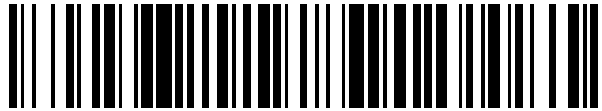


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 457 091**

51 Int. Cl.:

C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2005 E 05784170 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014 EP 1794157**

54 Título: **Derivados de 2-acilaminotiazol**

30 Prioridad:

22.09.2004 US 612236 P
22.09.2004 DK 200401441

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

24.04.2014

73 Titular/es:

H. LUNDBECK A/S (100.0%)
OTTILIAVEJ 9
2500 VALBY-COPENHAGEN, DK

72 Inventor/es:

LARSEN, MOGENS;
SAMS, ANETTE GRAVEN;
MIKKELSEN, GITTE y
BANG-ANDERSEN, BENNY

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 457 091 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 2-acilaminotiazol

Campo de la invención

5 Los compuestos de la presente invención pertenecen a una nueva clase de derivados de 2-acilaminotiazol que tienen afinidad para el receptor 2A de la adenosina (A_{2A}). Los compuestos son ligandos del receptor A_{2A} , tales como antagonistas, agonistas, agonistas inversos o agonistas parciales, y son útiles en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos en los que está implicado un receptor A_{2A} . Las enfermedades en las que está implicado un receptor A_{2A} se seleccionan del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, isquemia cerebral, ictus hemorrágico, isquemia neonatal e hipoxia, hemorragia subaracnoidea, lesión traumática cerebral, parada cardíaca, esclerosis múltiple, depresión y psicosis.

Antecedentes de la invención

15 La adenosina está presente en todas las células, incluyendo neuronas y neuroglíocitos, de organismos mamíferos en los que modula una diversidad de importantes procesos fisiológicos. La acción de la adenosina está mediada por receptores específicos, que pertenecen a la familia de los receptores acoplados a la proteína G. Se han clonado y caracterizado cuatro receptores de adenosina, A_1 , A_{2A} , A_{2B} y A_3 (Fredholm et al, 1994, *Pharmac. Rev.*, 46, 143-156). Las principales rutas de señalización intracelular incluyen la formación de cAMP, los receptores A_1 y A_3 causan la inhibición de la adenilato ciclasa y los receptores A_{2A} y A_{2B} la activan (Olah et al, *Pharmacol. Ther.*, 2000, 85, 55-75).

20 Todos los receptores de adenosina han sido localizados en el sistema nervioso central (CNS) (Impagnatiello et al, *Emerg. Ther. Targets*, 2000, 4, 635-644; Rosin et al, *J. Comp. Neurol.*, 1998, 401, 163-186). El receptor de interés aquí, A_{2A} , se encuentra predominantemente en las áreas ricas en dopamina, tales como los componentes de los ganglios basales; el cuerpo estriado y el globo pálido, en diferentes mamíferos, incluyendo los seres humanos. Los ganglios basales, con el cuerpo estriado como componente central, están implicados en la integración de la información cortical, talámica y límbica para producir los comportamientos motores (para revisión véase Svenningsson et al, *Prog. Neurobiol.*, 1999, 59, 355-396).

25 En el cuerpo estriado, los receptores A_{2A} y los receptores D_2 de dopamina se encuentran estrecha y conjuntamente localizados en las neuronas GABAérgicas estriatopálidas, formando la denominada ruta indirecta de salida desde el cuerpo estriado, que está implicada en la inhibición motora. Los receptores A_{2A} contribuyen al control del comportamiento motor mediante la modulación de la neurotransmisión de GABA, dopamina, acetilcolina y glutamato de diferentes modos. Actualmente, las interacciones entre los receptores A_{2A} y D_2 , y especialmente las acciones de los antagonistas de A_{2A} , son de gran interés en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (PD). Los receptores A_{2A} interactúan tónicamente y antagónicamente con los receptores D_2 , causando una disminución de la afinidad de los receptores D_2 para la dopamina después de estimulación. Por lo tanto, los antagonistas de A_{2A} pueden ser capaces de aumentar el efecto de la dopamina endógena así como de los agonistas de dopamina utilizados clínicamente y aumentar el período de tiempo de respuesta de los fármacos dopaminérgicos. (Para detalles y referencias véase p.ej.: Richardson et al, *Trends Pharmacol. Sci.*, 1997, 18, 338-344; Svenningsson et al, *Prog. Neurobiol.*, 1999, 59, 355-396; Fuxe et al, *Parkinson's Dis. Adv.*, 2001, 86, 345-353).

40 Los agonistas y antagonistas selectivos del receptor A_{2A} han sido ampliamente descritos en experimentos farmacológicos, de comportamiento y neuroprotectores en roedores y en primates no humanos (para revisiones véase: Richardson et al, *Trends Pharmacol. Sci.*, 1997, 18, 338-344; Ribeiro et al, *Prog. Neurobiol.*, 2003, 68, 377-392; Ongini et al, *Il Farmaco*, 2001, 56, 87-90; Wardas, *Polish J Pharmacology*, 2003, 54, 313-326).

La estrecha interacción de los receptores D_2 y A_{2A} se puede poner claramente como ejemplo en modelos de catalepsia, donde los antagonistas del receptor D_2 así como los agonistas del receptor A_{2A} inducen la catalepsia, que es contrarrestada por los antagonistas del receptor A_{2A} y los agonistas del receptor D_2 , respectivamente (véase Svenningsson et al, *Prog. Neurobiol.*, 1999, 59, 355-396 y referencias de esta publicación).

45 Los efectos anti-parkinsonianos prometedores de los antagonistas del receptor A_{2A} han sido descritos actualmente por muchos investigadores. Por ejemplo, tanto el compuesto SCH58261 (2-(2-furanil)-7-(2-feniletíl)-7H-pirazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-amina) como el compuesto KW-6002 (8-[(1E)-2-(3,4-dimetoxifenil)etenil]-1,3-dietil-3,7-dihidro-7-metil-1H-purina-2,6-diona), aumentan las rotaciones contralaterales, producidas por una dosis subumbral de levodopa, en ratones y ratas lesionados unilateralmente con 6-OHDA (6-hidroxidopamina) (Véase Ongini et al, *Drug Dev. Res.*, 2001, 52, 379-386 y referencias de esta publicación). Además, el compuesto KW-6002 mejora significativamente el deterioro motor inducido en los primates no humanos por MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), sin producir discinesias, que se describen comúnmente en el tratamiento de larga duración con el agonista de dopamina L-dopa (Kanda et al, *Ann. Neurol.*, 1998, 43, 507-513; Grondin et al, *Neurology*, 1999, 52, 1673-1677; Kanda et al, *Exp. Neurol.*, 2000, 162, 321-327).

Por lo tanto, los antagonistas del receptor A_{2A} presentan un gran potencial como futuros fármacos para medicación de larga duración de los pacientes de la enfermedad de Parkinson, puesto que no solamente invierten el deterioro motor sino que también hacen más lento o detienen el progreso de la enfermedad al favorecer la supervivencia de las células.

5 Los efectos neuroprotectores de los antagonistas del receptor A_{2A} han sido descritos recientemente en modelos *in vivo* e *in vitro* de diferentes enfermedades neurodegenerativas (para revisión véase: Wardas J., Pol. J. Pharmacol. 2002, 54, 313-26 y Stone T W. Adv. Exp. Med. Biol. 2002, 513, 249-80). Se ha demostrado que los antagonistas de A_{2A} son neuroprotectores en diferentes modelos de enfermedad de Parkinson tales como en ratones tratados con MPTP y ratas lesionadas con 6-OHDA. Aquí, el compuesto KW-6002 evitó la pérdida funcional de terminales nerviosos dopaminérgicos en el cuerpo estriado así como evitó también la gliosis inducida normalmente en torno a las neuronas degenerativas (Ikeda et al, J. Neurochem., 2002, 80, 262-270; Hirsch et al, Adv. Neurol., 1999, 80, 9-18; Kanda et al, Ann. Neurology, 2000, 43 (4), 507-513, Lundblad et al. J. Neurochem. 2003, 84(6), 1398-410). Se han obtenido resultados similares en modelos experimentales de la enfermedad de Huntington (HD). En modelos de la enfermedad de Huntington en ratas las lesiones inducidas por ácido quinolínic o kainato se redujeron después de utilizar antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina, con una disminución de la pérdida de células estriatales y de los cambios motores (Reggio et al, Brain Res. 1999, 831, 315-318; Popoli et al, J. Neurosci., 2002, 22, 1967-1975). En adición, se ha demostrado que los antagonistas del receptor A_{2A} hacen disminuir la muerte de las células neuronales después de isquemia cerebral en ratas y jerbos recién nacidos y adultos (Gao Y, Phillis J W., Life Sci. 1994, 55(3), PL61-5; Monopoli A. et al, Neuroreport, 1998, 9(17), 3955-9). Se ha descrito que los animales con A_{2A} inactivado están protegidos de la isquemia hipóxica neonatal y de la isquemia focal transitoria (Bona E. et al, Neuropharmacology, 1997, 36(9), 1327-38; Chen J F. et al, J Neurosci, 1999, 19(21), 9192-9200) y de la liberación neurotóxica, presináptica, de glutamato inducida por 3NP (ácido 3-nitropropiónico) (Blum D. et al, J. Neurosci, 2003, 23, 5361-5369). El efecto protector de los antagonistas de A_{2A} frente a la neurodegeneración producida por liberación de glutamato, ya ha sido puesto de manifiesto en un modelo en rata de daño isquémico para la corteza cerebral (Simpson R E, J Neurochem, 1992, 58, 1683-1690 y O'Regan M H. et al, Brain Res, 1992, 582, 22-26).

La protección por los antagonistas de A_{2A} ha sido descrita también en astrocitos primarios, en un modelo de rata, de astrogliosis inducida por bFGF, una neurotoxicidad inducida por el péptido beta amiloide 25-35 en las células granulosas cerebrales (CGCs) y un modelo de muerte de las células neuronales inducida por QA en cultivos de cortes organotípicos de rata (Brambilla R. et al. Glia. 2003, 43, 190-194; Dall'Igna O P. et al. Br. J. Pharmacol. 2003, 138:1207-1209; Tebano M T, et al. gEur. J. Pharmacol. 2002, 253-257)

Colectivamente, los antagonistas del receptor A_{2A} pueden proteger eficazmente diferentes neuronas de formas diversas de neurodegeneración inducida por traumatismo (Abbracchio M P, Cattabeni F 1999 Ann. NY Acad. Sci. 890: 79-92; Ongini E. et al, Ann. NY Acad. Sci., 1997, 825: 30-48).

La adenosina y sus análogos inducen efectos "semejantes a los depresivos" en modelos animales de trastornos psiquiátricos (Minor et al., Behav. Neurosci., 1994, 108: 265-276; Woodson et al., Behav. Neurosci. 1998, 112: 399-409). Además, se ha encontrado que estas deficiencias de comportamiento eran invertidas por los antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina (Minor et al., Behav. Brain Res. 2001, 120, 230-212). Estudios posteriores han demostrado que el tratamiento con adenosina o 2-cloroadenosina aumentaba el tiempo de inmovilidad en el ensayo de natación forzada en el ratón, otro modelo animal de depresión generalmente considerado fiable (Porsolt et al., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1977, 229: 327-336).

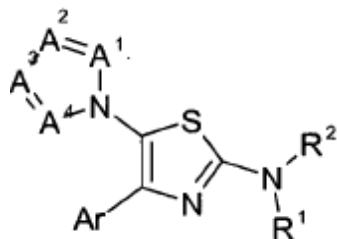
Se ha demostrado que varios compuestos con doble afinidad para los subtipos de receptores A_{2A} y A_1 , conocidos como las 4-amino[1,2,3]triazolo[4,3-a]quinoxalinas, son activos en el ensayo de natación forzada en la rata (Sarges et al., J. Med. Chem., 1990, 33, 2240-2254) lo que indica una actividad antidepresiva de las sustancias. Más recientemente, se ha encontrado que los ratones con el receptor A_{2A} inactivado son menos sensibles a los retos "depresivos" que sus compañeros de camada de tipo natural (El Yacoubi et al., Br. J. Pharmacol. 2001, 134, 68-77). De forma consistente con estos datos, los antagonistas del receptor A_{2A} SCH58261 y KW6002 redujeron el tiempo total de inmovilidad en el ensayo de suspensión por la cola del ratón (El Yacoubi et al., Br. J. Pharmacol. 2001, 134, 69-77). Se encontró también que los antagonistas SCH58261 y ZM241385 4-(2-[7-amino-2-(2-furil)[1,2,4]triazolo[2,3-a][1,3,5]triazin-5-ilamino-etil]fenol reducen la inmovilidad cuando se administran a ratones previamente seleccionados para tener un alto tiempo de inmovilidad, mientras que SCH58261 reduce la inmovilidad de ratones que habían sido criados selectivamente por su "impotencia" en este modelo (El Yacoubi et al., Br. J. Pharmacol. 2001, 134, 68-77).

Los estudios que utilizan ratones con A_{2A} inactivado indican que estos animales muestran una respuesta adormecida a psicoestimulantes tales como anfetamina y cocaína, a pesar del hecho de que sus afinidades de expresión y de unión de los receptores D1 y D2 no están afectadas (Chen et al., Neurosci., 2000, 97, 195-204). Además, se ha puesto de manifiesto que la inactivación de los receptores A_{2A} atenúa selectivamente la sensibilización de comportamiento inducida por anfetamina (Chen et al., Neuropsychopharmacol., 2003, 28, 1086-1095). En adición, los ratones con A_{2A} inactivado presentan una reducción en la reacción del sobresalto y en la PPI (inhibición por

prepulso) del sobresalto acústico (Wang et al., Behav. Brain Res., 2003, 143, 201-207), medidas utilizadas frecuentemente para detectar la actividad antipsicótica. Se encuentra un apoyo adicional en estudios en que el bloqueo farmacológico de los receptores A_{2A} con un antagonista selectivo, anuló completamente la inhibición por pre-pulso (PPI) (Nagel et al., Synapse, 2003, 49, 279-286). Los psicoestimulantes, tales como MK-801 y anfetamina no afectaron a la reacción de sobresalto ni a la PPI en los ratones con A_{2A} inactivado (Wang et al., Behav. Brain Res., 2003, 143, 201-207).

Por lo tanto, los datos disponibles dan a entender que los antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina, al modular específicamente las rutas dopaminérgicas mesoestriatales o mesocorticolímbicas, pueden tener propiedades antidepresivas y/o antipsicóticas

El documento WO02/42299 describe compuestos de la fórmula :



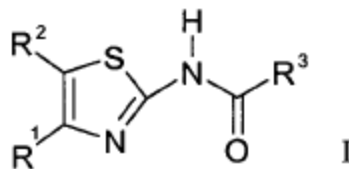
como antagonistas del receptor A_{2B} que en general inhiben selectivamente la activación del receptor A_{2b} por encima de los receptores de adenosina A_1 y A_{2A} . Los compuestos se describen como útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias.

Por lo tanto, existe el deseo de nuevos ligandos del receptor A_{2A} , tales como antagonistas, agonistas, agonistas inversos o agonistas parciales.

Compendio de la invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que son ligandos del receptor A_{2A} , tales como antagonistas, agonistas, agonistas inversos o agonistas parciales.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I



en donde R^1 es fenilo, tien-2-ilo o tien-3-ilo, en donde cada fenilo y tienilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;

R^2 es un heteroarilo de cinco miembros seleccionado del grupo que consiste en furan-2-ilo, furan-3-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, [1,2,5]-oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]-tiadiazol-3-ilo, [1,2,4]-tiadiazol-5-ilo y [1,2,5]-tiadiazol-3-ilo, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , fenil-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , o R^2 es tetrazol-5-ilo sustituido en la posición 1 o 2 con alquilo C_{1-6} o fenil-alquilo C_{1-6} o cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} , o R^2 es 5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilo;

y R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} , furanilo, furanil-alquilo C_{1-6} , tienilo, tienil-alquilo C_{1-6} , fenilo, fenil-alqueno C_{2-6} y fenil-alquilo C_{1-6} en donde el fenil-alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido en el anillo fenilo con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} .

En un segundo aspecto la presente invención se refiere al uso de compuestos de la fórmula I, como se ha definido antes, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en la que está implicado un receptor A_{2A} , en donde la enfermedad en la que está implicado un receptor A_{2A} se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, epilepsia, isquemia cerebral, ictus hemorrágico, isquemia neonatal e hipoxia, hemorragia subaracnoidea, lesión traumática cerebral, daño cerebral después de parada cardíaca y para el tratamiento de la depresión y trastornos psicóticos.

Los compuestos de la invención son ligandos del receptor A_{2A} , tales como antagonistas, agonistas, agonistas inversos o agonistas parciales que tienen una afinidad de unión al A_{2A} humano (K_i) de 5 μM o menos, típicamente de 1 μM o menos, preferiblemente de 550 nM o menos, más preferiblemente de 200 nM o menos, aún más preferiblemente de 50 nM o menos y lo más preferiblemente de 10 nM o menos.

5 Descripción detallada de la invención

En una realización particular, la presente invención se refiere al uso de compuestos de la fórmula I, como se ha definido antes, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en la que está implicado un receptor A_{2A} , que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, isquemia cerebral, ictus hemorrágico, isquemia neonatal e hipoxia, hemorragia subaracnoidea, lesión traumática cerebral, parada cardíaca, esclerosis múltiple, depresión y trastornos psicóticos.

En una realización más particular, la presente invención se refiere al uso de dichos compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

En una realización particular, la presente invención se refiere a dichos compuestos que son antagonistas del receptor A_{2A} .

En otra realización particular, los compuestos son ligandos selectivos del receptor A_{2A} por encima de los receptores A_1 o A_{2B} . En una realización más particular, los compuestos son ligandos selectivos del receptor A_{2A} por encima del receptor A_1 .

En una realización particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, como se ha definido antes, en donde R^1 es fenilo.

En otra realización particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, como se ha definido antes, en donde R^1 es tien-2-ilo.

En otra realización particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, como se ha definido antes, en donde si R^2 es un tetrazol-5-ilo, entonces el tetrazol-5-ilo está sustituido en la posición 2.

En otra realización particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, como se ha definido antes, en donde si R^2 es un tetrazol-5-ilo, entonces el tetrazol-5-ilo está sustituido en la posición 1.

En una realización más particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, como se ha definido antes, en donde si R^2 es un tetrazol-5-ilo, entonces el tetrazol-5-ilo está sustituido con metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, ciclopropanometilo o fenetilo.

En otra realización particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, como se ha definido antes, en donde R^2 es furan-2-ilo o furan-3-ilo, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , fenil-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} .

En otra realización particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, como se ha definido antes, en donde R^2 es [1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , fenil-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} .

En otra realización particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, como se ha definido antes, en donde R^2 es [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , fenil-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} .

En otra realización particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, como se ha definido antes, en donde R^2 es [1,2,5]-oxadiazol-3-ilo, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , fenil-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} .

En otra realización particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, como se ha definido antes, en donde R^2 es 5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilo.

En una realización particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, como se ha definido antes, en donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-8} -metilo,

furan-2-ilo, furan-3-ilo, tien-2-ilo, tien-2-il-metilo, tien-3-ilo, fenilmetilo, fenetileno y bencilo opcionalmente sustituido en el anillo fenilo.

En una realización más particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, como se ha definido antes, en donde el bencilo está sustituido con uno o dos grupos metoxi en el anillo fenilo.

- 5 En una realización igualmente particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, como se ha definido antes, en donde el bencilo está sustituido en la posición 3 y/o 4 del anillo fenilo.

En una realización particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, como se ha definido antes, seleccionados del grupo que consiste en:

- 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida,
- 10 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-4-fenil-tiazol-2-il)-acetamida,
N-(5-furan-3-il-4-fenil-tiazol-2-il)-isobutiramida,
[5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico,
[5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida del ácido furan-3-carboxílico,
N-[5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-isobutiramida,
- 15 [5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida del ácido furan-2-carboxílico,
[5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico,
2-ciclopentil-N-[5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida,
N-[5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida,
(5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-4-fenil-tiazol-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico,
- 20 [5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida del ácido tiofen-3-carboxílico,
2-ciclopentil-N-(5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-4-fenil-tiazol-2-il)-acetamida,
[5-(2-fenetil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida del ácido furan-3-carboxílico,
N-(5-furan-2-il-4-fenil-tiazol-2-il)-isobutiramida,
(5-furan-3-il-4-fenil-tiazol-2-il)-amida del ácido furan-2-carboxílico,
- 25 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(5-furan-2-il-4-fenil-tiazol-2-il)-acetamida,
(5-furan-3-il-4-fenil-tiazol-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico,
2-(3-metoxi-fenil)-N-(5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-4-fenil-tiazol-2-il)-acetamida,
2-(3-metoxi-fenil)-N-[5-(2-fenetil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida,
N-(5-furan-2-il-4-fenil-tiazol-2-il)-2,2-dimetil-propionamida,
- 30 N-(5-furan-3-il-4-fenil-tiazol-2-il)-propionamida,
N-[5-(2-fenetil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-isobutiramida,
N-(5-furan-2-il-4-fenil-tiazol-2-il)-propionamida,
[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida del ácido furan-2-carboxílico,
3,3-dimetil-N-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-butiramida,
- 35 [5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico,
2-ciclopentil-N-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida,
N-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-isobutiramida,

- 3-metil-N-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]butiramida,
 N-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida,
 N-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-fenil-acetamida,
 [5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido hexanoico,
- 5 N-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-tiofen-2-il-acetamida,
 N-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida,
 2,2-dimetil-N-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida,
 [5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido tiofen-3-carboxílico,
 N-[4-fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-isobutiramida,
- 10 3-metil-N-[4-fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-butiramida,
 N-[4-fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-propionamida,
 2-fenil-N-[4-fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-acetamida,
 N-[4-fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-2-tiofen-2-il-acetamida,
 N-[4-fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-acetamida,
- 15 2,2-dimetil-N-[4-fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-propionamida,
 [4-fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-amida de ácido tiofen-3-carboxílico,
 N-[5-(2-butil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-isobutiramida,
 2-ciclopentil-N-[5-(2-isobutil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida,
 N-[5-(2-isobutil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-tiofen-2-il-acetamida,
- 20 N-[5-(2-ciclopropilmetil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-3-metil-butiramida,
 [5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido furan-2-carboxílico,
 3,3-dimetil-N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-butiramida,
 N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-benzamida,
 N-[5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-benzamida,
- 25 N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-benzamida,
 [5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico,
 [5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico,
 [5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico,
 [5-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico,
- 30 2-ciclopentil-N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida,
 2-ciclopentil-N-[5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida,
 2-ciclopentil-N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida,
 2-ciclopentil-N-[5-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida,
 [5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido ciclohexanocarboxílico,
- 35 [5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido ciclohexanocarboxílico,

- [5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido ciclohexanocarboxílico,
 N-[5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-isobutiramida,
 N-[5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-isobutiramida,
 3-metil-N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-butiramida,
 5 N-[5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-3-metil-butiramida,
 3-metil-N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-butiramida,
 N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida,
 N-[5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida,
 N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida,
 10 N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-fenil-acetamida,
 N-[5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-fenil-acetamida,
 N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-fenil-acetamida,
 N-[5-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-fenil-acetamida,
 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-tiofen-2-il-tiazol-2-il]-acetamida,
 15 N-[5-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-3-fenil-acrilamida,
 [5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido hexanoico,
 [5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido hexanoico,
 N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-tiofen-2-il-acetamida,
 N-[5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-tiofen-2-il-acetamida,
 20 N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-tiofen-2-il-acetamida,
 N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida,
 N-[5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida,
 N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida,
 2,2-dimetil-N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida,
 25 N-[5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2,2-dimetil-propionamida,
 2,2-dimetil-N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida,
 [5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-tiofen-2-il-tiazol-2-il]-amida de ácido furan-3-carboxílico,
 [5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido tiofen-3-carboxílico,
 [5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido tiofen-3-carboxílico.
 30 Los compuestos de la fórmula general I pueden existir como sus isómeros ópticos y dichos isómeros ópticos también están incluidos en la invención. A lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones, la referencia a compuestos específicos se refiere a los racematos a menos que se indique otra cosa.
 El término alquilo C₁₋₆ se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono inclusive, tal como metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, y 2-metil-1-propilo.
 35 El término cicloalquilo C₃₋₈ designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de tres a ocho átomos de C, tal como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.
 Halógeno significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

Como se usa aquí, el término acilo se refiere a un grupo formilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, arilcarbonilo, aril-alquil C₁₋₆-carbonilo, cicloalquil C₃₋₈-carbonilo o un grupo cicloalquil C₃₋₈-alquil C₁₋₆-carbonilo.

5 Los términos alcoxi C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, y similares, designan aquellos grupos en los que alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo y el grupo cicloalquilo C₃₋₈ son como se han definido antes.

El término alqueno C₂₋₆ se refiere a un grupo alqueno ramificado o no ramificado que tiene de dos a seis átomos de carbono inclusive, tales como etileno, 1-propileno, 2-propileno, isopropileno, metilpropileno, 1-butileno, 2-butileno y 3-butileno.

El término furanilo se refiere a furan-2-ilo o furan-3-ilo.

10 El término tienilo se refiere a tien-2-ilo o tien-3-ilo.

El término arilo se refiere a un grupo aromático carbocíclico, tal como fenilo o naftilo, en particular fenilo.

15 El término heteroarilo se refiere un heteroarilo de cinco miembros seleccionado del grupo que consiste en furan-2-ilo, furan-3-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, [1,2,5]-oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]-tiadiazol-3-ilo, [1,2,4]-tiadiazol-5-ilo, [1,2,5]-tiadiazol-3-ilo, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, o R² es tetrazol-5-ilo sustituido en la posición 1 o 2 con alquilo C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₆ o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, o R² es 5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilo;

El término rac significa racémico.

20 Las sales de adición de ácido de los compuestos de la invención son sales farmacéuticamente aceptables formadas con ácidos no tóxicos. Son ejemplos de tales sales orgánicas las formadas con los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico y teofilin-acético, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina. Son ejemplos de dichas sales inorgánicas las formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico.

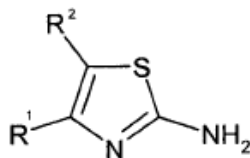
25 Las composiciones farmacéuticas de esta invención, o aquellas que se fabriquen de acuerdo con esta invención, se pueden administrar por cualquier vía adecuada, por ejemplo oralmente en la forma de comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, etc., o parenteralmente en la forma de soluciones inyectables. Para preparar dichas composiciones, se pueden utilizar métodos bien conocidos en la técnica, y se pueden utilizar cualquiera de los vehículos, diluyentes, excipientes farmacéuticamente aceptables u otros aditivos normalmente utilizados en la técnica.

30 De modo conveniente, los compuestos de la invención se administran en una forma farmacéutica unitaria que contiene dichos compuestos en una cantidad de aproximadamente 0,01 a 100 mg.

La dosis total diaria está usualmente en el intervalo de aproximadamente 0,05-500 mg, y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 50 mg del compuesto activo de la invención.

35 Los compuestos de la invención se preparan por los siguientes métodos generales:

Acoplamiento de un compuesto de la fórmula II en donde R¹ y R² son como se han descrito antes, con un ácido carboxílico activado R³--COOH o un cloruro de ácido carboxílico R³--COCl o un anhídrido R³--CO--O--CO--R³, en donde R³ es como se ha definido antes.

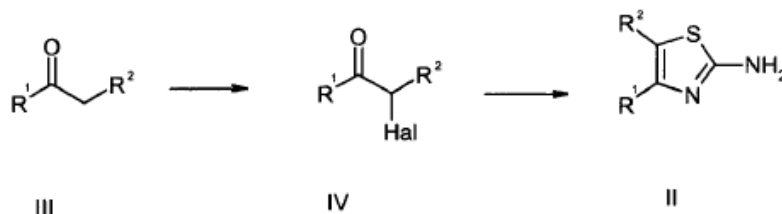


II

40 El acoplamiento de los compuestos de la fórmula II con ácidos carboxílicos, R³--COOH, se realiza por procedimientos estándar conocidos por los expertos en la técnica, p.ej. en presencia de un reactivo de acoplamiento carbodiimida a temperaturas entre 20-80 °C en un disolvente polar o apolar apropiado tal como 1-metil-2-pirrolidinona o 1,2-dicloroetano, o el acoplamiento de un material de partida de la fórmula II con cloruros de ácido

carboxílico, R^3 --COCl, o con anhídridos, R^3 --CO--O--CO-- R^3 , en presencia de una base apropiada tal como piridina a temperaturas entre 20-60 °C en un disolvente apropiado tal como 1,2-dicloroetano.

Los compuestos de la fórmula II se prepararon según procedimientos conocidos por los expertos en la técnica o como se ilustra en el esquema A.

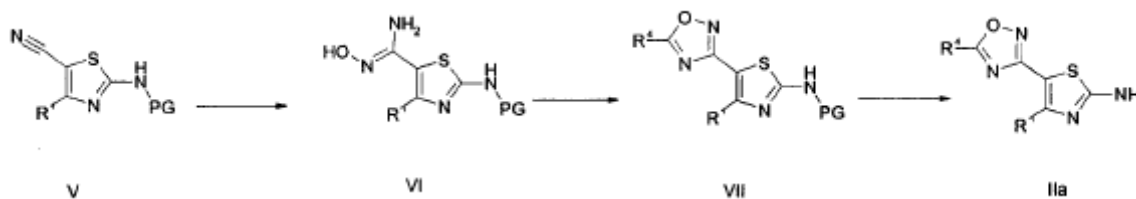


Esquema A

Los compuestos de la fórmula III se pueden preparar por procedimientos descritos en la bibliografía (Aicart et al., J. Heterocycl. Chem., 1985, 22, 921-925; Chakrasali et al., Synthesis, 1988, EN; 6, 453-455) o por métodos conocidos por los expertos en la técnica. El análogo de furano, 3-(2-fenil-[1,3]ditian-2-ilmetil)-furano, se puede preparar por ejemplo mediante la metalación de 2-fenil-[1,3]ditian (Kamal et al. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 1347) con un agente apropiado de metalación tal como n-butil-litio (Lipshutz et al. Tetrahedron Lett., 1990, 31, 7261) y subsiguiente reacción con 3-bromometil-furano (Mateos et al. J. Org. Chem., 1995, 60 3580). La desprotección, por ejemplo, con N-bromosuccinimida o HgO/HgCl₂ dará 3-(2-fenil-[1,3]ditian-2-ilmetil)-furano. Cuando R² es 1-alkil-tetrazol o 2-alkil-tetrazol, se pueden sintetizar los compuestos de la fórmula III según procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Partiendo de 3-oxo-3-fenil-propionitrilo, el nitrilo se puede convertir en el tetrazol por procedimientos estándar. Esto incluye el uso de una azida tal como azida de sodio y cloruro de trietilamonio en un disolvente apropiado p.ej. tolueno o DMF a temperaturas entre 80-120 °C. Por alquilación del tetrazol mediante un agente alquilante tal como bromuro de etilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio y un disolvente tal como acetona a temperaturas entre 20-80 °C, se obtiene una mezcla de 2-(1-alkil-2H-tetrazol-5-il)-1-fenil-etanona y 2-(2-alkil-2H-tetrazol-5-il)-1-fenil-etanona. Estos dos compuestos se pueden separar por métodos cromatográficos.

Los compuestos de la fórmula III fueron halogenados en α con respecto al grupo carbonilo por reacción con SO₂Cl₂, Br₂ o I₂ en un disolvente apropiado tal como 1,2-dicloroetano, éter dietílico o cloroformo. Los productos halogenados (IV) se cerraron entonces en anillo para dar los aminotiazoles de la fórmula II mediante reacción con tiourea en un disolvente tal como etanol a una temperatura apropiada p.ej. 20-100 °C.

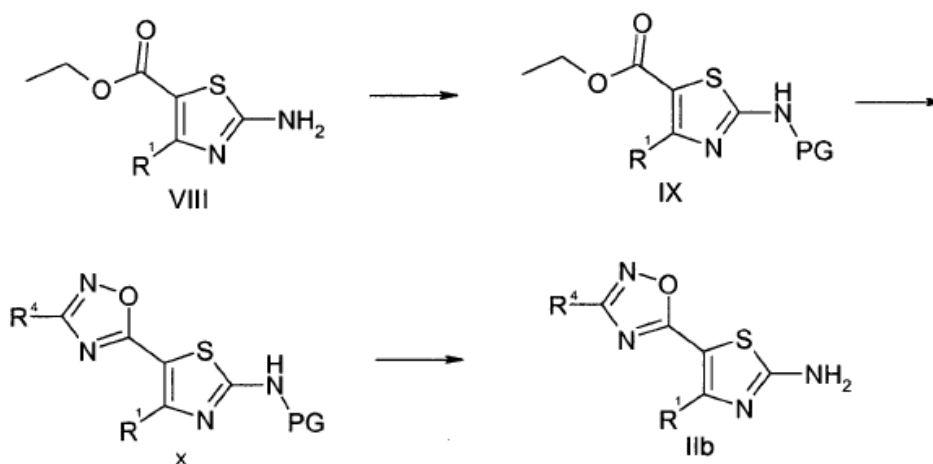
Los compuestos de la fórmula IIa se pueden preparar a partir de un compuesto de la fórmula V (Esquema B). El compuesto V se puede preparar por procedimientos de la bibliografía (de forma análoga al compuesto preparado por Benjamin et al., J. Med. Chem., 1983, 26, 100-103) o por el método descrito antes partiendo de 3-oxo-3-fenil-propionitrilo seguido por la protección de la amina con un grupo protector apropiado. Se puede hacer reaccionar el 2-amino-4-fenil-tiazol-5-carbonitrilo en un disolvente apropiado tal como etanol/agua con hidrocloreto de hidroxilamina en presencia de una base apropiada tal como carbonato de potasio o de sodio a una temperatura entre 50-100 °C para dar la amidooxima (VI). Los 1,2,4-oxadiazoles (VII) se pueden preparar entonces por acilación de la amidooxima, por ejemplo, mediante cloruros de ácido o anhídridos de ácido o por reacción con ortoformiato de trimetilo o trietilo en presencia de un ácido Lewis tal como BF₃-Et₂O y subsiguiente deshidratación. La separación del grupo protector da el compuesto IIa. Alternativamente no se utiliza ningún grupo protector y por acilación de la amidooxima (por ejemplo mediante cloruros de ácido o anhídridos de ácido o por reacción con ortoformiato de trimetilo o trietilo en presencia de un ácido Lewis tal como BF₃-Et₂O y subsiguiente deshidratación) se obtiene el compuesto VII donde PG es el grupo acilo procedente del cloruro de ácido o del anhídrido de ácido utilizado. La separación del grupo protector da el compuesto IIa.



Esquema B

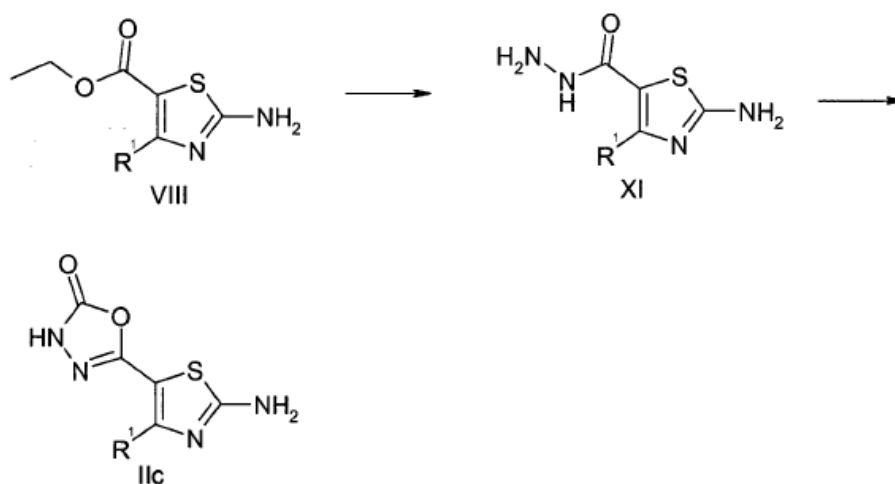
R⁴ = alcoxi

5 Los compuestos de la fórmula IIb se pueden preparar a partir de un compuesto de la fórmula VIII (Esquema C). Los compuestos de la fórmula VIII se puede preparar por procedimientos de la bibliografía (de forma análoga al compuesto preparado por Choudhari et al. J. Indian. Cheep. Soc., 1978, 55, 401) o por el método descrito antes a partir de los compuestos de la fórmula II en los que R2 es un éster de ácido carboxílico. La protección de la amina por un grupo de protección (PG) apropiado, como por ejemplo boc (t-butoxicarbonilo), dará como resultado el compuesto IX. El éster se puede convertir entonces en el [1,2,4]-oxadiazol por métodos conocidos por los expertos en la técnica, como por ejemplo, por reacción con amidooximas en presencia de una base apropiada tal como hidruro de sodio o piridina a una temperatura entre 25 °C y 100 °C. La separación del grupo protector da el compuesto IIb.



Esquema C

15 Los compuestos de la fórmula IIc se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula VIII (Esquema D). El grupo éster en el compuesto de la fórmula VIII se puede convertir en un grupo hidrazida por métodos conocidos por los expertos en la técnica, como, por ejemplo, por reacción con hidrazina en un disolvente apropiado tal como metanol a una temperatura apropiada entre 25 y 65 °C para dar un compuesto de la fórmula XI. Se puede formar entonces el anillo de oxadiazolona por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Esto incluye la reacción de una hidrazida de la fórmula XI con carbonildiimidazol o dicloruro de carbonilo en presencia de una base apropiada tal como trietilamina en un disolvente tal como tetrahidrofurano y a temperaturas entre 25 y 50 °C.



Esquema D

Sección experimental

Los datos analíticos de LC-MS (cromatografía de líquidos-espectrometría de masas) se obtuvieron en un instrumento PE Sciex API 150EX equipado con una fuente de IonSpray (pulverización iónica) y un sistema de cromatografía de líquidos LC-8A/SLC-10A de Shimadzu. Columna: columna Waters Symmetry C18 de 30x4,6 mm con tamaño de partícula de 3,5 µm; sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (100:0,05) y B = agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético (5:95:0,03); método: elución con gradiente lineal con 90 % de A hasta 100 % de B en 4 min y con un caudal de 2 ml/min.

Se realizó la purificación por LC-MS preparativa en el mismo instrumento. Columna: Waters Symmetry C18 de 10x50 mm con tamaño de partícula de 5 µm; Método: elución con gradiente lineal con 30 % a 100 % de B en 7 min y después 30 % de B en 1 min y con un caudal de 5,7 mL/min. La recogida de fracciones se realizó por detección por MS de flujo dividido.

Se determinó la pureza por integración de las trazas en UV (254 nm) y ELSD. Los tiempos de retención (TR) se expresan en minutos.

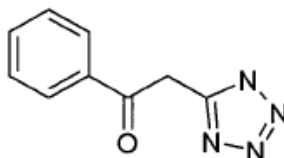
Los espectros de ¹H NMR se registraron a 500,13 MHz en un instrumento DRX500 de Bruker Avance o a 250,13 MHz en un instrumento AC 250 de Bruker o a 400 MHz en un instrumento Bruker. Como disolventes se utilizaron cloroformo (99,8 % D) o dimetilsulfóxido (99,8 % D) deuterados. Como patrón interno de referencia se usó TMS (tetrametilsilano). Los valores de desplazamiento químico se expresan en ppm. Se utilizan las siguientes abreviaturas para la multiplicidad de señales de NMR: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, qui = quintete, h = heptete, dd = doble doblete, dt = doble triplete, dq = doble cuadruplete, tt = triplete de tripletes, m = multiplete, br s = singlete ancho y br = señal ancha.

Para la cromatografía en columna se utilizó gel de sílice del tipo Kieselgel 60, 40-60 mallas ASTM (o Al₂O₃ (activo, fabricante: Qualigens India Ltd)). Se realizaron experimentos con calentamiento en microondas con un Personal Chemistry Emrys Synthesiser o un Personal Chemistry Emrys Optimiser.

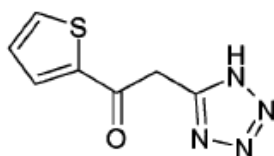
25 Ejemplos

Preparación de intermedios

1-Fenil-2-(2H-tetrazol-5-il)-etanona (intermedio para 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina):

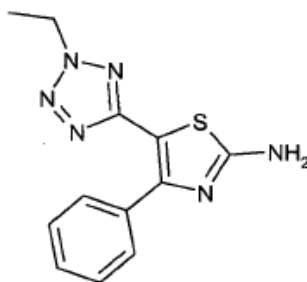


Se agitaron 3-oxo-3-fenil-propionitrilo (6,5 g, 45 mmol), azida de sodio (3,3 g, 50 mmol) y cloruro de trietilamonio (6,7 g, 50 mmol) en tolueno seco (100 mL) bajo argón a 90 °C durante 18 h. Se formó un sistema de dos fases. Se enfrió la mezcla de reacción y se extrajo con NaOH (2 M, 2x50 mL). Se vertió la solución acuosa sobre ácido clorhídrico (4 M, 200 mL) y el producto crudo precipitó y se separó por filtración y se recristalizó en acetonitrilo. Rendimiento: 74 %.



35 2-(1H-Tetrazol-5-il)-1-tiofen-2-il-etanona:

Se agitó una mezcla de 2-tienoilacetoneitrilo (9 g, 59,3 mmol), azida de sodio (4,33 g, 66,7 mmol) y cloruro de trietilamonio (9,14 g, 66,9 mmol) en tolueno seco (139 mL) bajo atmósfera de argón a 90 °C durante 18 horas. Se formó un sistema de dos fases, se enfrió y se extrajo con NaOH (2 M, 3x500 mL), y la solución acuosa se vertió sobre ácido clorhídrico (4 M, 300 mL) y se separó el tetrazol crudo por filtración y se recristalizó en acetonitrilo. Rendimiento: 43,5 %.



5-(2-Etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina:

5 Se calentaron 1-fenil-2-(2H-tetrazol-5-il)-etanona (3,3 g, 17,5 mmol), yoduro de etilo (1,4 g, 17,5 mmol) y carbonato de potasio (2,4 g, 17,5 mmol) a reflujo en acetona (50 mL) durante 5 h bajo argón. Se vertió entonces la mezcla de reacción sobre agua, se acidificó con HCl 6 M y se extrajo con éter dietílico. El extracto orgánico se secó y se evaporó hasta un aceite anaranjado rojizo. Se disolvió el aceite en éter dietílico (100 mL) y se añadió bromo (17,5 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, después se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se redisolvió en etanol (100 mL). Se añadió tiourea (35 mmol), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 10 min, tras lo cual precipitó un sólido. La mezcla de reacción se vertió sobre agua que contenía NaOH (17,5 mmol), y se recogió el producto anaranjado crudo por filtración. Se recristalizó el producto crudo en acetonitrilo para dar un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 0,6 g, 17 %.

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) (250 MHz): δ 7,65-7,61 (m, 2H), 7,54 (s br, 2H, NH₂), 7,38-7,32 (m, 3H), 4,63 (q, 2H), 1,48 (t, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

15 5-(2-Fenil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina:

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): δ 7,6-7,5 (m, 4H); 7,35-7,3 (m, 3H); 7,25 (t, 2H); 7,16 (m, 1H); 7,1 (d, 2H) 4,90 (t, 2H); 3,22 (t, 2H).

5-(2-Metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina:

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) (400 Mhz): δ 7,62 (m, 2H); 7,54 (s, 2H); 7,36-7,33 (m, 3H); 4,29 (s, 3H).

20 4-Fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-ilamina:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (400 Mhz): δ 7,70 (m, 2H); 7,40 (m, 3H); 6,20-5,80 (br, 2H) 4,51 (t, 2H); 2,01 (m, 2H); 0,96 (t, 3H).

5-(2-Butil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (400 Mhz): δ 7,70 (m, 2H); 7,40 (m, 3H); 6,20-5,80 (br, 2H) 4,55 (t, 2H); 1,99-1,91 (m, 2H); 1,40-1,31 (m, 2H); 0,96 (t, 3H).

25 5-(2-Isobutil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina:

$^1\text{H NMR}$ (MeOD) (400 Mhz): δ 7,57 (m, 2H); 7,36 (m, 3H); 4,41 (d, 2H); 2,26 (m, 1H); 0,93 (d, 6H).

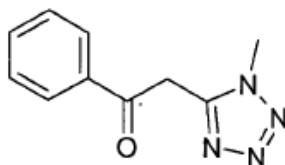
5-(2-Ciclopropilmetil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina:

$^1\text{H NMR}$ (MeOD) (400 Mhz): δ 7,61 (m, 2H); 7,37 (m, 3H); 4,45 (d, 2H); 1,37 (m, 1H); 0,67-0,62 (m, 2H); 0,48-0,44 (m, 2H).

30 5-(2-Metil-2H-tetrazol-5-il)-4-tiofen-2-il-tiazol-2-ilamina:

Preparado a partir de 2-(1H-tetrazol-5-il)-1-tiofen-2-il-etanona y Mel y tiourea.

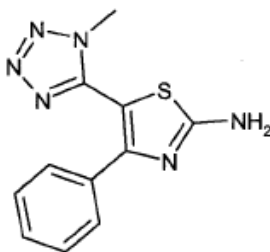
$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) (400 Mhz): δ 8,29 (d, 1H); 7,64 (s, 2H); 7,57 (d, 1H); 7,12 (t, 1H); 4,41 (s, 3H).



2-(1-Metil-1H-tetrazol-5-il)-1-fenil-etanona:

5 Se disolvió 1-fenil-2-(2H-tetrazol-5-il)-etanona (13,24 g, 70,4 mmol) en acetona (300 mL). Se añadieron MeI (4,6 mL, 73,9 mmol) y KCO_3 (10,68 g, 77,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min. Se filtró la mezcla de reacción y se eliminó el disolvente a vacío. El producto crudo contiene una mezcla de 2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-1-fenil-etanona y 2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-fenil-etanona. Se separaron los dos compuestos por cromatografía en columna rápida utilizando acetato de etilo/hexano (6/4) como eluyente. Se obtuvo 2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-1-fenil-etanona como un sólido blanco. Rendimiento: 34 %.

^1H NMR (d_6 -DMSO) (500 MHz): δ 8,09 (d, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,60 (t, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,00 (s, 3H).

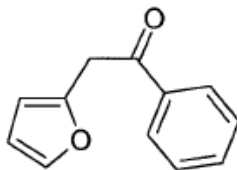


10

5-(1-Metil-1H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina:

15 Se disolvió 2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-1-fenil-etanona (4,9 g, 24,2 mmol) en 1,2-dicloroetano (150 mL) y éter (100 mL). Se añadió bromo (1,24 mL, 24,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h y se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo en etanol (250 mL). Se añadió tiourea (3,67 g, 48,5 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 20 min. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua/hielo. Se añadió NaOH concentrado (acuoso) hasta pH = 10. Se filtró la mezcla y el producto sólido se recrystalizó en acetato de etilo/hexano. Rendimiento: 58 %.

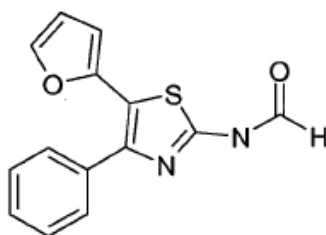
^1H NMR (d_6 -DMSO) (500 MHz): δ 7,7 (s, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 3,5 (s, 3H).



20 2-Furan-2-il-1-fenil-etanona (intermedio para 5-furan-2-il-4-fenil-tiazol-2-ilamina):

25 El éster etílico del ácido 2-furan-2-il-3-oxo-3-fenil-propiónico, preparado como se describe en Dorsch J. B. and McElvain S. M., J Am. Chem. Soc 1932, 54, 2960-2963; (10,0 g, 39 mmol) se disolvió en N-metilpirrolidin-2-ona (13 mL) y se añadieron ácido acético (3,9 mL) y cloruro de litio (4,7 g, 110 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 7 h, después se añadió NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo la mezcla con éter dietílico. Se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía en columna rápida utilizando acetato de etilo al 1 % en hexano como eluyente. Rendimiento: 6,2 g, 85 %.

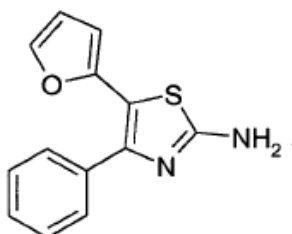
^1H NMR (CDCl_3) (400 Mhz): δ 8,00 (m, 2H); 7,56 (m, 1H); 7,46 (m, 2H); 7,36 (m, 1H); 6,33 (q, 1H); 6,23 (q, 1H); 4,31 (s, 2H).



N-(5-Furan-2-il-4-fenil-tiazol-2-il)-formamida (intermedio para 5-furan-2-il-4-fenil-tiazol-2-ilamina):

5 Se disolvieron 2-furan-2-il-1-fenil-etanona (14,0 g, 75 mmol) y tiourea (11,5 g, 150 mmol) en DMF (30 mL) y se añadió yodo (19,1 g, 75 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante la noche, después se diluyó con agua, se alcalinizó con NH₄OH acuoso saturado, y se extrajo con éter. Las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna rápida utilizando acetato de etilo al 1 % en hexano como eluyente. Rendimiento: 9,2 g, 45 %

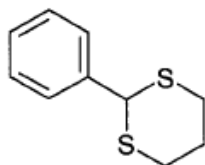
¹H NMR (CDCl₃) (400 MHz): δ 7,57 (m, 2H); 7,50 (m, 3H); 7,44 (s, 1H); 7,38 (m, 1H); 6,28 (m, 1H); 6,20 (s, 1H).



10 5-Furan-2-il-4-fenil-tiazol-2-ilamina:

15 Se disolvió N-(5-furan-2-il-4-fenil-tiazol-2-il)-formamida (3,9 g, 14,5 mmol) en una mezcla de metanol (45 mL) y THF (62 mL), y se añadió gota a gota HCl (conc.) (6 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y se evaporó el disolvente. Se extrajo el residuo con acetato de etilo, y se lavó con NaHCO₃ (acuoso, saturado), después se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el producto crudo sobre Al₂O₃ neutro utilizando acetato de etilo al 30-35 % en hexano como eluyente. Rendimiento: 2,6 g, 76 %.

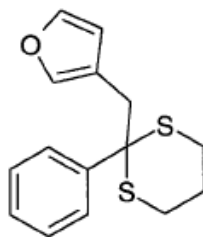
¹H NMR (CDCl₃) (400 MHz): δ 7,54 (m, 2H); 7,33 (m, 4H); 6,32 (q, 1H); 6,17 (q, 1H); 5,45 (br s, 2H).



2-Fenil-[1,3]ditanio (intermedio para 5-furan-3-il-4-fenil-tiazol-2-ilamina):

20 A una solución de benzaldehído (15,0 g, 141 mmol) en cloroformo (150 mL), se añadieron propano-1,3-ditio (16,9 g, 155 mmol) y eterato de trifluoruro de boro (26,1 g, 183 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h, y después se vertió sobre hidróxido de sodio acuoso (al 10 %) enfriado con hielo y se extrajo con cloroformo. Los extractos clorofórmicos reunidos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna rápida utilizando acetato de etilo al 1 % en hexano como eluyente. Rendimiento: 21,2 g, 77 %.

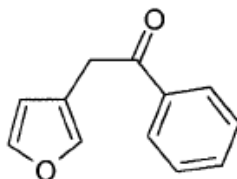
25 ¹H NMR (CDCl₃) (400 MHz): δ 7,46 (m, 2H); 7,30 (m, 3H); 5,16 (s, 1H); 3,06 (m, 2H); 2,90 (m, 2H); 2,17 (m, 1H); 1,93 (m, 1H).



3-(2-Fenil-[1,3]ditian-2-ilmetil)-furano (intermedio para 5-furan-3-il-4-fenil-tiazol-2-ilamina):

Se añadió a una suspensión en agitación de terc-butóxido de sodio (5,16 g, 54 mmol) en hexano seco (120 mL) n-butil-litio (34 mL, 51 mmol) a 0 °C y se agitó durante 1 h a 0 °C, y después durante 1 h a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla a -78 °C, y se transfirió a una mezcla preformada de 2-fenil-[1,3]ditianio (10,0 g, 51 mmol) disuelto en THF seco (120 mL) a -78 °C, y n-butil-litio (34 mL, 51 mmol) y se mantuvo durante 15 min. Se observó una solución de color pardo oscuro. Después de agitar durante 1 h a -78 °C, se añadió mediante una cánula 3-bromometil-furano (Danso-Danquah R. E. and Scott A. I. Tetrahedron, 1993, 49, 8195-8210; New D. G. et al, J. Org. Chem., 1996, 61, 1578-1598) (10,7 g, 66 mmol). Después de 30 min, se sofocó con agua la mezcla de reacción y se calentó a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla de reacción con éter dietílico, y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el producto crudo por cromatografía en columna rápida utilizando acetato de etilo al 0,2-0,5 % en hexano como eluyente. Rendimiento: 5,6 g, 32 %.

¹H NMR (CDCl₃) (400 MHz): δ 7,79 (m, 2H); 7,33 (m, 2H); 7,26 (m, 1H); 7,17 (m, 1H); 6,92 (m, 1H); 5,73 (s, 1H); 3,11 (s, 2H); 2,68 (m, 4H); 1,93 (m, 2H).

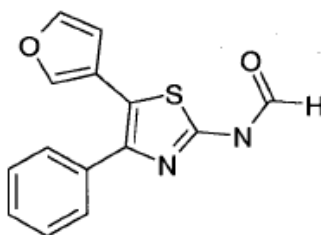


15

2-Furan-3-il-1-fenil-etanona (intermedio para 5-furan-3-il-4-fenil-tiazol-2-ilamina):

Se suspendió 3-(2-fenil-[1,3]ditian-2-ilmetil)-furano (11,5 g, 41 mmol) en metanol/agua 9:1 (v/v) (150 mL) con ligero calentamiento. Se añadió una solución de HgCl₂ (22,3 g, 82 mmol) en metanol/agua (50 mL) y HgO sólido (8,0 g, 36,9 mmol), y se calentó la mezcla a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 6-7 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de celita para separar los sólidos, y después se concentró. La mezcla acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron. Se purificó el producto crudo por cromatografía en columna rápida utilizando acetato de etilo al 2 % en hexano como eluyente. Rendimiento: 5,7 g, 75 %.

¹H NMR (CDCl₃) (400 MHz): δ 8,00 (m, 2H); 7,57 (s, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,39 (m, 2H); 6,36 (s, 1H); 4,11 (s, 2H).



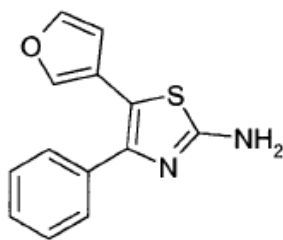
25

N-(5-Furan-3-il-4-fenil-tiazol-2-il)-formamida (intermedio para 5-furan-3-il-4-fenil-tiazol-2-ilamina):

A una solución de 2-furan-3-il-1-fenil-etanona (5,7 g, 31 mmol) y tiourea (4,7 g, 61 mmol) en DMF (57 mL) se añadió yodo (7,8 g, 31 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante la noche, después se diluyó con agua y se alcalinizó con NH₄OH acuoso saturado, y se extrajo con éter. Las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificaron sobre Al₂O₃ neutro utilizando acetato de etilo al 50 % en hexano como eluyente. Rendimiento: 5,7 g, 69 %.

30

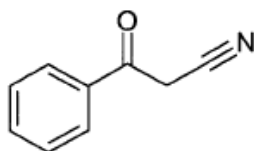
GC-MS (M⁺) 270



5-Furan-3-il-4-fenil-tiazol-2-ilamina:

5 Se disolvió N-(5-furan-3-il-4-fenil-tiazol-2-il)-formamida (5,7 g, 21 mmol) en una mezcla de metanol (210 mL) y THF (90 mL), y se añadió ácido clorhídrico acuoso concentrado (8,7 mL) gota a gota a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y se eliminó el disolvente por evaporación. Se extrajo el residuo con acetato de etilo, y se lavó con NaHCO₃ (acuoso, saturado) y agua y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente y se purificó el producto crudo sobre Al₂O₃ neutro utilizando acetato de etilo al 30-35 % en hexano como eluyente. Rendimiento: 2,5 g, 49 %.

¹H NMR (CDCl₃) (400 MHz): δ 7,53 (m, 2H); 7,38 (q, 1H); 7,31 (m, 4H); 6,19 (m, 1H); 5,26 (br s, 2H).

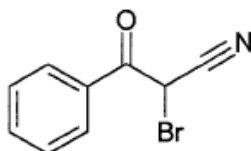


10

3-Oxo-3-fenilpropionitrilo (intermedio para 5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-4-fenil-tiazol-2-ilamina):

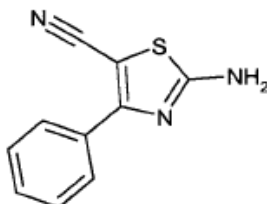
15 Se mezclaron benzoato de etilo (20 g, 133 mmol) y NaOMe (133 mmol, a partir de 3 g de Na) en metanol y se calentaron con agitación a 80 °C hasta que se formó una masa homogénea gelatinosa. Se añadió después lentamente acetonitrilo (6,8 g, 165 mmol) bajo la superficie de esta masa a lo largo de un período de 30 min. Se subió la temperatura a 120 °C y se calentó a reflujo durante 24 h, y se enfrió la mezcla de reacción después sobre un baño de hielo y se trató con agua y éter dietílico hasta que se disolvió el material sólido. Se separó la capa acuosa y se acidificó con H₂SO₄ al 5 %, se lavó con NaHCO₃ (acuoso, saturado), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se utilizó en la siguiente reacción sin ninguna otra purificación. Rendimiento: 7,3 g, 37,8 %.

20 ¹H NMR (CDCl₃) (400 MHz): δ 7,91 (m, 2H); 7,66 (m, 1H); 7,51 (m, 2H); 4,08 (s, 2H).



2-Bromo-3-oxo-3-fenilpropionitrilo (intermedio para 5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-4-fenil-tiazol-2-ilamina):

25 Se disolvió 3-oxo-3-fenilpropionitrilo (1,5 g, 10 mmol) en cloroformo seco (10 mL) a 0 °C, y se añadió piridina (0,81 mL, 10 mmol). Se añadió gota a gota en una hora, bromo (4,7 mL, 10 mmol) disuelto en cloroformo (4,7 mL), después se calentó la mezcla de reacción a 45 °C durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con cloroformo y se lavó con agua. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para dar el producto crudo, que se utilizó en la siguiente reacción sin ninguna otra purificación.

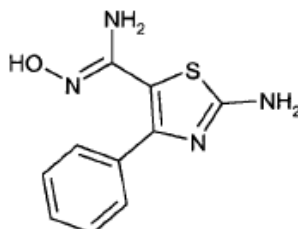


2-Amino-4-fenil-tiazol-5-carbonitrilo (intermedio para 5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-4-fenil-tiazol-2-ilamina):

ES 2 457 091 T3

5 Se mezcló 2-bromo-3-oxo-3-fenilpropionitrilo (0,5 g, 3,4 mmol) con tiourea (0,52 g, 6,8 mmol) y yodo (0,43 g, 3,4 mmol) y se calentó la mezcla en un baño de vapor durante 12 h. Se diluyó después con agua y se alcalinizó con NH_4OH acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron a sequedad para dar el producto crudo, que se utilizó en la siguiente reacción sin ninguna otra purificación. Rendimiento: 0,2 g, 29 %.

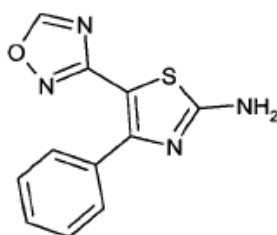
$^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) (400 MHz): δ 8,26 (s, 2H); 7,91 (m, 2H); 7,50 (m, 3H).



2-Amino-N-hidroxi-4-fenil-tiazol-5-carboxamidina (intermedio para 5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-4-fenil-tiazol-2-ilamina):

10 Se suspendió 2-amino-4-fenil-tiazol-5-carbonitrilo (0,13 g, 0,6 mmol) en agua/etanol 1:1 (v/v) (24 mL) y se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (1,47 g, 21 mmol) y carbonato de potasio (1,86 g, 13 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 días, después se redujo el disolvente y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente para dar un sólido amarillo. Rendimiento: 0,1 g, 66 %.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) (400 MHz): δ 9,52 (s, 1H); 7,64 (m, 2H); 7,31 (m, 3H); 7,14 (s, 2H); 5,50 (s, 2H).

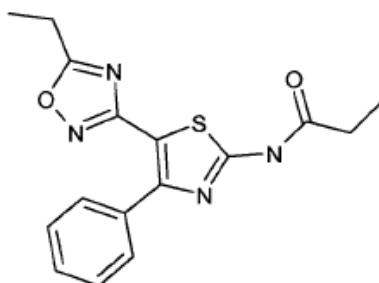


15

5-[1,2,4]Oxadiazol-3-il-4-fenil-tiazol-2-ilamina:

20 Se disolvió 2-amino-N-hidroxi-4-fenil-tiazol-5-carboxamidina (1,0 g, 4,3 mmol) en metanol (20 mL), y se añadió ortoformiato de trimetilo (1,2 mL, 11 mmol) que contenía eterato de trifluoruro de boro (0,2 mL, 1,6 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción, y se eliminó el disolvente a presión reducida a 20 °C. Se extrajo el residuo con acetato de etilo, y se lavó la solución con NaHCO_3 acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. Se purificó el producto crudo por cromatografía en columna rápida, se eluyó con el gradiente de acetato de etilo al 10-18 % en hexano para obtener el producto (el producto se eluyó con acetato de etilo al 18 % en hexano). Rendimiento: 0,1 g, 10 %.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) (400 MHz): δ 9,47 (s, 1H); 7,72 (s, 2H); 7,63 (m, 2H); 7,38 (m, 3H).



25

N-[5-(5-Etil-1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida:

Se disolvió 2-amino-N-hidroxi-4-fenil-tiazol-5-carboxamidina (1,5 g, 6,4 mmol) en THF seco (50 mL). Se añadieron etil-diisopropil-amina (2,5 mL) y cloruro de propionilo (2,8 mL, 5 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se ajustó el pH a pH ~2 por adición de HCl en etanol. Se agitó la mezcla

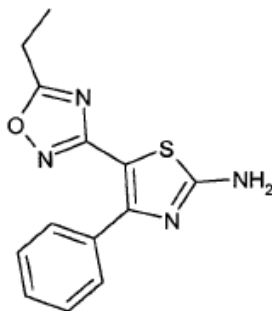
de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente para dar un aceite amarillo. Se purificó el producto crudo por cromatografía en columna rápida, se eluyó con acetato de etilo al 30 % en hexano para dar el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 49 %.

El siguiente compuesto se preparó de forma análoga:

5 N-[5-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida

Preparado a partir de cloruro de 2-amino-N-hidroxi-4-fenil-tiazol-5-carboxamida-acetilo.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (500 MHz): δ 11,55 (s, 1H); 7,75 (m, 2H); 7,43 (m, 3H); 2,59 (s, 3H); 1,5 (s, 3H).



5-(5-Etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina:

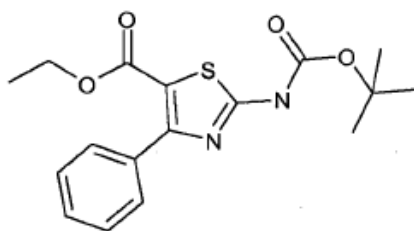
- 10 Se suspendió N-[5-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida (1,02 g, 3,1 mmol) en MeOH (40 mL). Se añadió HCl concentrado (acuoso) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (100 mL) a la mezcla de reacción. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2x75 mL). Se secó la fase orgánica con MgSO_4 y se evaporó el disolvente para dar un sólido blanco. Rendimiento: 91 %.

El siguiente compuesto se preparó de forma análoga:

15 5-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina

Preparado a partir de N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (500 MHz): δ 7,7 (m, 2H); 7,4 (m, 3H); 5,3 (s, 2H); 2,55 (s, 3H).



Éster etílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-fenil-tiazol-5-carboxílico

- 20 Se disolvió éster etílico del ácido 2-amino-4-fenil-tiazol-5-carboxílico (2 g, 8,1 mmol) en THF (50 mL). Se añadieron trietilamina (25 mL), dimetil-piridin-4-il-amina (0,1 g, 0,8 mmol) y dicarbonato de diterc-butilo (2 g, 9,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción y se eliminaron los disolventes a vacío. Se purificó el producto crudo por cromatografía en columna rápida, se eluyó con el gradiente de acetato de etilo al 0-10 % en hexano para dar el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 53 %.

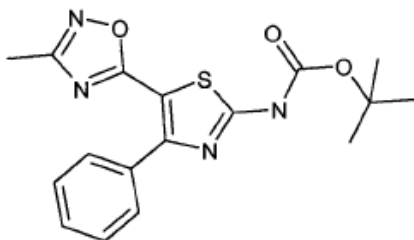
25 N-hidroxi-propionamida

Se disolvió cloruro de hidroxil-amonio (69,5 ml, 1 mol) en etanol. Se añadieron NaOH (acuoso, 28 %, 110 mL) y propionitrilo (71 mL, 1 mol). Se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante 48 h. Se filtró la mezcla de reacción. Se eliminó el disolvente del filtrado por evaporación a vacío. Se purificó el producto crudo por cromatografía en columna rápida, se eluyó con el gradiente de acetato de etilo/etanol 9/1 para dar el producto. Rendimiento: 52 %.

30 El siguiente compuesto se preparó de forma análoga:

N-hidroxi-acetamida

Preparada a partir de acetonitrilo.



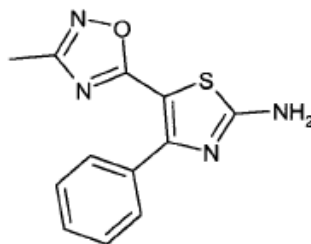
Éster terc-butílico del ácido [5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-carbámico:

- 5 Se disolvió éster etílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-fenil-tiazol-5-carboxílico (1,9 g 5,6 mmol) en THF seco (60 mL). Se añadieron hidruro de sodio (al 60 % en aceite) y N-hidroxi-acetamidina (0,83 g, 11,2 mmol) disuelta en THF (30 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción y se añadieron acetato de etilo (75 mL) y ácido acético glacial (0,43 g). Se lavó la mezcla orgánica con salmuera (75 mL). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 mL) se secaron con MgSO₄ y se eliminaron los disolventes a vacío para dar un sólido. Rendimiento: 36 %.
- 10 ¹H NMR (CDCl₃) (500 MHz): δ 8,55 (br, 1H); 7,72 (m, 2H); 7,43 (m, 3H); 2,4 (s, 3H); 1,5 (s, 9H).

El siguiente compuesto se preparó de forma análoga:

Éster terc-butílico del ácido [5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-carbámico

Preparado a partir de éster etílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-fenil-tiazol-5-carboxílico y N-hidroxi-propionamidina.

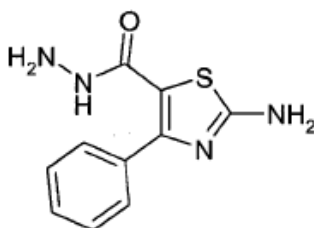


- 15 5-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina:
- Se suspendió el éster terc-butílico del ácido 5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il)-carbámico en ácido acético glacial (20 mL). Se añadió TFA (20 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a salmuera (100 mL) y se ajustó el pH a pH ~ 10 con amoníaco. Se extrajo la mezcla con EtOAc (2x75 mL). Se lavaron las fases orgánicas reunidas con salmuera (50 mL), se secaron con MgSO₄ y se eliminaron los disolventes a vacío para dar un sólido blanco. Rendimiento 98 %.
- 20 ¹H NMR (d₆-DMSO) (500 MHz): δ 8,03 (br, 2H); 7,64 (m, 2H); 7,43 (m, 3H); 2,25 (s, 3H).

El siguiente compuesto se preparó de forma análoga:

5-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina:

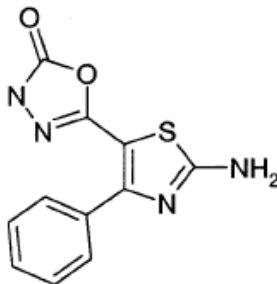
- 25 Preparado a partir de éster terc-butílico del ácido [5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-carbámico.
- ¹H NMR (d₆-DMSO) (500 MHz): δ 8,03 (br, 2H); 7,64 (m, 2H); 7,43 (m, 3H); 2,67 (q, 2H); 1,18 (t, 3H).



Hidrazida de ácido 2-amino-4-fenil-tiazol-5-carboxílico:

- 5 Se suspendió éster etílico del ácido 2-amino-4-fenil-tiazol-5-carboxílico (5,0 g, 20 mmol) en metanol. Se añadió monohidrato de hidrazina (5 mL, 100 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 h. Se añadió monohidrato de hidrazina (10 mL) y se calentó a reflujo durante 48 h. Se añadió agua (100 mL) a la mezcla de reacción y se eliminó el metanol por evaporación a vacío. El producto precipita y se recoge el producto sólido por filtración. Rendimiento: 70 %.

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) (500 MHz): δ 8,9 (s, 1H); 7,6 (m, 2H); 7,3 (m, 5H); 4,35 (s, 2H).



5-(2-Amino-4-fenil-tiazol-5-il)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona:

- 10 Se suspendió hidrazida de ácido 2-amino-4-fenil-tiazol-5-carboxílico (1 g, 4,3 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL). Se añadieron trietilamina (5 mL, 40 mmol) y carbonildiimidazol (0,83, 5,1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el producto crudo por cromatografía en columna rápida, se eluyó con acetato de etilo/hexano (1/1) para dar el producto como un sólido. Rendimiento: 20 %.

Cloruro de (3,4-dimetoxi-fenil)-acetilo:

- 15 Se disolvió ácido (3,4-dimetoxi-fenil)-acético en 1,2-dicloroetano (7 mL) y DMF (0,07 mL). Se añadió cloruro de oxalilo gota a gota y se agitó la mezcla de reacción bajo argón durante 1 h a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a vacío. El producto crudo se utilizó sin purificación adicional.

Preparación de los compuestos de la invención

1: 2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N-[5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida

- 20 Se mezclaron 200 μL de una solución stock 0,6 M de ácido (3,4-dimetoxi-fenil)-acético con 200 μL de una solución stock 0,3 M de EDC que contenía 1 equivalente de etil-diisopropil-amina. Después se añadieron 100 μL de una solución stock 0,3 M de 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina que contenía 1 equivalente de DMAP (dimetil-amino-fenol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se realizó la purificación por LC-MS preparatoria. Rendimiento: 13 %.

- 25 LC/MS (m/z) 452,0 (MH⁺); TR = 2,82; pureza (UV, ELSD): 97 %; 100 %.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

2: 2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N-[5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida

LC/MS (m/z) 422,9 (MH⁺); TR = 2,75; pureza (UV, ELSD): 98 %; 99 %.

3: N-[5-Furan-3-il-4-fenil-tiazol-2-il]-isobutiramida

- 30 LC/MS (m/z) 313,1 (MH⁺); TR = 3,15; pureza (UV, ELSD): 92 %; 99 %.

4: [5-(2-Etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico

LC/MS (m/z) 341,1 (MH⁺); TR = 2,70; pureza (UV, ELSD): 98 %; 100 %.

5: [5-(2-Etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido furan-3-carboxílico

LC/MS (m/z) 367,1 (MH⁺); TR = 2,89; pureza (UV, ELSD): 72 %; 92 %.

- 35 6: N-[5-(2-Etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-isobutiramida

LC/MS (m/z) 343,0 (MH⁺); TR = 2,81; pureza (UV, ELSD): 98 %; 99 %.

- 7: [5-(2-Etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido furan-3-carboxílico
 LC/MS (m/z) 367,2 (MH+); TR = 2,79; pureza (UV, ELSD): 97 %; 99 %.
- 8: [5-(2-Etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido ciclohexanocarboxílico
 LC/MS (m/z) 383,2 (MH+); TR = 3,31; pureza (UV, ELSD): 93 %; 99 %.
- 5 9: 2-Ciclopentil-N-[5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida
 LC/MS (m/z) 383,2 (MH+); TR = 3,34; pureza (UV, ELSD): 99 %; 100 %.
- 10: N-[5-(2-Etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida
 LC/MS (m/z) 329,1 (MH+); TR = 2,63; pureza (UV, ELSD): 99 %; 100 %.
- 11: (5-[1,2,4]Oxadiazol-3-il-4-fenil-tiazol-2-il)-amida de ácido ciclopropanocarboxílico
 10 LC/MS (m/z) 312,9 (MH+); TR = 2,55; pureza (UV, ELSD): 95 %; 100 %.
- 12: [5-(2-Etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido tiofen-3-carboxílico
 LC/MS (m/z) 383,1 (MH+); TR = 3,03; pureza (UV, ELSD): 90 %; 99 %.
- 13: 2-Ciclopentil-N-(5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-4-fenil-tiazol-2-il)-acetamida
 LC/MS (m/z) 355,1 (MH+); TR = 3,18; pureza (UV, ELSD): 97 %; 99 %.
- 15 14: [5-(2-Fenetil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido furan-3-carboxílico
 LC/MS (m/z) 443,0 (MH+); TR = 3,38; pureza (UV, ELSD): 70 %; 93 %.
- 15: N-(5-Furan-2-il-4-fenil-tiazol-2-il)-isobutiramida
 LC/MS (m/z) 313,1 (MH+); TR = 3,12; pureza (UV, ELSD): 98 %; 97 %.
- 16: (5-Furan-3-il-4-fenil-tiazol-2-il)-amida ácido furan-2-carboxílico
 20 LC/MS (m/z) 337,0 (MH+); TR = 3,14; pureza (UV, ELSD): 96 %; 99 %.
- 17: 2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N-(5-furan-2-il-4-fenil-tiazol-2-il)-acetamida
 LC/MS (m/z) 421,1 (MH+); TR = 3,02; pureza (UV, ELSD): 98 %; 98 %.
- 18: (5-Furan-3-il-4-fenil-tiazol-2-il)-amida de ácido ciclopropanocarboxílico
 25 Se mezclaron 100 µL de una solución stock 0,3 M de 5-furan-3-il-4-fenil-tiazol-2-ilamina y 120 µL de una solución stock 0,3 M de piridina con 120 µL de una solución stock 0,3 M de cloruro de ciclopropanocarbonilo. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se realizó la purificación por LC-MS preparatoria. Rendimiento: 1,1 mg (12) %.
- LC/MS (m/z) 311,1 (MH+); TR = 3,11; pureza (UV, ELSD): 80 %; 97 %.
- Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:
- 30 19: 2-(3-Metoxi-fenil)-N-(5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-4-fenil-tiazol-2-il)-acetamida
 LC/MS (m/z) 393,1 (MH+); TR = 2,95; pureza (UV, ELSD): 96 %; 100 %.
- 20: 2-(3-Metoxi-fenil)-N-[5-(2-fenetil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida
 LC/MS (m/z) 497,1 (MH+); TR = 3,58; pureza (UV, ELSD): 77 %; 99 %.
- 21: N-(5-Furan-2-il-4-fenil-tiazol-2-il)-2,2-dimetil-propionamida
 35 LC/MS (m/z) 327-2 (MH+); TR = 3,48; pureza (UV, ELSD): 77 %; 99 %.
- 22: N-(5-Furan-3-il-4-fenil-tiazol-2-il)-propionamida

ES 2 457 091 T3

- LC/MS (m/z) 299,1 (MH+); TR = 2,95; pureza (UV, ELSD): 96 %; 99 %.
- 23: N-[5-(2-Fenil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-isobutiramida
LC/MS (m/z) 419,3 (MH+); TR = 3,33; pureza (UV, ELSD): 97 %; 99 %.
- 24: N-(5-Furan-2-il-4-fenil-tiazol-2-il)-propionamida
- 5 LC/MS (m/z) 299,1 (MH+); TR = 2,99; pureza (UV, ELSD): 99 %; 99 %.
- 25: [5-(2-Metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido furan-2-carboxílico
LC/MS (m/z) 353,1 (MH+); TR = 2,62; pureza (UV, ELSD): 96 %; 99 %.
- 26: 3,3-Dimetil-N-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-butiramida
LC/MS (m/z) 357,1 (MH+); TR = 3,06; pureza (UV, ELSD): 98 %; 99 %.
- 10 27: [5-(2-Metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico
LC/MS (m/z) 327,2 (MH+); TR = 2,49; pureza (UV, ELSD): 77 %; 95 %.
- 28: 2-Ciclopentil-N-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida
LC/MS (m/z) 369,1 (MH+); TR = 3,13; pureza (UV, ELSD): 94 %; 99 %.
- 29: N-[5-(2-Metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-isobutiramida
- 15 LC/MS (m/z) 329,1 (MH+); TR = 2,63; pureza (UV, ELSD): 96 %; 99 %.
- 30: 3-Metil-N-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-butiramida
LC/MS (m/z) 343,1 (MH+); TR = 2,86; pureza (UV, ELSD): 96 %; 99 %.
- 31: N-[5-(2-Metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida
LC/MS (m/z) 315,0 (MH+); TR = 2,40; pureza (UV, ELSD): 90 %; 99 %.
- 20 32: N-[5-(2-Metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-fenil-acetamida
LC/MS (m/z) 377,1 (MH+); TR = 2,85; pureza (UV, ELSD): 90 %; 99 %.
- 33: [5-(2-Metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido hexanoico
LC/MS (m/z) 357,1 (MH+); TR = 3,13; pureza (UV, ELSD): 99 %; 99 %.
- 34: N-[5-(2-Metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-tiofen-2-il-acetamida
- 25 LC/MS (m/z) 383,1 (MH+); TR = 2,83; pureza (UV, ELSD): 80 %; 95 %.
- 35: N-[5-(2-Metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida
LC/MS (m/z) 301,0 (MH+); TR = 2,13; pureza (UV, ELSD): 94 %; 99 %.
- 36: 2,2-Dimetil-N-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida
LC/MS (m/z) 343,1 (MH+); TR = 2,92; pureza (UV, ELSD): 95 %; 99 %.
- 30 37: [5-(2-Metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido tiofen-3-carboxílico
LC/MS (m/z) 369,1 (MH+); TR = 2,85; pureza (UV, ELSD): 85 %; 99 %.
- 38: N-[4-Fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-isobutiramida
LC/MS (m/z) 357,1 (MH+); TR = 3,08; pureza (UV, ELSD): 99 %; 99 %.
- 39: 3-Metil-N-[4-fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-butiramida
- 35 LC/MS (m/z) 371,2 (MH+); TR = 3,28; pureza (UV, ELSD): 97 %; 99 %.

- 40: N-[4-Fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-propionamida
 LC/MS (m/z) 343,1 (MH+); TR = 2,87; pureza (UV, ELSD): 90 %; 97 %.
- 41: 2-Fenil-N-[4-fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-acetamida
 LC/MS (m/z) 405,1 (MH+); TR = 3,29; pureza (UV, ELSD): 94 %; 99 %.
- 5 42: N-[4-Fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-2-tiofen-2-il-acetamida
 LC/MS (m/z) 411,1 (MH+); TR = 3,22; pureza (UV, ELSD): 88 %; 97 %.
- 43: N-[4-Fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-acetamida
 LC/MS (m/z) 329,1 (MH+); TR = 2,65; pureza (UV, ELSD): 98 %; 99 %.
- 44: 2,2-Dimetil-N-[4-fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-propionamida
 LC/MS (m/z) 371,2 (MH+); TR = 3,34; pureza (UV, ELSD): 95 %; 99 %.
- 10 45: [4-Fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-amida de ácido tiofen-3-carboxílico
 LC/MS (m/z) 397,1 (MH+); TR = 3,29; pureza (UV, ELSD): 93 %; 99 %.
- 46: N-[5-(2-Butil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-isobutiramida
 LC/MS (m/z) 371,2 (MH+); TR = 3,31; pureza (UV, ELSD): 97 %; 99 %.
- 15 47: 2-Ciclopentil-N-[5-(2-isobutil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida
 LC/MS (m/z) 411,2 (MH+); TR = 3,73; pureza (UV, ELSD): 98 %; 99 %.
- 48: N-[5-(2-Isobutil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-tiofen-2-il-acetamida
 LC/MS (m/z) 425,1 (MH+); TR = 3,40; pureza (UV, ELSD): 84 %; 95 %.
- 49: N-[5-(2-Ciclopropilmetil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-3-metil-butiramida
 LC/MS (m/z) 383,2 (MH+); TR = 3,32; pureza (UV, ELSD): 86 %; 98 %.
- 20 50: [5-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido furan-2-carboxílico
 Preparado a partir de 5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de furan-2-carbonilo.
 LC/MS (m/z) 353,4 (MH+); TR = 2,84
- 51: 3,3-Dimetil-N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-butiramida
 Preparado a partir de 5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de 3,3-dimetil-butirilo.
 LC/MS (m/z) 357,4 (MH+); TR = 3,21
- 25 52: N-[5-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-benzamida
 Preparado a partir de 5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de benzoilo.
 LC/MS (m/z) 363,4 (MH+); TR = 3,22
- 30 53: N-[5-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-benzamida
 Preparado a partir de 5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de benzoilo.
 LC/MS (m/z) 377,4 (MH+); TR = 3,48
- 54: N-[5-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-benzamida
 Preparado a partir de 5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de benzoilo.
- 35 LC/MS (m/z) 363,4 (MH+); TR = 3,11

- 55: [5-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico
Preparado a partir de 5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de ciclopropanocarbonilo.
LC/MS (m/z) 327,4 (MH+); TR = 2,74
- 56: [5-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico
5 Preparado a partir de 5-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de ciclopropanocarbonilo.
LC/MS (m/z) 341,4 (MH+); TR = 3,05
- 57: [5-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico
Preparado a partir de 5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de ciclopropanocarbonilo.
LC/MS (m/z) 327,4 (MH+); TR = 2,62
- 10 58: [5-(5-Etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico
Preparado a partir de 5-etil-3-(4-fenil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol y cloruro de ciclopropanocarbonilo.
LC/MS (m/z) 341,4 (MH+); TR = 2,96
- 59: 2-Ciclopentil-N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida
Preparado a partir de 5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de ciclopentil-acetilo.
15 LC/MS (m/z) 369,5 (MH+); TR = 3,43
- 60: 2-Ciclopentil-N-[5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida
Preparado a partir de 5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de ciclopentil-acetilo.
LC/MS (m/z) 383,5 (MH+); TR = 3,68
- 61: 2-Ciclopentil-N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida
20 Preparado a partir de 5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de ciclopentil-acetilo.
LC/MS (m/z) 369,5 (MH+); TR = 3,30
- 62: 2-Ciclopentil-N-[5-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida
Preparado a partir de 5-etil-3-(4-fenil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol y cloruro de ciclopentil-acetilo.
LC/MS (m/z) 383,5 (MH+); TR = 3,57
- 25 63: [5-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido ciclohexanocarboxílico
Preparado a partir de 5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de ciclohexanocarbonilo.
LC/MS (m/z) 369,5 (MH+); TR = 3,41
- 64: [5-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido ciclohexanocarboxílico
Preparado a partir de 5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de ciclohexanocarbonilo.
30 LC/MS (m/z) 383,5 (MH+); TR = 3,67
- 65: [5-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido ciclohexanocarboxílico
Preparado a partir de 5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de ciclohexanocarbonilo.
LC/MS (m/z) 369,5 (MH+); TR = 3,29
- 66: N-[5-(1-Metil-1H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-isobutiramida
35 Preparado a partir de 5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de isobutirilo.

- LC/MS (m/z) 329,4 (MH+); TR = 2,48
- 67: N-[5-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-isobutiramida
Preparado a partir de 5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de isobutirilo.
LC/MS (m/z) 343,4 (MH+); TR = 3,17
- 5 68: 3-Metil-N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-butiramida
Preparado a partir de 5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de 3-metil-butirilo.
LC/MS (m/z) 343,4 (MH+); TR = 3,13
- 69: N-[5-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-3-metil-butiramida
Preparado a partir de 5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de 3-metil-butirilo.
- 10 LC/MS (m/z) 357,4 (MH+); TR = 3,40
- 70: 3-Metil-N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-butiramida
Preparado a partir de 5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de 3-metil-butirilo.
LC/MS (m/z) 343,4 (MH+); TR = 3,00
- 71: N-[5-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida
- 15 Preparado a partir de 5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de propionilo.
LC/MS (m/z) 315,4 (MH+); TR = 2,63
- 72: N-[5-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida
Preparado a partir de 5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de propionilo.
LC/MS (m/z) 329,4 (MH+); TR = 2,94
- 20 73: N-[5-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida
Preparado a partir de 5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de propionilo.
LC/MS (m/z) 315,4 (MH+); TR = 2,52
- 74: N-[5-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-fenil-acetamida
Preparado a partir de 5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de fenil-acetilo.
- 25 LC/MS (m/z) 377,4 (MH+); TR = 3,15
- 75: N-[5-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-fenil-acetamida
Preparado a partir de 5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de fenil-acetilo.
LC/MS (m/z) 391,5 (MH+); TR = 3,39
- 76: N-[5-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-fenil-acetamida
- 30 Preparado a partir de 5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de fenil-acetilo.
LC/MS (m/z) 377,4 (MH+); TR = 3,04
- 77: N-[5-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-fenil-acetamida
Preparado a partir de 5-(2-amino-4-fenil-tiazol-5-il)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona y cloruro de fenil-acetilo.
LC/MS (m/z) 379,4 (MH+); TR = 2,59
- 35 78: N-[5-(5-Etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-3-fenil-acrilamida

- Preparado a partir de 5-etil-3-(4-fenil-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol y cloruro de 3-fenil-acriloilo.
 LC/MS (m/z) 403,5 (MH+); TR = 3,54
 79: [5-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido hexanoico
 Preparado a partir de 5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de hexanoilo.
- 5 LC/MS (m/z) 357,4 (MH+); TR = 3,41
 80: [5-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido hexanoico
 Preparado a partir de 5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de hexanoilo.
 LC/MS (m/z) 357,4 (MH+); TR = 3,29
 81: N-[5-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-tiofen-2-il-acetamida
- 10 Preparado a partir de 5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de tiofen-2-il-acetilo.
 LC/MS (m/z) 383,5 (MH+); TR = 3,06
 82: N-[5-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-tiofen-2-il-acetamida
 Preparado a partir de 5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de tiofen-2-il-acetilo.
 LC/MS (m/z) 397,5 (MH+); TR = 3,31
- 15 83: N-[5-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-tiofen-2-il-acetamida
 Preparado a partir de 5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de tiofen-2-il-acetilo.
 LC/MS (m/z) 383,5 (MH+); TR = 2,97
 84: N-[5-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida
 Preparado a partir de 5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de acetilo.
- 20 LC/MS (m/z) 301,3 (MH+); TR = 2,38
 85: N-[5-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida
 Preparado a partir de 5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de acetilo.
 LC/MS (m/z) 315,4 (MH+); TR = 2,65
 86: N-[5-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida
- 25 Preparado a partir de 5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de acetilo.
 LC/MS (m/z) 301,3 (MH+); TR = 2,28
 87: 2,2-Dimetil-N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida
 Preparado a partir de 5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de 2,2-dimetil-propionilo.
 LC/MS (m/z) 343,4 (MH+); TR = 3,27
- 30 88: N-[5-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2,2-dimetil-propionamida
 Preparado a partir de 5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de 2,2-dimetil-propionilo.
 LC/MS (m/z) 357,4 (MH+); TR = 3,46
 89: 2,2-Dimetil-N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida
 Preparado a partir de 5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de 2,2-dimetil-propionilo.
- 35 LC/MS (m/z) 343,4 (MH+); TR = 3,07

90: [5-(2-Metil-2H-tetrazol-5-il)-4-(4H-1lambda*4*-tiofen-2-il)-tiazol-2-il]-amida de ácido furan-3-carboxílico
Preparado a partir de 5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-tiofen-2-il-tiazol-2-ilamina y cloruro de furan-3-carbonilo.
LC/MS (m/z) 361,4 (MH+); TR = 2,75

5 91: [5-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido tiofen-3-carboxílico
Preparado a partir de 5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de tiofen-3-carbonilo.
LC/MS (m/z) 369,4 (MH+); TR = 3,18

92: [5-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido tiofen-3-carboxílico
Preparado a partir de 5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de tiofen-3-carbonilo.
LC/MS (m/z) 369,4 (MH+); TR = 3,01

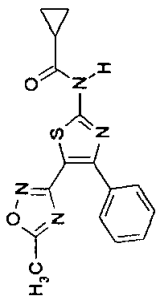
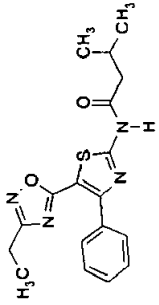
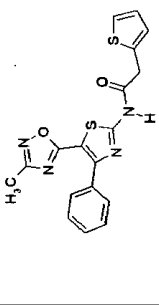
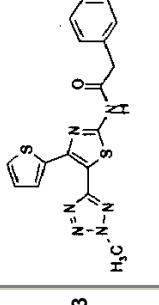

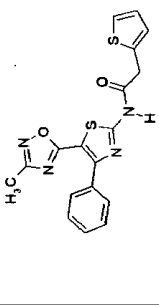
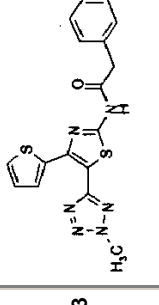
10 93: 2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N-[5-(2-metil-2H-tetrazol-il)-4-tiofen-2-il-tiazol-2-il]-acetamida
Preparado a partir de 5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-tiofen-2-il-tiazol-2-ilamina y cloruro de (3,4-dimetoxi-fenil)-acetilo.
LC/MS (m/z) 445,5 (MH+); TR = 2,69

nº	1	13	14	15	16	17	25	26	27	28	29	37	38	39	40	41
Estructura																
Estructura																
nº	37	38	39	40	41	37	38	39	40	41	37	38	39	40	41	
Estructura																

n°	6	Estructura	18	Estructura	n°	30	Estructura	n°	42	Estructura
n°	7	Estructura	19	Estructura	n°	31	Estructura	n°	43	Estructura
n°	8	Estructura	20	Estructura	n°	32	Estructura	n°	44	Estructura
n°	9	Estructura	21	Estructura	n°	33	Estructura	n°	45	Estructura
n°	10	Estructura	22	Estructura	n°	34	Estructura	n°	46	Estructura

n°	11	Estructura	n°	23	Estructura	n°	35	Estructura	n°	47	Estructura
n°	12	Estructura	n°	24	Estructura	n°	36	Estructura	n°	48	Estructura
n°	49	Estructura	n°	61	Estructura	n°	73	Estructura	n°	85	Estructura
n°	50	Estructura	n°	62	Estructura	n°	74	Estructura	n°	86	Estructura
n°	51	Estructura	n°	63	Estructura	n°	75	Estructura	n°	87	Estructura

n°	52	Estructura	n°	64	Estructura	n°	76	Estructura	n°	88	Estructura
n°	53	Estructura	n°	65	Estructura	n°	77	Estructura	n°	89	Estructura
n°	54	Estructura	n°	66	Estructura	n°	78	Estructura	n°	90	Estructura
n°	55	Estructura	n°	67	Estructura	n°	79	Estructura	n°	91	Estructura
n°	56	Estructura	n°	68	Estructura	n°	80	Estructura	n°	92	Estructura

n°	57	Estructura	n°	69	Estructura	n°	81	Estructura	n°	82	Estructura	n°	83	Estructura	n°	84	Estructura	n°	93	Estructura
																				

Ensayos farmacológicos

Los compuestos de la invención se ensayaron según los siguientes métodos:

Ensayos de eficacia del A_{2A}

Clonación del cADN humano que codifica el receptor A_{2a}.

5 Se obtuvo cADN por transcripción inversa con cebado aleatorio de ARN de cerebro fetal humano (Clonetech). Se realizó una posterior reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizando el cADN como molde y los oligonucleótidos TTTACGCGTGGCCATGCCCATCATGGGCTCCTC y TTTCTAGAATCAGGACACTCCTGCTCCATC como cebadores para la amplificación. Se realizó la amplificación utilizando Pfu polimerasa (Stratagene, según la recomendación del fabricante) con una temperatura de anillamiento de 54 °C. Se analizó la mezcla de reacción por electroforesis en gel de agarosa y se cortó una banda de 1,2 kb y se eluyó el ADN. El ADN eluido se sometió a digestión con las enzimas de restricción MluI y XbaI y se ligó a un vector, pCIneo, cortado con las mismas enzimas. Se aisló y se secuenció el ADN. Se transfectaron células CHO con el clon pCIneo que expresa el receptor A_{2a} y se aislaron las células con integración estable de los plásmidos al cabo de 2-3 semanas de cultivo en presencia de 5 mg/ml o 10 mg/ml de G418.

15 Se cultivaron las células CHO transfectadas con receptores A_{2A} como se ha descrito antes, en mezcla nutriente F12 (modificación de kaighs, Life technologies) con FCS al 10 %, glutamina al 1 % y penicilina/estreptomina al 1 % y 1 mg/mL de G418.

20 24 h antes de la realización del ensayo, se sembraron 10000 células/pocillo en placas costar de 96 pocillos en medio sin G418 hasta 60-80 % de confluencia. Se estimularon las células con NECA (00-9498, concentración final 75 nM) correspondiente a aproximadamente 80 % de eficacia de agonista.

25 Se eliminó el medio de las células y se lavaron las células 3 veces con PBS pre-equilibrado a 37 °C y se incubaron (en agitador) con 10 µL de una suspensión de perlas de aceptor y 10 µL de una solución de compuesto de ensayo o compuesto patrón (0-10 µM) en la oscuridad durante 30 min a 25 °C antes de la adición de 30 µL de una suspensión de perlas de donador y posterior incubación durante 60-120 min en la oscuridad. Se analizaron las placas según las instrucciones del fabricante (Alpha screen, Perkin Elmer (Pachard Bioscience)).

Se suspendieron las perlas de aceptor en un tampón de estimulación (HEPES 5 mM, BSA al 0,1 % en sal equilibrada de Hanks, pH 7,4, sin rojo de fenol (Gibco). Se suspendieron las perlas de donador en un tampón de lisis (el tampón de estimulación con Tween 20 al 0,3 % y cAMP biotinilado) según las instrucciones del fabricante (Alpha screen, Perkin Elmer (Pachard Bioscience)).

30 Se ajustaron los datos con regresión no lineal, y se calcularon los valores IC₅₀ y K_i a partir de las ecuaciones:

$$IC_{50} = ([I]/(100/(100 - \%INH)))/(1+([ag]/EC_{50}))$$

y

$$K_i = IC_{50}/(1-[ag]/EC_{50}),$$

35 donde [I] es la concentración de inhibidor, [ag] es la concentración del agonista de ensayo y EC₅₀ es la concentración de agonista requerida para la mitad del efecto máximo.

Ensayo de unión de A_{2A}:

Preparaciones de membranas para el análisis de la unión de A_{2A}:

Expresión en células de insecto

40 El ADN que codifica A_{2a} humano se escindió de las construcciones de pCIneo mediante MluI y XbaI y se subclonó en el vector pFASTBAC2 cortado con XbaI y BssHIII. Los insertos se recombinaron en el vector de báculo utilizando el sistema Bac-to-Bac® (Invitrogen). La generación y aislamiento de baculovirus se llevó a cabo como ha sido descrito por el distribuidor (Invitrogen). Se cultivaron células High Five (Invitrogen) a 27 °C en suspensión hasta una densidad de 1*10⁶ y se infectaron con un MOI de 0,5. Se recogieron las células 72 h después de la infección y se prepararon las membranas.

45 Las células High Five que expresan los receptores A_{2A} se homogeneizaron en tampón Tris 50 mM, pH 7,4, en un homogeneizador ultra Turrax. Se diluyeron las membranas hasta una concentración de 0,6 mg/ml y se añadieron 2 U de adenosina-desaminasa (Roche)/ml de suspensión de membranas. Se preincubó la solución durante 30 min a 37 °C antes de su uso.

Análisis de la unión de A_{2A}:

5 Se llevó a cabo el ensayo de unión en placas de fondo plano de 96 pocillos y se inició mezclando 10,6 µg de proteína/pocillo con soluciones de compuestos patrón o compuestos de ensayo (concentraciones finales 0-10 µM) y una concentración final 1 nM de ³H-ZM241385 (R1036 de Tocris). Todos los compuestos de ensayo se diluyeron en tampón Tris 50 nM procedente de reservas en DMSO (2 mM o 10 mM). Se incubaron las reacciones (volumen final = 200 µL) durante 30 min a 25 °C y se lavaron con agua en un Unifilter-GF/B. Se secaron los filtros durante 20 min (37 °C) antes de la adición de 35 µL de Microscint-0 u Optiphase supermix y se sometieron a recuento en un contador Trilux durante 1 min.

Se ajustaron los datos con regresión no lineal, y se calcularon los valores IC₅₀ y K_i a partir de las ecuaciones:

10
$$IC_{50} = ([I]/(100/(100 - \%INH)))/(1 + ([L]/K_D))$$

y

$$K_i = IC_{50}/(1 - [L]/K_D),$$

donde [I] es la concentración de inhibidor, y [L] y K_D son, respectivamente, la concentración y la constante de equilibrio de disociación del radiotrazador.

15 Los compuestos de los ejemplos 1-93 de la invención son ligandos del receptor A_{2A}, tales como antagonistas, agonistas, agonistas inversos o agonistas parciales que tienen una afinidad de unión a A_{2A} humano (K_i) de 210 nM o menos.

Ejemplos de formulación

Las formulaciones de la invención farmacéuticas se pueden preparar por métodos convencionales en la técnica.

20 Por ejemplo: se pueden preparar comprimidos mezclando el ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyentes ordinarios y comprimiendo seguidamente la mezcla en una máquina de comprimir convencional. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de patata, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas, y similares. Se puede utilizar cualquier otro adyuvante o aditivo utilizado habitualmente para tales fines tales como agentes colorantes, saborizantes, conservantes, etc., con la condición de que sea compatible con los ingredientes activos.

25 Se pueden preparar soluciones inyectables disolviendo el ingrediente activo y los posibles aditivos en una parte del disolvente para inyección, preferiblemente agua estéril, ajustando la solución al volumen deseado, esterilizando la solución y llenándola en ampollas o viales apropiados. Se puede añadir cualquier aditivo adecuado utilizado convencionalmente en la técnica, tal como agentes de tonicidad, conservantes, antioxidantes, etc.

30 Son ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención, los siguientes:

2) Comprimidos que contienen 5,0 mg de un compuesto de la invención calculado como base libre:

Compuesto 1	5,0 mg
Lactosa	60 mg
Almidón de maíz	30 mg
Hidroxipropilcelulosa	2,4 mg
Celulosa microcristalina	19,2 mg
Croscarmelosa sódica Tipo A	2,4 mg
Estearato de magnesio	0,84 mg

2) Comprimidos que contienen 0,5 mg de un compuesto de la invención calculado como base libre:

Compuesto 1	0,5 mg
Lactosa	46,9 mg
Almidón de maíz	23,5 mg

ES 2 457 091 T3

Povidona	1,8 mg
Celulosa microcristalina	14,4 mg
Croscarmelosa sódica Tipo A	1,8 mg
Estearato de magnesio	0,63 mg

3) Jarabe que contiene por mililitro:

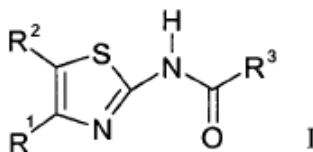
Compuesto 1	25 mg
Sorbitol	500 mg
Hidroxipropilcelulosa	15 mg
Glicerol	50 mg
Metilparabeno	1 mg
Propilparabeno	0,1 mg
Etanol	0,005 mL
Saborizante	0,05 mg
Sacarina sódica	0,5 mg
Agua c.s.p.	1 mL.

4) Solución inyectable que contiene por mililitro:

Compuesto 1	0,5 mg
Sorbitol	5,1 mg
Ácido acético	0,05 mg
Sacarina sódica	0,5 mg
Agua c.s.p.	1 mL.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



5 en donde R¹ es fenilo, tien-2-ilo o tien-3-ilo, en donde cada fenilo y tienilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

R² es un heteroarilo de cinco miembros seleccionado del grupo que consiste en furan-2-ilo, furan-3-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, [1,2,5]-oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]-tiadiazol-3-ilo, [1,2,4]-tiadiazol-5-ilo y [1,2,5]-tiadiazol-3-ilo, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, o R² es tetrazol-5-ilo sustituido en la posición 1 o 2 con alquilo C₁₋₆ o fenil-alquilo C₁₋₆ o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, o R² es 5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilo;

10

y R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, furanilo, furanil-alquilo C₁₋₆, tienilo, tienil-alquilo C₁₋₆, fenilo, fenil-alqueno C₂₋₆ y fenil-alquilo C₁₋₆ en donde el fenil-alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido en el anillo fenilo con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.

15

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R¹ es fenilo.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R¹ es tien-2-ilo.

4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde si R² es un tetrazol-5-ilo, entonces el tetrazol-5-ilo está sustituido en la posición 2.

20 5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde si R² es un tetrazol-5-ilo, entonces el tetrazol-5-ilo está sustituido en la posición 1.

6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde si R² es un tetrazol-5-ilo, entonces el tetrazol-5-ilo está sustituido con metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, ciclopropanometilo o fenetilo.

25 7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R² es furan-2-ilo o furan-3-ilo, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R² es [1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

30 9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R² es [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

35 10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R² es [1,2,5]-oxadiazol-3-ilo, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R² es 5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilo.

40 12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-metilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tien-2-ilo, tien-2-il-metilo, tien-3-ilo, fenilmetilo, fenetileno y bencilo opcionalmente sustituido en el anillo fenilo.

13. El compuesto según la reivindicación 12, en donde el bencilo está sustituido con uno o dos grupos metoxi en el anillo fenilo.

14. El compuesto según la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en donde el bencilo está sustituido en la posición 3 y/o en la posición 4 del anillo fenilo.

15. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:
- 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida,
 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-4-fenil-tiazol-2-il)-acetamida,
 N-(5-furan-3-il-4-fenil-tiazol-2-il)-isobutiramida,
- 5 [5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico,
 [5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida del ácido furan-3-carboxílico,
 N-[5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-isobutiramida,
 [5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida del ácido furan-2-carboxílico,
 [5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico,
- 10 2-ciclopentil-N-[5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida,
 N-[5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida,
 (5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-4-fenil-tiazol-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico,
 [5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida del ácido tiofen-3-carboxílico,
 2-ciclopentil-N-(5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-4-fenil-tiazol-2-il)-acetamida,
- 15 [5-(2-fenil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida del ácido furan-3-carboxílico,
 N-(5-furan-2-il-4-fenil-tiazol-2-il)-isobutiramida,
 (5-furan-3-il-4-fenil-tiazol-2-il)-amida del ácido furan-2-carboxílico,
 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(5-furan-2-il-4-fenil-tiazol-2-il)-acetamida,
 (5-furan-3-il-4-fenil-tiazol-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico,
- 20 2-(3-metoxi-fenil)-N-(5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-4-fenil-tiazol-2-il)-acetamida,
 2-(3-metoxi-fenil)-N-[5-(2-fenil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida,
 N-(5-furan-2-il-4-fenil-tiazol-2-il)-2,2-dimetil-propionamida,
 N-(5-furan-3-il-4-fenil-tiazol-2-il)-propionamida,
 N-[5-(2-fenil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-isobutiramida,
- 25 N-(5-furan-2-il-4-fenil-tiazol-2-il)-propionamida,
 [5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida del ácido furan-2-carboxílico,
 3,3-dimetil-N-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-butiramida,
 [5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico,
 2-ciclopentil-N-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida,
- 30 N-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-isobutiramida,
 3-metil-N-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]butiramida,
 N-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida,
 N-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-fenil-acetamida,
 [5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido hexanoico,
- 35 N-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-tiofen-2-il-acetamida,

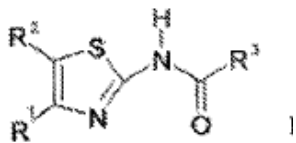
- N-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida,
 2,2-dimetil-N-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida,
 [5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido tiofen-3-carboxílico,
 N-[4-fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-isobutiramida,
- 5 3-metil-N-[4-fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-butiramida,
 N-[4-fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-propionamida,
 2-fenil-N-[4-fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-acetamida,
 N-[4-fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-2-tiofen-2-il-acetamida,
 N-[4-fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-acetamida,
- 10 2,2-dimetil-N-[4-fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-propionamida,
 [4-fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-amida de ácido tiofen-3-carboxílico,
 N-[5-(2-butil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-isobutiramida,
 2-ciclopentil-N-[5-(2-isobutil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida,
 N-[5-(2-isobutil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-tiofen-2-il-acetamida,
- 15 N-[5-(2-ciclopropilmetil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-3-metil-butiramida,
 [5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido furan-2-carboxílico,
 3,3-dimetil-N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-butiramida,
 N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-benzamida,
 N-[5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-benzamida,
- 20 N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-benzamida,
 [5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico,
 [5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico,
 [5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico,
 [5-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico,
- 25 2-ciclopentil-N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida,
 2-ciclopentil-N-[5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida,
 2-ciclopentil-N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida,
 2-ciclopentil-N-[5-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida,
 [5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido ciclohexanocarboxílico,
- 30 [5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido ciclohexanocarboxílico,
 [5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido ciclohexanocarboxílico,
 N-[5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-isobutiramida,
 N-[5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-isobutiramida,
 3-metil-N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-butiramida,
- 35 N-[5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-3-metil-butiramida,

- 3-metil-N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-butiramida,
 N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida,
 N-[5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida,
 N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida,
- 5 N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-fenil-acetamida,
 N-[5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-fenil-acetamida,
 N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-fenil-acetamida,
 N-[5-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-fenil-acetamida,
 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-tiofen-2-il-tiazol-2-il]-acetamida,
- 10 N-[5-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-3-fenil-acrilamida,
 [5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido hexanoico,
 [5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido hexanoico,
 N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-tiofen-2-il-acetamida,
 N-[5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-tiofen-2-il-acetamida,
- 15 N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-tiofen-2-il-acetamida,
 N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida,
 N-[5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida,
 N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida,
 2,2-dimetil-N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida,
- 20 N-[5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2,2-dimetil-propionamida,
 2,2-dimetil-N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida,
 [5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-tiofen-2-il-tiazol-2-il]-amida de ácido furan-3-carboxílico,
 [5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido tiofen-3-carboxílico,
 [5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido tiofen-3-carboxílico
- 25 16. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde dicho compuesto es un antagonista de A_{2A} que es selectivo ara el receptor A_{2A} por encima del receptor A_1 .
17. El uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en la que está implicado un receptor A_{2A} , en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer,
- 30 enfermedad de Huntington, epilepsia, isquemia cerebral, ictus hemorrágico, isquemia neonatal e hipoxia, hemorragia subaracnoidea, lesión traumática cerebral, daño cerebral después de parada cardíaca, depresión y trastornos psicóticos.
18. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, para el tratamiento de una enfermedad en la que está implicado un receptor A_{2A} , en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste
- 35 en enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, epilepsia, isquemia cerebral, ictus hemorrágico, isquemia neonatal e hipoxia, hemorragia subaracnoidea, lesión traumática cerebral, daño cerebral después de parada cardíaca, depresión y trastornos psicóticos.
19. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, para uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- 40 20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-16.

21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, en donde dicha composición comprende al menos un vehículo, un diluyente, o un excipiente.

22. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, en donde dicha composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto.

5 23. Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I



en la que R¹, R², y R³ son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1-15.

24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, para uso como un medicamento.