

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 535**

21 Número de solicitud: 201730065

51 Int. Cl.:

**C07D 417/12** (2006.01)

**C07D 277/44** (2006.01)

**A61K 31/427** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**20.01.2017**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**20.07.2018**

71 Solicitantes:

**PALOBIOFARMA, S.L. (100.0%)**  
**Tecnocampus Mataró, 3, Avenida Ernest Lluch,**  
**32, Planta 4, Oficina 01**  
**08302 Mataró (Barcelona) ES**

72 Inventor/es:

**CASTRO PALOMINO LARIA, Julio ;**  
**CAMACHO GÓMEZ, Juan y**  
**EL MAATOUGUI, Abdelaziz**

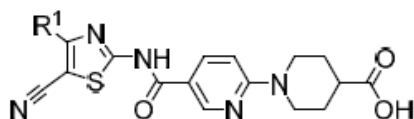
74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

54 Título: **MODULADORES DE LOS RECEPTORES A<sub>3</sub> DE ADENOSINA**

57 Resumen:

Moduladores de los receptores A<sub>3</sub> de adenosina  
Moduladores de los receptores A<sub>3</sub> de adenosina de  
fórmula (I):



y procedimiento para preparar dichos compuestos. Otros aspectos 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 A<sub>3</sub> adenosina.

## **DESCRIPCIÓN**

### MODULADORES DE LOS RECEPTORES A<sub>3</sub> DE ADENOSINA

5

#### **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados del ácido 1-(5-(tiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico como moduladores de los receptores A<sub>3</sub> de adenosina. Otros aspectos de la presente invención son 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 modulación de los receptores A<sub>3</sub> 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<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> y A<sub>3</sub> y pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteínas G. Los receptores A<sub>1</sub> y A<sub>3</sub> disminuyen los niveles intracelulares del monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) mediante su acoplamiento a las proteínas G inhibitoras (G<sub>i</sub>) que inhiben la enzima adenilato ciclasa. En contraste, los receptores A<sub>2A</sub> y A<sub>2B</sub> se acoplan a las proteínas G estimuladoras (G<sub>s</sub>) 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<sub>3</sub> 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).

30

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.; et al, *Review article: gastrointestinal sensory and motor disturbances in inflammatory bowel disease: clinical relevance and pathophysiological mechanisms*. Aliment. Pharmacol. Ther. 2008, 27, 621–637).

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

10

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 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.; et al, *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).

20

Por otro lado, un estudio reciente ha demostrado el papel de los  $A_3AR$  en la motilidad 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  $A_3AR$  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*

30

*Disrupting Adenosine A<sub>3</sub> Receptors (A<sub>3</sub>-/-AR) on Colonic Motility or Progression of Colitis in the Mouse*. *Inflamm Bowel Dis*. 2011, August; 17(8): 1698–1713).

5 Posteriormente otros estudios han señalado que ratones deficientes del receptor A<sub>3</sub> de adenosina mostraron reducida patología de colon y menores niveles de la enzima mieloperoxidasa, y evidenciaron el rol de A<sub>3</sub>AR 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 A<sub>3</sub> receptor activity disrupts neutrophil migratory capacity and impacts innate immune function in vivo*. *European Journal of Immunology*. September 26, 2012).

#### LOS RECEPTORES A<sub>3</sub> DE ADENOSINA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

15 Los receptores A<sub>3</sub> de adenosina están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central, pero en niveles bajos y con una afinidad reducida. El papel de los A<sub>3</sub>AR 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.; et al, *Adenosine and ATP receptors in the brain*. *Curr. Top. Med. Chem*. 2011, 20 11, 973–1011).

Ha sido reportado que los agonistas del receptor A<sub>3</sub> 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 A<sub>3</sub>AR, implicando el sistema nervioso central y el periférico (Yoon, M. H.; et al, *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 A<sub>3</sub> 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 A<sub>3</sub>AR juegan un papel protector en la

primera fase de la isquemia reduciendo la transmisión sináptica (Pugliese, A. M.; et al, *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).

- 5 Adicionalmente, una sobre-regulación del receptor A<sub>3</sub> 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.; et al, *GGA1 acts as a spatial switch altering amyloid precursor protein trafficking and processing*. J. Neurosci. 2006, 26, 9913–9922).

10

Por último, diferentes estudios han evaluado el papel del receptor A<sub>3</sub> de adenosina en estadios de dolor. Algunos de ellos han demostrado una respuesta nociceptiva y proinflamatoria que provoca la formación de edema, debido a la activación de dicho receptor. Sin embargo, una actividad opuesta en la modulación del dolor se ha observado en estudios posteriores; por lo que se sugiere una aplicación potencial para los agonistas del receptor A<sub>3</sub> de adenosina en el tratamiento del dolor neuropático crónico, ya que agonistas de dicho receptor bloquean el desarrollo de dolor neuropático inducido mecánicamente y por quimioterapia de una manera dependiente de la dosis y aumentan significativamente los efectos analgésicos de diversos medicamentos analgésicos usados actualmente. (Borea, PA et al, *The A3 Adenosine Receptor: History and Perspectives*, Pharmacol Rev 67:74–102, January 2015, y sus referencias).

20

#### LOS RECEPTORES A<sub>3</sub> DE ADENOSINA EN TRANSTORNOS RENALES

- 25 Existen estudios publicados que demuestran los efectos perjudiciales que pueden tener la activación del A<sub>3</sub>AR 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 A<sub>3</sub>AR 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 A<sub>3</sub> adenosine receptor targeting agents*. Expert Opin Investig Drugs. 2011 June; 20(6): 757–768. doi:10.1517/13543784.2011.573785 y sus referencias).

30

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 A<sub>3</sub>AR, como en ratones que poseen dicho receptor (Wild Type) que habían sido previamente tratados con un antagonista de dicho receptor A<sub>3</sub> de adenosina. (Thomas Lee, H et al. *A<sub>3</sub> adenosine receptor knockout mice are protected against ischemia- and myoglobinuria-induced renal failure*. Am J Physiol Renal Physiol. 2003. 284: F267–F273.).

#### LOS RECEPTORES A<sub>3</sub> DE ADENOSINA EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Existen estudios que demuestran que la adenosina, a través del receptor A<sub>3</sub>, 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.; et al, *Adenosine A<sub>3</sub> receptor activation protects the myocardium from reperfusion/ reoxygenation injury*. Am. J. Physiol.: Heart Circ. Physiol. 2002, 283, H1307–H1313).

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. Más recientemente, se ha demostrado que la adenosina a través de la activación de los A<sub>3</sub>AR 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 A<sub>3</sub> de adenosina.

Así como consecuencia, el potencial uso de antagonistas de los A<sub>3</sub>AR puede ser de interés para bloquear pasos importantes en el desarrollo de la placa arterioesclerótica (Gessi, S.; Foet al, *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).

#### LOS RECEPTORES A<sub>3</sub> DE ADENOSINA EN EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Los A<sub>3</sub>AR 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 A<sub>3</sub>AR puede ser tanto pro- como anti-inflamatoria dependiendo del tipo de célula examinada o de las especies animales consideradas. (Baraldi P G et al, *Medicinal Chemistry of A3 Adenosine Receptor Modulators: Pharmacological Activities and Therapeutic Implications*, J. Med. Chem. 2012, 55, 5676–5703, y sus referencias).

5

Estudios funcionales han demostrado que los neutrófilos humanos expresan los A<sub>3</sub>AR mediando la inhibición del estrés oxidativo (van der Hoeven, D.; et al, *Activation of the A<sub>3</sub> adenosine receptor suppresses superoxide production and chemotaxis of mouse bone marrow neutrophils*. Mol. Pharmacol. 2008, 74, 685–696).

10

Existen evidencias de que los A<sub>3</sub>AR están presentes en los eosinófilos humanos, acoplados a las vías de señalización de la activación celular, y son capaces de proteger a los eosinófilos de apoptosis e inhibir el proceso de quimiotaxis. Una sobreexpresión de A<sub>3</sub>AR también se ha detectado en los linfocitos y en células Jurkat, una línea celular leucémica humana, encontrándose asociados con la inhibición de la actividad de la enzima adenilato cilclasa y la modulación de calcio. En macrófagos, la activación de A<sub>3</sub>AR parece indicar un efecto anti-inflamatorio del mismo. (Baraldi P G et al, *Medicinal Chemistry of A3 Adenosine Receptor Modulators: Pharmacological Activities and Therapeutic Implications*, J. Med. Chem. 2012, 55, 5676–5703, y sus referencias).

20

Adicionalmente, otras evidencias señalan la implicación del A<sub>3</sub>AR en enfermedades autoinmunes, donde se ha visto una sobre-expresión de estos receptores en varias patologías de este tipo. Entre estas enfermedades se encuentra la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn y la psoriasis, entre otras. (Braselmann S. et al, *R406, an Orally Available Spleen Tyrosine Kinase Inhibitor Blocks Fc Receptor Signaling and Reduces Immune Complex-Mediated Inflammation*, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 319, No. 3).

30

Otros estudios apuntan al papel del A<sub>3</sub>AR en enfermedades como la trombocitopenia inmune (ITP), ya que se ha comprobado que la prodroga fostamatinib, que es un inhibidor de la tirosina quinasa SYK y que se encuentra en fase clínica III para el tratamiento de la ITP, posee una importante afinidad sobre el receptor A<sub>3</sub>AR (IC<sub>50</sub>= 81 nM), además de actividad en otras vías de señalización inmune, por lo que ha llevado a considerar que dicho inhibidor de tirosina quinasa SYK desempeña sus efectos clínicos a través de otras vías de

señalización independientes de la tirosina quinasa SYK, como es la vía del receptor A<sub>3</sub>AR. (Mócsai A. et al, *The SYK tyrosine kinase: a crucial player in diverse biological functions*, Nature Reviews - Immunology Volume 10 , June 2010).

## 5 LOS RECEPTORES A<sub>3</sub> DE ADENOSINA EN ARTRITIS REUMATOIDE

Estudios clínicos en pacientes con artritis reumatoide (AR) han demostrado que el tratamiento con un agonista del receptor A<sub>3</sub> de adenosina conduce a una mejora en los signos y síntomas de la enfermedad (Silverman, M. H.; et al, *Clinical evidence for utilization of the A<sub>3</sub> adenosine receptor as a target to treat rheumatoid arthritis: data from a phase II clinical trial*. J. Rheumatol. 2008, 35, 41-48).

La sobreexpresión de los A<sub>3</sub>AR en la AR se ha correlacionado directamente con altos niveles de citoquinas pro-inflamatorias, actuando a través de una regulación al alza de NF-κB, que es un actor clave en la patogenia de pacientes con artritis (Bar-Yehuda, S.; et al, *The anti-inflammatory effect of A<sub>3</sub> adenosine receptor agonists: a novel targeted therapy for rheumatoid arthritis*. Expert Opin. Invest. Drugs 2007, 16, 1601-1613).

En un estudio clínico de fase II en pacientes con AR, la administración oral del agonista de los A<sub>3</sub>AR, IB-MECA (1-desoxi-1-[6-[[[(3-iodofenil)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 A<sub>3</sub> de adenosina como agentes antirreumáticos.

25

## LOS RECEPTORES A<sub>3</sub> 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 A<sub>3</sub>AR 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.; et al, *Disruption of the A<sub>3</sub> 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 del papel funcional de los A<sub>3</sub>AR 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.; et al, *Activation of murine lung mast cells by the adenosine A<sub>3</sub> receptor*. J. Immunol. 2003, 171, 338–345).

10 La hipersensibilidad de las vías respiratorias a adenosina está disminuida en ratones deficientes del A<sub>3</sub>AR, por lo que ratones tratados con antagonistas selectivos del receptor A<sub>3</sub> 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.; et al, *A<sub>3</sub> adenosine receptor signaling contributes to airway inflammation and mucus production in adenosine deaminase-deficient mice*. J. Immunol. 2004, 173, 1380–1389).

Estos datos sugieren el potencial uso de antagonistas del receptor A<sub>3</sub> de adenosina en condiciones relacionadas con enfermedades pulmonares en los que la inflamación es una característica importante.

20

## LOS RECEPTORES A<sub>3</sub> DE ADENOSINA EN ENFERMEDADES OCULARES

La modulación de los receptores A<sub>3</sub> 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).

30 Los primeros estudios demostraron que la supresión de los receptores A<sub>3</sub> de adenosina en ratones mostraron una reducción de la presión intraocular, lo que sugiere que los antagonistas de los A<sub>3</sub>AR pudieran representar una nueva terapia para el glaucoma (Yang, H.; et al, *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).

Por otra parte, el mRNA y la proteína de los receptores A<sub>3</sub> 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.; et al, *Selective upregulation of the A<sub>3</sub> adenosine receptor in eyes with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma*. Invest. Ophthalmol. Visual Sci. 2005, 46, 2023–2034).

La sobreexpresión de A<sub>3</sub>AR también ha sido demostrada en las células ganglionares de la retina (Zhang, M.; et al, *The A<sub>3</sub> adenosine receptor attenuates the calcium rise triggered by NMDA receptors in retinal ganglion cells*. Neurochem. Int. 2010, 56, 35–41).

Los efectos antiinflamatorios y protectores mediados por los A<sub>3</sub>AR 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.; et al, *Inhibition of experimental auto-immune uveítis by the A<sub>3</sub> adenosine receptor agonist CF101*. Int. J. Mol. Med. 2011, 28, 727–731).

#### LOS RECEPTORES A<sub>3</sub> DE ADENOSINA EN ENFERMEDADES ONCOLOGICAS

Los A<sub>3</sub>AR 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 A<sub>3</sub>AR se encuentran involucrados en el crecimiento del tumor y en la regulación del ciclo celular (Gessi, S.; et al, *Adenosine receptors in colon carcinoma tissues and colon tumoral cell lines: focus on the A<sub>3</sub> adenosine subtype*. J. Cell. Physiol. 2007, 211, 826–836).

En particular, ha sido publicado que la activación de los A<sub>3</sub>AR en las células de cáncer de próstata reduce la estimulación mediada por PKA de ERK1/2 y conduce a reducir el cáncer (Jajoo, S.; et al, *Adenosine A<sub>3</sub> receptor suppresses prostate cancer metastasis by inhibiting NADPH oxidase activity*. Neoplasia 2009, 11, 1132–1145).

Estos datos sugieren que los A<sub>3</sub>AR 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 A<sub>3</sub> de adenosina. Por ejemplo, la solicitud de patente US 200320387 divulga derivados de tiazoles 2,4 di-sustituídos, teniendo propiedades inhibitorias sobre la producción de citoquinas pro-inflamatorias y de inhibición sobre dicho receptor A<sub>3</sub> de adenosina.

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

En el documento WO 9964418 se divulgan aril-piridinil-tiazoles como inhibidores del receptor A<sub>3</sub> de adenosina y su empleo también como agentes anti-inflamatorios.

La solicitud de patente US 2012134945 divulga el empleo de antagonistas del receptor A<sub>3</sub> 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.

La solicitud de patente US 2011190324 divulga el empleo de antagonistas del receptor A<sub>3</sub> de adenosina para el tratamiento del aterosclerosis y la combinación de dichos antagonistas con otros agentes anti-ateroscleróticos.

La solicitud de patente US 2011171130 divulga el empleo de antagonistas y/o agonistas parciales del receptor A<sub>3</sub> de adenosina para el tratamiento de numerosas enfermedades, incluyendo cáncer, enfermedades inflamatorias, asma, glaucoma, entre otras.

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 A<sub>3</sub> de adenosina, como puede verse en los documentos WO 0003741, WO 2008045330 y US 2012053176.

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 A<sub>3</sub> de adenosina para el tratamiento de otras afecciones como pueden ser isquemia neurológica y cardiaca, leucopenia, neutropenia, artritis

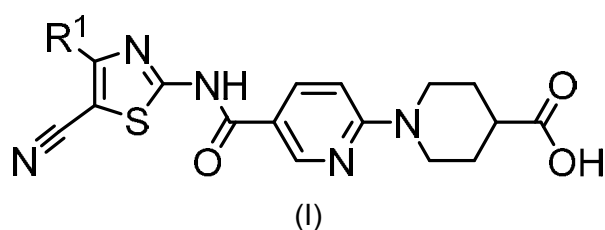
reumatoide, esclerosis múltiple, alteraciones gastrointestinales, afecciones respiratorias como asma y enfermedades del sistema nervioso, como pueden ser la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson, entre otras.

- 5 Particularmente en la solicitud de patente WO 2005009969, se menciona que muchos de los antagonistas del receptor  $A_3$  de adenosina reportados en la literatura pertenecen a grupos de flavonoides, derivados de 1,4-dihidropiridina, triazoloquinazolininas, tiazolonaphthyridinas y tiazolopirimidinas, teniendo un fuerte carácter lipófilo, lo que los hace poco solubles en agua. Dicha característica dificulta la aplicabilidad *in vivo* de tales compuestos. Por lo que son de  
10 interés compuestos moduladores del receptor  $A_3$  de adenosina que sean solubles en agua.

Los autores de la presente invención, han encontrado que nuevos derivados del ácido 1-(5-(tiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico poseen actividad como potentes y selectivos moduladores del receptor  $A_3$  de adenosina. La presente solicitud de patente  
15 divulga, por tanto, nuevos derivados de ácidos carboxílicos como potentes y selectivos moduladores del receptor  $A_3$  de adenosina.

### Objeto de la invención

- 20 En uno de sus aspectos, la presente invención se refiere a derivados del ácido 1-(5-(tiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico de fórmula (I):



25 en el que:

- $R^1$  representa un grupo heteroaril de 5 ó 6 miembros o un grupo fenil opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomo de halógeno, haloalquilo  $C_1$ - $C_6$  lineal o ramificado, alquilo  $C_1$ - $C_6$  lineal o ramificado,  
30 alcoxi  $C_1$ - $C_6$  lineal o ramificado y grupo ciano;

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,

5 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 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 artritis reumatoide, psoriasis,  
10 trombocitopenia inmune, enfermedades del sistema gastrointestinal como la enfermedad de Crohn, la colitis o el síndrome de colon irritable, enfermedades o afecciones patológicas oftalmológicas como el glaucoma, el síndrome de ojos secos, la uveítis, y el dolor neuropático.

d) procedimientos para tratar una enfermedad que puede mejorar por la modulación de los  
15 receptores  $A_3$  de adenosina tales como como 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 artritis reumatoide, psoriasis, trombocitopenia inmune, enfermedades del sistema gastrointestinal como la enfermedad de Crohn, la colitis o el síndrome de colon  
20 irritable, enfermedades o afecciones patológicas oftalmológicas como el glaucoma, el síndrome de ojos secos, la uveítis, y el dolor neuropático, 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  
25 agente terapéutico en donde dicho agente terapéutico se selecciona de entre agentes para tratar 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 artritis reumatoide, psoriasis, trombocitopenia inmune, enfermedades del sistema gastrointestinal como la  
30 enfermedad de Crohn, la colitis o el síndrome de colon irritable, enfermedades o afecciones patológicas oftalmológicas como el glaucoma, el síndrome de ojos secos, la uveítis, y el

dolor neuropático. El agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa) también conocidos como estatinas, entre los que se encuentran la atorvastatina, rosuvastatina y simvastatina, antagonistas del receptor del leucotrieno como el Montelukast, agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) como es la Bicalutamida, medicamentos antiandrógenos como es la Flutamida, inhibidores de enzimas Janus-quinase 1 y 3 (JAK 1 y 3) como el Tofacitinib, agentes diuréticos como la Hidroclorotiazida y activadores de la secreción de fluidos intestinales como el Lubiprostona.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> se utiliza para designar radicales hidrocarbonados (C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>) 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. Ejemplos de grupos alquilo preferidos son: 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.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva el término grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> se utiliza para designar a radicales que contienen el grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> unido a un átomo de oxígeno (C<sub>2</sub>H<sub>2n+1</sub>-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. Ejemplos de grupos alcoxi preferidos son: metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi o 2-hidroxipropoxi.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término grupo heteroaril se utiliza para designar un anillo de 5 ó 6 miembros, que presentan uno, dos o tres heteroátomo, seleccionado de entre O, S y N. Los grupos heteroaril en la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos. En una realización de la presente invención los grupos heteroaril preferidos son tienil, furil, piridil y tiazolil. Cuando un grupo heteroaril lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Otros grupos heteroaril

preferidos, opcionalmente sustituidos, incluyen pirazinil, pirimidinil, piridazinil, furil, oxadiazolil, oxazolil, imidazolil, -1,3-tiazolil, tiadiazolil, y pirazolil.

5 Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> consiste en un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, unido a 1, 2 o 3 átomos de halógeno, tal como cloro, flúor, bromo o iodo. Átomo de halógeno preferidos son cloro y flúor.

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 hidrógeno unidos a los átomos, grupos, radicales, restos, cadenas o ciclos no sustituidos  
15 están sustituidos por átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxil, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineales o ramificados, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, mono- o dialquilamino, alcoxilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo y alcoxicarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>. 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 ejemplo, ácido cítrico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico,  
25 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<sup>-</sup>) con la carga positiva del átomo de N. X<sup>-</sup> 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,

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.

Según una realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I) R<sup>1</sup> representa un grupo heteroaril de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomo de halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y grupo ciano. En una realización preferida de la presente invención, R<sup>1</sup> representa un grupo que se selecciona de entre tienil, furil, piridil y tiazolil opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomo de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y grupo ciano. En una realización más preferida de la presente invención, R<sup>1</sup> representa un grupo tienil opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomo de halógeno y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado.

Según una realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I) R<sup>1</sup> representa un grupo fenil opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomo de halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y grupo ciano. En una realización preferida de la presente invención R<sup>1</sup> representa un grupo fenil opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomo de halógeno y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado.

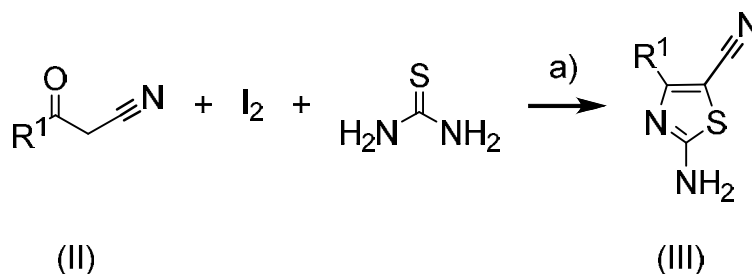
Compuestos particulares individuales de la invención incluyen:

Ácido 1-(5-(5-ciano-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico  
 Ácido 1-(5-((5-ciano-4-(2-metoxifenil)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico  
 Ácido 1-(5-((5-ciano-4-(3-metoxifenil)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico  
 Ácido 1-(5-(5-ciano-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico  
 Ácido 1-(5-((5-ciano-4-(2-fluorofenil)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico  
 Ácido 1-(5-((5-ciano-4-(3-fluorofenil)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico



- Ácido 1-(5-((5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico  
 Ácido 1-(5-((4-(2-clorofenil)-5-cianotiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico  
 Ácido 1-(5-((5-ciano-4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico  
 Ácido 1-(5-((5-ciano-4-(piridin-3-il)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico  
 5 Ácido 1-(5-(5-ciano-4-(piridin-4-il)tiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico  
 Ácido 1-(5-(5-ciano-4-(6-metoxipiridin-3-il)tiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico  
 Ácido 1-(5-(5-ciano-4-(furan-2-il)tiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico  
 Ácido 1-(5-(5-ciano-4-(tiofen-2-il)tiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico  
 10 Ácido 1-(5-(5-ciano-4-(tiofen-3-il)tiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico  
 Ácido 1-(5-((4-(4-clorotiofen-2-il)-5-cianotiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico  
 Ácido 1-(5-(5-ciano-4-(tiazol-2-il)tiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico
- 15 Los compuestos definidos por la fórmula (I) en la presente invención se pueden sintetizar mediante los procedimientos descritos a continuación.

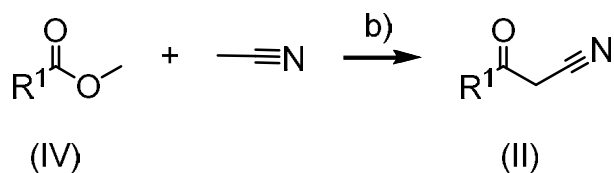
**Esquema 1**



- 20 a) Piridina, 40-100°C, 5-12h.

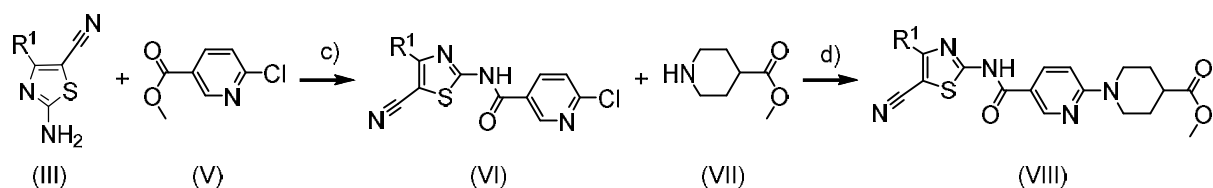
Los 2-amino-4-ciano-1,3-tiazoles de fórmula (III) pueden obtenerse mediante la reacción entre las cianocetonas comerciales utilizadas de fórmula (II) con iodo y tiourea a temperaturas entre 40° a 100°C y piridina como disolvente según se muestra en el esquema 1.

- 25 En el caso de que las cianocetonas no sean comerciales se sintetizan siguiendo la reacción que se muestra en el Esquema 2.

**Esquema 2**

b) NaH, DMSO, 0°-25°C, 4-8h

- 5 Las cianocetonas no comerciales (II) se pueden sintetizar a partir de la reacción de los esteres correspondientes (IV) con acetonitrilo en DMSO en presencia de hidruro de sodio, siguiendo métodos conocidos en el estado del arte. Los derivados de fórmula (II) obtenidos se utilizan posteriormente sin purificación adicional.

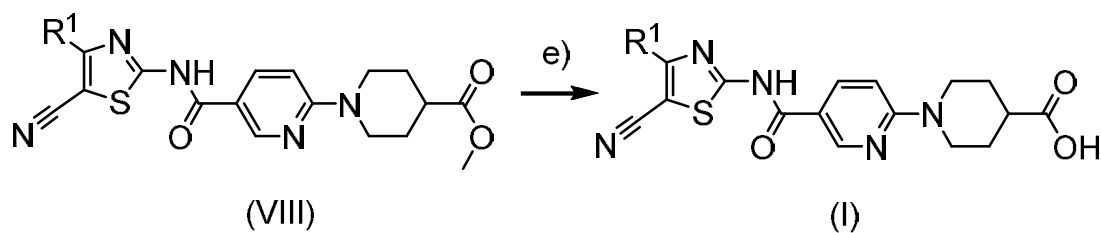
10 **Esquema 3**

c) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 60°C, 24-48h;

d) DMSO, 80°C, 8h

- 15 Los 2-amino-4-ciano-1,3-tiazoles (III) reaccionan con los esteres comerciales de fórmula (V), para dar lugar a las amidas de fórmula (VI), que a su vez se transforman en los derivados de fórmula (VIII) cuando reaccionan con las aminas comerciales correspondientes de fórmula (VII) tales como el isonipecotato de metilo en DMSO a temperaturas entre 60° y 100°C en un período de 4 a 12 horas.

20 **Esquema 4**



e) THF/NaOH 1M, temperatura ambiente.

Finalmente, los derivados de fórmula (VIII) se hidrolizan en una mezcla de THF y una  
5 disolución 1M de hidróxido de sodio a temperatura ambiente para obtener los ácidos, que se corresponden con los compuestos de fórmula (I), según la invención.

### Actividad Farmacológica

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

#### Ensayo de unión de competición de radioligando del receptor de adenosina subtipo A<sub>3</sub>

15 Los ensayos de competitividad se llevaron a cabo por incubación de las membranas a partir de receptores humanos de A<sub>3</sub> transfectados a células CHO, [<sup>3</sup>H]-NECA, tampón (HEPES 20 mM (pH=7,4), NaCl 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 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  
20 (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, MgCl<sub>2</sub> 10 mM.

#### Ensayo de unión de competición de radioligando del receptor de adenosina subtipo A<sub>2A</sub>

25 Los ensayos de competitividad frente al receptor A<sub>2A</sub> se llevaron a cabo por incubación de las membranas a partir de receptores humanos de A<sub>2A</sub> transfectados a células HeLa, [<sup>3</sup>H]-ZM241385, tampón (Tris-HCl 50 mM (pH=7,4), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EDTA 1 mM, 2 unidades/ml de adenosina desaminasa), y ligando sin marcaren un volumen total de 0,2 ml durante 30  
30 min. a 25°C. Se usó NECA para determinar la unión no específica. Se filtró sobre filtros

Schleicher&Schuell GF/52 (impregnados previamente con un 0,5% de polietilenimina) en un colector celular Brandel. El radioligando sin unir se eliminó con 3 x 250 µl de Tris-HCl 50 mM (pH=7,4), MgCl<sub>2</sub> 10 mM y EDTA 1 mM.

5 Ensayo de unión de competición de radioligando del receptor de adenosina subtipo A<sub>2B</sub>

El ensayo de unión del receptor de adenosina subtipo A<sub>2b</sub> se llevó a cabo empleando una fuente humana recombinante (HEK-293 células) y [<sup>3</sup>H] DPCPX como radioligando, de acuerdo con el ensayo descrito por Fredholm et al. (Unión Internacional de Farmacología XXV nomenclatura y clasificación de los receptores de adenosina, Pharmacol Rev. 2001 diciembre; 53 (4): 527-52).

Ensayo de unión de competición de radioligando del receptor de adenosina subtipo A<sub>1</sub>

15 Los ensayos de competitividad se llevaron a cabo por incubación de las membranas a partir de receptores humanos de A<sub>1</sub> transfectados a células CHO, [<sup>3</sup>H]-DPCPX, tampón (HEPES 20 mM (pH=7,4), NaCl 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 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  
20 (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, MgCl<sub>2</sub> 10 mM.

En la Tabla 1 se muestran las constantes de unión a cada uno de los receptores de adenosina analizados, para algunos ejemplos.

**Tabla 1**

| No. Ejemplo | Unión al receptor A <sub>3</sub> de adenosina (K <sub>i</sub> en nM) | Unión al receptor A <sub>2A</sub> de adenosina (K <sub>i</sub> en nM) | Unión al receptor A <sub>2B</sub> de adenosina (K <sub>i</sub> en nM) | Unión al receptor A <sub>1</sub> de adenosina (K <sub>i</sub> en nM) |
|-------------|--|---|---|--|
| 1           | 103,1  | >1000   | >500  | >500   |
| 3           | 65,5   | >1000   | >1000   | >1000  |

|    |      |       |       |       |
|----|------|-------|-------|-------|
| 4  | 47,6 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 5  | 26,3 | >1000 | >500  | >500  |
| 6  | 50,3 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 14 | 29,2 | >500  | >1000 | >500  |

De los resultados anteriores puede concluirse que los compuestos de fórmula (I) reivindicados por la presente invención son potentes y selectivos moduladores del receptor A<sub>3</sub> de adenosina.

5

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 A<sub>3</sub> de adenosina.

10

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades que se sabe que pueden mejorar por la modulación de los receptores A<sub>3</sub> de adenosina, como 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, 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.

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 sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

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

excipiente farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo un vehículo o diluyente. El ingrediente activo puede comprender del 0,001% al 99% en peso, preferiblemente del 0,01% al 90% en peso de la composición, dependiendo de la naturaleza de la formulación y de si se realiza una dilución adicional antes de la aplicación. Preferiblemente, las composiciones se preparan en una forma apropiada para administración oral, tópica, nasal, rectal, percutánea o inyectable.

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

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.

5 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.

10 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.

20 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 inhibidores de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa) también conocidos como estatinas, entre los que se encuentran la atorvastatina, rosuvastatina y simvastatina, antagonistas del receptor del leucotrieno como el Montelukast, agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) como es la Bicalutamida, medicamentos antiandrógenos como es la Flutamida, inhibidores de enzimas Janus-quinase 1 y 3 (JAK 1 y 3) como el Tofacitinib, agentes diuréticos como la Hidroclorotiazida y activadores de la secreción de fluidos intestinales como el Lubiprostona.

30 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.

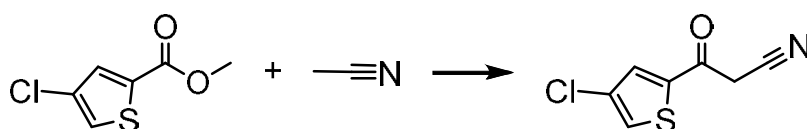
### **Ejemplos**

La síntesis de los compuestos de la invención y de los intermedios que se usan en la

presente se ilustran mediante los siguientes Ejemplos (1 al 17), incluyendo la preparación de los intermedios, que no limitan en modo alguno el alcance de la presente invención.

**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  $\mu\text{m}$ ) 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.

**Intermedio 1: 3-(4-clorotiofen-2-il)-3-oxopropanonitrilo**



A una disolución de 0,5 g (2,83 mmol) de 4-clorotiofeno-2-carboxilato de metilo en 1,2 ml de DMSO en un matraz de 25 ml se le añade 0,22 ml (4,24 mmol) de acetonitrilo. La mezcla se agita a 0°C y se le añade 0,147 g (3,68 mmol) de NaH (60% en aceite mineral). La reacción se agita a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 8h. Este intermedio se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (reacción *one pot*).

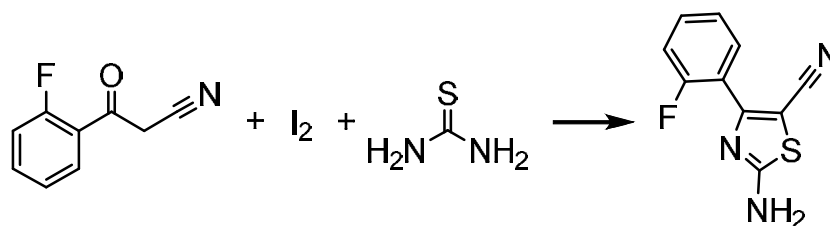
El siguiente intermedio fue sintetizado utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 1 a partir del éster correspondiente.

**Intermedio 2: 3-oxo-3-(tiazol-2-il)propanonitrilo**

Este intermedio se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (reacción *one pot*).

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





1,0 g (6,13 mmol) de 3-(2-fluorofenil)-3-oxopropanonitrilo se disuelven en 5 ml de piridina y se añaden 0,61 g (7,97 mmol) de tiourea y 1,56 g (6,13 mmol) de iodo. La disolución se calienta durante 6 horas a 90°C. Después se deja enfriar a temperatura ambiente y se vierte  
5 sobre 50 ml de agua con hielo. El precipitado resultante se filtra, se lava varias veces con agua. Se obtienen 1,12 g (83,15 %) de un sólido marrón claro.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,26 (s, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,32 (m, 2H).

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

10

Los siguientes intermedios fueron sintetizados utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 3 a partir de los acetonitrilos correspondientes.

**Intermedio 4: 2-amino-4-(3-fluorofenil)thiazol-5-carbonitrilo**

15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,28 (s, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,34 (td, 1H).

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

**Intermedio 5: 2-amino-4-(4-fluorofenil)thiazol-5-carbonitrilo**

20 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,25 (s, 2H), 7,97 (dd, 2H), 7,36 (t, 2H).

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

**Intermedio 6: 2-amino-4-feniltiazol-5-carbonitrilo**

25 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,39 (d, 2H), 8,09 (d, 2H) 7,55 (t, 2H), 7,47 (t, 1H).

HPLC-MS: Rt 3,351 m/z 202,0 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 7: 2-amino-4-(2-metoxifenil)thiazol-5-carbonitrilo**

30 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,12 (s, 2H), 7,44 (t, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 3,82 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 3,199, m/z 332,0 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 8: 2-amino-4-(3-metoxifenil)tiazol-5-carbonitrilo**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,26 (s, 2H), 7,51 (ddd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,06 (ddd, 1H), 3,80 (s, 3H).

5 HPLC-MS: Rt 3,530, m/z 232,0 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 9: 2-amino-4-(4-metoxifenil)tiazol-5-carbonitrilo**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,38 (d, 2H), 8,08 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 3,84 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 3,894, m/z 231,9 (MH<sup>+</sup>).

10

**Intermedio 10: 2-amino-4-(2-clorofenil)tiazol-5-carbonitrilo**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,27 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,52(m, 2H), 7,45 (td, 1H).

HPLC-MS: Rt 3,798, m/z 235,9 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 11: 2-amino-4-(piridin-2-il)tiazol-5-carbonitrilo**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,66 (d, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,93 (m, 2H), 7,46 (m, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,909 m/z 203,0 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 12: 2-amino-4-(piridin-3-il)tiazol-5-carbonitrilo**

20 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 9,07 (d, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,25 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,249, m/z 203,0 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 13: 2-amino-4-(piridin-4-il)tiazol-5-carbonitrilo**

25 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,74 (d, 2H), 8,35 (s, 2H), 7,83 (d, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,224 m/z 203,0 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 14: 2-amino-4-(6-metoxipiridin-3-il)tiazol-5-carbonitrilo**

30 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,71 (d, 1H), 8,27 (s, 2H), 8,17 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 3,91 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 2,949, m/z 233,0 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 15: 2-amino-4-(furan-2-il)tiazol-5-carbonitrilo**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,22$  (s, 2H), 7,89 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H).  
HPLC-MS: Rt 2,615, m/z 192,0 ( $\text{MH}^+$ ).

**Intermedio 16: 2-amino-4-(tiofen-2-il)tiazol-5-carbonitrilo**

5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,29$  (s, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H).  
HPLC-MS: Rt 3,141, m/z 208,0 ( $\text{MH}^+$ ).

**Intermedio 17: 2-amino-4-(tiofen-3-il)tiazol-5-carbonitrilo**

10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,21$  (s, 2H), 8,06 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,63 (dd, 1H).  
HPLC-MS: Rt 3,320, m/z 208,0 ( $\text{MH}^+$ ).

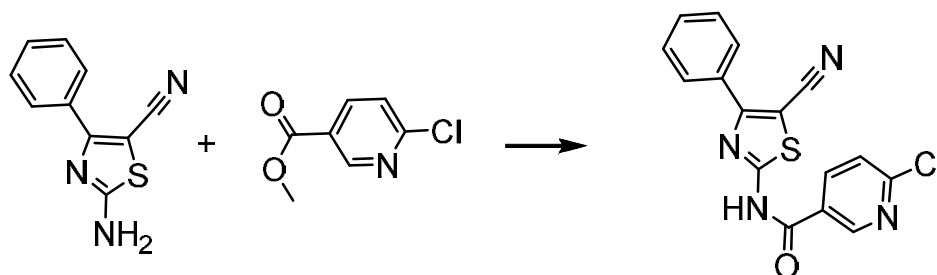
**Intermedio 18: 2-amino-4-(4-clorotiofen-2-il)tiazol-5-carbonitrilo**

15  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,36$  (s, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 1H).  
HPLC-MS: Rt 3,639, m/z 241,9 ( $\text{MH}^+$ ).

**Intermedio 19: 2-amino-4-(tiazol-2-il)tiazol-5-carbonitrilo**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,39$  (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,94 (d, 1H).  
HPLC-MS: Rt 2,528, m/z 209,0 ( $\text{MH}^+$ ).

20 **Intermedio 20: 6-cloro-N-(5-ciano-4-feniltiazol-2-il)nicotinamida**



25 Una solución de 0,300 g (1,50 mmol) de 2-amino-4-feniltiazol-5-carbonitrilo, 0,281 g (0,64 mmol) de 6-cloronicotinato de metilo y 0,583 g (1,79 mmol) de carbonato de cesio en 0,8 mL de DMF se agita a 60°C durante dos días. Después, la mezcla de reacción se vierte sobre agua fría, el precipitado formado se filtra sobre vacío. El sólido obtenido se lava dos veces con agua y se seca para obtener 0,485 g (95,50 %) del derivado de nicotinamida deseado.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13,84 (s, 1H), 9,10 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (m, 3H).

HPLC-MS: Rt 3,173, m/z 341,0 (MH<sup>+</sup>).

- 5 Los siguientes intermedios fueron sintetizados utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 20 a partir de los 2-aminotiazoles correspondientes.

**Intermedio 21: 6-cloro-N-(5-ciano-4-(2-fluorofenil)tiazol-2-il)nicotinamida**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13,92 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 7,76 (m, 2H),  
10 7,62 (m, 1H), 7,44 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt 3,297, m/z 359,0 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 22: 6-cloro-N-(5-ciano-4-(3-fluorofenil)tiazol-2-il)nicotinamida**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13,90 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 7,90 (m, 1H),  
15 7,79 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,43 (td, 1H).

HPLC-MS: Rt 3,536, m/z 359,0 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 23: 6-cloro-N-(5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)nicotinamida**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 9,07 (d, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,08 (dd, 2H), 7,63 (d, 1H),  
20 7,39 (t, 3H).

HPLC-MS: Rt 3,495, m/z 359,0 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 24: 6-cloro-N-(4-(2-clorofenil)-5-cianotiazol-2-il)nicotinamida**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 9,07 (d, 1H), 8,47 (dd, 1H), 7,60 (m, 6H).

25 HPLC-MS: Rt 3,409, m/z 374,9 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 25: 6-cloro-N-(5-ciano-4-(2-metoxifenil)tiazol-2-il)nicotinamida**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13,83 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,76 (d, 1H),  
7,64 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 3,86 (s, 3H).

30 HPLC-MS: Rt 3,193, m/z 371,0 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 26: 6-cloro-N-(5-ciano-4-(3-metoxifenil)tiazol-2-il)nicotinamida**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 13,81 (s, 1H), 9,09 (dd, 1H), 8,48 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,09 (dd, 1H), 3,83 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 3,488, m/z 371,0 ( $\text{MH}^+$ ).

5 **Intermedio 27: 6-cloro-N-(5-ciano-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il)piridin-3-carboxamida**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 13,76 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 3,84 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 3,481, m/z 371,0 ( $\text{MH}^+$ ).

10 **Intermedio 28: 6-cloro-N-(5-ciano-4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)piridin-3-carboxamida**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 13,86 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,03 (td, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,54 (ddd, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,990, m/z 342,0 ( $\text{MH}^+$ ).

15 **Intermedio 29: 6-cloro-N-(5-ciano-4-(piridin-3-il)tiazol-2-il)piridin-3-carboxamida**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 13,91 (s, 1H), 9,19 (d, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,73 (dd, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,36 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,963, m/z 341,9 ( $\text{MH}^+$ ).

20 **Intermedio 30: 6-cloro-N-(5-ciano-4-(piridin-4-il)tiazol-2-il)piridin-3-carboxamida**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 13,91 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,82 (d, 2H), 8,50 (dd, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,76 (d, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,890, m/z 342,0 ( $\text{MH}^+$ ).

25 **Intermedio 31: 6-cloro-N-(5-ciano-4-(6-metoxipiridin-3-il)tiazol-2-il)piridin-3-carboxamida**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 9,07 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,29 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 3,93 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 2,970 m/z 372,0 ( $\text{MH}^+$ ).

30

**Intermedio 32: 6-cloro-N-(5-ciano-4-(furan-2-il)tiazol-2-il)piridin-3-carboxamida**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 12,87 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,834, m/z 331,0 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 33: 6-cloro-N-(5-ciano-4-(tiofen-2-il)tiazol-2-il)piridin-3-carboxamida**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13,85 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 7,91 (dd, 1H),  
5 7,84 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H).

HPLC-MS: Rt 3,123, m/z 347,0 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 34: 6-cloro-N-(5-ciano-4-(tiofen-3-il)tiazol-2-il)piridin-3-carboxamida**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 9,05 (dd, 1H), 8,44 (ddd, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,75 (dt, 1H),  
10 7,68 (ddd, 1H), 7,56 (dd, 1H).

HPLC-MS: Rt 3,348, m/z 347,0 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 35: 6-cloro-N-(4-(4-clorotiofen-2-il)5-cianotiazol-2-il)piridin-3-carboxamida**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 9,06 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,66 (d, 1H),  
15 7,58 (d, 1H).

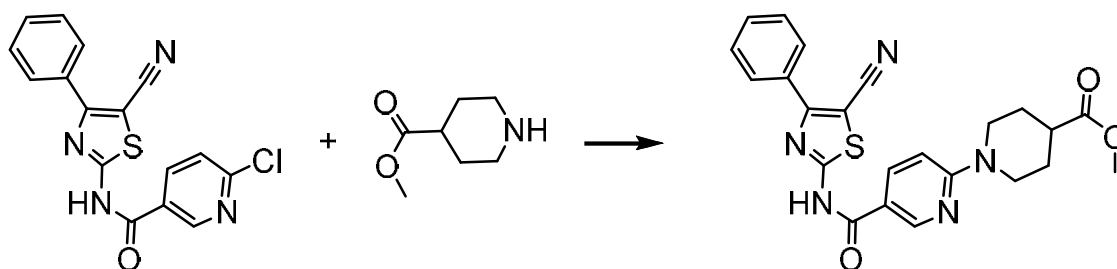
HPLC-MS: Rt 3,822, m/z 380,9 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 36: 6-cloro-N-(5-ciano-4-(tiazol-2-il)tiazol-2-il)piridin-3-carboxamida**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 9,07 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,87 (d, 1H),  
20 7,57 (d, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,939, m/z 348,0 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 37: 1-(5-(5-ciano-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil-) piridin-2-il) piperidin-4-carboxilato de metilo**



A una disolución de 0,512 g (1,5 mmol) de 6-cloro-N-(5-ciano-4-feniltiazol-2-il)nicotinamida en 1 mL de DMSO se le añade 1,01 mL (7,5 mmol) de piperidin-4-carboxilato de metilo y se agita a 90°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vierte en una disolución saturada

fría de hidrogenocarbonato de sodio. El precipitado formado se filtra, se lava con agua varias veces y se purifica por cromatografía de fase normal. Se obtienen 0,454 g (67,48 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,86 (s, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,51 (m, 1H),  
5 6,88 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,06 (t, 1H), 1,91 (d, 1H), 1,55 (dd, 1H).  
HPLC-MS: Rt 4,507, m/z 448,1 (MH<sup>+</sup>).

Los siguientes intermedios fueron sintetizados utilizando el procedimiento descrito para el  
intermedio 37 a partir de las nicotinamidas correspondientes y piperidin-4-carboxilato de  
10 metilo.

**Intermedio 38: 1-(5-((5-ciano-4-(2-metoxifenil)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13,25 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H),  
15 7,51 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,62 (s, 3H),  
3,12 (t, 2H), 2,71 (m, 1H), 1,91 (d, 2H), 1,53 (td, 2H).  
HPLC-MS: Rt 4,410, m/z 378,1 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 39: 1-(5-((5-ciano-4-(3-metoxifenil)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13,27 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H),  
20 7,57 (m, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,62 (s, 3H),  
3,12 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,54 (m, 2H).  
HPLC-MS: Rt 4,678, m/z 478,1 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 40: 1-(5-(5-ciano-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il) piperidin-4-carboxilato de metilo**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13,24 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,01 (d, 2H),  
30 7,14 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,12 (t, 2H), 2,71 (m, 1H),  
1,91 (d, 2H), 1,53 (dd, 2H).  
HPLC-MS: Rt 4,739, m/z 478,1 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 41: 1-(5-((5-ciano-4-(2-fluorofenil)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13,35 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,76 (td, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 6,96 (d, 1H), 4,37 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 1,91 (dd, 2H), 1,53 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt 4,419, m/z 466,1 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 42: 1-(5-((5-ciano-4-(3-fluorofenil)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13,31 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,41 (td, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 1,91 (dd, 2H), 1,53 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt 4,710, m/z 466,1 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 43: 1-(5-((5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13,29 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,44 (t, 2H), 6,96 (d, 1H), 4,38 (d, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,11 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 1,92 (dd, 2H), 1,54 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt 4,734, m/z 466,1 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 44: 1-(5-((4-(2-clorofenil)-5-cianotiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13,33 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,59 (d, 4H), 6,96 (d, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,69 (d, 1H), 1,91 (dd, 2H), 1,53 (td, 2H).

HPLC-MS: Rt 4,818 m/z 481,9 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 45: 1-(5-((5-ciano-4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidine-4-carboxilato de metilo**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13,17 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,51 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,11 (t, 2H), 2,71 (m, 1H), 1,91 (d, 2H), 1,54 (dd, 2H).



HPLC-MS: Rt 3,924, m/z 449,1 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 46: 1-(5-((5-ciano-4-(piridin-3-il)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidine-4-carboxilato de metilo**

5 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13,36 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,12 (t, 2H), 2,71 (m, 1H), 1,91 (d, 2H), 1,53 (dd, 2H).

HPLC-MS: Rt 3,682, m/z 449,1 (MH<sup>+</sup>).

10 **Intermedio 47: 1-(5-(5-ciano-4-(piridin-4-il)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13,34 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,80 (d, 2H), 8,20 (dd, 1H), 7,95 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,10 (t, 2H), 2,71 (m, 1H), 1,91 (d, 2H), 1,53 (dd, 2H).

15 HPLC-MS: Rt 3,616, m/z 449,1 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 48: 1-(5-(5-ciano-4-(6-metoxipiridin-3-il)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,87 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,19 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,10 (t, 2H), 2,70 (m, 1H), 1,91 (d, 2H), 1,54 (dd, 2H).

HPLC-MS: Rt 4,033, m/z 479,0 (MH<sup>+</sup>).

25 **Intermedio 49: 1-(5-(5-ciano-4-(furan-2-il)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,85 (d, 1H), 8,16 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,33 (d, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,07 (t, 2H), 2,67 (m, 1H), 1,89 (d, 2H), 1,54 (dd, 2H).

HPLC-MS: Rt 3,520, m/z 438,1 (MH<sup>+</sup>).

30 **Intermedio 50: 1-(5-(5-ciano-4-(tiofen-2-il)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 13,27 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,19 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,27 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,11 (t, 2H), 2,71 (m, 1H), 1,91 (d, 2H), 1,53 (dd, 2H).

HPLC-MS: Rt 4,828 m/z 453,9 ( $\text{MH}^+$ ).

5

**Intermedio 51:** 1-(5-((5-ciano-4-(tiofen-3-il)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 13,29 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,24 – 8,16 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 4,38 (d, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,71 (dtd, 1H), 1,91 (dd, 2H), 1,54

10

(m, 2H).  
HPLC-MS: Rt 4,548, m/z 454,1 ( $\text{MH}^+$ ).

**Intermedio 52:** 1-(5-(4-(4-clorotiofen-2-il)-5-cianotiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 13,28 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,19 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,12 (t, 2H), 2,71 (m, 1H), 1,92 (d, 2H), 1,54 (dd, 2H).

15

HPLC-MS: Rt 4,746, m/z 488,0 ( $\text{MH}^+$ ).

**Intermedio 53:** 1-(5-(5-ciano-4-(tiazol-2-il)tiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 8,86 (d, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,08 (t, 2H), 2,69 (m, 1H), 1,91 (d, 2H), 1,55 (dd, 2H).

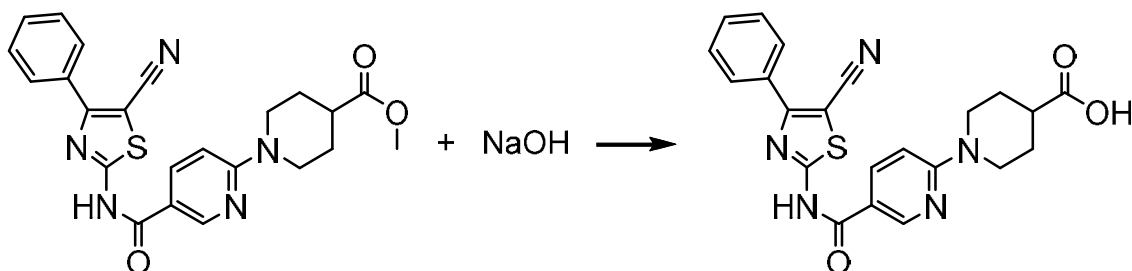
20

HPLC-MS: Rt 3,764, m/z 355,1 ( $\text{MH}^+$ ).

25

## EJEMPLOS

**Ejemplo 1:** Ácido 1-(5-(5-ciano-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico



Se disuelven 0,08 g (0,178 mmol) de 1- (5- (4-feniltiazol-2-ilcarbamoil-5-ciano) piridin-2-il) piperidin-4-carboxilato de metilo en 1,2 mL de THF. A la solución, se le añaden 0,9 mL (0,9 mmol) de NaOH 1M. La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción. Posteriormente se diluye con NaOH 0,1 M (8 mL) y se lava con diclorometano (3 x 10 mL). La fase acuosa se acidifica con HCl 4 M hasta pH 3-5, obteniendo un precipitado marrón claro, que se filtra y se lava con agua fría y posteriormente con pentano, obteniendo el producto deseado 0,066 g (85%).

10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 13,28 (s, 1H), 12,28 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,58 (dd, 3H), 6,95 (d, 1H), 4,36 (d, 1H), 3,12 (t, 1H), 1,91 (d, 1H), 1,52 (dd, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,830, m/z 434,0 ( $\text{MH}^+$ ).

15 **Ejemplo 2:** **Ácido 1-(5-((5-ciano-4-(2-metoxifenil)thiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 13,24 (s, 1H), 12,28 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,12 (t, 2H), 2,57 (m, 1H), 1,90 (d, 2H), 1,51 (dd, 2H).

20 HPLC-MS: Rt 2,378, m/z 464,1 ( $\text{MH}^+$ ).

**Ejemplo 3:** **Ácido 1-(5-((5-ciano-4-(3-metoxifenil)thiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico**

25  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 13,32 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,16 (t, 2H), 2,60 (t, 1H), 1,91 (d, 2H), 1,54 (dd, 2H).

HPLC-MS: Rt 3,474 m/z 464,0 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 4: Ácido 1-(5-(5-ciano-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13,24 (s, 1H), 12,31 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,11 (t, 2H), 2,58 (m, 1H), 1,90 (d, 2H), 1,51 (dd, 2H).

HPLC-MS: Rt 3,028, m/z 364,1 (MH<sup>+</sup>).

10

**Ejemplo 5: Ácido 1-(5-((5-ciano-4-(2-fluorofenil)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13,34 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,76 (td, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 1,90 (dd, 2H), 1,51 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,998, m/z 452,1 (MH<sup>+</sup>).

15

**Ejemplo 6: Ácido 1-(5-((5-ciano-4-(3-fluorofenil)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13,41 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,41 (td, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 1,92 (dd, 2H), 1,55 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt 3,209, m/z 452,1 (MH<sup>+</sup>).

20

**Ejemplo 7: Ácido 1-(5-((5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13,41 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,44 (t, 2H), 7,08 (d, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,62 (m, 1H), 1,92 (dd, 2H), 1,55 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt 3,221, m/z 452,1 (MH<sup>+</sup>).

25

30

**Ejemplo 8: Ácido 1-(5-((4-(2-clorofenil)-5-cianotiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13,33 (s, 1H), 12,30 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,55 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,59 (d, 1H), 1,90 (d, 2H), 1,51 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,755; m/z 469,1 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 9: Ácido 1-(5-((5-ciano-4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidine-4-carboxílico**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13,31 (s, 1H), 12,34 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,62 (m, 1H), 1,90 (d, 2H), 1,51 (dd, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,657, m/z 435,1 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 10: Ácido 1-(5-((5-ciano-4-(piridin-3-il)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidine-4-carboxílico**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13,35 (s, 1H), 12,31 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,59 (m, 1H), 1,90 (d, 2H), 1,51 (dd, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,648, m/z 435,0 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 11: Ácido 1-(5-(5-ciano-4-(piridin-4-il)tiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13,36 (s, 1H), 12,29 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,58 (m, 1H), 1,90 (d, 2H), 1,52 (dd, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,556, m/z 435,1 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 12: Ácido 1-(5-(5-ciano-4-(6-metoxipiridin-3-il)tiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 13,27 (s, 1H), 12,28 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,19 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,12 (t, 2H), 2,57 (m, 1H), 1,90 (d, 2H), 1,52 (dd, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,705, m/z 465,1 ( $\text{MH}^+$ ).

5

**Ejemplo 13:** **Ácido 1-(5-(5-ciano-4-(furan-2-il)tiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 13,30 (s, 1H), 12,28 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,19 (dd, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,59 (m, 1H), 1,90 (d, 2H), 1,52 (dd, 2H).

10

HPLC-MS: Rt 2,277, m/z 424,0 ( $\text{MH}^+$ ).

**Ejemplo 14:** **Ácido 1-(5-(5-ciano-4-(tiofen-2-il)tiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 13,27 (s, 1H), 12,28 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,94 (d, 2H), 4,36 (d, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,57 (m, 1H), 1,90 (d, 2H), 1,52 (dd, 2H).

15

HPLC-MS: Rt 2,483, m/z 440,0 ( $\text{MH}^+$ ).

**Ejemplo 15:** **Ácido 1-(5-(5-ciano-4-(tiofen-3-il)tiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico.**

20

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 13,40 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,21 (dd, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,19 (ddd, 2H), 2,63 (m, 1H), 1,92 (dd, 2H), 1,56 (m, 2H).

25

HPLC-MS: Rt 3,043, m/z 440,0 ( $\text{MH}^+$ ).

**Ejemplo 16:** **Ácido 1-(5-((4-(4-clorotiofen-2-il)-5-cianotiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 13,29 (s, 1H), 12,27 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,59 (m, 1H), 1,90 (d, 2H), 1,52 (dd, 2H).

30

HPLC-MS: Rt 3,221, m/z 474,0 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 17: Ácido 1-(5-(5-ciano-4-(tiazol-2-il)tiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico**

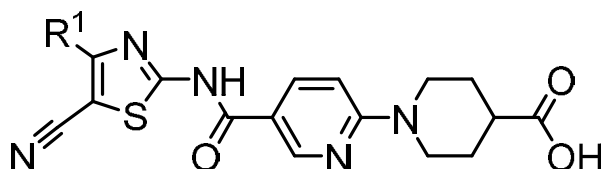
5 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13,36 (s, 1H), 12,28 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,59 (m, 1H), 1,90 (d, 2H), 1,52 (dd, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,474, m/z 441,0 (MH<sup>+</sup>).

**REIVINDICACIONES**

1- Compuesto de fórmula (I):

5



(I)

en el que:

- 10 - R<sup>1</sup> representa un grupo fenil o un grupo heteroaril de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomo de halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y grupo ciano; y sus sales farmacéuticamente aceptables,
- 15 2- Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R<sup>1</sup> representa un grupo heteroaril de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomo de halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y grupo ciano.
- 20 3- Un compuesto según la reivindicación 2 en el que R<sup>1</sup> representa un grupo que se selecciona de entre tienil, furil, piridil y tiazolil opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomo de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y grupo ciano.
- 25 4- Un compuesto según la reivindicación 3 en el que R<sup>1</sup> representa un grupo tienil opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomo de halógeno y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado.
- 5- Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R<sup>1</sup> representa un grupo fenil opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomo de halógeno y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado.
- 30 6- Un compuesto según la reivindicación 1 que es uno de:  
 Ácido 1-(5-(5-ciano-4-feniltiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico  
 Ácido 1-(5-((5-ciano-4-(2-metoxifenil)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico



- Ácido 1-(5-((5-ciano-4-(3-metoxifenil)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico
- Ácido 1-(5-(5-ciano-4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico
- 5 Ácido 1-(5-((5-ciano-4-(2-fluorofenil)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico
- Ácido 1-(5-((5-ciano-4-(3-fluorofenil)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico
- 10 Ácido 1-(5-((5-ciano-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico
- Ácido 1-(5-((4-(2-clorofenil)-5-cianotiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico
- Ácido 1-(5-((5-ciano-4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico
- 15 Ácido 1-(5-((5-ciano-4-(piridin-3-il)tiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico
- Ácido 1-(5-(5-ciano-4-(piridin-4-il)tiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico
- Ácido 1-(5-(5-ciano-4-(6-metoxipiridin-3-il)tiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico
- 20 Ácido 1-(5-(5-ciano-4-(furan-2-il)tiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico
- Ácido 1-(5-(5-ciano-4-(tiofen-2-il)tiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico
- Ácido 1-(5-(5-ciano-4-(tiofen-3-il)tiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico
- Ácido 1-(5-((4-(4-clorotiofen-2-il)-5-cianotiazol-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico
- 25 Ácido 1-(5-(5-ciano-4-(tiazol-2-il)tiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico
- 7- Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o sus sales farmacéuticamente aceptables y un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 8- Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la
- 30 preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección patológica susceptible de mejorar por la modulación de los receptores A<sub>3</sub> de adenosina seleccionada del grupo que consiste en enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, enfermedades oncológicas, enfermedades renales,

enfermedades autoinmunes, enfermedades del sistema gastrointestinal y enfermedades o afecciones patológicas oftalmológicas.

- 5 9- Uso de un compuesto según la reivindicación 8 en el que la enfermedad o afección patológica es seleccionada de entre aterosclerosis, el asma, el cáncer de próstata, el fallo renal agudo, la artritis reumatoide, psoriasis, trombocitopenia inmune, la enfermedad de Crohn, la colitis, el síndrome de colon irritable, el glaucoma, el síndrome de ojos secos y la uveítis.
- 10 10-Una combinación que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un agente terapéutico útil para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, enfermedades oncológicas, enfermedades renales, enfermedades autoinmunes, enfermedades del sistema gastrointestinal y enfermedades o afecciones patológicas oftalmológicas.
- 15 11-Una combinación según la reivindicación 10 en que el agente terapéutico se selecciona de entre inhibidores de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa), antagonistas del receptor del leucotrieno, agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), medicamentos antiandrógenos, inhibidores de enzimas Janus-quinase 1 y 3 (JAK 1 y 3), agentes diuréticos y activadores de la secreción de fluidos intestinales.

20



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201730065

②② Fecha de presentación de la solicitud: 20.01.2017

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | ⑤⑥ Documentos citados   | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|---|----------------------------|
| A         | A S Antipas et al. STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS AND HEPATIC SAFETY RISKS OF THIAZOLE AGONISTS OF THE TROMBOPOIETIN RECEPTOR. Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters, 2010, Vol. 20, Páginas 4069-4072. tabla 2 compuesto 10, tabla 3          | 1-11                       |
| A         | WO 2016/116652 A1 (PALOBIOFARMA) 2016, todo el documento  | 1-11                       |
| A         | S Miwatashi et al. SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF 4-PHENYL-5-PYRIDYL-1,3-THIAZOLE DERIVATIVES AS SELECTIVE ADENOSINE A3 ANTAGONISTS. Chemical Pharmaceutical Bulletin, 2008, Vol. 56, N° 8, Páginas 1126-1137. tabla 1 compuestos 7aa-7ak | 1-11                       |

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

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

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

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
19.03.2018

Examinador  
M. Fernández Fernández

Página  
1/4

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07D417/12** (2006.01)

**C07D277/44** (2006.01)

**A61K31/427** (2006.01)

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, ESPACENET

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 26.03.2018

**Declaración**

|   |                       |           |
|---|-----------------------|-----------|
| <b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>            | Reivindicaciones 1-11 | <b>SI</b> |
|   | Reivindicaciones      | <b>NO</b> |
| <b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b> | Reivindicaciones 1-11 | <b>SI</b> |
|   | Reivindicaciones      | <b>NO</b> |

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       | A S Antipas et al. STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS AND HEPATIC SAFETY RISKS OF THIAZOLE AGONISTS OF THE TROMBOPOIETIN RECEPTOR. Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters, Vol. 20, Páginas 4069-4072 | 2010              |
| D02       | WO 2016/116652 A1 (PALOBIOFARMA)  | 2016              |

**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 1-5) a los compuestos de fórmula general (I) de la reivindicación 1, en la reivindicación 6 se especifican varios de estos compuestos, la reivindicación 7 se refiere a la composición farmacéutica que comprende dichos compuestos, las reivindicaciones 8 y 9 al uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad dependiente de los receptores A3 de adenosina y las reivindicaciones 10 y 11 a la combinación de los compuestos anteriores y un agente terapéutico adicional.

Ninguno de los documentos D01 o D02 citados divulga compuestos coincidentes con la fórmula general de la reivindicación 1 de la solicitud. En consecuencia, se reconoce novedad para dicha reivindicación así como para las reivindicaciones 2 a 11 dependientes o relacionadas con ésta (Art. 6.1 LP11/86).

El documento D1 se refiere a un estudio sobre la hepatotoxicidad de compuestos estructuralmente similares a los recogidos en la solicitud (ver tabla 2, compuestos de fórmulas 4-11, en especial el compuesto 10) que presentan actividad como agonistas de los receptores de trombopoietina y son potencialmente aplicables en el tratamiento de la trombocitopenia inmune.

El documento D02 se refiere a compuestos derivados de triazol estructuralmente similares a los recogidos en la solicitud y con la misma actividad farmacológica. La diferencia fundamental con los compuestos reivindicados radica en la introducción de un grupo piridin-piperidin en éstos últimos.

A la vista de la información recogida en el estado de la técnica, se considera que dicha diferencia estructural no sería obvia para un experto en la materia por lo que es posible reconocer actividad inventiva al objeto técnico de las reivindicaciones 1-11 de la solicitud (Art. 8.1 LP11/86).