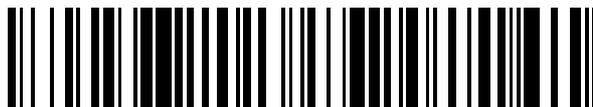


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 363**

21 Número de solicitud: 201530085

51 Int. Cl.:

C07D 277/42 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

22.01.2015

43 Fecha de publicación de la solicitud:

26.07.2016

71 Solicitantes:

PALOBIOFARMA, S.L. (100.0%)
Tecnocampus Mataró, 2 Avenida Ernest LLuch,
32 - planta 2, oficina 7
08302 Mataró (Barcelona) ES

72 Inventor/es:

CASTRO- PALOMINO LÁRIA, Julio y
CAMACHO GÓMEZ, Juan

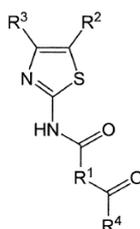
74 Agente/Representante:

MORGADES MANONELLES, Juan Antonio

54 Título: **Moduladores de los receptores A₃ de adenosina**

57 Resumen:

Moduladores de los receptores A₃ de adenosina de fórmula (I):



y procedimiento para preparar dichos compuestos. Otros objetivos de la presente invención son composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos y el uso de los compuestos en la preparación de un medicamento para tratar afecciones patológicas o enfermedades que pueden mejorar por modulación de los receptores de A₃ adenosina.

DESCRIPCIÓN

Moduladores de los receptores A_3 de adenosina

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados del 2-amino-1,3-tiazol convenientemente sustituidos como moduladores de los receptores A_3 de adenosina. Otros objetivos de la presente invención son proporcionar un procedimiento para preparar dichos compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos; el uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para tratar afecciones patológicas o enfermedades que pueden mejorar por antagonismo de los receptores A_3 adenosina.

15 **Estado de la técnica**

Los efectos de la adenosina están mediados a través de al menos cuatro receptores de membrana específicos que se clasifican como receptores A_1 , A_{2A} , A_{2B} y A_3 y pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteínas G. Los receptores A_1 y A_3 disminuyen los niveles intracelulares del monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) mediante su acoplamiento a las proteínas G inhibitoras (G_i) que inhiben la enzima adenilato ciclasa. En contraste, los receptores A_{2A} y A_{2B} se acoplan a las proteínas G estimuladoras (G_s) que activan la enzima adenilato ciclasa e incrementan los niveles de AMPc intracelular. A través de dichos receptores, la adenosina regula un amplio abanico de funciones fisiológicas.

25

LOS RECEPTORES A_3 DE ADENOSINA EN TRANSTORNOS GASTROINTESTINALES

La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, conocidos colectivamente como enfermedad intestinal inflamatoria, son trastornos graves y debilitantes con una incidencia creciente. (Hanauer, S. B.; Present, D. H. *The state of the art in the management of inflammatory bowel disease*. Rev. Gastroenterol. Disord. 2003, 3, 81-92).

Ambas enfermedades se caracterizan por grave inflamación de la mucosa entérica en diferentes niveles del tracto gastrointestinal asociada con alteraciones significativas motoras, secretoras y de las funciones sensoriales (De Schepper, H. U.; De Man, J. G.; Moreels, T.

35

G.; Pelckmans, P. A.; De Winter, B. Y. *Review article: gastrointestinal sensory and motor disturbances in inflammatory bowel disease: clinical relevance and pathophysiological mechanisms*. Aliment. Pharmacol. Ther. 2008, 27, 621–637).

- 5 Los moduladores de los receptores A_3 de adenosina están siendo estudiados como tratamientos emergentes de la inflamación del intestino.

Recientemente se ha corroborado que los receptores A_3 de adenosina (A_3AR) se sobre-expresan en diferentes patologías autoinmunes tales como la enfermedad de Crohn, la
 10 artritis reumatoide y la psoriasis, por lo que dicho receptor se ha considerado una diana importante para combatir dichas enfermedades autoinmunes inflamatorias. (Ochaion, A et al. *The anti-inflammatory target A_3 adenosine receptor is over-expressed in rheumatoid arthritis, psoriasis and Crohn's disease*. Cell Immunol. 2009; 258(2):115-22. doi: 10.1016/j.cellimm.2009.03.020. Epub 2009 May 7).

15

El conocido agonista del A_3AR , IB-MECA, fue utilizado en ratones para mejorar la inflamación intestinal y la colitis espontánea. La estimulación de los A_3AR fue capaz de reducir marcadamente los niveles colónicos de citosinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 e IL-12 (Mabley, J.; Soriano, F.; Pacher, P.; Hasko, G.; Marton, A.; Wallace, R.; Salzman, A.;
 20 Szabo, C. *The adenosine A_3 receptor agonist, N6-(3-iodobenzyl)-adenosine-5'-N-methyluronamide, is protective in two murine models of colitis*. Eur. J. Pharmacol. 2003, 466, 323–329).

Por otro lado, un estudio reciente ha demostrado el papel de los A_3AR en la motilidad
 25 colónica y la progresión de la colitis en el modelo de esta enfermedad provocada en ratones con el sulfato sódico de dextrano (siglas en inglés DSS), demostrándose que ratones $A_3^{-/-}AR$, (ratones knock-out funcionales o que no poseen el receptor A_3AR funcional), desarrollan menos síntomas o se recuperan más rápido de ellos, que los ratones que poseen dicho receptor (Wild Type). Los datos obtenidos sugieren que la activación de A_3AR
 30 por adenosina endógena, atenúa el reflejo de evacuación y ralentiza el tránsito intestinal y el vaciamiento del colon de los ratones; apoyando la hipótesis que la activación de dicho receptor contribuye al desarrollo de la colitis. (Tianhua Ren, MD, PhD et al. *Impact of Disrupting Adenosine A_3 Receptors ($A_3^{-/-}AR$) on Colonic Motility or Progression of Colitis in the Mouse*. Inflamm Bowel Dis. 2011, August; 17(8): 1698–1713. doi:10.1002/ibd.21553).

Posteriormente otros estudios han señalado que ratones deficientes del receptor A₃ de adenosina mostraron reducida patología de colon y menores niveles de la enzima mieloperoxidasa, y evidenciaron el rol de A₃AR en la migración de neutrófilos, demostrando que la alteración de esta función tiene el potencial de afectar negativamente la respuesta inmune innata. (Butler, M et al. *Impairment of adenosine A₃ receptor activity disrupts neutrophil migratory capacity and impacts innate immune function in vivo*. European Journal of Immunology. September 26, 2012, doi: 10.1002/eji.201242655).

LOS RECEPTORES A₃ DE ADENOSINA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

10

Los receptores A₃ de adenosina están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central pero en niveles bajos y con una afinidad reducida. El papel de los A₃AR en varias condiciones patofisiológicas del cerebro es controvertido, aunque hay indicios suficientes que apuntan a un papel importante de estos receptores en la neurotransmisión (Boison, D. *Adenosine as a modulator of brain activity*. Drug News Perspect. 2007, 20, 607–611; Burnstock, G.; Fredholm, B. B.; Verkhratsky, A. *Adenosine and ATP receptors in the brain*. Curr. Top. Med. Chem. 2011, 11, 973–1011).

Ha sido reportado que los agonistas del receptor A₃ de adenosina tienen efectos depresores sobre la actividad del aparato locomotor, sugiriendo una posible inhibición de la neurotransmisión excitatoria en las neuronas corticales (Boison, D. *Adenosine as a modulator of brain activity*. Drug News Perspect. 2007, 20, 607–611).

Por otra parte, otros estudios sugieren un papel nociceptivo para los A₃AR, implicando el sistema nervioso central y el periférico (Yoon, M. H.; Bae, H. B.; Choi, J. I.; Kim, S. J.; Chung, S. T.; Kim, C. M. *Roles of adenosine receptor subtypes in the antinociceptive effect of intrathecal adenosine in a rat formalin test*. Pharmacology 2006, 78, 21–26).

El rol del receptor A₃ de adenosina en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas proviene de estudios realizados *in vivo* e *in vitro* en modelos de hipoxia e isquemia. En estos estudios se ha planteado la hipótesis de que los A₃AR juegan un papel protector en la primera fase de la isquemia reduciendo la transmisión sináptica (Pugliese, A. M.; Latini, S.; Corradetti, R.; Pedata, F. *Brief, repeated, oxygen–glucose deprivation episodes protect neurotransmission from a longer ischemic episode in the in vitro hippocampus: role of adenosine receptors*. Br. J. Pharmacol. 2003, 140, 305–314).

Por último, una sobre-regulación del receptor A₃ de adenosina se ha reportado en el hipocampo de un modelo de ratón transgénico que desarrolla la enfermedad de Alzheimer donde se detectó una alteración de la fosforilación oxidativa previa a la deposición de la placa amiloide (von Arnim, C. A.; Spoelgen, R.; Peltan, I. D.; Deng, M.; Courchesne, S.; Koker, M.; Matsui, T.; Kowa, H.; Lichtenthaler, S. F.; Irizarry, M. C.; Hyman, B. T. *GGA1 acts as a spatial switch altering amyloid precursor protein trafficking and processing*. J. Neurosci. 2006, 26, 9913–9922).

LOS RECEPTORES A₃ DE ADENOSINA EN TRANSTORNOS RENALES

10

Existen estudios publicados que demuestran los efectos perjudiciales que pueden tener la activación del A₃AR en casos de isquemia renal. En un estudio realizado en un modelo de fallo renal inducido en ratones, se ha comprobado que un antagonista del A₃AR propició la mejora de parámetros sanguíneos como la urea en sangre y la creatinina, así como disminuyó los daños morfológicos en el riñón, comparado con los efectos obtenidos al emplear IB-MECA, el cual resultó perjudicial. (Koscsó, B et al. *Investigational A₃ adenosine receptor targeting agents*. Expert Opin Investig Drugs. 2011 June; 20(6): 757–768. doi:10.1517/13543784.2011.573785 y sus referencias).

20

En otro estudio llevado a cabo en un modelo murino de isquemia renal, se obtuvieron resultados similares, al comprobarse que el fallo renal fue atenuado tanto en ratones deficientes del receptor A₃AR, como en ratones que poseen dicho receptor (Wild Type) que habían sido previamente tratados con un antagonista de dicho receptor A₃ de adenosina. (Thomas Lee, H et al. *A₃ adenosine receptor knockout mice are protected against ischemia- and myoglobinuria-induced renal failure*. Am J Physiol Renal Physiol. 2003. 284: F267–F273.).

25

LOS RECEPTORES A₃ DE ADENOSINA EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

30

Estudios demuestran que la adenosina a través del receptor A₃ puede mediar la protección vascular y contribuir a disminuir el tamaño del infarto de miocardio por un mecanismo que involucra PKC, activación de canales KATP, fosforilación de p38MAPKs y glucógeno sintasa quinasa (Maddock, H. L.; Mocanu, M. M.; Yellon, D. M. *Adenosine A₃ receptor activation protects the myocardium from reperfusion/ reoxygenation injury*. Am. J. Physiol.: Heart Circ. Physiol. 2002, 283, H1307–H1313).

35

La arterioesclerosis, una enfermedad multifactorial de las arterias grandes, es la principal causa de cardiopatía y accidente cerebrovascular en todo el mundo. Estudios epidemiológicos han descubierto varios factores de riesgo ambientales y genéticos asociados con esta enfermedad. Muy recientemente, se ha demostrado que la adenosina a través de la activación de los A₃AR estimula la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (siglas en inglés VEGF) y la formación de espuma de las células, y este efecto se reduce fuertemente por el tratamiento con antagonistas de los receptores A₃ de adenosina.

Así como consecuencia, el potencial uso de antagonistas de los A₃AR puede ser de interés para bloquear pasos importantes en el desarrollo de la placa arterioesclerótica (Gessi, S.; Fogli, E.; Sacchetto, V.; Merighi, S.; Varani, K.; Preti, D.; Leung, E.; MacLennan, S.; Borea, P. A. Adenosine modulates HIF-1{alpha}, VEGF, IL-8, and foam cell formation in a human model of hypoxic foam cells. *Arterioscler., Thromb., Vasc. Biol.* 2010, 30, 90–97).

15 LOS RECEPTORES A₃ DE ADENOSINA EN EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Los A₃AR están presentes en las células inmunes y participan en la respuesta inmune de procesos inflamatorios. Numerosos resultados de estudios in vitro e in vivo sugieren que la activación de los A₃AR puede ser tanto pro- como anti-inflamatoria dependiendo del tipo de célula examinada o de las especies animales consideradas.

Estudios funcionales han demostrado que los neutrófilos humanos expresan los A₃AR mediando la inhibición del estrés oxidativo (van der Hoeven, D.; Wan, T. C.; Auchampach, J. A. *Activation of the A₃ adenosine receptor suppresses superoxide production and chemotaxis of mouse bone marrow neutrophils.* *Mol. Pharmacol.* 2008, 74, 685–696).

LOS RECEPTORES A₃ DE ADENOSINA EN LA VÍAS RESPIRATORIAS

El papel de la adenosina en la regulación del sistema respiratorio se basa en los elevados niveles de adenosina encontrados en el lavado broncoalveolar (BAL), la sangre y el aire espirado condensado de pacientes con asma y con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Los A₃AR han estado implicados en los procesos inflamatorios, desempeñando un papel importante en ambas respuestas pro- y antiinflamatoria, según su función en los diferentes

tipos de células (Salvatore, C. A.; Tilley, S. L.; Latour, A. M.; Fletcher, D. S.; Koller, B. H.; Jacobson, M. A. *Disruption of the A₃ adenosine receptor gene in mice and its effect on stimulated inflammatory cells*. J. Biol.Chem. 2000, 275, 4429–4434).

- 5 En particular, la evidencia más fuerte de un papel funcional de los A₃AR en la activación de mastocitos proviene de la utilización de ratones *knock-out* donde la degranulación de mastocitos en ausencia o en presencia de alérgenos parece ser dependiente de la activación de los receptores de adenosina (Zhong, H.; Shlykov, S. G.; Molina, J. G.; Sanborn, B. M.; Jacobson, M. A.; Tilley, S. L.; Blackburn, M. R. *Activation of murine lung mast cells by the adenosine A₃ receptor*. J. Immunol. 2003, 171, 338–345).

La hipersensibilidad de las vías respiratorias a adenosina está disminuida en ratones deficientes del A₃AR, por lo que ratones tratados con antagonistas selectivos del receptor A₃ de adenosina mostraron una marcada atenuación de la inflamación pulmonar, reduciendo la infiltración de eosinófilos y la producción de moco en las vías respiratorias (Young, H. W.; Molina, J. G.; Dimina, D.; Zhong, H.; Jacobson, M.; Chan, L. N.; Chan, T. S.; Lee, J. J.; Blackburn, M. R. *A₃ adenosine receptor signaling contributes to airway inflammation and mucus production in adenosine deaminase-deficient mice*. J. Immunol. 2004, 173, 1380–1389).

20 Estos datos sugieren el potencial uso de antagonistas del receptor A₃ de adenosina en condiciones relacionadas con enfermedades pulmonares en los que la inflamación es una característica importante.

25 LOS RECEPTORES A₃ DE ADENOSINA EN ARTRITIS REUMATOIDE

Estudios clínicos en pacientes con artritis reumatoide (AR) ha demostrado que el tratamiento con un agonista del receptor A₃ de adenosina conduce a una mejora en los signos y síntomas de la enfermedad (Silverman, M. H.; Strand, V.; Markovits, D.; Nahir, M.; Reitblat, T.; Molad, Y.; Rosner, I.; et al, *Clinical evidence for utilization of the A₃ adenosine receptor as a target to treat rheumatoid arthritis: data from a phase II clinical trial*. J. Rheumatol. 2008, 35, 41–48).

35 La sobreexpresión de los A₃AR en la AR se ha correlacionado directamente con altos niveles de citoquinas pro-inflamatorias, actuando a través de una regulación al alza de NF-

kB, que es un actor clave en la patogenia de pacientes con artritis (Bar-Yehuda, S.; Silverman, M. H.; Kerns, W. D.; Ochaion, A.; Cohen, S.; Fishman, P. *The anti-inflammatory effect of A₃ adenosine receptor agonists: a novel targeted therapy for rheumatoid arthritis*. Expert Opin. Invest. Drugs 2007, 16, 1601–1613).

5

En un estudio clínico de fase II en pacientes con AR, la administración oral del agonista de los A₃AR, IB-MECA (1-desoxi-1-[6-[[[3-yodofenil]metil]amino]-9H-purin-9-il]-N-metil-β-D-ribofuranuron amida) dos veces al día durante 12 días, demostró ser un medicamento seguro, bien tolerado y capaz de mediar una mejora de los signos y síntomas de la enfermedad, lo que sugiere el uso de moduladores de los receptores A₃ de adenosina como agentes antirreumáticos.

10

LOS RECEPTORES A₃ DE ADENOSINA EN ENFERMEDADES OCULARES

15

La modulación de los receptores A₃ de adenosina ha sido reportada como posible diana terapéutica para el tratamiento de varias enfermedades oculares, como el síndrome de ojo seco, el glaucoma o la uveítis (Y. Zhong, et al., *Adenosine, adenosine receptors and glaucoma: An updated overview*, Biochim. Biophys. Acta, 2013).

20

Los primeros estudios demostraron que la supresión de los receptores A₃ de adenosina en ratones mostraron una reducción de la presión intraocular, lo que sugiere que los antagonistas de los A₃AR pudieran representar una nueva terapia para el glaucoma (Yang, H.; Avila, M. Y.; Peterson-Yantorno, K.; Coca-Prados, M.; Stone, R. A.; Jacobson, K. A.; Civan, M. M. *The cross-species adenosine-receptor antagonist MRS 1292 inhibits adenosine-triggered human nonpigmented ciliary epithelial cell fluid release and reduces mouse intraocular pressure*. Curr. Eye Res. 2005, 30, 747–754).

25

Por otra parte, el mRNA y la proteína de los receptores A₃ de adenosina se han encontrado aumentados en el epitelio ciliar incoloro del ojo en el síndrome de pseudoexfoliación del cristalino con glaucoma, en comparación con el ojo normal (Schlotzer-Schrehardt, U.; Zenkel, M.; Decking, U.; Haubs, D.; Kruse, F. E.; Junemann, A.; Coca-Prados, M.; Naumann, G. O. *Selective upregulation of the A₃ adenosine receptor in eyes with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma*. Invest. Ophthalmol. Visual Sci. 2005, 46, 2023–2034).

30

La sobreexpresión de A₃AR también ha sido demostrada en las células ganglionares de la retina (Zhang, M.; Hu, H. L.; Zhang, X. L.; Lu, W. N.; Lim, J.; Eysteinnsson, T.; Jacobson, K. A.; Laties, A. M.; Mitchell, C. H. *The A₃ adenosine receptor attenuates the calcium rise triggered by NMDA receptors in retinal ganglion cells*. Neurochem. Int. 2010, 56, 35–41).

5

Los efectos antiinflamatorios y protectores mediados por los A₃AR han llevado a analizar el efecto de IB-MECA en un modelo de uveítis autoinmune experimental que representa la uveítis humana con una etiología autoinmune. En este modelo, IB-MECA inhibe las manifestaciones clínicas y patológicas de la uveítis (Bar-Yehuda, S.; Luger, D.; Ochaion, A.; Cohen, S.; Patokaa, R.; Zozulya, G.; Silver, P. B.; De Morales, J. M. G. R.; Caspi, R. R.; Fishman, P. *Inhibition of experimental auto-immune uveítis by the A₃ adenosine receptor agonist CF101*. Int. J. Mol. Med. 2011, 28, 727–731).

10

LOS RECEPTORES A₃ DE ADENOSINA EN ENFERMEDADES ONCOLOGICAS

15

Los A₃AR están presentes en diferentes tipos de células tumorales, como las líneas tumorales humanas HL60 y K562 de leucemia y linfoma, de glioblastoma y de próstata.

Los A₃AR se encuentran involucrados en el crecimiento del tumor y en la regulación del ciclo celular (Gessi, S.; Merighi, S.; Varani, K.; Cattabriga, E.; Benini, A.; Mirandola, P.; Leung, E.; Mac Lennan, S.; Feo, C.; Baraldi, S.; Borea, P. A. *Adenosine receptors in colon carcinoma tissues and colon tumoral cell lines: focus on the A₃ adenosine subtype*. J. Cell. Physiol. 2007, 211, 826–836).

20

En particular, ha sido publicado que la activación de los A₃AR en las células de cáncer de próstata reduce la estimulación mediada por PKA de ERK1/2 y conduce a reducir el cáncer (Jajoo, S.; Mukherjea, D.; Watabe, K.; Ramkumar, V. *Adenosine A₃ receptor suppresses prostate cancer metastasis by inhibiting NADPH oxidase activity*. Neoplasia 2009, 11, 1132–1145).

25

30

Estos datos sugieren que los A₃AR podrían representar un marcador biológico y que podría utilizarse la modulación de los mismos para diversos tratamientos de cáncer.

En la literatura de patente también se describen las diferentes aplicaciones que tienen los moduladores del receptor A₃ de adenosina. Por ejemplo, la solicitud de patente US

35

200320387 divulga derivados de tiazoles 2,4 di-sustituidos, teniendo propiedades inhibitorias sobre la producción de citoquinas pro-inflamatorias y de inhibición sobre dicho receptor A₃ de adenosina.

5 La solicitud de patente WO 9921555 divulga compuestos derivados de 1,3-azoles como antagonistas del receptor A₃ de adenosina y su uso como agente profiláctico o terapéutico para el tratamiento del asma, alergias e inflamación, entre otras.

10 En el documento WO 9964418 se divulgan aril-piridinil-tiazoles como inhibidores del receptor A₃ de adenosina y su empleo también como agentes anti-inflamatorios.

La solicitud de patente US 2012134945 divulga el empleo de antagonistas del receptor A₃ de adenosina en la modulación de la producción, secreción y/o acumulación de melanina, así como métodos de tratamiento de afecciones como la hiperpigmentación de la piel.

15

La solicitud de patente US 2011190324 divulga el empleo de antagonistas del receptor A₃ de adenosina para el tratamiento de la aterosclerosis y la combinación de dichos antagonistas con otros agentes anti-ateroscleróticos.

20 La solicitud de patente US 2011171130 divulga el empleo de antagonistas y/o agonistas parciales del receptor A₃ de adenosina para el tratamiento de numerosas enfermedades, incluyendo cáncer, enfermedades inflamatorias, asma, glaucoma, entre otras.

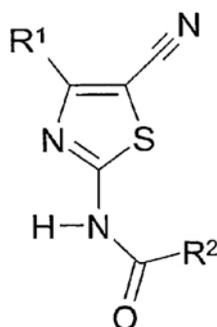
25 Por otra parte, relacionados con el tratamiento del glaucoma y con la disminución de la presión intraocular en general, se han localizado varios documentos de patentes que divulgan diferentes tipos de antagonistas del receptor A₃ de adenosina, como puede verse en los documentos WO 0003741, WO 2008045330 y US 2012053176.

30 Otros documentos de patentes recogidos en el estado del arte, como son WO2009052310, WO2008006369, EP1180518, ES2360632 y ES2204262 divulgan el empleo de diferentes tipos de antagonistas del receptor A₃ de adenosina para el tratamiento de otras afecciones como pueden ser isquemia neurológica y cardiaca, leucopenia, neutropenia, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, alteraciones gastrointestinales, afecciones respiratorias como asma y enfermedades del sistema nervioso, como pueden ser la enfermedad de
35 Alzheimer, la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson, entre otras.

Particularmente en la solicitud de patente WO 2005009969, se menciona que muchos de los antagonistas del receptor A₃ de adenosina reportados en la literatura pertenecen a grupos de flavonoides, derivados de 1,4-dihidropiridina, triazoloquinazolinas, tiazolonaphthyridinas y tiazolopirimidinas, teniendo un fuerte carácter lipófilo, lo que los hace poco solubles en agua.

5 Dicha característica dificulta la aplicabilidad *in vivo* de tales compuestos. Por lo que son de interés compuestos moduladores del receptor A₃ de adenosina que sean solubles en agua.

Finalmente, el documento de patente ES2366075, de este mismo solicitante, describe derivados de 2-amino tiazoles como potentes y selectivos antagonistas del receptor A₁ de adenosina. Los compuestos divulgados en dicha patente poseen la siguiente fórmula general:



15 Donde R₂ se selecciona de entre un radical alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y alquilocicloalquilo. Dichos compuestos son potentes y selectivos antagonistas del receptor A₁ de adenosina, y presentan muy baja afinidad por otros receptores de adenosina, entre los que se encuentra el receptor A₃, como se muestra en la siguiente tabla.

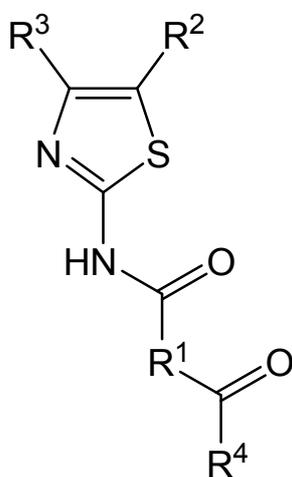
Ejemplos Patente ES2366075	A ₁ Ki (nM)	A ₃ Ki (nM)
2	43	2164
8	17	1451
10	7	7989
50	16	1091
77	6	1244

Los autores de la presente invención, han encontrado ahora que la introducción de un grupo arilo o heteroarilo en la posición de R₂ de la anterior fórmula general, hace que los compuestos se vuelvan potentes moduladores del receptor A₃ de adenosina.

- 5 Los autores de la presente invención han descubierto nuevos ácidos carboxílicos derivados de 2-amido 1,3-tiazol como potentes moduladores del receptor A₃ de adenosina.

Objeto de la invención

- 10 En uno de sus aspectos, la presente invención se refiere a derivados de 2-amido-1,3-tiazol de fórmula (I):



(I)

en la que:

- 15 - R¹ representa un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₁₂, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆ lineales o ramificados y grupo ciano;
- R² se selecciona del grupo constituido por átomo de halógeno y un grupo ciano;
- 20 - R³ representa un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomo de halógeno, grupo ciano, cicloalquilo C₃-C₁₂, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆ lineales o ramificados opcionalmente sustituido por 1,2 ó 3 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₆, amino, mono- o dialquilamino, alcoxilquilo C₁-C₆, hidroxicarbonilo y alcocarbonilo
- 25 C₂-C₆; y
- R⁴ representa independientemente:

- a) un grupo hidroxilo;
- b) un grupo $-N(R^5)(R^6)$, donde:
 - i) R^5 y R^6 representan independientemente un cicloalquilo C_3-C_{12} o un grupo alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado, sustituido por un grupo carboxilo ($-COOH$); ó
 - 5 ii) R^5 y R^6 forman junto al átomo de N un ciclo saturado de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo seleccionado de entre N y O, que está sustituido por un grupo carboxilo ($-COOH$).

Otros aspectos de la presente invención son: a) sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, b) composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos o de sus sales farmacéuticamente aceptables, c) el uso de dichos compuestos en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad que puede mejorar por la modulación de los receptores A_3 de adenosina, como desórdenes neurológicos, entre los que se encuentra la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson, enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis, enfermedades respiratorias como el asma, enfermedades oncológicas como el cáncer de próstata, enfermedades renales como el fallo renal agudo, enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide o enfermedades del sistema gastrointestinal como la enfermedad de Crohn, la colitis o el síndrome de colon irritable o enfermedades o afecciones patológicas oftalmológicas como el glaucoma, el síndrome de ojos secos o la uveítis, d) procedimientos para tratar una enfermedad que puede mejorar por la modulación de los receptores A_3 de adenosina tales como como desórdenes neurológicos por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson, enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis, enfermedades respiratorias como el asma, enfermedades oncológicas como el cáncer de próstata, enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide o enfermedades del sistema gastrointestinal como la enfermedad de Crohn, la colitis o el síndrome de colon irritable o enfermedades o afecciones patológicas oftalmológicas como el glaucoma, el síndrome de ojos secos o la uveítis, comprendiendo dichos procedimientos la administración de los compuestos de la invención a un sujeto que necesite el tratamiento y e) combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) según la invención y otro agente terapéutico en donde dicho agente terapéutico se selecciona de entre agentes para tratar desórdenes neurológicos como son la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson, enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis, enfermedades respiratorias como el asma, enfermedades oncológicas como el cáncer de próstata,

enfermedades renales como el fallo renal agudo, enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide o enfermedades del sistema gastrointestinal como la enfermedad de Crohn, la colitis o el síndrome de colon irritable o enfermedades o afecciones patológicas oftalmológicas como el glaucoma, el síndrome de ojos secos o la uveítis.

- 5 Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término grupo alquilo C_1-C_6 se utiliza para designar radicales hidrocarbonados (C_nH_{2n+1}) lineales o ramificados, sustituidos opcionalmente, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. En una realización de la presente invención los grupos alquilo contienen preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.
- 10 Los ejemplos incluyen radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo y terc-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo e iso-hexilo.
- 15 Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva el término grupo alcoxilo C_1-C_6 se utiliza para designar a radicales que contienen el grupo alquilo C_1-C_6 unido a un átomo de oxígeno ($C_2H_{2n+1}-O-$), lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que contienen de 1 a 6 átomos de carbono. En una realización de la presente invención los grupos alquilo contienen de 1 a 4 átomos de carbono.
- 20 Los radicales alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi o 2-hidroxipropoxi.
- 25 Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término alquiltio incluye radicales que contienen S y alquilo C_1-C_6 , opcionalmente sustituidos, lineales o ramificados de 1 a 6 átomos de carbono. En una realización preferida de la presente invención los grupos alquilo contienen de 1 a 4 átomos de carbono.
- 30 Los radicales alquiltio preferidos, sustituidos opcionalmente, incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, sec-butiltio, t-butiltio, trifluorometiltio, difluorometiltio, hidroximetiltio, 2-hidroxietiltio o 2-hidroxipropiltio.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término grupo alcoxialquilo C₂-C₆ incluye radicales que contiene una cadena de alquilo interrumpida por al menos una función de oxígeno. El número de átomos de carbono indica el número total de átomos de carbono presentes en el radical. Se incluyen todos los isómeros estructurales.

5

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término carbonilo quiere decir C=O.

10 Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término grupo alcóxicarbonilo C₂-C₆ incluye radicales que contienen grupo alcóxilo C₂-C₆ como se ha definido anteriormente unido por un átomo de carbono a un grupo carbonilo.

15 Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término grupo cicloalquilo C₃-C₁₂ se utiliza para designar a radicales hidrocarbonados cíclicos saturados (C_nH_{2n-1}) o monoinsaturados (C_nH_{2n-3}), sustituidos opcionalmente, que contienen de 3 a 12 átomos de carbono. En una realización de la presente invención los grupos cicloalquilo contienen preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono.

20 Los grupos cicloalquilo preferidos, opcionalmente sustituidos, incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Cuando un grupo cicloalquilo tiene dos o más sustituyentes, estos pueden ser iguales o diferentes.

25 Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término grupo arilo se utiliza para designar a un radical arilo C₅-C₆, opcionalmente sustituido, como por ejemplo fenilo. Cuando un radical arilo lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

30 Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término grupo heteroarilo se utiliza para designar un anillo de 5 ó 6 miembros con un heteroátomo seleccionado de entre O, S y N. Los grupos heteroarilo en la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos. En una realización de la presente invención los grupos heteroarilo preferidos son tienilo y piridilo. Cuando un grupo heteroarilo lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Otros grupos heteroarilo preferidos, opcionalmente sustituidos, incluyen pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, oxadiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, -1,3-tiazolilo, tiadiazolilo, y pirazolilo.

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

10 Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, algunos de los átomos, grupos, radicales, restos, cadenas o ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "opcionalmente sustituidos". Esto significa que estos átomos, grupos, radicales, restos, cadenas o ciclos pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición por uno o más sustituyentes, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, en los que los átomos de
15 hidrógeno unidos a los átomos, grupos, radicales, restos, cadenas o ciclos no sustituidos están sustituidos por átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₁₂, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆ lineales o ramificados, alquiltio C₁-C₆, amino, mono- o dialquilamino, alcoxialquilo C₁-C₆, hidroxicarbonilo y alcoxicarbonilo C₂-C₆. Cuando hay presentes dos o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

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

30 Otras sales preferidas según la invención son compuestos de amonio cuaternario en los que se asocia un equivalente de un anión (X-) con la carga positiva del átomo de N. X- puede ser un anión de diversos ácidos minerales como por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato o un anión de un ácido orgánico, como por ejemplo acetato, maleato,
35 fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, trifluoracetato,

metanosulfonato y p-toluenosulfonato. X- es, preferiblemente, un anión seleccionado entre cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato, succinato o trifluoracetato. Más preferiblemente X- es cloruro, bromuro, trifluoracetato o metanosulfonato.

5

Según una realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I) R³ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1,2 ó 3 átomos de halógeno o por un grupo alcoxilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por 1,2 ó 3 átomos de halógeno. En una realización más preferida R³ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1,2 ó 3
10 átomos de halógeno o por un grupo alcoxilo C₁-C₆. En una realización aún más preferida, además R¹ se selecciona del grupo que consiste en un grupo fenilo y un grupo tienilo opcionalmente sustituido por átomos de halógeno. En una realización aún más preferida R¹ se selecciona del grupo que consiste en un grupo fenilo y un grupo tienilo opcionalmente sustituido por 1,2 ó 3 átomos de halógeno.

15

Según una realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I) R⁴ representa un grupo hidroxilo. En una realización más preferida, además R¹ se selecciona del grupo que consiste en un grupo fenilo y un grupo tienilo opcionalmente sustituido por átomos de halógeno, específicamente por 1,2 ó 3 átomos de halógeno y R³ representa un
20 grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1,2 ó 3 átomos de halógeno o por un grupo alcoxilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por 1,2 ó 3 átomos de halógeno. En una realización aún más preferida R³ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1,2 ó 3 átomos de halógeno o por un grupo alcoxilo C₁-C₆.

25 Según otra realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I) R¹ se selecciona del grupo que consiste en un grupo fenilo y un grupo tienilo opcionalmente sustituido por átomos de halógeno, específicamente por 1,2 ó 3 átomos de halógeno. En una realización aún más preferida R¹ se selecciona del grupo que consiste en un grupo fenilo y un grupo tienilo opcionalmente sustituido por 1,2 ó 3 átomos de halógeno, R⁴
30 representa un grupo hidroxilo y R² representa un átomo de halógeno.

Según otra realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I) R¹ se selecciona del grupo que consiste en un grupo fenilo y un grupo tienilo opcionalmente sustituidos por átomos de halógeno, específicamente por 1,2 ó 3 átomos de halógeno, R⁴
35 representa un grupo hidroxilo y R² representa un grupo ciano.

Según otra realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I) R^1 se selecciona del grupo que consiste en un grupo fenilo y un grupo tienilo opcionalmente sustituidos por átomos de halógeno, específicamente por 1,2 ó 3 átomos de halógeno y R^4 se selecciona del grupo que consiste en $[-N(R^5)(R^6)]$, tal como se ha definido anteriormente.

5 En una realización más preferida, en los compuestos de fórmula (I) R^1 se selecciona del grupo que consiste en un grupo fenilo y un grupo tienilo opcionalmente sustituidos por 1,2 ó 3 átomos de halógeno y R^4 se selecciona del grupo que consiste en $[-N(R^5)(R^6)]$, en el que los grupos R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo saturado de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo seleccionado
10 del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno, y que está sustituido por un grupo carboxilo (-COOH).

Según una realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R^4 representa un grupo hidroxilo, R^3 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por
15 átomos de halógeno, específicamente por 1,2 ó 3 átomos de halógeno o por un grupo alcoxilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1,2 ó 3 átomos de halógeno y R^1 representa un grupo fenilo o tienilo opcionalmente sustituidos por 1,2 ó 3 átomos de halógeno.

Según una realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), R^3
20 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por átomos de halógeno o por un grupo alcoxilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1,2 ó 3 átomos de halógeno. En una realización aún más preferida R^3 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1,2 ó 3 átomos de halógeno o por un grupo alcoxilo C_1-C_6 .

25 Según una realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), R^1 se selecciona del grupo que consiste en un grupo fenilo y un grupo tienilo opcionalmente sustituidos por átomos de halógeno. En una realización aún más preferida R^1 se selecciona del grupo que consiste en un grupo fenilo y un grupo tienilo opcionalmente sustituidos por
30 1,2 ó 3 átomos de halógeno.

Según una realización de la invención en los compuestos de fórmula (I), R^4 se selecciona del grupo que consiste en $[-N(R^5)(R^6)]$ como ha sido definido anteriormente.

35 Según una realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), R^4 se selecciona del grupo que consiste en $[-N(R^5)(R^6)]$, donde R^5 y R^6 forman, junto con el átomo

de nitrógeno al que están unidos, un ciclo saturado de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno, y que está sustituido por un grupo carboxilo (-COOH).

- 5 Según una realización preferida de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), R¹ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1,2 ó 3 átomos de halógeno, R² se selecciona del grupo que consiste en un grupo ciano y un átomo de halógeno, R³ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1,2 ó 3 átomos de halógeno o por un grupo alcoxilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por 1,2 ó 3 átomos de halógeno y R⁴ representa un grupo hidroxilo; más preferiblemente R³ representa un grupo fenilo
10 opcionalmente sustituido con un grupo metoxilo.

- Según una realización preferida de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), R¹ representa un grupo tienilo opcionalmente sustituido por 1,2 ó 3 átomos de halógeno, R² se selecciona del grupo que consiste en un grupo ciano y un átomo de halógeno, R³ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1,2 ó 3 átomos de halógeno o por un grupo alcoxilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por 1,2 ó 3 átomos de halógeno y R⁴ representa un grupo hidroxilo; más preferiblemente R³ representa un grupo fenilo sustituido
15 por un grupo metoxilo.

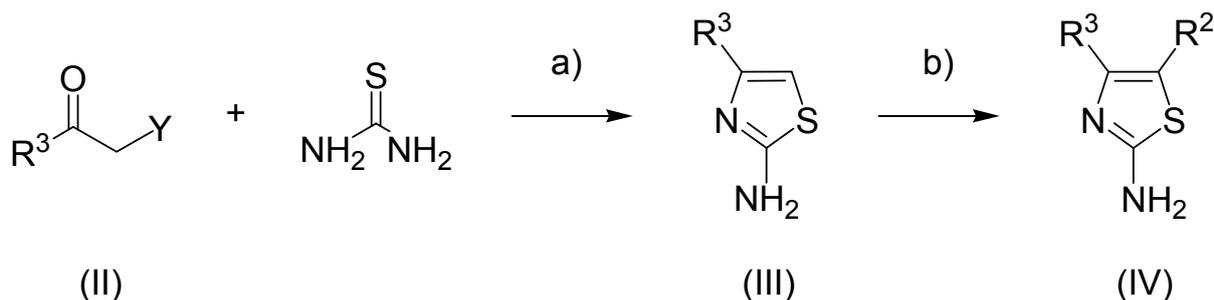
20

Compuestos particulares individuales de la invención incluyen:

- Ácido 3-[5-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil]benzoico,
Ácido 4-[5-ciano-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil]benzoico,
25 Ácido 4-(5-ciano-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)benzoico,
Ácido 3-(5-ciano-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)benzoico,
Ácido 5-(5-ciano-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico,
Ácido 6-(5-ciano-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)piridina-2-carboxílico,
Ácido 3-[5-ciano-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil]benzoico,
30 Ácido 2-[5-ciano-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil]benzoico,
Ácido 5-[5-ciano-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil]tiofeno-2-carboxílico,
Ácido 6-[5-ciano-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil]piridina-2-carboxílico,
Ácido 3-[5-ciano-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil]benzoico,
Ácido 5-(5-ciano-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico,
35 Ácido 3-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilcarbamoil]benzoico,

- Ácido 5-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilcarbamoil]tiofeno-2-carboxílico,
 Ácido 5-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)tiazol-2-ilcarbamoil]tiofeno-2-carboxílico,
 Ácido 5-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)tiazol-2-ilcarbamoil]tiofeno-2-carboxílico,
 Ácido 3-[5-ciano-4-(piridin-4-il)tiazol-2-ilcarbamoil]benzoico,
 5 Ácido 3-[5-ciano-4-(piridin-2-il)tiazol-2-ilcarbamoil]benzoico,
 Ácido 3-[5-ciano-4-(6-metilpiridin-2-il)tiazol-2-ilcarbamoil]benzoico,
 Ácido 5-(5-ciano-4-(piridin-3-il)tiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico,
 Ácido 5-(5-ciano-4-(6-metoxipiridin-3-il)tiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico,
 Ácido 3-(5-ciano-4-(6-metoxipiridin-3-il)tiazol-2-ilcarbamoil)benzoico,
 10 Ácido 5-(5-ciano-4-(4-cianofenil)tiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico,
 Ácido 5-(5-ciano-4-(3-cianofenil)tiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico,
 Ácido 5-(5-fluoro-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico,
 Ácido 3-(5-fluoro-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)benzoico,
 Ácido 5-(5-cloro-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico,
 15 Ácido 3-(5-cloro-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)benzoico,
 Ácido 5-(5-bromo-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico,
 Ácido 3-(5-bromo-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)benzoico,
 Ácido 5-(4-fenil-5-yodo-tiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico,
 Ácido 5-(5-cloro-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico,
 20 Ácido 5-[5-ciano-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil]-1H-pirazol-3-carboxílico,
 Ácido 1-(3-[[5-ciano-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il]carbamoil]benzoil)piperidino-4-carboxílico,
 Ácido 1-(4-[(5-ciano-4-fenil-tiazol-2-il)carbamoil]benzoil)piperidino-4-carboxílico,
 Ácido 1-(3-[(5-ciano-4-fenil-tiazol-2-il)carbamoil]benzoil)piperidino-4-carboxílico.
- 25 Los compuestos definidos por la fórmula (I) en la presente invención se pueden sintetizar mediante los procedimientos descritos a continuación.

Esquema 1



Reactivos y condiciones: Cuando $R^2 = F, Cl, Br$ o I . a) $Y =$ halógeno, etanol, 40-100 °C. b) Si $R^2 = F$; Selectfluor®, acetonitrilo (ACN), 0°C. $R^2 = Cl$ o Br ; N-clorosuccinimida o N-bromosuccinimida, dimetilforamida (DMF), temperatura ambiente / CuX_2 ($X=Cl, Br$ o I),
 5 acetonitrilo; $R^2 = I$; cloruro de yodo (ICl), ácido acético (AcOH) / diclorometano (DCM), 0°C.

Cuando R^2 representa un halógeno, los 2-amino-5-halo-1,3-tiazoles de fórmula (IV) se obtienen a través de la halogenación de derivados de 2-amino-1,3-tiazoles sustituidos en posición 4 comerciales o sintetizados según se muestra en el esquema 1.

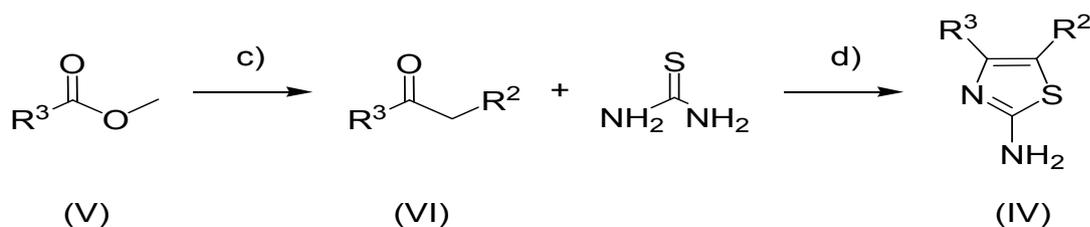
10

La fluoración en el anillo de tiazol del compuesto de fórmula (III) con bis-(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (Selectfluor®), da lugar a compuestos de fórmula (IV) con buenos rendimientos. La fluoración se realiza en acetonitrilo, a temperaturas entre 0 y 25 °C, para obtener el producto monofluorado, (Banks,
 15 R. Eric; et al. J. Chem. Soc. Perkin 1: 2069–2076). La introducción de los halógenos restantes se lleva a cabo utilizando las N-halosuccinimidas correspondientes en DMF a temperatura ambiente o con las correspondientes sales de cobre (II) en acetonitrilo (J. Org. Chem. 2009; 74 (6): 2579-2580). La yodación en cambio se ejecuta según el método descrito por P. Hebeisen (WO2009/068467A1), con cloruro de yodo en una mezcla de ácido
 20 acético y diclorometano a temperaturas entre 0 y 25 °C.

En el caso en que los derivados del 2-amino-1,3-tiazoles de fórmula (III) no sean comerciales, los mismos pueden obtenerse mediante la reacción entre las aril o heteroarilcetonas comerciales de fórmula (II), donde Y es un átomo de halógeno, con tiourea a temperaturas entre 40° a 100°C en etanol o acetonitrilo como disolvente según se muestra en el esquema 1.

25

Esquema 2



30 Reactivos y condiciones: Cuando $R^2 =$ ciano, c) ACN, NaH, DMSO, temperatura ambiente. d) yodo, piridina, 40-100 °C.

Cuando R² representa un grupo ciano, los correspondientes derivados de 2-amino-1,3-tiazoles de fórmula (IV) se obtienen de manera análoga mediante la reacción entre las aril o heteroaril-cianocetonas comerciales de fórmula (VI), con yodo y tiourea a temperaturas entre 40° a 100°C usando piridina como disolvente según se muestra en el esquema 2.

5

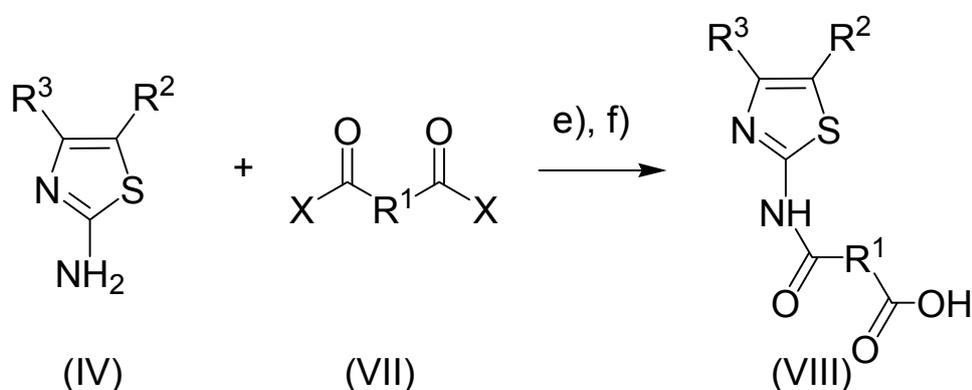
En los casos en que el compuesto de fórmula (VI) no estuviera disponible comercialmente se sintetizan los mismos a partir de los ésteres correspondientes (V) y acetonitrilo en presencia de una base como hidruro de sodio en tetrahidrofurano (THF) o dimetil sulfóxido (DMSO) como disolvente, como se muestra en el esquema 2.

10

Con este método se sintetizaron los siguientes intermedios: 3-oxo-3-(piridin-2-il)propanonitrilo, 3-(6-metilpiridin-2-il)-3-oxopropanonitrilo, 3-oxo-3-(piridin-3-il)propanonitrilo, 3-(6-metoxipiridin-3-il)-3-oxopropanonitrilo, 4-(2-cianoacetil)benzonitrilo y 3-(2-cianoacetil)benzonitrilo, que sin purificaciones adicionales se emplearon en la formación de los correspondientes tiazoles en una reacción estilo “one-pot” (en un solo reactor) según el esquema 2.

15

Esquema 3



20

Reactivos y condiciones: Cuando X = Cl; trietilamina (TEA), acetonitrilo (ACN), temp. ambiente, b) Cuando X = OH; hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metilene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinium 3-oxido HATU, etildiisopropilamina (DIPEA), dimetilforamida (DMF), 125°C, c) Disolver primero con NaOH, después precipitar con HCl.

25

Los 2-amino-tiazoles de fórmula general (IV) se pueden acilar mediante la reacción de un derivado de un ácido dicarboxílico activado XOCR²COX (VII), como por ejemplo un cloruro de ácido (X = Cl) en presencia de una base como piridina o trietilamina en disolventes tales

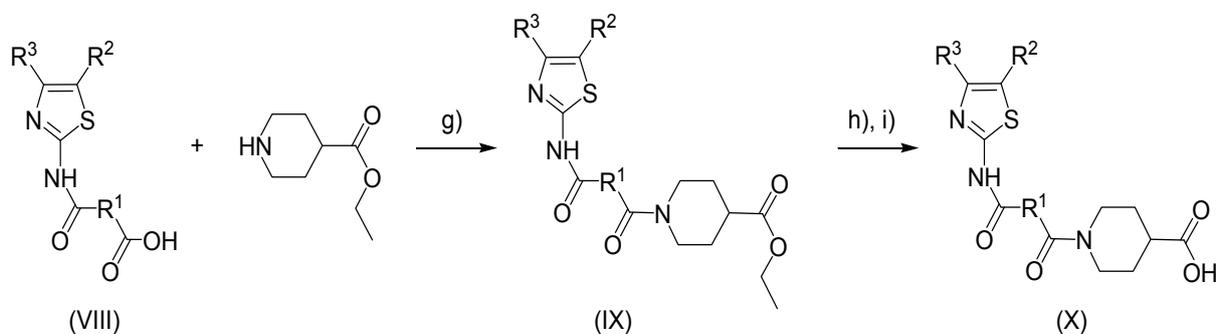
como DCM, THF o ACN a temperatura ambiente para dar lugar a los ácidos carboxílicos de fórmula (VIII) que son objeto de la presente invención y casos particulares de los compuestos de fórmula (I). Una variante más eficaz consiste en utilizar los derivados (clorocarbonil)-R²-carboxilato de metilo (XOCR²COMe) en lugar de los cloruros de dicarbonilo de fórmula (VII), con posterior hidrólisis del metil éster correspondiente, para dar lugar a los ácidos de fórmula (VIII), que forman parte de la presente invención.

Por otra parte, los derivados de fórmula (IV) pueden también acilarse utilizando ácido dicarboxílico comercial (X = OH) en presencia de hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU), para dar lugar también a las amidas de fórmula (VIII), que son casos particulares de los compuestos de fórmula (I) según la invención.

Los cloruros de ácido de fórmula (VII) necesarios para la síntesis de las amidas de fórmula (VIII) pueden sintetizarse de forma sencilla a partir de los correspondientes ácidos dicarboxílicos comerciales utilizando métodos de síntesis descritos en la literatura (Burdett, K.A., *Síntesis*, 1991, 441-42).

Los derivados de ácido de fórmula (VIII) se pueden hacer reaccionar con aminas o aminoésteres comerciales correspondientes, como por ejemplo con isonipeotato de etilo, en presencia de HATU para dar lugar a las amidas o a los amidoésteres de fórmula (IX), estos compuestos a su vez se hidrolizan con hidróxido de sodio resultando los ácidos carboxílicos de fórmula (X) según se muestra en el esquema 4, que son casos particulares de los compuestos de fórmula (I) según la invención.

25 Esquema 4



Reactivos y condiciones: g) HATU, DIPEA, DMF; h) NaOH (1M); i) HCl (4M).

Actividad FarmacológicaEnsayo de unión competitiva a radioligando de los subtipos del receptor de adenosina.

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

Los ensayos de competitividad se llevaron a cabo por incubación de las membranas a partir de receptores humanos de A₃ transfectados a células CHO, [³H]-NECA, tampón (HEPES 20 mM (pH=7,4), NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, 2 unidades/ml de adenosina desaminasa), y ligando sin marcar en un volumen total de 0,2 ml durante 60 min a 25 °C. Se usó R-PIA para determinar la unión no específica. Se filtró sobre filtros Schleicher&Schuell GF/52 (impregnados previamente con un 0,5% de polietilenimina) en un colector celular Brandel. El radioligando sin unir se eliminó con 3 x 250 µl de HEPES 20 mM (pH=7,4), NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM.

En la Tabla 1 se muestran las constantes de unión al receptor A₃ de adenosina obtenidas para algunos ejemplos.

20 Tabla 1.

Ejemplos	COMPUESTOS	Unión al receptor A ₁ de adenosina (K _i en nM)	Unión al receptor A ₃ de adenosina (K _i en nM)
Ejemplo 5	Ácido 5-(5-ciano-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico	87	66
Ejemplo 7	Ácido 3-(5-ciano-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil)benzoico	> 1000	10
Ejemplo 9	Ácido 5-(5-ciano-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico	> 1000	23

Ejemplo 14	Ácido 5-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilcarbamoil]tiofeno-2-carboxílico	131	66
Ejemplo 16	Ácido 5-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)tiazol-2-ilcarbamoil]tiofeno-2-carboxílico	> 500	99
Ejemplo 22	Ácido 3-(5-ciano-4-(6-metoxipiridin-3-il)tiazol-2-ilcarbamoil)benzoico	> 1000	99
Ejemplo 25	Ácido 5-(5-fluoro-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico	64	10
Ejemplo 27	Ácido 5-(5-cloro-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico	34	21
Ejemplo 32	Ácido 5-(5-cloro-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico	> 1000	24
Ejemplo 38	Ácido 1-{3-[(5-ciano-4-fenil-tiazol-2-il)carbamoil]benzoil} piperidino-4-carboxílico	73	27

De los resultados anteriores puede concluirse que los compuestos de fórmula (I) reivindicados por la presente invención son potentes moduladores del receptor A₃ de adenosina.

Por tanto, otro aspecto de la presente invención está dirigido al uso de un compuesto de fórmula (I) según la presente invención para la fabricación de un medicamento para el

tratamiento de una enfermedad o afección patológica susceptible de mejora por la modulación de los receptores A₃ de adenosina.

5 Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades que se sabe que pueden mejorar por tratamiento con un modulador de los recetores A₃ de adenosina. Dichas enfermedades son por ejemplo enfermedades o afecciones patológicas oftalmológicas oculares como pueden ser el glaucoma, el síndrome de ojos secos o la uveítis, desórdenes neurológicos, como la enfermedad de Alzheimer, enfermedades cardiovasculares como por ejemplo la arterioesclerosis, enfermedades
10 respiratorias como por ejemplo el asma, enfermedades renales como el fallo renal agudo, enfermedades oncológicas como por ejemplo el cáncer de próstata, enfermedades autoinmunes como por ejemplo la artritis reumatoide o enfermedades del sistema gastrointestinal como por ejemplo el síndrome de colon irritable.

15 En consecuencia, los compuestos de la invención, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y/o las sales de los mismos, se pueden usar en un procedimiento de tratamiento de trastornos del cuerpo humano que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de un derivado de 2-amino-1,3-tiazol de fórmula (I) de la invención o una
20 sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

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

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

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

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

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

Otro aspecto de la invención está dirigido a un producto de combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) según se ha definido anteriormente y otros fármacos aprobados para tratar enfermedades del sistema nervioso central como son por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, enfermedades cardiovasculares como por ejemplo la arterioesclerosis, enfermedades respiratorias como por ejemplo el asma, enfermedades renales como el fallo renal agudo, enfermedades oncológicas como por ejemplo el cáncer de próstata,

enfermedades autoinmunes como por ejemplo la artritis reumatoide o enfermedades del sistema gastrointestinal como por ejemplo el síndrome de colon irritable.

5 Otro aspecto de la invención está dirigido a un producto de combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) según se ha definido anteriormente y otro fármaco, en donde dicho fármaco se selecciona del grupo que consiste en Montelukast, la Bicalutamida y la Flutamida, el Tofacitinib, diuréticos como la Hidroclorotiazida y el Lubiprostona para tratar enfermedades oculares como pueden ser el asma, el cáncer de próstata, la artritis reumatoide, el fallo renal agudo, el síndrome de colon irritable o el glaucoma.

10

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

15 **Ejemplos**

La síntesis de los compuestos de la invención y de los intermedios que se usan en ella se ilustran mediante los siguientes Ejemplos (1 al 36), incluyendo la preparación de los intermedios, que no limitan en modo alguno el alcance de la presente invención.

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

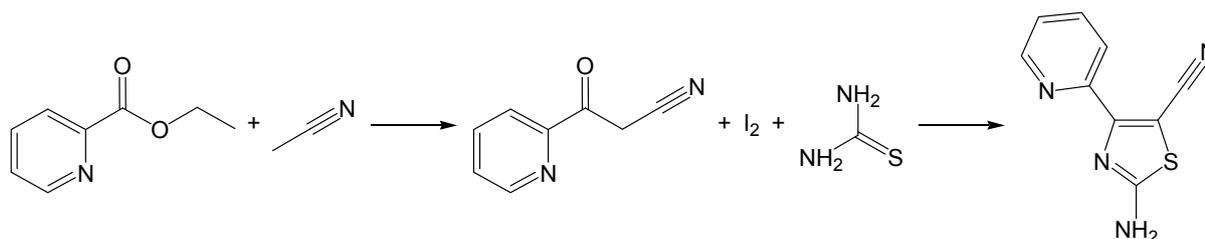
Método general para la síntesis de los cloruros de ácido

30 Los cloruros de ácido de fórmula (VII) se han sintetizado a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos comerciales utilizando el método de síntesis descrito en la literatura (Burdett, K.A., *Síntesis*, 1991, 441-42). A continuación se describe la síntesis del cloruro de ácido (1S,3R)cis-3-carbometoxiciclopentane-1-carboxílico. A una disolución de 0,53 g (3,08

mmol) de ácido (1S,3R)cis-3-carbometoxiciclopentane-1-carboxílico en 2,5 ml de 1,2-dicloroetano, se añade una gota de DMF y 0,45 ml (6,16 mmol) de cloruro de tionilo. La disolución se agita a 70 °C durante 2 horas. El disolvente y el exceso de cloruro de tionilo se evaporan a presión reducida en un rotavaporador. El cloruro de ácido así obtenido se utiliza

5 en siguientes síntesis sin purificaciones adicionales.

Intermedio 1: 2-amino-4-(piridin-2-il)tiazol-5-carbonitrilo



A una disolución de 0,95 ml (18,02 mmol) de acetonitrilo en 10 ml de THF, se le añade 0,81 g (16,52 mmol) de una suspensión de hidruro de sodio en aceite mineral (60 %) y se agita durante 15 min. A continuación se le gotea poco a poco una disolución de 2,27 g (15,02 mmol) de picolinato de etilo en 5 ml de THF. Al cabo de unos 10 min se forma un precipitado blanco. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Sucesivamente sin aislar el compuesto en una reacción estilo *one-pot* (*en un mismo reactor*) se adicionan 30 ml de piridina, 2,28 g (30 mmol) de tiourea y 3,81 g (15 mmol) de iodo. Se agita a 90°C durante 6 h. Después se deja alcanzar temperatura ambiente y se vierte en agua fría. El precipitado formado se filtra, se lava varias veces con agua fría y se seca. Se obtienen 1,85 g (61 %) de un sólido de color negro.

10

15

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,46 (m, 1H), 7,93 (m, 2H), 8,21 (s, 2H), 8,66 (d, 1H).

Los intermedios del 2 al 6 fueron sintetizados utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 1. Aquí se partió de acetonitrilo y los ésteres correspondientes: 6-metil-2-piridincarboxilato de etilo, nicotinato de metilo, 2-metoxipiridin-5-carboxilato de metilo, 4-cianobenzoato de metilo y 3-cianobenzoato de metilo, pasando por los intermedios: 3-(6-metilpiridin-2-il)-3-oxopropanonitrilo, 3-oxo-3-(piridin-3-il)propanonitrilo, 3-(6-metoxipiridin-3-il)-3-oxopropanonitrilo, 4-(2-cianoacetil)benzonitrilo y 3-(2-cianoacetil)benzonitrilo respectivamente, para finalmente formar los tiazoles correspondientes.

20

25

Intermedio 2: 2-amino-4-(6-metilpiridin-2-il)tiazol-5-carbonitrilo

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,51 (s, 3H), 7,31 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,81 (t, 1H), 8,17 (d, 2H).

30

Intermedio 3: 2-amino-4-(piridin-3-il)tiazol-5-carbonitrilo

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,56$ (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,67 (dd, 1H), 9,07 (d, 1H).

5 HPLC-MS: Rt 2,249 m/z 203,0 (MH^+).

Intermedio 4: 2-amino-4-(6-metoxipiridin-3-il)tiazol-5-carbonitrilo

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,91$ (s, 3H), 6,97 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,27 (s, 2H), 8,71 (d, 1H).

10 HPLC-MS: Rt 2,949 m/z 233,0 (MH^+).

Intermedio 5: 2-amino-4-(4-cianofenil)tiazol-5-carbonitrilo

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,99$ (d, 2H), 8,07 (d, 2H), 8,33 (s, 2H).

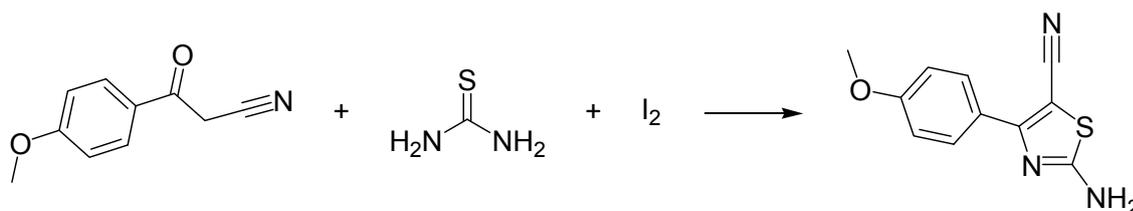
HPLC-MS: Rt 3,077 m/z 227,0 (MH^+).

15

Intermedio 6: 2-amino-4-(3-cianofenil)tiazol-5-carbonitrilo

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,76$ (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,23 (m, 2H), 8,34 (s, 2H).

HPLC-MS: Rt 3,169 m/z 227,0 (MH^+).

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

5,07 g (28,94 mmol) de 3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanonitrilo se disuelven en 30 ml de piridina y se añaden 3,08 g (40,5 mmol) de tiourea y 7,35 g (28,94 mmol) de yodo. La disolución se calienta durante 6 horas a 90 °C. Después se deja enfriar a temperatura ambiente y se vierte sobre 500 ml de agua con hielo. El precipitado resultante se filtra, se lava varias veces con agua. Se obtienen 5,11 g (76,35 %) de un sólido marrón claro.

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,84$ (s, 3H), 7,09 (d, 2H), 8,08 (d, 2H), 8,38 (s, 2H).

Los siguientes intermedios fueron sintetizados utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 7 a partir de los oxonitrilos correspondientes.

30

Intermedio 8: 2-Amino-4-(3,4-dimetoxifenil)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,77 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 7,06 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 8,18 (s, 2H).

5 **Intermedio 9: 2-Amino-4-fenil-1,3-tiazol-5-carbonitrilo**

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,47 (t, 1H), 7,55 (t, 2H), 8,09 (d, 2H), 8,39 (d, 2H).

Intermedio 10: 2-Amino-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]tiazol-5-carbonitrilo

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,54 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 8,29 (s, 2H).

10

Intermedio 11: 2-amino-4-(4-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,36 (t, 2H), 7,97 (dd, 2H), 8,25 (s, 2H).

HPLC-MS: Rt 3,316 m/z 220,0 (MH^+).

15 **Intermedio 12: 2-amino-4-(3-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo**

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,34 (td, 1H), 7,60 – 7,53 (m, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,80 – 7,74 (m, 1H), 8,28 (s, 2H).

HPLC-MS: Rt 3,373 m/z 220,0 (MH^+).

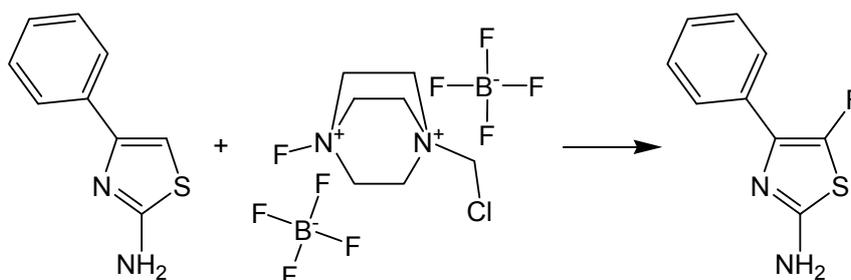
20 **Intermedio 13: 2-amino-4-(2-fluorofenil)tiazol-5-carbonitrilo**

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,32 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 8,26 (s, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,950 m/z 219,4 (MH^+).

Intermedio 14: 2-amino-4-(piridin-4-il)tiazol-5-carbonitrilo

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,83 (d, 2H), 8,35 (s, 2H), 8,74 (d, 2H).

Intermedio 15: 5-fluoro-4-feniltiazol-2-amina

30 A una disolución de 0,5 g (2,83 mmol) de 4-feniltiazol-2-amina en 10 ml de ACN, enfriada en un baño de agua con hielo, se le añade 1,1 g (3,12 mmol) de Selectfluor® y se agita durante

15 min. a esa temperatura; después se deja alcanzar temperatura ambiente y se mantiene la agitación durante 12 horas. Se rotavapora el disolvente y se columna a través de gel de sílica con una mezcla acetato de etilo / ciclohexano.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 6,97$ (s, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,41 (t, 2H), 7,70 (t, 2H).

5 HPLC-MS: Rt 3,568 m/z 195,0 (MH^+).

Intermedio 16: 5-cloro-4-feniltiazol-2-amina

A una disolución de 0,5 g (2,83 mmol) de 4-feniltiazol-2-amina en 1,5 ml de DMF, se le añade 0,378 g (2,83 mmol) de N-clorosuccinimida. La mezcla de la reacción se agita durante 10 12 h. Se vierte en brine y se filtra el precipitado formado. Se lava varias veces con agua fría y se seca.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,32$ (dd, 3H), 7,42 (t, 2H), 7,81 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt 3,768 m/z 211,0 (MH^+).

15 El siguiente intermedio fue sintetizado utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 16 con N-cloro- o N-bromosuccinimida y el tiazol correspondiente.

Intermedio 17: 5-cloro-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-amina

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,78$ (s, 3H), 6,98 (d, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,77 (d, 2H).

20 HPLC-MS: Rt 3,776 m/z 241,0 (MH^+).

Intermedio 18: 5-bromo-4-feniltiazol-2-amina

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,30$ (s, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,80 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt 3,781 m/z 254,9 (M^+).

25

Intermedio 19: 5-broro-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-amina

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,78$ (s, 3H), 6,98 (d, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,76 (d, 2H).

HPLC-MS: Rt 3,78 m/z 286,1 (MH^+).

30 **Intermedio 20: 4-fenil-5-iodotiazol-2-amina**

A una disolución de 0,5 g (2,83 mmol) de 4-feniltiazol-2-amina en una mezcla de 0,5 ml de ácido acético y 10 ml de DCM, enfriada en un baño de agua con hielo, se le gotean poco a poco 3 ml (2,98 mmol) de cloruro de yodo 1M en ácido acético. La mezcla de la reacción se agita durante 30 min. a esa temperatura. Se vierte en una disolución fría de Na_2CO_3 y se 35 extrae dos veces con acetato de etilo. Se elimina el disolvente a presión reducida y el sólido

restante se lava con DCM frío. El compuesto obtenido se usa en próximas síntesis sin purificaciones adicionales.

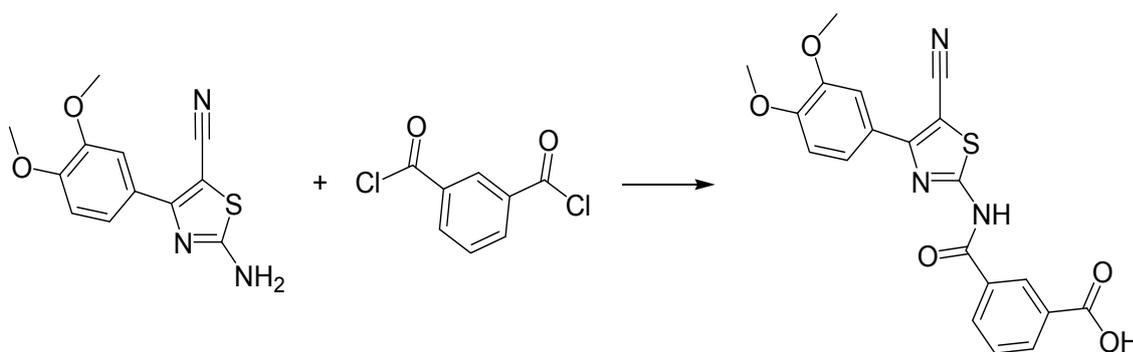
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,32$ (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 7,77 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt 3,667 m/z 302,9 (MH^+).

5

Ejemplos

Ejemplo 1: Ácido 3-[5-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoi]benzoico



10

A una disolución de 0,20 g (0,77 mmol) de 2-Amino-4-(3,4-dimetoxifenil)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo, (**Intermedio 6**), en THF (4 ml) se le adiciona 0,2 ml de piridina y seguidamente poco a poco 0,19 g (0,92 mmol) de dicloruro de isoftaloilo. La mezcla de la reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se añaden 2 ml de agua y después de 1 hora a temperatura ambiente se añade poco a poco 5 ml de una disolución de NaOH (1 M). A continuación se agita a temperatura ambiente durante 2 horas más. La disolución se lava 3 veces con DCM en un embudo separador y se filtra. El ácido deseado precipita al añadir gota a gota una disolución de HCl 4 M hasta alcanzar un $\text{pH} < 3$. El precipitado formado se filtra, se lava con agua fría y se seca. Se obtiene 0,22 g (71,4%) del producto deseado como un sólido marrón claro.

15

20

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,84$ (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 13,73 (s, 1H).

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

25

Ejemplo 2: Ácido 4-[5-ciano-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoi]benzoico

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,82$ (s, 3H), 7,12 (d, 2H), 8,00 (m, 3H), 8,07 (d, 2H), 8,21 (d, 2H), 13,71 (s, 1H).

Ejemplo 3: Ácido 4-(5-ciano-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)benzoico

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,58$ (m, 3H), 8,05 (m, 3H), 8,11 (d, 2H), 8,24 (d, 2H), 13,76 (s, 1H).

Ejemplo 4: Ácido 3-(5-ciano-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)benzoico

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,59$ (m, 4H), 7,73 (t, 1H), 8,05 (m, 2H), 8,22 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 13,80 (s, 1H).

Ejemplo 5: Ácido 5-(5-ciano-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,59$ (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 8,29 (d, 1H), 13,88 (s, 1H).

Ejemplo 6: Ácido 6-(5-ciano-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)piridina-2-carboxílico

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,59$ (m, 3H), 8,06 (d, 2H), 8,36 (d, 1H), 8,39 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 13,28 (s, 1H), 13,79 (s, 1H).

20 **Ejemplo 7: Ácido 3-[5-ciano-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil]benzoico**

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,85$ (s, 3H), 7,16 (d, 2H), 7,72 (t, 1H), 8,03 (d, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 13,74 (s, 1H).

Ejemplo 8: Ácido 2-[5-ciano-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil]benzoico

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,82$ (s, 3H), 7,11 (d, 2H), 7,66 (m, 3H), 7,96 (m, 3H), 8,46 (s, 1H), 13,45 (s, 1H).

Ejemplo 9: Ácido 5-[5-ciano-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil]tiofeno-2-carboxílico

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,83$ (s, 3H), 7,12 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 13,61 (s, 1H).

Ejemplo 10: Ácido 6-[5-ciano-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil]piridina-2-carboxílico

35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,85$ (s, 3H), 7,14 (d, 2H), 8,03 (d, 2H), 8,35 (d, 1H), 8,38 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 13,28 (s, 1H), 13,73 (s, 1H).

Ejemplo 11: Ácido 3-{5-ciano-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}benzoico

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,59 (d, 2H), 7,70 (t, 1H), 8,14 (d, 2H), 8,19 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 13,49 (s, 1H).

5 **Ejemplo 12: Ácido 5-{5-ciano-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}tiofeno-2-carboxílico**

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,58 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 8,12 (d, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 13,60 (s, 1H).

10 **Ejemplo 13: Ácido 3-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilcarbamoil]benzoico**

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,44 (t, 2H), 7,72 (t, 1H), 8,09 (dd, 2H), 8,22 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 13,27 (s, 1H), 13,79 (s, 1H).

Ejemplo 14: Ácido 5-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilcarbamoil]tiofeno-2-carboxílico

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,44 (t, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,08 (dd, 2H), 8,30 (d, 1H), 13,81 (s, 2H).

HPLC-MS: Rt 3,073 m/z 374,1 (MH⁺).

Ejemplo 15: Ácido 5-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)tiazol-2-ilcarbamoil]tiofeno-2-carboxílico

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,42 (s, 1H), 7,77 (m, 4H), 8,29 (s, 1H), 13,88 (s, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,577 m/z 374,0 (MH⁺).

Ejemplo 16: Ácido 5-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)tiazol-2-ilcarbamoil]tiofeno-2-carboxílico

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,43 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 8,28 (s, 1H), 13,85 (s, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,265 m/z 374,0 (MH⁺).

Ejemplo 17: Ácido 3-[5-ciano-4-(piridin-4-il)tiazol-2-ilcarbamoil]benzoico

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,73 (t, 1H), 7,98 (d, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,83 (d, 2H), 13,26 (s, 1H), 13,90 (s, 1H).

Ejemplo 18: Ácido 3-[5-ciano-4-(piridin-2-il)tiazol-2-ilcarbamoil]benzoico

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,52 (t, 1H), 7,70 (t, 1H), 8,01 (t, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 13,24 (s, 1H), 13,77 (s, 1H).

Ejemplo 19: Ácido 3-[5-ciano-4-(6-metilpiridin-2-il)tiazol-2-ilcarbamoil]benzoico

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,56 (s, 3H), 7,37 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,88 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 13,24 (s, 1H), 13,73 (s, 1H).

5 **Ejemplo 20: Ácido 5-(5-ciano-4-(piridin-3-il)tiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico**

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,65 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,74 (dd, 1H), 9,19 (d, 1H), 13,94 (s, 2H).

HPLC-MS: Rt 1,836 m/z 357,0 (MH⁺).

10 **Ejemplo 21: Ácido 5-(5-ciano-4-(6-metoxipiridin-3-il)tiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico**

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,93 (s, 3H), 7,02 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,26 (dd, 2H), 8,80 (d, 1H), 13,85 (s, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,189 m/z 387,0 (MH⁺).

15

Ejemplo 22: Ácido 3-(5-ciano-4-(6-metoxipiridin-3-il)tiazol-2-ilcarbamoil)benzoico

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,94 (s, 3H), 7,04 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,29 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 13,34 (s, 1H), 13,80 (s, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,419 m/z 381,0 (MH⁺).

20

Ejemplo 23: Ácido 5-(5-ciano-4-(4-cianofenil)tiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,80 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 8,21 (m, 3H), 13,82 (s, 2H).

Ejemplo 24: Ácido 5-(5-ciano-4-(3-cianofenil)tiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,82 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 13,80 (s, 2H).

Ejemplo 25: Ácido 5-(5-fluoro-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,39 (d, 1H), 7,51 (t, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,84 (d, 2H), 8,24 (d, 1H), 13,18 (s, 1H), 13,63 (s, 1H).

HPLC-MS: Rt 3,012 m/z 349,0 (MH⁺).

Ejemplo 26: Ácido 3-(5-Fluoro-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)benzoico

35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,39 (d, 1H), 7,51 (t, 2H), 7,70 (t, 1H), 7,86 (d, 2H), 8,18 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 13,06 (s, 1H), 13,25 (s, 1H).

HPLC-MS: Rt 3,093 m/z 343,0 (MH⁺).

Ejemplo 27: Ácido 5-(5-cloro-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,43 (m, 1H), 7,51 (t, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,25
5 (d, 1H), 13,38 (s, 1H), 13,64 (s, 1H).

HPLC-MS: Rt 3,088 m/z 364,9 (M⁺).

Ejemplo 28: Ácido 3-(5-cloro-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)benzoico

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,43 (t, 1H), 7,52 (t, 2H), 7,70 (t, 1H), 7,93 (d, 2H), 8,19
10 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 13,27 (s, 2H).

HPLC-MS: Rt 3,178 m/z 359,0 (MH⁺).

Ejemplo 29: Ácido 5-(5-bromo-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,44 (d, 1H), 7,50 (t, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,25
15 (d, 1H), 13,40 (s, 1H), 13,64 (s, 1H).

HPLC-MS: Rt 3,118 m/z 410,9 (MH⁺).

Ejemplo 30: Ácido 3-(5-bromo-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)benzoico

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,44 (d, 1H), 7,51 (t, 2H), 7,70 (t, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,18
20 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 13,29 (s, 2H).

HPLC-MS: Rt 3,221 m/z 405,0 (MH⁺).

Ejemplo 31: Ácido 5-(4-fenil-5-yodo-tiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico

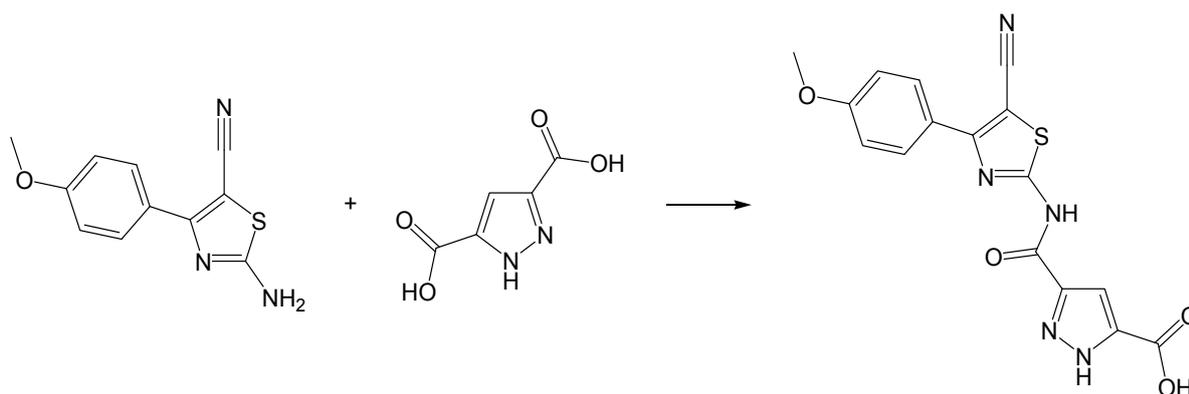
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,46 (d, 1H), 7,52 (t, 2H), 7,71 (t, 1H), 7,93 (d, 2H), 8,19
25 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 13,30 (s, 2H).

Ejemplo 32: Ácido 5-(5-cloro-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,81 (s, 3H), 7,07 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 8,24
30 (d, 1H), 13,33 (s, 1H), 13,65 (s, 1H).

HPLC-MS: Rt 3,110 m/z 395,0 (MH⁺).

Ejemplo 33: 5-[5-ciano-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil]-1H-pirazol-3-carboxílico



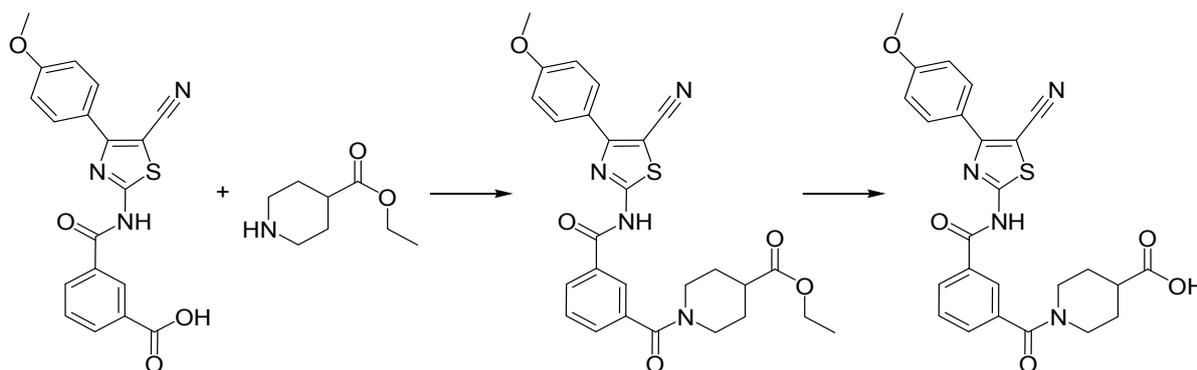
Se mezclan 0,2 g (0,86 mmol) de 2-amino-4-(4-metoxifenil)tiazol-5-carbonitrilo (**Intermedio 5**), 0,2 g (1,12 mmol) de ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico, 0,5 g (1,3 mmol) de HATU y 300 μ l (1,7 mmol) de etildiisopropilamina en 20 ml de acetonitrilo y se agita durante 6 h a 90 $^{\circ}$ C.

5 Transcurrido ese tiempo se elimina el disolvente a presión reducida, se añaden 5 ml de una disolución de hidróxido de sodio 1M y se filtran las impurezas orgánicas. Después se extrae la fase acuosa 3 veces con DCM en un embudo separador y se le añade gota a gota HCl 4M hasta alcanzar un pH < 3. El precipitado formado se filtra, se lava con agua fría y se seca. Se obtiene 0,19 g (61,2%) del producto deseado.

10 1 H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,84 (s, 3H), 7,15 (d, 2H), 7,61 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 13,45 (s, 1H), 14,73 (s, 1H).

Ejemplo 34: Ácido 1-(3-([5-ciano-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il]carbamoil)benzoil)piperidino-4-carboxílico

15



Una mezcla de 0,11 g (0,29 mmol) de ácido 3-[5-ciano-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil]benzoico (**Ejemplo 10**), 49 μ l (0,32 mmol) de piperidino-4-carboxilato de etilo, 0,13 g (0,34 mmol) de HATU y 60 μ l (0,43 mmol) de TEA en 4 ml de acetonitrilo, se deja reaccionar 24 h a temperatura ambiente. Después se vierte en agua fría, el precipitado

20

formado se filtra, se lava varias veces con agua fría y se seca. A continuación se suspende el sólido obtenido en una disolución de NaOH (5 ml, 1 M) y se agita a temperatura ambiente siguiendo la reacción por cromatografía de capa fina (TLC) hasta que el éster se hidrolice completamente. Después se lava la fase acuosa 3 veces con DCM en un embudo

5 separador. A esta disolución se le añade gota a gota HCl 4 M hasta alcanzar un pH < 3. El precipitado formado se filtra, se lava con agua fría y se seca. Se obtiene 0,083 g (58,4%) del producto deseado como un sólido marrón claro.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,55 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,36 (m, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,65 (m, 2H), 8,00 (d, 2H), 8,16 (m, 10 2H), 13,70 (s, 1H).

Los siguientes ejemplos fueron sintetizados utilizando el procedimiento descrito para el **Ejemplo 34** a partir de sus productos de partida correspondientes:

15 **Ejemplo 35: Ácido 1-{4-[(5-ciano-4-fenil-tiazol-2-il)carbamoil]benzoil}piperidino-4-carboxílico**

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,56 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,98 (m, 2H), 8,18 (d, 2H), 8,37 (d, 2H), 8,45 (s, 1H), 13,51 (s, 1H).

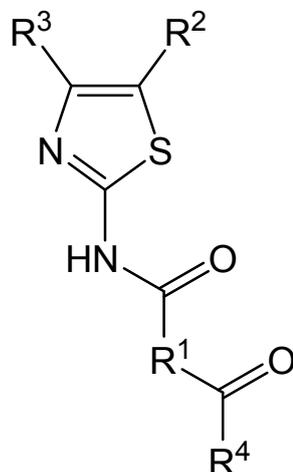
20

Ejemplo 36: Ácido 1-{3-[(5-ciano-4-fenil-tiazol-2-il)carbamoil]benzoil}piperidino-4-carboxílico

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,55 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,69 (t, 1H), 7,99 (m, 2H), 8,31 (d, 1H), 8,40 (d, 25 1H), 8,45 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 13,51 (s, 1H).

REIVINDICACIONES

1- Un compuesto de fórmula (I):



5

en el que:

- R¹ representa un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₁₂, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆ lineales o ramificados y grupo ciano;
- R² se selecciona del grupo que consiste en un grupo ciano y un átomo de halógeno;
- R³ representa un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomo de halógeno, grupo ciano, cicloalquilo C₃-C₁₂, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆ lineales o ramificados opcionalmente sustituido por 1,2, ó 3 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₆, amino, mono- o dialquilamino, alcoxialquilo C₁-C₆, hidroxicarbonilo y alcoxicarbonilo C₂-C₆; y
- R⁴ representa independientemente:
 - a) un grupo hidroxilo;
 - b) un grupo -N(R⁵)(R⁶), donde:
 - i) R⁵ y R⁶ representan independientemente un cicloalquilo C₃-C₁₂ o un grupo alquilo C₃-C₄ lineal o ramificado, sustituido por un grupo carboxilo (-COOH); ó
 - ii) R⁵ y R⁶ forman junto al átomo de N un ciclo saturado de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo seleccionado de entre N y O, sustituido por un grupo carboxilo (-COOH).

25

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 2- Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R³ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1,2 ó 3 átomos de halógeno o por un grupo alcoxilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por 1,2 ó 3 átomos de halógeno.
- 5 3- Un compuesto según la reivindicación 2 en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en un grupo fenilo y un grupo tienilo opcionalmente sustituido por 1,2 ó 3 átomos de halógeno.
- 4- Un compuesto según la reivindicación 3 en el que R² representa un grupo ciano.
- 10 5- Un compuesto según la reivindicación 4 en el que R⁴ representa un grupo hidroxilo.
- 6- Un compuesto según la reivindicación 4 en el que R⁴ representa un grupo [-N(R⁵)(R⁶)] como ha sido definido en la reivindicación 1.
- 15 7- Un compuesto según la reivindicación 6 en el que los grupos R⁵ y R⁶ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo saturado de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno y que está sustituido por un grupo -COOH.
- 20 8- Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R¹ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1,2 ó 3 átomos de halógeno, R² representa un grupo ciano, R³ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1,2 ó 3 átomos de halógeno o por un grupo metoxilo y R⁴ representa un grupo hidroxilo.
- 25 9- Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R¹ representa un grupo tienilo opcionalmente sustituido por 1,2 ó 3 átomos de halógeno, R² representa un grupo ciano, R³ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1,2, ó 3 átomos de halógeno o por un grupo metoxilo y R⁴ representa un grupo hidroxilo.
- 30 10- Un compuesto según la reivindicación 1 que es uno de:
- Ácido 3-[5-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil]benzoico,
 Ácido 4-[5-ciano-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil]benzoico,
 35 Ácido 4-(5-ciano-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)benzoico,

- Ácido 3-(5-ciano-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)benzoico,
 Ácido 5-(5-ciano-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico,
 Ácido 6-(5-ciano-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)piridina-2-carboxílico,
 Ácido 3-[5-ciano-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil]benzoico,
 5 Ácido 2-[5-ciano-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil]benzoico,
 Ácido 5-[5-ciano-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil]tiofeno-2-carboxílico,
 Ácido 6-[5-ciano-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil]piridina-2-carboxílico,
 Ácido 3-{5-ciano-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}benzoico,
 Ácido 5-(5-ciano-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)tiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico,
 10 Ácido 3-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilcarbamoil]benzoico,
 Ácido 5-[5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilcarbamoil]tiofeno-2-carboxílico,
 Ácido 5-[5-ciano-4-(3-fluorofenil)tiazol-2-ilcarbamoil]tiofeno-2-carboxílico,
 Ácido 5-[5-ciano-4-(2-fluorofenil)tiazol-2-ilcarbamoil]tiofeno-2-carboxílico,
 Ácido 3-[5-ciano-4-(piridin-4-il)tiazol-2-ilcarbamoil]benzoico,
 15 Ácido 3-[5-ciano-4-(piridin-2-il)tiazol-2-ilcarbamoil]benzoico,
 Ácido 3-[5-ciano-4-(6-metilpiridin-2-il)tiazol-2-ilcarbamoil]benzoico,
 Ácido 5-(5-ciano-4-(piridin-3-il)tiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico,
 Ácido 5-(5-ciano-4-(6-metoxipiridin-3-il)tiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico,
 Ácido 3-(5-ciano-4-(6-metoxipiridin-3-il)tiazol-2-ilcarbamoil)benzoico,
 20 Ácido 5-(5-ciano-4-(4-cianofenil)tiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico,
 Ácido 5-(5-ciano-4-(3-cianofenil)tiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico,
 Ácido 5-(5-fluoro-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico,
 Ácido 3-(5-fluoro-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)benzoico,
 Ácido 5-(5-cloro-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico,
 25 Ácido 3-(5-cloro-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)benzoico,
 Ácido 5-(5-bromo-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico,
 Ácido 3-(5-bromo-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)benzoico,
 Ácido 5-(4-fenil-5-yodo-tiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico,
 Ácido 5-(5-cloro-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico,
 30 Ácido 5-[5-ciano-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil]-1H-pirazol-3-carboxílico,
 Ácido 1-(3-{[5-ciano-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il]carbamoil}benzoil)piperidino-4-carboxílico,
 Ácido 1-{4-[(5-ciano-4-fenil-tiazol-2-il)carbamoil]benzoil}piperidino-4-carboxílico,
 Ácido 1-{3-[(5-ciano-4-fenil-tiazol-2-il)carbamoil]benzoil}piperidino-4-carboxílico.

11- Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o sus sales farmacéuticamente aceptables y un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 12- Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 10 para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección patológica susceptible de mejorar por la modulación del receptor A₃ de adenosina.

10 13- Un compuesto según la reivindicación 12 para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección patológica susceptible de mejorar por la modulación del receptor A₃ de adenosina seleccionada del grupo que consiste en desórdenes neurológicos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, enfermedades renales, cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades del sistema gastrointestinal y enfermedades o afecciones oftalmológicas.

15

14- Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección patológica susceptible de mejorar por la modulación de los receptores A₃ de adenosina.

20 15- Uso de un compuesto según la reivindicación 14 en que la enfermedad o afección patológica susceptible de mejorar por la modulación de los receptores A₃ de adenosina es seleccionada del grupo que consiste en desórdenes neurológicos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, cáncer, enfermedades renales, enfermedades autoinmunes, enfermedades del sistema gastrointestinal y enfermedades o afecciones oftalmológicas.

25 16- Uso de un compuesto según la reivindicación 15 en el que la enfermedad o afección patológica es seleccionada de entre el asma, el cáncer de próstata, la artritis reumatoide, el síndrome de colon irritable, el glaucoma, y el fallo renal agudo.

30 17- Una combinación que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un agente terapéutico utilizado para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en desórdenes neurológicos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades renales, enfermedades respiratorias, cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades del sistema gastrointestinal y enfermedades o afecciones oftalmológicas.

18- Una combinación que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un agente terapéutico que se selecciona del grupo que consiste en el Montelukast, la Bicalutamida, la Flutamida, el Tofacitinib y un diurético que se seleccionan de entre la Hidroclorotiazida y el Lubiprostona para tratar una enfermedad seleccionada de entre asma, cáncer de próstata, artritis reumatoide, fallo renal agudo y síndrome de colon irritable.

5



- ②① N.º solicitud: 201530085
 ②② Fecha de presentación de la solicitud: 22.01.2015
 ③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **C07D277/42** (2006.01)
A61K31/426 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2007116106 A1 (PALOBIOFARMA) 18.10.2007, todo el documento.	1-18
A	WO 2009044250 A1 (PALOBIOFARMA) 09.04.2009, todo el documento.	1-18
A	WO 9921555 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES) 06.05.1999, reivindicaciones.	11-18

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
 Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
 A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita
 P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
 E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
29.04.2016

Examinador
M.P. Fernández Fernández

Página
1/4

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

C07D, A61K

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

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, REGISTRY, EMBASE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 04.05.2016

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-18	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-18	SI
	Reivindicaciones	NO

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

Base de la Opinión.-

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

1. Documentos considerados.-

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

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2007116106 A1 (PALOBIOFARMA)	18.10.2007
D02	WO 2009044250 A1 (PALOBIOFARMA)	09.04.2009

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

La solicitud se refiere, reivindicaciones 1-9, a los derivados de 2-amido-1,3-tiazol de la fórmula (I) de la reivindicación 1, en la que el sustituyente R1 es un grupo arilo o heteroarilo, la reivindicación 10 concreta varios de estos compuestos, las reivindicaciones 11-13 la composición farmacéutica que comprende estos compuestos, las reivindicaciones 14-16 el uso para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una afección patológica dependiente de los receptores A3 de adenosina y las reivindicaciones 17 y 18 se refieren a la combinación de un compuesto de fórmula (I) con agentes terapéuticos adicionales (Montelukast, Flutamida, Hidroclorotiazida....)

El documento D1 divulga la misma estructura de los compuestos de la solicitud con la diferencia de que los sustituyentes del carboxilo de la amida en posición 2 (R1 en la fórmula (I) de la solicitud) es una cadena (CH₂)-; el documento D2 divulga el mismo tipo de compuestos en los que el sustituyente R1 de la solicitud puede ser una cadena alquilo o cicloalquilo sustituida por grupos carboxilo.

De los documentos D1 y D2 se deduce que los compuestos de fórmula (I) de la solicitud son nuevos puesto que no se han encontrado con anterioridad. Respecto a la actividad inventiva se considera que un técnico en la materia no tendría base en el estado de la técnica para deducir de manera evidente el resultado de la sustitución de un radical alquilo o cicloalquilo por un radical (hetero)arilo pues éste supone un cambio en la estructura de la molécula y no es obvio el comportamiento farmacológico de la nueva estructura respecto a los receptores A3 citados.

En consecuencia se considera que las reivindicaciones 1-18 de la solicitud cumplen los requisitos previstos en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.