuran-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 399, 12$.
- 5 Ejemplo de Referencia 63: $\{(RS)-2-[Bencil-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-propil\}$ amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,9$ min; $[M+H]^+ = 530, 16$.
Ejemplo de Referencia 64: $\{(RS)-2-[(2-Metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-propil\}$ -amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,8$ min; $[M+H]^+ = 440, 12$.
- 10 Ejemplo de Referencia 65: $\{(RS)-2-[(Bifenil-2-carbonil)-amino]-propil\}$ amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,79$ min; $[M+H]^+ = 419, 13$.
Ejemplo de Referencia 66: $\{(RS)-2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-1-bencil-etil\}$ metil-amida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 510, 15$.
- 15 Ejemplo de Referencia 67: $\{(RS)-2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-1-bencil-etil\}$ -bencil-amida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 1,12$ min; $[M+H]^+ = 586, 2$.
- 20 Ejemplo de Referencia 68: $\{(RS)-2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-1-bencil-etil\}$ -amida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 496, 19$.
Ejemplo de Referencia 69: $\{(RS)-2-[(Bifenil-2-carbonil)-amino]-3-fenil-propil\}$ -amida del ácido benzofuran-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+ = 475, 23$.
- 25 Ejemplo de Referencia 70: $\{(RS)-2-[Metil-(2-metil-5-fenil-thiazol-4-carbonil)-amino]-3-fenil-propil\}$ -amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 530, 15$.
Ejemplo de Referencia 71: $\{(RS)-2-[Bencil-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-3-fenil-propil\}$ -amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 606, 11$.
- 30 Ejemplo de Referencia 72: $\{(RS)-2-[(2-Metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-3-fenil-propil\}$ -amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 516, 16$.
- 35 Ejemplo de Referencia 73: $\{(RS)-2-[(Bifenil-2-carbonil)-amino]-3-fenil-propil\}$ -amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 495, 18$.
Ejemplo de Referencia 74: $\{(RS)-1-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-2-metil-propil\}$ -metil-amida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 1$ min; $[M+H]^+ = 462, 2$.
- 40 Ejemplo de Referencia 75: $\{(RS)-1-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-metil-2-metil-propil\}$ -bencil-amida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 1,12$ min; $[M+H]^+ = 538, 23$.
Ejemplo de Referencia 76: $\{(RS)-1-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-metil-2-metil-propil\}$ -amida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 448, 18$.
- 45 Ejemplo de Referencia 77: $\{(RS)-2-[(Bifenil-2-carbonil)-amino]-3-metil-butil\}$ -amida del ácido benzofuran-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 1$ min; $[M+H]^+ = 427, 18$.
- 50 Ejemplo de Referencia 78: $\{(RS)-2-[Bencil-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-3-metil-butil\}$ -amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 558, 1$.
Ejemplo de Referencia 79: $\{(RS)-3-Metil-2-[(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-butil\}$ -amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+ = 468, 17$.
- 55 Ejemplo de Referencia 80: $\{(RS)-2-[(Bifenil-2-carbonil)-amino]-3-metil-butil\}$ -amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 447, 2$.
Ejemplo de Referencia 81: $\{(RS)-1-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-metil-3-metil-butil\}$ -metil-amida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+ = 476, 22$.
- 60 Ejemplo de Referencia 82: $\{(RS)-1-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-metil-3-metil-butil\}$ -bencil-amida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 1,13$ min; $[M+H]^+ = 552, 22$.
- 65 Ejemplo de Referencia 83: $\{(RS)-1-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-metil-3-metil-butil\}$ -amida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.

- CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 462,2$.
Ejemplo de Referencia 84: **{{(RS)-2-[(Bifenil-2-carbonil)-amino]-4-metil-pentil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico.**
CL-EM: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+ = 441,21$.
- 5 Ejemplo de Referencia 85: **{{(RS)-4-Metil-2-[metil-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-pentil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.**
CL-EM: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+ = 496,19$.
Ejemplo de Referencia 86: **{{(RS)-2-[Bencil-(2-metil-5-fenil-tiazole-4-carbonil)-amino]-4-metil-pentil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.**
10 CL-EM: $t_R = 1$ min; $[M+H]^+ = 572,22$.
Ejemplo de Referencia 87: **{{(RS)-4-Metil-2-[(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-pentil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.**
CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 482,19$.
- 15 Ejemplo de Referencia 88: **{{(RS)-2-[(Bifenil-2-carbonil)-amino]-4-metil-pentil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.**
CL-EM: $t_R = 0,9$ min; $[M+H]^+ = 461,21$.
Ejemplo de Referencia 89: **{{(RS)-2-[(Bifenil-2-carbonil)-metil-amino]-2-ciclopropil-etil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.**
CL-EM: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 459,2$.
- 20 Ejemplo de Referencia 90: **{{(RS)-2-[(Bifenil-2-carbonil)-metil-amino]-4-fenil-butil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.**
CL-EM: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+ = 523,2$.
Ejemplo de Referencia 91: **{{(RS)-2-[(Bifenil-2-carbonil)-metil-amino]-propil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.**
25 CL-EM: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 433,14$.
Ejemplo de Referencia 92: **{{(RS)-2-[(Bifenil-2-carbonil)-metil-amino]-3-fenil-propil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.**
CL-EM: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 509,2$.
- 30 Ejemplo de Referencia 93: **{{(RS)-2-[(Bifenil-2-carbonil)-metil-amino]-3-metil-butil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.**
CL-EM: $t_R = 0,9$ min; $[M+H]^+ = 461,21$.
Ejemplo de Referencia 94: **{{(RS)-2-[(bifenil-2-carbonil)-metil-amino]-4-metil-pentil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.**
CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 475,22$.
- 35 Ejemplo de Referencia 95: **{{(RS)-2-[bencil-(bifenil-2-carbonil)-amino]-2-ciclopropil-etil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.**
CL-EM: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 535,13$.
Ejemplo de Referencia 96: **{{(RS)-2-[Bencil-(bifenil-2-carbonil)-amino]-4-fenil-butil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.**
40 CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 599,17$.
Ejemplo de Referencia 97: **{{(RS)-2-[Bencil-(bifenil-2-carbonil)-amino]-propil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.**
CL-EM: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 509,2$.
- 45 Ejemplo de Referencia 98: **{{(RS)-2-[Bencil-(bifenil-2-carbonil)-amino]-3-fenil-propil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.**
CL-EM: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+ = 585,23$.
Ejemplo de Referencia 99: **{{(RS)-2-[Bencil-(bifenil-2-carbonil)-amino]-3-metil-butil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.**
CL-EM: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+ = 537,23,1$.
- 50 Ejemplo de Referencia 100: **{{(RS)-2-[Bencil-(bifenil-2-carbonil)-amino]-4-metil-pentil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.**
CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 551,15$.
Ejemplo 101: {2-[ciclopropil-(2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
55 CL-EM: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+ = 492,18$.
Ejemplo 102: {2-[Ciclopropil-(2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,9$ min; $[M+H]^+ = 506,19$.
- 60 **Ejemplo 103: (2-{Ciclopropil-[2-ciclopropil-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-amino}etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.**
CL-EM: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 522,17$.
Ejemplo 104: {2-[(2-Amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropil-amino]-etil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
CL-EM: $t_R = 0,76$ min; $[M+H]^+ = 481,18$.
- 65 **Ejemplo 105: (2-{[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino}-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.**

CL-EM: $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+ = 485,16$.

Ejemplo 106: (2-[[2-Amino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,74$ min; $[M+H]^+ = 497,17$.

5 **Ejemplo 107:** (2-[[2-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,74$ min; $[M+H]^+ = 485,17$.

Ejemplo 108: (2-[[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

10 CL-EM: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+ = 500,53$.

Ejemplo 109: {2-[[2-Amino-5-fenil-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino]-etil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,73$ min; $[M+H]^+ = 467,17$.

15 **Ejemplo 110:** (2-[[2-Bromo-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 560,05$.

Ejemplo 111: {2-[[2-Bromo-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino]-etil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,9$ min; $[M+H]^+ = 546,07$.

20 **Ejemplo 112:** (2-[Ciclopropil-[5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino]-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+ = 484,16$.

Ejemplo 113: (2-[Ciclopropil-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-amino]-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

25 CL-EM: $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+ = 534,08$.

Ejemplo 114: (2-[Ciclopropil-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino]-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+ = 484,17$.

30 **Ejemplo 115:** (2-[Ciclopropil-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-amino]-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+ = 534,09$.

Ejemplo 116: (2-[[5-(4-Clorofenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+ = 499,99$.

35 **Ejemplo 117:** (2-[Ciclopropil-[5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino]-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+ = 496,18$.

Ejemplo 118: (2-[[5-(3-Cianofenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

40 CL-EM: $t_R = 0,8$ min; $[M+H]^+ = 491,17$.

Ejemplo 119: (2-[Ciclopropil-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino]-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+ = 494,19$.

45 **Ejemplo 120:** {2-[Ciclopropil-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+ = 480,19$.

Ejemplo 121: {2-[Ciclopropil-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,9$ min; $[M+H]^+ = 459,23$.

50 **Ejemplo 122:** {2-[Ciclopropil-(4'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 459,22$.

Ejemplo 123: {2-[Ciclopropil-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

55 CL-EM: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 463,2$.

Ejemplo 124: {2-[Ciclopropil-(2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 486,22$.

60 **Ejemplo 125:** {2-[Ciclopropil-(2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 500,15$.

Ejemplo 126: (2-[Ciclopropil-[2-ciclopropil-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+ = 516,22$.

65 **Ejemplo 127:** {2-[[2-Amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilamino]etil}-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 475,23$.

Ejemplo 128: (2-[[2-Amino-5-(3-fluorofenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 479,2$.

5 **Ejemplo 129:** (2-[[2-Amino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+ = 491,21$.

Ejemplo 130: (2-[[2-Amino-5-(4-fluorofenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

10 CL-EM: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+ = 479,2$.

Ejemplo 131: (2-[[2-Amino-5-(3-clorofenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 495,17$.

Ejemplo 132: {2-[[2-amino-5-fenil-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

15 CL-EM: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 461,22$.

Ejemplo 133: (2-[[2-Bromo-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+ = 554,1$.

20 **Ejemplo 134:** {2-[[2-Bromo-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 538,11$.

Ejemplo 135: (2-{Ciclopropil-[5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

25 CL-EM: $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 478,2$.

Ejemplo 136: (2-{Ciclopropil-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 528,18$.

Ejemplo 137: (2-{Ciclopropil-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

30 CL-EM: $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 478,2$.

Ejemplo 138: (2-{Ciclopropil-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+ = 528,16$.

35 **Ejemplo 139:** (2-[[5-(4-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 494,16$.

Ejemplo 140: (2-{Ciclopropil-[5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

40 CL-EM: $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 490,22$.

Ejemplo 141: (2-[[5-(3-Ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+ = 485,2$.

Ejemplo 142: (2-{Ciclopropil-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

45 CL-EM: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 488,23$.

Ejemplo 143: {2-[Ciclopropil-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 474,23$.

50 **Ejemplo 144:** {2-[Ciclopropil-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+ = 453,25$.

Ejemplo 145: {2-[Ciclopropil-(4'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

55 CL-EM: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+ = 453,27$.

Ejemplo 146: {2-[Ciclopropil-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1$ min; $[M+H]^+ = 457,24$.

Ejemplo 147: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil)-ciclopropil-amida del ácido 2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.

60 CL-EM: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 472,22$.

Ejemplo 148: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil)-ciclopropil-amida del ácido 2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 486,21$.

65 **Ejemplo 149:** {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil)-ciclopropil-amida del ácido 2-ciclopropil-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+ = 502,12$.

Ejemplo 150: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 461,19$.

5 **Ejemplo 151:** {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 465,18$.

Ejemplo 152: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 2-amino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

10 CL-EM: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+ = 477,19$.

Ejemplo 153: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 2-amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+ = 465,18$.

Ejemplo 154: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

15 CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 481,14$.

Ejemplo 155: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 2-amino-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+ = 447,18$.

20 **Ejemplo 156:** {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 2-bromo-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+ = 540,08$.

Ejemplo 157: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 2-bromo-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico.

25 CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 524,06$.

Ejemplo 158: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 464,18$.

Ejemplo 159: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

30 CL-EM: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 514,14$.

Ejemplo 160: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+ = 464,18$.

35 **Ejemplo 161:** {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+ = 514,14$.

Ejemplo 162: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

40 CL-EM: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 480,15$.

Ejemplo 163: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 476,19$.

Ejemplo 164: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilamida del ácido 5-(3-ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

45 CL-EM: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 471,18$.

Ejemplo 165: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 474,22$.

50 **Ejemplo 166:** {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 460,19$.

Ejemplo 167: {2-[Ciclopropil-(3'-metilbifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico.

55 CL-EM: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+ = 439,21$.

Ejemplo 168: {2-[Ciclopropil-(4'-metilbifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+ = 439,22$.

Ejemplo 169: {2-[Ciclopropil-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico.

60 CL-EM: $t_R = 1$ min; $[M+H]^+ = 443,2$.

Ejemplo 170: {2-[Ciclopropilmetil-(2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,9$ min; $[M+H]^+ = 506,17$.

65 **Ejemplo 171:** {2-[Ciclopropilmetil-(2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 520,2$.

Ejemplo 172: (2-[(2-Ciclopropil-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino)-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 536,19$.

Ejemplo 173: {2-[(2-Amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,8$ min; $[M+H]^+ = 495,2$.

Ejemplo 174: (2-[(2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino)-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,79$ min; $[M+H]^+ = 499,15$.

Ejemplo 175: (2-[(2-Amino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino)-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+ = 511,07$.

Ejemplo 176: (2-[(2-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino)-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+ = 499,18$.

Ejemplo 177: (2-[(2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino)-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,81$ min; $[M+H]^+ = 515,12$.

Ejemplo 178: {2-[(2-Amino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+ = 481,17$.

Ejemplo 179: (2-[(2-Bromo-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino)-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+ = 574,04$.

Ejemplo 180: {2-[(2-Bromo-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 558,04$.

Ejemplo 181: (2-{Ciclopropilmetil-[5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 498,16$.

Ejemplo 182: (2-{Ciclopropilmetil-[2-metil-5-(3-tri-fluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 548,15$.

Ejemplo 183: (2-{Ciclopropilmetil-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 498,17$.

Ejemplo 184: (2-{Ciclopropilmetil-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 548,15$.

Ejemplo 185: (2-{[5-(4-Clorofenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino}-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 514,13$.

Ejemplo 186: (2-{Ciclopropilmetil-[5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+ = 510,13$.

Ejemplo 187: (2-{[5-(3-Cianofenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino}-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 505,16$.

Ejemplo 188: (2-{Ciclopropilmetil-[5-(3,4-dimetilfenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,9$ min; $[M+H]^+ = 508,2$.

Ejemplo 189: {2-[Ciclopropilmetil-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 494,2$.

Ejemplo 190: {2-[Ciclopropilmetil-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+ = 473,23$.

Ejemplo 191: {2-[Ciclopropilmetil-(4'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 473,23$.

Ejemplo 192: {2-[Ciclopropilmetil-(2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 500,07$.

Ejemplo 193: {2-[Ciclopropilmetil-(2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,07$ min; $[M+H]^+ = 514,25$.

Ejemplo 194: (2-[(2-Ciclopropil-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino)-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 530,24$.

5 **Ejemplo 195:** {2-[(2-Amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 489,23$.

Ejemplo 196: (2-[(2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino)-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

10 CL-EM: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 493,2$.

Ejemplo 197: (2-[(2-Amino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino)-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,9$ min; $[M+H]^+ = 505,22$.

15 **Ejemplo 198:** (2-[(2-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino)-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 493,2$.

Ejemplo 199: (2-[(2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino)-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 509,17$.

20 **Ejemplo 200:** {2-[(2-Amino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+ = 475,23$.

Ejemplo 201: (2-[(2-Bromo-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino)-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

25 CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 570,12$.

Ejemplo 202: {2-[(2-Bromo-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido 1-Metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,06$ min; $[M+H]^+ = 554,11$.

30 **Ejemplo 203:** (2-{Ciclopropilmetil-[5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,79$ min; $[M+H]^+ = 492,15$.

Ejemplo 204: (2-{Ciclopropilmetil-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+ = 542,11$.

35 **Ejemplo 205:** (2-{Ciclopropilmetil-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 492,21$.

Ejemplo 206: (2-{Ciclopropilmetil-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

40 CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 542,12$.

Ejemplo 207: (2-[[5-(4-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+ = 508,18$.

45 **Ejemplo 208:** (2-{Ciclopropilmetil-[5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 504,22$.

Ejemplo 209: (2-[[5-(3-Ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+ = 499,24$.

50 **Ejemplo 210:** (2-{Ciclopropilmetil-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+ = 502,16$.

Ejemplo 211: {2-[Ciclopropilmetil-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 488,24$.

Ejemplo 212: {2-[Ciclopropilmetil-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,06$ min; $[M+H]^+ = 467,27$.

60 **Ejemplo 213:** {2-[Ciclopropilmetil-(4'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,06$ min; $[M+H]^+ = 467,27$.

Ejemplo 214: {2-[Ciclopropilmetil-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 471,25$.

65 **Ejemplo 215:** Ciclopropil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 490,2$.

Ejemplo 216: Ciclopropil- $\{2-[(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5-carbonil})\text{-amino}]\text{-etil}\}$ -amida del ácido 2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+ = 504,22$.

5 **Ejemplo 217:** Ciclopropil- $\{2-[(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5-carbonil})\text{-amino}]\text{-etil}\}$ -amida del ácido 2-ciclopropil-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1$ min; $[M+H]^+ = 520,21$.

Ejemplo 218: Ciclopropil- $\{2-[(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5-carbonil})\text{-amino}]\text{-etil}\}$ -amida del ácido 2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico.

10 CL-EM: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 479,21$.

Ejemplo 219: Ciclopropil- $\{2-[(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5-carbonil})\text{-amino}]\text{-etil}\}$ -amida del ácido 2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+ = 483,18$.

Ejemplo 220: Ciclopropil- $\{2-[(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5-carbonil})\text{-amino}]\text{-etil}\}$ -amida del ácido 2-amino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

15 CL-EM: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+ = 495,19$.

Ejemplo 221: Ciclopropil- $\{2-[(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5-carbonil})\text{-amino}]\text{-etil}\}$ -amida del ácido 2-amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+ = 483,19$.

20 **Ejemplo 222:** Ciclopropil- $\{2-[(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5-carbonil})\text{-amino}]\text{-etil}\}$ -amida del ácido 2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+ = 499,21$.

Ejemplo 223: Ciclopropil- $\{2-[(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5-carbonil})\text{-amino}]\text{-etil}\}$ -amida del ácido 2-amino-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.

25 CL-EM: $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+ = 465,2$.

Ejemplo 224: Ciclopropil- $\{2-[(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5-carbonil})\text{-amino}]\text{-etil}\}$ -amida del ácido 2-bromo-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 558,05$.

Ejemplo 225: Ciclopropil- $\{2-[(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5-carbonil})\text{-amino}]\text{-etil}\}$ -amida del ácido 2-bromo-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico.

30 CL-EM: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+ = 542,04$.

Ejemplo 226: Ciclopropil- $\{2-[(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5-carbonil})\text{-amino}]\text{-etil}\}$ -amida del ácido 5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 482,18$.

35 **Ejemplo 227:** Ciclopropil- $\{2-[(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5-carbonil})\text{-amino}]\text{-etil}\}$ -amida del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1$ min; $[M+H]^+ = 532,17$.

Ejemplo 228: Ciclopropil- $\{2-[(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5-carbonil})\text{-amino}]\text{-etil}\}$ -amida del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

40 CL-EM: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 482,18$.

Ejemplo 229: Ciclopropil- $\{2-[(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5-carbonil})\text{-amino}]\text{-etil}\}$ -amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 498,15$.

Ejemplo 230: Ciclopropil- $\{2-[(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5-carbonil})\text{-amino}]\text{-etil}\}$ -amida del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

45 CL-EM: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 494,2$.

Ejemplo 231: Ciclopropil- $\{2-[(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5-carbonil})\text{-amino}]\text{-etil}\}$ -amida del ácido 5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 492,23$.

50 **Ejemplo 232:** Ciclopropil- $\{2-[(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5-carbonil})\text{-amino}]\text{-etil}\}$ -amida del ácido 2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,79$ min; $[M+H]^+ = 478,15$.

Ejemplo 233: $\{2-[\text{Ciclopropil-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino}]\text{-etil}\}$ -amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

55 CL-EM: $t_R = 1$ min; $[M+H]^+ = 457,25$.

Ejemplo 234: $\{2-[\text{Ciclopropil-(4'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino}]\text{-etil}\}$ -amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 457,24$.

Ejemplo 235: $\{2-[\text{Ciclopropil-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-amino}]\text{-etil}\}$ -amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

60 CL-EM: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 461,22$.

Ejemplo 236: Ciclopropilmetil- $\{2-[(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5-carbonil})\text{-amino}]\text{-etil}\}$ -amida del ácido 2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+ = 504,2$.

65 **Ejemplo 237:** Ciclopropilmetil- $\{2-[(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5-carbonil})\text{-amino}]\text{-etil}\}$ -amida del ácido 2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+ = 518,15$.

Ejemplo 238: Ciclopropilmetil-2-[(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 2-ciclopropil-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+ = 534,13$.

5 **Ejemplo 239:** Ciclopropilmetil-2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,9$ min; $[M+H]^+ = 493,21$.

Ejemplo 240: Ciclopropilmetil-2-[(2,3-dihidro- benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

10 CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 497,17$.

Ejemplo 241: Ciclopropilmetil-2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 2-amino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,9$ min; $[M+H]^+ = 509,19$.

15 **Ejemplo 242:** Ciclopropilmetil-2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 2-amino-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,9$ min; $[M+H]^+ = 479,2$.

Ejemplo 243: Ciclopropilmetil-2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 2-bromo-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+ = 572,09$.

20 **Ejemplo 244:** Ciclopropilmetil-2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 2-bromo-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,06$ min; $[M+H]^+ = 556,09$.

Ejemplo 245: Ciclopropilmetil-2-[(2,3-dihidro- benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

25 CL-EM: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 496,18$.

Ejemplo 246: Ciclopropilmetil-2-[(2,3- dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+ = 546,17$.

Ejemplo 247: Ciclopropilmetil-2-[(2,3-dihidro- benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

30 CL-EM: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 496,18$.

Ejemplo 248: Ciclopropilmetil-2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+ = 508,19$.

35 **Ejemplo 249:** Ciclopropilmetil-2-[(2,3-dihidro- benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 5-(3-ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 503,09$.

Ejemplo 250: Ciclopropilmetil-2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

40 CL-EM: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+ = 506,22$.

Ejemplo 251: Ciclopropilmetil-2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1$ min; $[M+H]^+ = 492,22$.

Ejemplo 252: {2-[Ciclopropilmetil-(3'-metil-bifenil- 2-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

45 CL-EM: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+ = 471,25$.

Ejemplo 253: {2-[Ciclopropilmetil-(4'-metil-bifenil- 2-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 471,25$.

50 **Ejemplo 254:** {2-[Ciclopropilmetil-(4'-fluoro-bifenil-2- carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+ = 475,24$.

Ejemplo 255: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]- etil)-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.

55 CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 486,2$.

Ejemplo 256: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]- etil)-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,06$ min; $[M+H]^+ = 499,93$.

Ejemplo 257: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)- amino]-etil)-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-ciclopropil-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

60 CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 516,2$.

Ejemplo 258: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil)-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 475,21$.

65 **Ejemplo 259:** {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]- etil)-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 479,18$.

Ejemplo 260: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-amino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,9$ min; $[M+H]^+ = 491,19$.

5 **Ejemplo 261:** {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,79$ min; $[M+H]^+ = 479,15$.

Ejemplo 262: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

10 CL-EM: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 495,14$.

Ejemplo 263: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-amino-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+ = 461,19$.

Ejemplo 264: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-bromo-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

15 CL-EM: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+ = 556,07$.

Ejemplo 265: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-bromo-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,07$ min; $[M+H]^+ = 540,08$.

20 **Ejemplo 266:** {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida.

CL-EM: $t_R = 1$ min; $[M+H]^+ = 478,17$.

Ejemplo 267: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 528,16$.

25 **Ejemplo 268:** {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1$ min; $[M+H]^+ = 478,19$.

Ejemplo 269: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

30 CL-EM: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+ = 528,16$.

Ejemplo 270: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+ = 494,15$.

Ejemplo 271: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

35 CL-EM: $t_R = 1$ min; $[M+H]^+ = 490,22$.

Ejemplo 272: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 5-(3-ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 485,18$.

Ejemplo 273: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

40 CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 488,22$.

Ejemplo 274: {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico.

45 CL-EM: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+ = 474,22$.

Ejemplo 275: {2-[Ciclopropilmetil-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+ = 453,25$.

Ejemplo 276: {2-[Ciclopropilmetil-(4'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico.

50 CL-EM: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+ = 453,25$.

Ejemplo 277: {2-[Ciclopropilmetil-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 457,22$.

55 II. Ensayos biológicos

Ensayo *in vitro*

La actividad antagonista del receptor de orexina de los compuestos de la fórmula (I) se determinó de acuerdo con uno de los siguientes procedimientos experimentales.

Procedimiento experimental:

- Se cultivaron células de ovario de hámster chino (CHO) que expresaban el receptor humano de orexina-1 y el receptor humano de orexina-2, respectivamente, en un medio de cultivo (Ham F-12 con L-Glutamina) que contenía 300 µg/ml de G418, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin y suero fetal de ternero (FCS) termo inactivado al 10%.
 5 Las células se sembraron a 20.000 células/pocillo en placas estériles con fondo claro negro de 384 pocillos (Greiner). Las placas sembradas se incubaron durante una noche a 37 °C en CO₂ al 5%.
- Como un agonista la orexina-A humana se preparó como una solución madre 1 mM en MeOH: agua (1:1), diluida en HBSS que contenía albúmina de suero bovino (BSA) al 0,1%, NaHCO₃:0,375 g/l y HEPES 20 mM para su uso en el ensayo a una concentración final de 3 nM.
- 10 Los antagonistas se prepararon como una solución madre 10 mM en DMSO, después se diluyó en placas de 384 pocillos, primero en DMSO y después en HBSS que contenía albúmina de suero bovino (BSA) al 0,1%, NaHCO₃:0,375 g/l y HEPES 20 mM.
- El día del ensayo, a cada pocillo se añadieron 50 µl de tampón de tinción (HBSS que contenía FCS al 1%, HEPES 20 mM, NaHCO₃: 0,375 g/l, probenecid 5 mM (Sigma) y 3 µM del indicador de calcio fluorescente fluo-4 AM (solución madre 1 mM en DMSO, que contenía pluronic al 10%).
 15 Las placas de 384 pocillos con las células se incubaron durante 50 min a 37 °C en CO₂ al 5% seguido de equilibrado a TA durante 30-120 min antes de la medición.
- Los antagonistas se añadieron a la placa dentro del Lector de Placas de Formación de Imágenes Fluorescentes (FLIPR2 o FLIPR Tetra, Molecular Devices), a un volumen de 10 µl/pocillo, se incubaron durante 10 min y finalmente se añadieron 10 µl/pocillo de agonista. A intervalos de 1 segundo se midió la fluorescencia para cada pocillo y la altura de cada pico de fluorescencia se comparó con la altura del pico de fluorescencia inducido por orexina-A 3nM con vehículo en lugar de antagonista. Para cada antagonista, se determinó el valor de CI₅₀ (la concentración de compuesto necesaria para inhibir el 50% de la respuesta agonista). Ajustando la velocidad del pipeteo y el régimen de división celular pueden conseguirse condiciones optimizadas. Los valores de CI₅₀ calculados de los compuestos pueden fluctuar dependiendo del rendimiento del ensayo celular diario. Los expertos en la técnica conocen las fluctuaciones de este tipo.
 20 Los valores de CI₅₀ calculados de los compuestos pueden fluctuar dependiendo del rendimiento del ensayo celular diario. Los expertos en la técnica conocen las fluctuaciones de este tipo.
 25 Las actividades antagónicas (valores de CI₅₀) de todos los compuestos ilustrados están por debajo de 1000 nM con respecto al receptor OX1 y/u OX2. Los valores de CI₅₀ de 267 compuestos ilustrados están en el intervalo de 1,9-8.626 nM con respecto al receptor OX1; en este ensayo se midieron 10 compuestos con un valor de CI₅₀ >1000 nM. Los valores de CI₅₀ de 277 compuestos ilustrados están en el intervalo de 0,6-1.475 nM con respecto al receptor OX2; en este ensayo se midieron 2 compuestos con un valor de CI₅₀ >10000 nM. En la Tabla 1 se muestran las actividades antagonistas de los compuestos seleccionados.
 30

Tabla 1

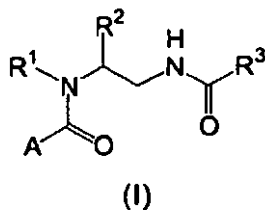
| Compuesto de Ejemplo | CI ₅₀ de OX ₁ (nM) | CI ₅₀ de OX ₂ (nM) |
|----------------------|--|--|
| 2 | 242 ¹⁾ | 35 ¹⁾ |
| 3 | 150 ¹⁾ | 27 ¹⁾ |
| 18 | 7,8 | 11 |
| 25 | 75 | 12 |
| 31 | 504 | 85 |
| 47 | 112 | 50 |
| 49 | 37 | 33 |
| 71 | 27 | 50 |
| 73 | 119 | 19 |
| 83 | 437 | 303 |
| 88 | 84 | 46 |
| 97 | 5,7 | 5,8 |
| 99 | 114 | 718 |

(Continuación)

| Compuesto de Ejemplo | CI ₅₀ de OX ₁ (nM) | CI ₅₀ de OX ₂ (nM) |
|---|--|--|
| 111 | 39* | 23* |
| 140 | 98* | 68* |
| 144 | 95* | 20* |
| 165 | 2.0* | 4.3* |
| 171 | 16* | 12* |
| 179 | 10* | 10* |
| 187 | 17* | 28* |
| 195 | 57* | 12* |
| 248 | 434* | 29* |
| 252 | 807* | 203* |
| 261 | 263* | 4,2* |
| 262 | 144* | 17* |
| Los valores de CI ₅₀ se midieron con FLIPR 2 o, si están indicados con *, con FLIPR Tetra; ¹⁾ media geométrica de valores n = 2; | | |

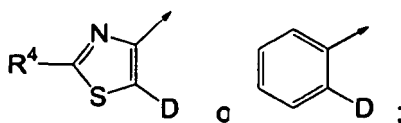
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



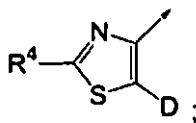
en la que

- 5 R¹ representa ciclopropilo o ciclopropil-metilo;
 R² representa hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), ciclopropilo o fenil-alquilo (C₁₋₄), en los que el fenilo está sin sustituir, o mono-, di- o tri-sustituído, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo y halógeno;
 10 R³ representa heterociclilo, en el que dicho heterociclilo es un anillo bicíclico de 8 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que al menos un anillo de dicho sistema de anillos bicíclico es aromático y el enlace con el que el heterocíclico está unido al resto de la molécula está situado en un átomo de carbono aromático de dicho sistema de anillos bicíclico en posición alfa respecto a un átomo del extremo del enlace; en el que dicho heterociclilo está sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituído, en el que los sustituyentes están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno y trifluorometilo;
 15 A representa



- 20 R⁴ representa alquilo (C₁₋₄), bromo, ciclopropilo o -NR⁵R⁶;
 R⁵ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);
 R⁶ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄); y
 D representa fenilo, que está sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituído, en el que los sustituyentes están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano y halógeno; o una sal de dicho compuesto.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A representa



- 25 o una sal de dicho compuesto.

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R⁴ representa metilo, -NH₂, bromo o ciclopropilo; o una sal de dicho compuesto.

- 30 4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que D representa fenilo, que está sin sustituir, mono- o di-sustituído, en el que los sustituyentes están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, ciano y halógeno; o una sal de dicho compuesto.

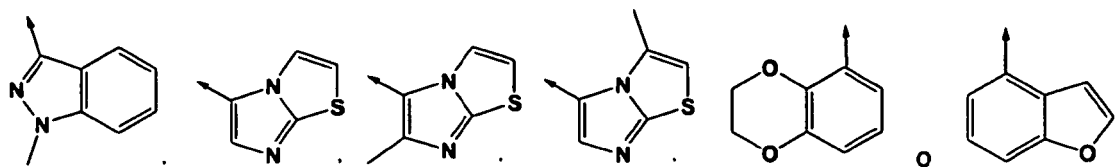
- 35 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R² representa hidrógeno, metilo, ciclopropilo o fenil-alquilo (C₁₋₂) sin sustituir; o una sal de dicho compuesto.

- 40 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R³ representa un grupo seleccionado entre quinolin-8-ilo, isoquinolin-1-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-7-ilo, indazol-3-ilo, indazol-4-ilo, indazol-7-ilo, benzofuran-4-ilo, benzofuran-7-ilo, benzoisoxazol-3-ilo, benzoisoxazol-4-ilo, benzoisoxazol-7-ilo, benzoxazol-4-ilo, benzoxazol-7-ilo, benzoxadiazol-4-ilo, benzoxadiazol-7-ilo, benzotiofeno-3-ilo, benzotiofeno-4-ilo, benzotiofeno-7-ilo, benzotiazol-4-ilo, benzotiazol-7-ilo, benzoisotiazol-3-ilo, benzoisotiazol-4-ilo, benzoisotiazol-7-ilo,

benzotiadiazol-4-ilo, benzotiadiazol-7-ilo, benzoimidazol-4-ilo, benzoimidazol-7-ilo, imidazo[2,1-b]tiazol-3-ilo, imidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-ilo, benzo[1,3]dioxol-4-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-7-ilo, 4H-benzo[1,3]dioxin-8-ilo, 4H-benzo[1,3]dioxin-5-ilo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo; en el que dicho grupo está sin sustituir, mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, halógeno y trifluorometilo; o una sal de dicho compuesto.

5

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R³ representa



o una sal de dicho compuesto.

10 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 15 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)amino]-etil}-ciclopropilmetilamida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico;
 {2-[Ciclopropilmetil-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)amino]-etil}amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 15 Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico;
 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico;
 {2-[Ciclopropil-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)amino]-etil}amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 20 Ciclopropil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico;
 {2-[Ciclopropil-(2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 {2-[ciclopropil-(2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 25 (2-{Ciclopropil-[2-ciclopropil-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-amino}etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 {2-[(2-Amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropil-amino]-etil}-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-{[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino}-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 30 (2-{[2-Amino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino}-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-{[2-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino}-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 35 (2-{[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino}-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 {2-[(2-Amino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropil-amino]-etil}-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-{[2-Bromo-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino}-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 40 {2-[(2-Bromo-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropil-amino]-etil}-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-{Ciclopropil-[5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 45 (2-{Ciclopropil-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-{Ciclopropil-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-{Ciclopropil-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
 50 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-{[5-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino}-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-{Ciclopropil-[5-(3-metoxifenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 55 (2-{[5-(3-Ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino}-etil)-amida del ácido

- 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
(2-{Ciclopropil-[5-(3,4-dimetilfenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
{2-[Ciclopropil-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
5 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
{2-[Ciclopropil-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
{2-[Ciclopropil-(4'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
{2-[Ciclopropil-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
10 {2-[Ciclopropil-(2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
{2-[Ciclopropil-(2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
(2-{Ciclopropil-[2-ciclopropil-5-(3-metoxifenil)-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
15 {2-[(2-Amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropil-amino]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
(2-[[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino]etil)-amida del ácido
1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
(2-[[2-Amino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido
1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
20 (2-[[2-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido
1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
(2-[[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido
1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
25 {2-[(2-Amino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropil-amino]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
(2-[[2-Bromo-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido
1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
30 {2-[(2-Bromo-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropil-amino]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
(2-{Ciclopropil-[5-(2-fluoro-fenil)-2-metiltiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
(2-{Ciclopropil-[2-metil-5-(3-trifluorometilfenil)-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
35 (2-{Ciclopropil-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metiltiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
(2-{Ciclopropil-[2-metil-5-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
40 (2-[[5-(4-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido
1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
(2-{Ciclopropil-[5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
45 (2-[[5-(3-Ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-ciclopropil-amino]-etil)-amida del ácido
1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
(2-{Ciclopropil-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino}-etil)-amida del ácido
1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
50 {2-[Ciclopropil-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
{2-[Ciclopropil-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
45 {2-[Ciclopropil-(4'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
{2-[Ciclopropil-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
{2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilamida del ácido 2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico;
{2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilamida del ácido 2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico;
50 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido
2-ciclopropil-5-(3-metoxi-fenil)tiazol-4-carboxílico;
{2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico;
{2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
{2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilamida del ácido 2-amino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
55 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 2-amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
{2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
{2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilamida del ácido 2-amino-5-fenil-tiazol-4-carboxílico;
{2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilamida del ácido 2-bromo-5-(3-metoxi-fenil)tiazol-4-carboxílico;
{2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 2-bromo-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico;
60 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 5-(2-fluorofenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
{2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}ciclopropil-amida del ácido
2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
{2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
{2-[(Benzofuran-4-carbonil)amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido
2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
65 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilamida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
{2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilamida del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;

- {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilamida del ácido 5-(3-ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropil-amida del ácido 2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico;
 5 {2-[Ciclopropil-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
 {2-[Ciclopropil-(4'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
 (2-[Ciclopropil-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
 {2-[Ciclopropilmetil-(2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 {2-[Ciclopropilmetil-(2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 10 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-[[2-Ciclopropil-5-(3-metoxifenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 {2-[(2-Amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropilmetil-amino]-etil}-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 15 (2-[[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-[[2-Amino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-[[2-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido
 20 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-[[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 {2-[(2-Amino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropilmetil-amino]-etil}-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 25 (2-[[2-Bromo-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 {2-[(2-Bromo-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropilmetil-amino]-etil}-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-[Ciclopropilmetil-[5-(2-fluorofenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino]-etil)-amida del ácido
 30 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-[Ciclopropilmetil-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-amino]-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-[Ciclopropilmetil-[5-(3-fluorofenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino]-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 35 (2-[Ciclopropilmetil-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-amino]-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-[[5-(4-Cloro-fenil)-2-metiltiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-[Ciclopropilmetil-[5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino]-etil)-amida del ácido
 40 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-[[5-(3-Ciano-fenil)-2-metiltiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 (2-[Ciclopropilmetil-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino]-etil)-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 45 {2-[Ciclopropilmetil-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)amino]-etil}amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 {2-[Ciclopropilmetil-(3'-metilbifenil-2-carbonil)-amino]-etil}amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 {2-[Ciclopropilmetil-(4'-metilbifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 50 {2-[Ciclopropilmetil-(2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)- amino]-etil}-amida del ácido
 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 {2-[Ciclopropilmetil-(2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil}amida del ácido
 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 (2-[[2-Ciclopropil-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido
 55 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 {2-[(2-Amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropilmetil-amino]-etil}-amida del ácido
 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 (2-[[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino]etil)-amida del ácido
 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 60 (2-[[2-Amino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido
 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 (2-[[2-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido
 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 (2-[[2-Amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido
 65 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 {2-[(2-Amino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-ciclopropilmetil-amino]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;

- (2-[[2-Bromo-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 {2-[[2-Bromo-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- 5 (2-[[Ciclopropilmetil-[5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 (2-[[Ciclopropilmetil-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- 10 (2-[[Ciclopropilmetil-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 (2-[[Ciclopropilmetil-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- 15 (2-[[5-(4-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 (2-[[Ciclopropilmetil-[5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- 20 (2-[[5-(3-Ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-ciclopropilmetil-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 (2-[[Ciclopropilmetil-[5-(3,4-dimetilfenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-amino]-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- 25 {2-[[Ciclopropilmetil-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-amino]-etil]-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 {2-[[Ciclopropilmetil-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil]-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 {2-[[Ciclopropilmetil-(4'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil]-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
 {2-[[Ciclopropilmetil-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)amino]-etil]-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- 30 Ciclopropil-2-[[2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico;
 Ciclopropil-2-[[2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico;
- 35 Ciclopropil-2-[[2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 2-ciclopropil-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
 Ciclopropil-2-[[2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico;
- 40 Ciclopropil-2-[[2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
 Ciclopropil-2-[[2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- 45 Ciclopropil-2-[[2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 2-amino-5-fenil-tiazol-4-carboxílico;
 Ciclopropil-2-[[2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 2-bromo-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- 50 Ciclopropil-2-[[2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 2-bromo-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico;
 Ciclopropil-2-[[2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- 55 Ciclopropil-2-[[2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
 Ciclopropil-2-[[2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- 60 Ciclopropil-2-[[2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
 Ciclopropil-2-[[2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- 65 Ciclopropil-2-[[2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 5-(3,4-dimetilfenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
 Ciclopropil-2-[[2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico;
 {2-[[Ciclopropil-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
 {2-[[Ciclopropil-(4'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
 {2-[[Ciclopropil-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- Ciclopropilmetil-2-[[2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida del ácido 2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico;
 Ciclopropilmetil-2-[[2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil)-amida

- 2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico;
 Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 2-ciclopropil-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
 5 Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico;
 Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin- 5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
 Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 2-amino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
 10 Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 2-amino-5-fenil-tiazol-4-carboxílico;
 Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 2-bromo-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
 Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 2-bromo-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico;
 15 Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin- 5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
 Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
 20 Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin- 5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
 Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
 Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin- 5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 5-(3-ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
 25 Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
 Ciclopropilmetil-{2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico;
 30 {2-[Ciclopropilmetil-(3'-metilbifenil-2-carbonil)-amino]- etil}-amida del ácido
 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
 {2-[Ciclopropilmetil-(4'-metilbifenil-2-carbonil)-amino]- etil}-amida del ácido
 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
 {2-[Ciclopropilmetil-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido
 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
 35 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico;
 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico;
 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido
 2-ciclopropil-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
 40 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil- amida del ácido 2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico;
 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido
 2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido
 2-amino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
 45 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido
 2-amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido
 2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-amino-5-fenil-tiazol-4-carboxílico;
 50 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido
 2-bromo-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-bromo-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico;
 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido
 55 5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido
 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido
 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido
 60 2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido
 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido
 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
 65 {2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido
 5-(3-ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;

{2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido
5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico;
{2-[(Benzofuran-4-carbonil)-amino]-etil}-ciclopropilmetil-amida del ácido 2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico;
5 {2-[Ciclopropilmetil-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
{2-[Ciclopropilmetil-(4'-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico; y
{2-[Ciclopropilmetil-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-amino]-etil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;

o una sal de dicho compuesto.

9. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con
10 la reivindicación 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente terapéuticamente
inerte.

10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
para su uso como medicamento.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del
15 mismo para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en todos los tipos
de trastornos del sueño, síndromes relacionados con estrés, uso y abuso de sustancias psicoactivas, disfunciones
cognitivas en la población sana y trastornos psiquiátricos y neurológicos, trastornos relacionados con la alimentación o
con la bebida.

12. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente
20 aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades
seleccionadas del grupo que consiste en todos los tipos de trastornos del sueño, síndromes relacionados con estrés,
uso y abuso de sustancias psicoactivas, disfunciones cognitivas en la población sana y trastornos psiquiátricos y
neurológicos, trastornos relacionados con la alimentación o con la bebida.