



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PZT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-28052

21 EXPEDIENTE No

54 TÍTULO

DERIVADOS DE 2-ACILAMINOTIAZOL

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71 SOLICITANTE

H LUNDBECK A/S

DOMICILIO

VALBY-COPENHAGEN, DINAMARCA

74 APODERADO

EMILIO FERRERO

C C 438 019 de Usaquén

22 BOGOTÁ, D C ,

(FORMA P 10)

Fórmula



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 07 028052 -00000-0000
Fec 2007 03-21 17 07 14 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII
Eve 378 FASENACIONALI
Act 11 PRESENTACION Folio 147

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención
☒Capítulo I

☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre H LUNDBECK A/S
sociedad constituida y existente bajo las leyes
de Dinamarca

Dirección Ottilavej 9
2500 Valby Copenhagen
Dinamarca

Domicilio Valby Copenhagen
Dinamarca

IDENTIFICACION

CC☐CE☐

NIT☐Otro☐

Cual

Numero

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre EMILIO FERRERO
Direccion Carrera 4ª No 72 35
Teléfono 347 36 11
Fax 211 86 50
E mail clientes@camvp.com
Domicilio Bogotá Colombia

IDENTIFICACIÓN

CC☒CE☐

NIT☐Otro☐

Cual

Numero 438 019 T P 31 929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1 Mogens LARSEN
Tulipanhaven 30
2765 Smørum
Dinamarca

3 Gitte MIKKELSEN
Skovbovænget 143
2750 Ballerup
Dinamarca

2 Anette Graven SAMS
Thorsmosen 4
3500 Værløse
Dinamarca

4 Benny BANG ANDERSEN
Lillegrund 33
2300 Copenhagen S
Dinamarca

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/DK2005/000591
Publicacion Internacional No WO 2006/032273 A1

Fecha 20 de septiembre de 2005
Fecha 30 de marzo de 2006

6

TÍTULO (54)

DERIVADOS DE 2 ACILAMINOTIAZOL

7

Clasificacion Internacional (51)

C07D 417/004

8

Prioridad

SI☒ NO☐

(33) Pais de Origen DK

(32) Fecha 22 de septiembre de 2004

(31) Numero de Solicitud PA 2004 01441

9

Comprobante de pago No

07 14 532

Fecha 19 de febrero de 2007

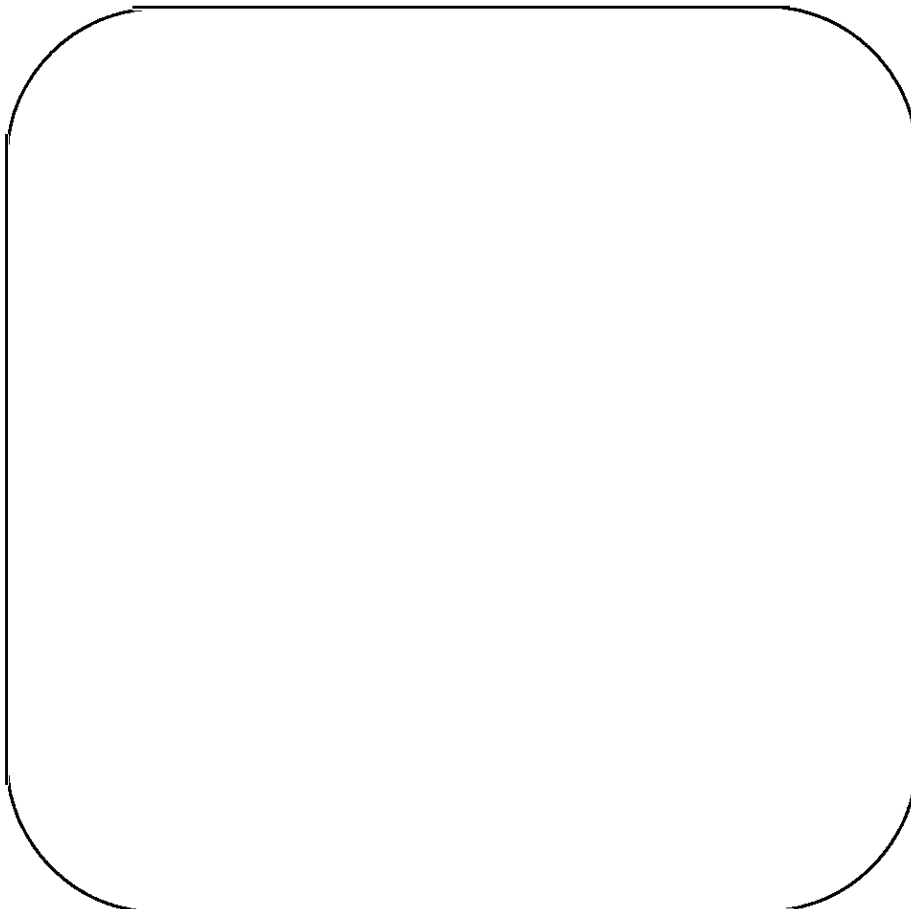
10

An x s

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482 000 oo
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso informacion sobre otras solicitudes de patente o titulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☒ Otros VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesion de la patente

NOMBRE

EMILIO FERRERO

FIRMA

C C 438 019 de Usaquén T P 31 929

NNJ

DOCUMENTOS ANEXOS

- 1 ☒ **Publicación Internacional WO 2006/032273 A1**
Descripción
Paginas 58 en el idioma original
Páginas 53 en español
Reivindicaciones Numero (s) 19
Figuras Numero (s)
- 2 ☒ **Forma PCT/ISA/210 Informe de Búsqueda Internacional**
- 3 ☒ **Extracto de publicacion**

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

For patents utility models industrial designs
trademarks commercial names trade emblems
slogans

Para patentes modelos de utilidad diseños
industriales marcas de fábrica nombres
comerciales enseñas lemas comerciales

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned / Yo (nosotros) abajo firmado (s)

H LUNDBECK A/S

of/domiciliado (s) en 9. Ottiliavej, DK-2500.

Copenhagen, DENMARK

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER tpa. 832 GONZALO PERDOMO tpa. 831 EMILIO FERRERO tpa. 31929 y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ tpa. 23555 domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35 Bogotá Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio el primero como principal y los demás como suplentes en su orden como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero o el tercero al segundo. En tales casos el representante principal o el primero o segundo suplente en su caso o ambos declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia o por Notario u otro Funcionario Público o Cónsul de Colombia en el extranjero y si se tratare de impedimento con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente el siguiente tomara su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal o de su primero o segundo suplentes en su caso podrán ejercer la representación en su orden uno u otros según el caso asumiéndola por el solo hecho de ejercerla cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero segundo o tercer suplente en su caso.

Además confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo contencioso administrativo y judicial así como los tribunales de arbitramento en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención modelos de utilidad y diseños industriales el registro de marcas de fábrica colectivas defensivas de servicio lemas comerciales nombres comerciales enseñas variedades vegetales y denominaciones de origen, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos. b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor oposiciones u observaciones cancelación administrativa y judicial, nulidad medidas cautelares concesión de licencias la tutela la protección de secretos industriales y en general los juicios civiles penales administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados puedan sustituir este mandato si es necesario concluir administrativamente el proceso desistir cancelar recibir renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st of article 543 of the Commercial Code do hereby appoint GERMAN CAVELIER tpa. 832 GONZALO PERDOMO tpa. 831 EMILIO FERRERO tpa. 31929 and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ tpa. 23555 domiciled at Carrera 4ª N° 72-35 Bogotá Colombia the first as principal and the others as alternates in the order of their appointment as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one or when the third is to replace the first or second alternates in their turn or both of them. In such cases the principal representative or the first or second alternates in their turn or both of them shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad and in case of impediment the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative or of the first or second alternate in their turn ceases the representation can be taken again in their sequence by the principal the first or second alternate depending on case and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons with or without jurisdiction, specially those administrative administrative contentious and judicial as well as before Arbitration Court in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents utility models and industrial designs the registration of trademarks collective defensive and service marks slogans commercial names trade emblems vegetal varieties and denominations of origin, its renewal assignment change of name or domicile voluntary cancellation and the registration of licenses of use of the above rights. b) Actions of unfair competition protection to the consumer oppositions or observations administrative or Court cancellation nullity infringement granting of licenses the action for writ mandamus the protection of trade secrets and in general the civil penal and administrative suits relating to those rights actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney compromise constitute and interpose with the case do as our el recevo ~~PROCOPI CON EL ORIGINAL~~ representatives without a power of attorney.

Given and signed this / Dado y firmado hoy _____

11 June 1998

in/en Copenhagen

H. LUNDBECK A/S

John Michael Petersen

Signature

John Michael Petersen

Patent Department

Fi ma

© CAVELIER ABOGADOS

WPPODERE-1 (MINUTA N° 12 1 1 2 5)

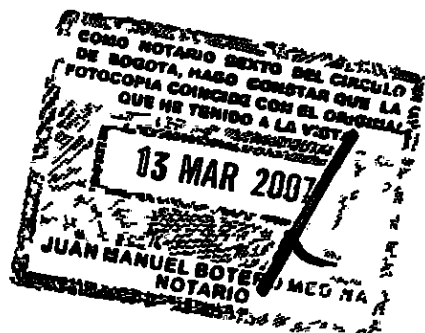
164033 06 0001 2101 12 06 98 RA
60100-02364/98 200 00 k

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1) (2) y (3)

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certification* on (1) the legal existence of the company which grants the Power of Attorney (2) that it is in actual exercise of its company purposes and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect please show the Consul the evidence to prove the above facts (1) (2) and (3)



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA Segun los articulos 65 del C de P C , 420 de' C de Co si el poderdante es una sociedad el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante

La suscrita Ilse Greby notario público de Copenhague Dinamarca certifica que el señor

John Meidahl Petersen

que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento está autorizado según documentos justificativos que juzgo suficientes para usar la firma de la sociedad denominada

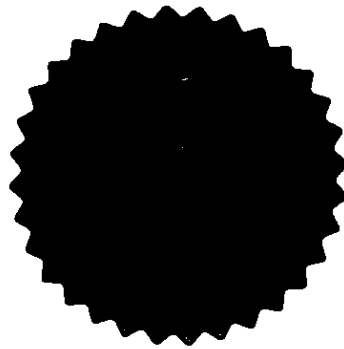
H LUNBECK A/S

domiciliada en 9 Ottiliavej DK-2500 Copenhague Dinamarca y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial

Notaría de Copenhague a 11 de Junio de 1998

Ilse Greby
Ilse Greby
notario publico



Derechos 200 - DKK



SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTE MÍ FUE DE

ILSE GREBY

COPENHAGUE EL 10 JUN 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P A

Roger Elgaard
ROGER ELGAARD

COMO NO FUE A XTO
DE BOGOTA HAGO CON
FOTOCOPIA COINCIDE CO
QUE HE TENIDO A
VISTA
EL CIRCULO
TAR QUE LA
ORIGINAL
A VISTA
13 MAR 2007
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Notary public of Od
Denmark

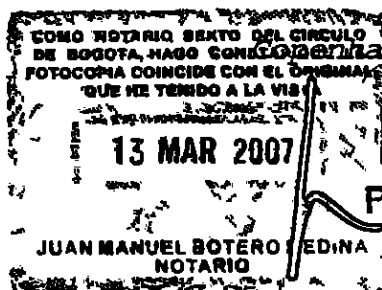
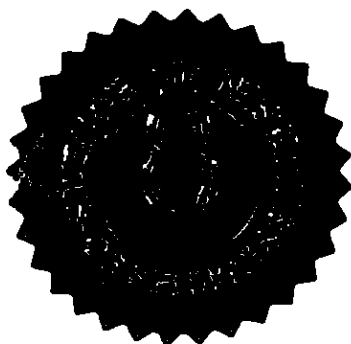
COMO NOTARIO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONLIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE VISTO A LA VISTA
16 MAR 2007
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO



The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"H LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22 472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability is legally existing as a Danish Public
Company limited by shares and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark



Copenhagen 11th May 1998

Pia Sødequist

Pia Sødequist

14 MAI 1998

INGE STIGLIT

X
7

C O N S U L A D O D E C O L O M B I A

No 33 98

El suscrito Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca vistos los documentos presentados por los interesados,

C E R T I F I C A

Que la Sra Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto ejercia legalmente en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado

Que la firma H. LUNDBECK A/S existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr John Meidahl Petersen esta autorizado para firmar el documento de acuerdo al Resumen expedido por la Direccion de Industrias y Comercio Nr A/S 22472 cuya copia se adjunta

El suscrito Consul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento

Se pagaran en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el articulo 519 del Estatuto tributario

Copenhague Junio 23 de 1 998


CARLOS ARTURO MORALES
Consul de Colombia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

13 MAR 2007

JUAN MANUEL ROTERO MEDINA
NOTARIO

Pagado Impuesto Timbre USD 13 00
Derechos Consulares USD 100 00



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

651248

98 JUL -1 PM 40

Carlos Pineda
CUBA
D. C. MEXICO
LACRUZ 1983

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ



TRADUCCIÓN OFICIAL N 0807981 al español de un documento escrito en ingles preparada por Jaime Armando Garavito Burgos Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N 034 de enero 11 de 1983

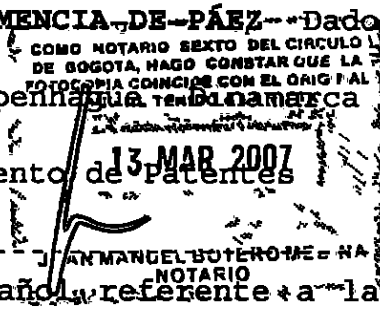
(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague Dinamarca)

(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea junto con sello en tinta del Notario Publico de Copenhague Dinamarca)

Documento escrito en inglés y español por medio del cual
H LUNDBECK A/S otorga poder a favor de GERMÁN CAVELIER,

GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ--Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague Dinamarca (firmado) John Meidahl Petersen Departamento de Patentes

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la existencia legal de la sociedad H LUNDBECK A/S y su representante autorizado John Meidahn Petersen expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague Dinamarca (firmado) Ilse Greby Notario Publico (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)



El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague
Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby Notario Público el
19 de junio de 1998 (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

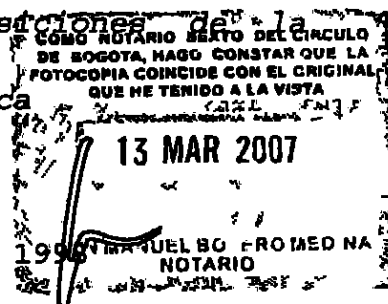
atestigua que

*"H LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca*

*del municipio de Copenhague compañía que fue establecida el
14 de octubre de 1950 bajo el numero de registro A/S 22 472
en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida
con responsabilidad limitada existe legalmente como una
Compañía Pública Danesa limitada por acciones y debidamente
registrada y constituida bajo las disposiciones de la
Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca*

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague mayo 11
(firmado)
Pia Sødequist



EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE
DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo
de 1998 (firmado) INGER ELGAARD

N° 33-98 EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague
Dinamarca certifica las funciones y firma de Inger Elgaard
el 23 de junio de 1988 Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares (firmado) CARLOS ARTURO MORALES Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá D C certifica la firma y las funciones de Carlos Morales el 1 de julio de 1998 N° 051248 (firmado) Jefe de Legalizaciones

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito

Santafé de Bogotá D C julio 8 de 1998

COLO 3003-801-001-0
WPCL3003- ID # 19

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL 14 PM 12 18

JEFE DE LEGALIZACIONES
CARLOS ARTURO MORALES

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

054833

BOYA FIRMA APARECE EN
DOCUMENTO DESEMPEÑAR
LAS FUNCIONES INDICADAS

Jaime A Garavito B
JAIME A GARAVITO B
BOY D E N O C I
Em 034 d En 11 d 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA HAGO CONSTA QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
13 MAR 2007
UAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO DEL CIRCULO NOTARIAL
BOGOTA MAGO LUIS ANGELO DEL ROSARIO

Juan A. Gorro

COMO NOTARIO DEL CIRCULO NOTARIAL
BOGOTA MAGO LUIS ANGELO DEL ROSARIO

SANTAFÉ DE BOGOTÁ 14 JUL 1998



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA MAGO CONSTA QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
13 MAR 2007
JUAN NAJIB A. GORRO MEDINA

1-207122
2-211
3-228

BOGOTÁ, 18 DE JULIO DE 1998
2-207122
BOGOTÁ, 18 DE JULIO DE 1998
2-207122

CAVELIER
ABOGADOS

WEBSITE: www.cavelierabogados.com
E-MAIL: cavelier@colmasnet.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 14 No 72-35
BOGOTÁ 8 COLOMBIA

TELEFONO (57) (1) 347 3611
TELEFAX (57) (1) 217 9211 (57) (1) 310 4395

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E S D

Poderdante H LUNDBECK A/S

Poder conferido el 11-06-98

Yo GERMAN CAVELIER obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No 31 929, con todas las facultades que me fueron conferidas

Hago la anterior sustitucion conforme al articulo 66 delCodigo de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER

T P A No 832

C C No 2 877 924 de Bogota

Acepto

EMILIO FERRERO

T P A No 31 929

C C No 438 019 de Usaquen



ASSIGNMENT

We

Mogens Larsen Tulipanhaven 30 DK 2765 Smørum Denmark
Anette Graven Sams Jakob Dannefærds Vej 4a 1 DK 1973 Frederiksberg C Denmark
Gitte Mikkelsen Skovbovænget 143 DK 2750 Ballerup Denmark
Benny Bang Andersen Lillegrund 33 DK 2300 København S Denmark

as the inventors do hereby agree to assign, and hereby do assign transfer and set over to

H LUNDBECK A/S
9 Ottilavej
DK 2500 COPENHAGEN Valby
DENMARK

(hereinafter designated the assignee) its successors assignees and legal representatives the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by us and disclosed in Danish Patent Application No PA 2004 01441 filed on 22 September 2004 and corresponding patent applications entitled

2 Acylaminothiazole derivatives

and in and to any and all divisional applications thereof and in and to all corresponding patent applications and all Convention and Treaty Rights of any kind in all countries throughout the world for all such subject matter

Further we agree that we will communicate to said assignee or its representatives any facts known to us respecting said invention and testify in any legal proceedings sign all lawful papers execute all necessary assignment papers to cause any and all patents on said invention to be issued to said assignee make all rightful oaths and generally do everything necessary or desirable to aid said assignee its successors and assignees to obtain and enforce proper protection for said invention

The assignment does not involve payment of a consideration exceeding DKK 10 000

Valby 30/9-2004
Place & Date

Mogens Larsen
Mogens Larsen inventor

Valby 30/9-2004
Place & Date

Anette Graven Sams
Anette Graven Sams inventor

Valby 30/9 2004
Place & Date

Gitte Mikkelsen
Gitte Mikkelsen inventor

Valby 30/9 2004
Place & Date

Benny Bang Andersen
Benny Bang Andersen inventor

True copy certified
this 28th day of February 2007
Notariate of Copenhagen, Denmark.


ULLA MALMQVIST
Notary of Copenhagen



Grundafns 414975 02 0000 0023 28 02 2007 RA
70600-00206/2007 100,00 K

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Land Danmark
Country Denmark

Dette offentlige dokument / This public document

2 er underskrevet af / has been signed by
Ulla Malmqvist

3 Igenkab af / acting in the capacity of
Notar / Notary Public

4 er forsynet med segl/stempel af / bears the seal/stamp of
Københavns Byret / Copenhagen City Court

Attesteret / Certified

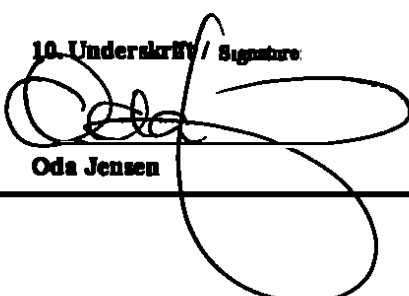
5 i København 6 den 28 februar 2007
at Copenhagen the 28 februar 2007

7 af Udenrigsministeriet
by the Ministry of Foreign Affairs of Denmark

8 Nr / N° DNK 00007498

9 Segl/stempel / Seal/stamp

10. Underskrift / Signature


Oda Jensen



Traducción Oficial No 07 445 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella al tiempo con la presente Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita traductora e intérprete oficial en los idiomas español-inglés-español debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio del Interior y Justicia por Resolución 323 de 1980

(Se traduce un documento de Cesión de Inventores a favor de H LUNDBECK A/S de la invención denominada DERIVADOS DE 2-ACYLAMINOTHIAZOLE Apostilla DNK 0007498

CESION

482 DK

Nosotros

Mogens Larsen Inventor Tulipanhaven 30 DK Smorum Dinamarca

Anette Graven Sams Inventor Jakob Dannefaerds Vej 4a 1 DK-1973

Frederiksberg C Dinamarca

Gitte Mikkelsen Skovbovaenget 143 DK- 2750 Ballerup Dinamarca

Benny Bang-Andersen Lillegrund 33 DK 2300 Kobenhavn S Dinamarca

En calidad de inventores por el presente acordamos ceder y por el presente cedemos transferimos y traspasamos a

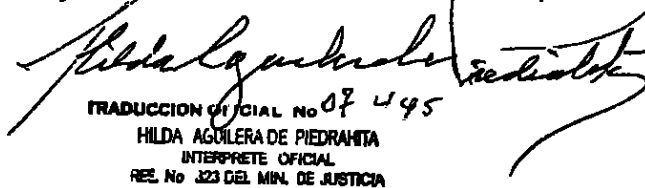
H LUNDBECK A/S

9 Ottiliavej

DK-2500 COPENHAGEN-Valby

DINAMARCA

(a quien en adelante se hace referencia como el cesionario) sus causahabientes sucesores cesionarios y a todos los representantes legales la totalidad del derecho propiedad y participación en y sobre todo el objeto inventado por nosotros y revelado en la Solicitud de Patente Danesa No PA 2004 01441 presentada el 22 de Septiembre 2004 y correspondiente a la solicitud de patente titulada Derivados de 2- Acilaminotiazol y sobre cualesquiera y todas las solicitudes divisionales de ella y sobre cualesquiera y todas las solicitudes de patentes y todas las Convenciones y Derechos de Tratados de cualquier clase y


 TRADUCCION OFICIAL No 07 445
 HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
 INTERPRETE OFICIAL
 RES. No 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

14

en todos los paises en todo el mundo para todas y cualesquiera de ellas o relacionados con ella

Adicionalmente nosotros convenimos en que comunicaremos a dicho cesionario o a sus representantes cualesquiera hechos conocidos por nosotros con respecto a dicha invencion y daremos testimonio en cualesquiera procesos legales firmaremos todos los documentos legales y suscribiremos todas las cesiones necesarias para hacer que cualesquiera y todas las patentes de dicha invencion se expidan al dicho cesionario presentaremos todos los juramentos que se requieran y en general haremos todo lo necesario o conveniente para ayudar a dicho cesionario a sus sucesores y cesionarios para que obtengan y hagan cumplir la proteccion apropiada para dicha invencion

La cesion no involucra pago de contraprestacion en exceso de DKK 10 000

<u>Lugar y Fecha</u>	<u>Firma y Nombre</u>
Valby 30/9/2004	Mogens Larsen Inventor
Valby 30/9/2004	Anette Graven Sams Inventor
Valby 30/9/2004	Gitte Mikkelsen Inventor
Valbt 30/9/2004	Benny Bang-Andersen Inventor

COPIA FIEL CERTIFICADA SELLO NOTARIAL
Rubrica

REDONDO EN RELIEVE

Hoy dia 28 de Febrero 2007
Notario de Copenhagen Dinamarca
ULLA MALMQVIST

Grundafs 414975 02 0000 0023 28 02 2007
70600-00206/2007 R 100 00

APOSTILLA

(Convención de La Haya de 5 de Octubre 1961)

1 Pais Dinamarca
Este documento publico

TRADUCCION OFICIAL No. 001-441
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
IES N° 123 DEL MIN DE JUSTICIA

- 2 ha sido suscrito por ULLA MALMQVIST
- 3 obrando en calidad de Notario Publico
- 4 lleva el sello estampilla del Tribunal de la ciudad de Copenhagen

Certificada

- 5 en Copenhagen 6 el 28 de febrero 2007
- 7 en Udenrlgsministerit
- 8 por el Ministrerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca
- 9 Numero DNK 00007498

10 SELLO ESTAMPILLA

Del Ministerio de Relaciones Exteriores

(Firmado) Oda Jensen

- ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito habiéndolo tenido a la vista el documento original

Caracteres 3 094

Solic NNJ

Colo-3003-841-063 2

Hilda Aguilera de Piedra
TRADUCCION OFICIAL No. 07445
HILDA AGUILERA DE PIEDRA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEI MIN DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

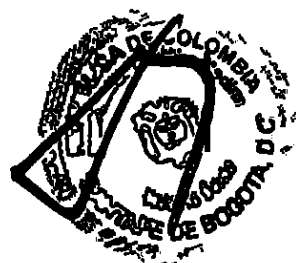
832174
Hilda Aguilera
COTA FIRMA APARECER EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2007 MAR 13 P 1 03

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D C

COMO NOTARIO SEÑO DEL CIRCULO DE SANTA
BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA
Carlos Rodríguez
de Notaría
CONCURRE CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTO DE BOGOTÁ 13 MAR 2007



NO ASUME
1972
103
11
13

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 March 2006 (30 03 2006)

(10) International Publication Number
WO 2006/032273 A1

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

Glitte [DK/DK] Skovbovænget 143 DK 2750 Ballerup
(DK) BANG ANDERSEN Benny [DK/DK] Lillegrund
33 DK 2300 Copenhagen S (DK)

(21) International Application Number
PCT/DK2005/000591

(22) International Filing Date
20 September 2005 (20 09 2005)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
60/612 236 22 September 2004 (22 09 2004) US
PA 2004 01441 22 September 2004 (22 09 2004) DK

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available) AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available) ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW) Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(71) Applicant (for all designated States except US) H. Lund
beck A/S [DK/DK] Ottilavej 9 DK 2500 Valby-Copen-
hagen (DK)

Published
— with international search report

(72) Inventors and
(75) Inventors/Applicants (for US only) LARSEN Mogens
[DK/DK] Tulipanhaven 30 DK 2765 Smørum (DK),
SAMS Anette, Graven [DK/DK] Jakob Dannefærds Vej
4a, 1 DK 1973 Fredenksberg C (DK) MIKKELSEN

For two letter codes and other abbreviations refer to the Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette



WO 2006/032273 A1

(54) Title 2-ACYLAMINOTHIAZOLE DERIVATIVES

(57) Abstract The invention relates to compounds of the formula I wherein the variables are as defined in the claims for use as
a medicament The compounds are A_{2A} receptor legends and are useful in the treatment of neurological and psychiatric disorders
where an A_{2A} receptor is implicated

2-Acylaminothiazole derivatives

Field of the Invention

5 The compounds of the present invention belong to a novel class of 2 acylamino-thiazole derivatives having affinity for the adenosine 2A (A_{2A}) receptor. The compounds are A_{2A} receptor ligands such as antagonists agonists reverse agonists or partial agonists and are useful in the treatment of neurological and psychiatric disorders where an A_{2A}-receptor is implicated. Examples of diseases where an A_{2A}-
10 receptor is implicated are Parkinson's Disease (PD), Alzheimer's Disease, Huntington's disease, cerebral ischemia, haemorrhagic stroke, neonatal ischemia and hypoxia, subarachnoid haemorrhage, traumatic brain injury, cardiac arrest, Multiple Sclerosis, depression and psychosis.

15 Background of the invention

Adenosine is present in all cells, including neurons and glia, of mammalian organisms where it modulates a variety of important physiological processes. The action of adenosine is mediated by specific receptors which belong to the family of G protein-coupled receptors. Four adenosine receptors have been cloned and characterized: A₁,
20 A_{2A}, A_{2B} and A₃ (Fredholm et al 1994 *Pharmacol Rev* 46: 143-156). The main intracellular signaling pathways involve the formation of cAMP with A₁ and A₃ receptors causing inhibition of adenylate cyclase and A_{2A} and A_{2B} receptors activating it (Olah et al *Pharmacol Ther*, 2000 85, 55-75).

25

All of the adenosine receptors have been located in the CNS (Impagnatiello et al *Emerg Ther Targets* 2000, 4, 635-644; Rosin et al *J Comp Neurol* 1998 401, 163-186). The receptor of interest here, A_{2A}, is predominantly found in dopamine-rich areas, such as the basal ganglia components, the striatum and the globus pallidus, in
30 various mammals, including humans. The basal ganglia, with the striatum as a central component, are involved in integration of cortical, thalamic and limbic information to produce motor behaviours (for review see Svenningsson et al, *Prog Neurobiol* 1999 59, 355-396).

In the striatum A_{2A} and dopamine D₂ receptors are found closely co-localized on the striatopallidal GABAergic neurons forming the so-called indirect output pathway from the striatum which is involved in motor inhibition. A_{2A} receptors contribute to control of motor behaviour by modulating the neurotransmission of GABA, dopamine, acetylcholine and glutamate in various ways. Currently, the interactions between A_{2A} and D₂ receptors, and especially the actions of A_{2A} antagonists is of great interest in the treatment for Parkinson's disease (PD). The A_{2A} receptors interact tonically and antagonistically with the D₂ receptors causing a decrease in affinity of the D₂ receptors for dopamine upon stimulation. Thus, A_{2A} antagonists may be capable of enhancing the effect of endogenous dopamine as well as clinically used dopamine agonists and increase the time-period of dopaminergic drug response. (For details and references therein see e.g. Richardson et al *Trends Pharmacol Sci* 1997 18, 338-344, Svenningsson et al *Prog Neurobiol* 1999 59 355-396, Fuxe et al *Parkinson's Dis Adv* 2001 86 345-353)

Selective A_{2A} receptor agonists and antagonists have been widely described in pharmacological, behavioural and neuroprotective experiments in rodents and non human primates (for reviews see Richardson et al *Trends Pharmacol Sci* 1997 18, 338-344, Ribeiro et al, *Prog Neurobiol* 2003 68, 377-392, Ongini et al, *Il Farmaco* 2001 56, 87-90, Wardas *Polish J Pharmacology* 2003 54 313-326)

The close interaction of D₂ and A_{2A} receptors can be clearly exemplified in models of catalepsy, where D₂ receptor antagonists as well as A_{2A} receptor agonists induce catalepsy which is counteracted by A_{2A} receptor antagonists and D₂ receptor agonists, respectively (see Svenningsson et al, *Prog Neurobiol*, 1999, 59 355-396 and references therein)

Promising anti parkinsonian effects of A_{2A} receptor antagonists have currently been reported by many investigators. For example, both SCH58261 (2-(2-furanyl)-7-(2-phenylethyl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-5-amine) and KW-6002 (8-[(1E)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethenyl]-1,3-diethyl-3,7-dihydro-7-methyl-1H-purine-2,6-dione) enhance contralateral rotations, elicited by a

- subthreshold dose of levodopa, in unilateral 6 OHDA (6 hydroxydopamine) lesioned mice and rats (See Ongini et al, *Drug Dev Res*, 2001, 52: 379-386 and references therein) Furthermore KW 6002 significantly improves motor impairment induced in non-human primates by MPTP (1 methyl-4 phenyl 1,2,3,6-tetrahydropyridine) without causing dyskinesias that is commonly described for long-term treatment with the dopamine agonist L-dopa (Kanda et al *Ann Neurol* 1998 43: 507-513 Grondin et al *Neurology* 1999 52, 1673-1677 Kanda et al *Exp Neurol* 2000 162: 321-327)
- 10 Thus A_{2A} receptor antagonists show great potential as future drugs for long term medication of PD patients since they do not only reverse the motor impairment but also can slow down or stop the progress of the disease by promoting cell survival

- Neuroprotective effects by A_{2A} receptor antagonists have recently been reported in *in vivo* and *in vitro* models of different neurodegenerative diseases (for review see Wardas J *Pol J Pharmacol* 2002 54: 313-26 and Stone TW *Adv Exp Med Biol* 2002, 513, 249-80) A_{2A} antagonists have been shown to be neuroprotective in different PD models like in MPTP treated mice and 6-OHDA-lesioned rats Here, KW 6002 prevented functional loss of dopaminergic nerve terminals in the striatum as well as prevented gliosis normally induced around degenerating neurons (Ikeda et al *J Neurochem* 2002 80: 262-270 Hirsch et al, *Adv Neurol*, 1999 80: 9-18 Kanda et al *Ann. Neurology* 2000, 43 (4): 507-513, Lundblad et al *J Neurochem* 2003 84(6): 1398-410) Similar results have been obtained in experimental models of Huntington's disease (HD) In rat HD models quinolinic acid or kainate induced lesions were reduced after using adenosine A_{2A} receptor antagonists with a decrease in striatal cell loss and motor changes (Reggio et al, *Brain Res* 1999 831: 315-318, Popoli et al *J Neurosci*, 2002, 22, 1967-1975) In addition it has been shown that A_{2A} receptor antagonists decrease neuronal cell death after cerebral ischemia in neonatal and adult rats and gerbils (Gao Y, Phillis JW *Life Sci* 1994 55(3): PL61-5 Monopoli A et al, *Neuroreport*, 1998 9(17), 3955-9) A_{2A} knock out animals have been reported to be protected from neonatal hypoxic ischemia and transient focal ischemia (Bona E et al *Neuropharmacology* 1997, 36(9), 1327-38 Chen JF et al *J Neurosci* 1999, 19(21): 9192-9200) and from 3NP (3 nitropropionic acid) induced

20
presynaptic neurotoxic glutamate release (Blum D et al *J Neurosci* 2003 23
5361-5369) The protective effect of A_{2A} antagonists against neurodegeneration by
glutamate release have already been shown in a rat model of ischemic damage to the
cerebral cortex (Simpson RE *J Neurochem* 1992, 58 1683-1690 and O'Regan MH
5 et al, *Brain Res*, 1992, 582 22 26)

Protection by A_{2A} antagonists has also been reported in primary astrocytes, in a rat
model of bFGF induced astrogliosis an amyloid beta peptide 25 35 induced
neurotoxicity in cerebral granule cells (CGCs) and model of QA induced neuronal cell
10 death in rat organotypic slice cultures (Brambilla R et al *Glia* 2003 43 190 194
Dall Igna OP et al *Br J Pharmacol* 2003, 138 1207 1209 Tebano MT et al *Eur
J Pharmacol* 2002 253 257)

Collectively, A_{2A} receptor antagonists can efficiently protect different neurons from
15 various forms of insult induced neurodegeneration (Abbracchio MP Cattabeni F 1999
Ann NY Acad Sci 890 79-92, Ongini E et al, *Ann. NY Acad Sci*, 1997, 825 30
48)

Adenosine and its analogues induce depressant like effects in animal models of
20 psychiatric disorders (Minor et al *Behav Neurosci* 1994, 108 265-276, Woodson et
al *Behav Neurosci* 1998, 112 399-409) Moreover, these behavioural deficits were
found to be reversed by adenosine A_{2A} receptor antagonists (Minor et al *Behav
Brain Res* 2001 120, 230 212) Further studies have shown that treatment with
adenosine or 2-chloroadenosine increased immobility time in the mouse forced
25 swimming test another animal model of depression generally considered reliable
(Porsolt et al *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1977 229 327-336)

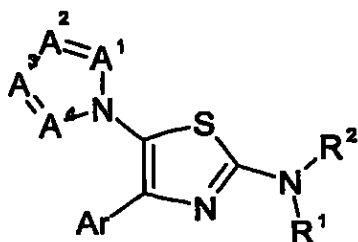
Several compounds with dual affinity for A_{2A} and A₁ receptor subtypes known as the
4-amino[1,2,3]triazolo[4,3-a]quinoxalines, has been shown to be active in the rat
30 forced swimming test (Sarges et al, *J Med Chem* 1990 33 2240-2254) indicating
antidepressant activity of the substances Most recently, A_{2A} receptor knockout mice
were found to be less sensitive to "depressant" challenges than their wildtype
littermates (El Yacoubi et al *Br J Pharmacol* 2001 134 68-77) Consistent with

21
 this data, the A_{2A} receptor antagonists SCH58261 and KW6002 reduced the total immobility time in the mouse tail suspension test (El Yacoubi et al, *Br J Pharmacol* 2001, 134 68-77) The antagonists SCH58261 and ZM241385 4-(2-[7 amino 2 (2 furyl)[1 2 4]triazolo[2 3-*a*][1 3,5]triazin 5 ylamino]-ethyl)phenol were also found to
 5 reduce immobility when administered to mice previously screened for having high immobility time, while SCH58261 reduced immobility of mice that were selectively bred for their "helplessness in this model (El Yacoubi et al, *Br J Pharmacol* 2001 134 68-77)

10 Studies using A_{2A} knockout mice suggest that these animals show a blunted response to psychostimulants such as amphetamine and cocaine, despite the fact that their expression and binding affinities of D1 and D2 receptors are unaffected (Chen et al *Neurosci* 2000 97 195-204) Moreover, inactivation of A_{2A} receptors has been shown to selectively attenuate amphetamine induced behavioural sensitisation (Chen
 15 et al *Neuropsychopharmacol* 2003 28, 1086-1095) In addition A_{2A} knockout mice show reduced startle and PPI of the acoustic startle (Wang et al *Behav Brain Res* 2003, 143 201-207) measures often used to detect antipsychotic activity Further support is found in studies where pharmacological blockade of A_{2A} receptors with a selective antagonist completely abolished pre-pulse inhibition (PPI) (Nagel et al
 20 *Synapse* 2003 49 279-286) Psychostimulants such as MK 801 and amphetamine failed to disrupt startle and PPI in A_{2A} KO mice (Wang et al *Behav Brain Res* 2003 143 201-207)

Thus the available evidence suggests that adenosine A_{2A} receptor antagonists by
 25 specifically modulating mesostriatal or mesocorticolimbic dopaminergic pathways may possess antidepressant and/or antipsychotic properties

WO02/42298 discloses compounds of the formula



as A_{2B} receptor antagonists which in general selectively inhibit activation of the A_{2B} receptor over the adenosine A₁ and A_{2A} receptors. The compounds are disclosed as being useful in the treatment of inflammatory or obstructive airways diseases.

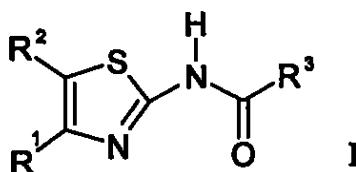
- 5 Hence, there is a desire for novel A_{2A}-receptor ligands, such as antagonists, agonists, reverse agonists or partial agonists.

Summary of the Invention

- 10 The objective of the present invention is to provide compounds that are A_{2A} receptor ligands, such as antagonists, agonists, reverse agonists or partial agonists.

Accordingly, the present invention relates to compounds of formula I

15



- wherein R¹ is phenyl, thien-2-yl or thien-3-yl, wherein each phenyl and thienyl optionally are substituted with one or more substituents selected from halogen, C₁₋₆ alkyl and C₁₋₆-alkoxy.
- 20

- R² is a five membered heteroaryl selected from the group consisting of furan-2-yl, furan-3-yl, [1,2,4]-oxadiazol-3-yl, [1,2,4]-oxadiazol-5-yl, [1,2,5]-oxadiazol-3-yl, [1,2,4]-thiadiazol-3-yl, [1,2,4]-thiadiazol-5-yl, [1,2,5]-thiadiazol-3-yl, wherein the heteroaryl is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of C₁₋₆ alkyl, phenyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy and C₁₋₆-alkoxy. C₁₋₆ alkyl or R² is tetrazol-5-yl substituted in the 1 or 2-position with C₁₋₆ alkyl or phenyl-C₁₋₆-alkyl or C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆ alkyl, or R² is 5-oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl.
- 25
- 30

and R³ is selected from the group consisting of C₁₋₆ alkyl C₃₋₈ cycloalkyl C₃₋₈ cycloalkyl C₁₋₆ alkyl furanyl furanyl-C₁₋₆ alkyl, thienyl thienyl-C₁₋₆ alkyl phenyl phenyl C₂₋₆ alkene and phenyl C₁₋₆-alkyl wherein the phenyl-C₁₋₆ alkyl optionally is substituted in the phenyl ring with one or more substituents selected from halogen, C₁₋₆ alkyl and C₁₋₆ alkoxy

for use as a medicament.

In a second aspect the present invention relates to the use of compounds of formula I as defined above for the manufacture of a medicament for treatment of a disease where an A_{2A}-receptor is implicated

In a third aspect the present invention relates to compounds of formula I as defined above provided that the compound is not N-[5-(5 nitro furan-2-yl) 4 phenyl thiazol 2 yl] benzamide

The compounds of the invention are A_{2A}-receptor ligands, such as antagonists agonists reverse agonists or partial agonists having a human A_{2A} binding affinity (K_i) of 5 μM or less, typically of 1 μM or less, preferably of 550 nM or less more preferred of 200 nM or less, even more preferred of 50 nM or less and most preferred of 10 nM or less

Detailed Description of the Invention

In a particular embodiment the present invention relates to use of compounds of formula I as defined above for the manufacture of a medicament for the treatment of a disease where an A_{2A} receptor is implicated, is selected from the group consisting of Parkinson's Disease, Alzheimer's Disease, Huntington's disease, cerebral ischemia, haemorrhagic stroke, neonatal ischemia and hypoxia, subarachnoid haemorrhage, traumatic brain injury, cardiac arrest, Multiple Sclerosis depression and psychosis

In a more particular embodiment the present invention relates to use of such compounds for the manufacture of a medicament for the treatment of Parkinson's Disease

- 5 In a particular embodiment the present invention relates to such compounds which are A_{2A} receptor antagonists

In another particular embodiment the compounds are selective ligands to the A_{2A} receptor over the A₁ or A_{2B} receptors. In a more particular embodiment the
10 compounds are selective ligands to the A_{2A} receptor over the A₁ receptor. In an equally particular embodiment the compounds are selective ligands to the A_{2A} receptor over the A_{2B} receptor

- 15 In a particular embodiment the present invention relates to compounds of formula I as defined above wherein R¹ is phenyl

In another particular embodiment the present invention relates to compounds of formula I as defined above wherein R¹ is then 2-yl

- 20 In another particular embodiment the present invention relates to compounds of formula I as defined above wherein if R² is a tetrazol-5-yl then it is substituted in the 2-position

25 In another particular embodiment the present invention relates to compounds of formula I as defined above wherein if R² is a tetrazol-5-yl, then it is substituted in the 1-position

- 30 In a more particular embodiment the present invention relates to compounds of formula I as defined above wherein if R² is a tetrazol-5-yl, then it is substituted with methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, cyclopropanmethyl or phenethyl

In another particular embodiment the present invention relates to compounds of formula I as defined above wherein R² is furan-2-yl or furan-3-yl wherein the

heteroaryl is optionally substituted with on or more substituents selected from the group consisting of C₁₋₆ alkyl, phenyl, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy and C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆ alkyl

- 5 In another particular embodiment the present invention relates to compounds of formula I as defined above wherein R² is [1,2,4] oxadiazol-3-yl wherein the heteroaryl is optionally substituted with on or more substituents selected from the group consisting of C₁₋₆ alkyl, phenyl, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆ alkoxy and C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl

10

In another particular embodiment the present invention relates to compounds of formula I as defined above wherein R² is [1,2,4] oxadiazol-5-yl wherein the heteroaryl is optionally substituted with on or more substituents selected from the group consisting of C₁₋₆ alkyl, phenyl, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆ alkoxy and C₁₋₆-alkoxy-

15 C₁₋₆ alkyl

In another particular embodiment the present invention relates to compounds of formula I as defined above wherein R² is [1,2,5] oxadiazol-3-yl wherein the heteroaryl is optionally substituted with on or more substituents selected from the group consisting of C₁₋₆ alkyl, phenyl, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆ alkoxy and C₁₋₆ alkoxy-C₁₋₆ alkyl

20

In another particular embodiment the present invention relates to compounds of formula I as defined above wherein R² is 5-oxo-4,5-dihydro-[1,3,4] oxadiazol-2-yl

25

In a particular embodiment the present invention relates to compounds of formula I as defined above wherein R³ is selected from the group consisting of C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkylmethyl, furan-2-yl, furan-3-yl, thien-2-yl, thien-2-yl-methyl, thien-3-yl, phenylmethyl, phenethylene and benzyl optionally substituted in the phenyl ring

30

In a more particular embodiment the present invention relates to compounds of formula I as defined above wherein the benzyl is substituted with one or two methoxy groups in the phenyl ring

- 5 In an equally particular embodiment the present invention relates to compounds of formula I as defined above wherein the benzyl is substituted in the 3 and/or 4 position of the phenyl ring for use as a medicament

In a particular embodiment the present invention relates to compounds of formula I as defined above selected from the group consisting of

- 10 2 (3,4-Dimethoxy phenyl) *N* [5-(2-ethyl-2*H* tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-acetamide
 2 (3,4-dimethoxy-phenyl) *N* (5-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl)-acetamide
 15 *N* (5-furan-3-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl)-isobutyramide,
 cyclopropanecarboxylic acid [5-(2-ethyl-2*H* tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-amide
 furan-3-carboxylic acid [5-(2-ethyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-amide,
N-[5-(2-ethyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl] isobutyramide,
 20 furan-2-carboxylic acid [5-(2-ethyl-2*H* tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl] amide,
 cyclohexanecarboxylic acid [5-(2-ethyl-2*H* tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-amide
 2-cyclopentyl *N* [5-(2-ethyl-2*H* tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl] acetamide
N-[5-(2-ethyl-2*H* tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-propionamide,
 25 cyclopropanecarboxylic acid (5-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl) amide
 thiophene-3-carboxylic acid [5-(2-ethyl-2*H* tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-amide,
 2-cyclopentyl *N* (5-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl)-acetamide
 furan-3-carboxylic acid [5-(2-phenethyl-2*H* tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-amide,
 30 *N*-(5-furan-2-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl)-isobutyramide,
 furan-2-carboxylic acid (5-furan-3-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl) amide
 2 (3,4-dimethoxy phenyl)-*N*-(5-furan-2-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl) acetamide

- cyclopropanecarboxylic acid (5 furan 3-yl-4-phenyl thiazol-2-yl)-amide,
 2 (3-methoxy-phenyl)-*N* [5-[1,2,4]oxadiazol-3-yl-4-phenyl thiazol-2-yl] acetamide
 2 (3-methoxy-phenyl) *N* [5-(2-phenethyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-4-phenyl thiazol-2-yl]
 acetamide
- 5 *N* (5-furan-2-yl-4-phenyl-thiazol-2-yl)-2,2-dimethyl propionamide,
N (5-furan-3-yl-4-phenyl thiazol-2-yl) propionamide
N [5-(2-phenethyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl] isobutyramide
N (5-furan-2-yl-4-phenyl-thiazol-2-yl) propionamide
 furan-2-carboxylic acid [5-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-4-phenyl thiazol-2-yl]-amide
- 10 3,3-dimethyl *N* [5-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-4-phenyl thiazol-2-yl]-butyramide
 cyclopropanecarboxylic acid [5-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-4-phenyl thiazol-2-yl]-
 amide
 2-cyclopentyl-*N* [5-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-4-phenyl thiazol-2-yl] acetamide
N [5-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-isobutyramide
- 15 3-methyl *N* [5-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-4-phenyl thiazol-2-yl]-butyramide
N [5-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-4-phenyl thiazol-2-yl]-propionamide,
N [5-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-4-phenyl thiazol-2-yl]-2-phenyl acetamide
 hexanoic acid [5-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-4-phenyl thiazol-2-yl]-amide
N [5-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-4-phenyl thiazol-2-yl]-2-thiophen-2-yl-acetamide
- 20 *N* [5-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-4-phenyl thiazol-2-yl]-acetamide
 2,2-dimethyl *N* [5-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-4-phenyl thiazol-2-yl] propionamide
 thiophene-3-carboxylic acid [5-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-4-phenyl thiazol-2-yl]
 amide
N [4-phenyl-5-(2-propyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-thiazol-2-yl] isobutyramide,
- 25 3-methyl-*N*-[4-phenyl-5-(2-propyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-thiazol-2-yl] butyramide
N [4-phenyl-5-(2-propyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-thiazol-2-yl] propionamide
 2-phenyl *N*-[4-phenyl-5-(2-propyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-thiazol-2-yl] acetamide
N [4-phenyl-5-(2-propyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-thiazol-2-yl]-2-thiophen-2-yl acetamide,
N [4-phenyl-5-(2-propyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-thiazol-2-yl]-acetamide
- 30 2,2-dimethyl-*N*-[4-phenyl-5-(2-propyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-thiazol-2-yl]-propionamide,
 thiophene-3-carboxylic acid [4-phenyl-5-(2-propyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-thiazol-2-yl]
 amide,
N [5-(2-butyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl] isobutyramide

28

- 2-cyclopentyl-*N* [5 (2-isobutyl 2*H* tetrazol-5-yl) 4 phenyl thiazol 2 yl]-acetamide
N [5 (2 isobutyl 2*H* tetrazol 5 yl) 4 phenyl-thiazol 2 yl] 2 thiophen-2 yl acetamide
N [5 (2 cyclopropylmethyl-2*H* tetrazol 5 yl)-4 phenyl thiazol 2-yl] 3 methyl-
butyramide,
- 5 furan-2-carboxylic acid [5 (3 methyl [1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl thiazol-2 yl]-
amide
3,3 dimethyl-*N* [5 (5-methyl [1,2,4]oxadiazol 3 yl)-4 phenyl-thiazol 2-yl]
butyramide
N [5 (3 methyl [1,2,4]oxadiazol-5 yl)-4 phenyl thiazol 2 yl] benzamide
- 10 *N* [5 (3 ethyl [1,2,4]oxadiazol-5 yl)-4-phenyl thiazol 2 yl]-benzamide
N [5 (5 methyl-[1,2,4]oxadiazol 3-yl) 4-phenyl-thiazol 2 yl] benzamide
cyclopropanecarboxylic acid [5 (3 methyl-[1,2,4]oxadiazol-5 yl)-4 phenyl thiazol 2-
yl] amide
cyclopropanecarboxylic acid [5 (3-ethyl [1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4 phenyl thiazol-2-
yl] amide
- 15 cyclopropanecarboxylic acid [5 (5 methyl-[1,2,4]oxadiazol 3 yl)-4 phenyl thiazol 2
yl] amide
cyclopropanecarboxylic acid [5 (5 ethyl [1,2,4]oxadiazol 3-yl)-4 phenyl-thiazol 2
yl] amide,
- 20 2-cyclopentyl-*N* [5 (3 methyl [1,2,4]oxadiazol 5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]
acetamide
2 cyclopentyl-*N* [5-(3 ethyl-[1,2,4]oxadiazol 5-yl)-4-phenyl thiazol 2 yl]-acetamide
2-cyclopentyl *N*-[5 (5 methyl-[1,2,4]oxadiazol-3 yl)-4 phenyl-thiazol-2-yl]-
acetamide
- 25 2 cyclopentyl-*N*-[5 (5 ethyl-[1,2,4]oxadiazol 3 yl)-4-phenyl thiazol 2-yl] acetamide,
cyclohexanecarboxylic acid [5-(3 methyl [1,2,4]oxadiazol 5-yl)-4-phenyl thiazol 2-
yl] amide
cyclohexanecarboxylic acid [5 (3 ethyl [1,2,4]oxadiazol 5 yl)-4-phenyl thiazol-2-yl]-
amide
- 30 cyclohexanecarboxylic acid [5 (5 methyl [1,2,4]oxadiazol-3 yl)-4-phenyl thiazol 2
yl] amide
N [5-(1 methyl 1*H*-tetrazol-5 yl)-4-phenyl thiazol-2-yl]-isobutyramide,
N [5-(3 ethyl-[1,2,4]oxadiazol 5 yl)-4 phenyl thiazol-2-yl]-isobutyramide

- 3 methyl *N* [5 (3-methyl [1,2 4]oxadiazol 5-yl)-4 phenyl thiazol 2 yl] butyramide
N [5 (3 ethyl [1 2 4]oxadiazol 5 yl)-4 phenyl-thiazol 2-yl]-3 methyl butyramide
 3 methyl *N* [5 (5-methyl [1,2 4]oxadiazol 3 yl)-4 phenyl thiazol-2 yl] butyramide
N [5 (3-methyl [1 2 4]oxadiazol 5 yl)-4 phenyl thiazol 2 yl] propionamide
 5 *N*-[5 (3 ethyl [1,2 4]oxadiazol 5 yl)-4-phenyl-thiazol 2-yl]-propionamide
N-[5 (5 methyl [1,2 4]oxadiazol-3 yl)-4 phenyl thiazol 2-yl]-propionamide,
N-[5 (3 methyl [1 2 4]oxadiazol 5 yl)-4 phenyl thiazol-2 yl]-2-phenyl-acetamide
N [5-(3-ethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4 phenyl thiazol 2 yl]-2 phenyl acetamide,
N-[5 (5 methyl [1 2 4]oxadiazol 3 yl)-4-phenyl thiazol-2 yl]-2-phenyl-acetamide
 10 *N* [5-(5-Oxo-4 5-dihydro [1 3 4]oxadiazol 2 yl)-4 phenyl thiazol 2 yl] 2 phenyl
 acetamide
 2 (3 4 dimethoxy phenyl) *N* [5 (2-methyl 2*H* tetrazol-5 yl) 4 thiophen-2 yl thiazol
 2 yl] acetamide
N-[5 (5 ethyl-[1 2 4]oxadiazol-3 yl)-4 phenyl thiazol 2 yl]-3-phenyl acrylamide
 15 hexanoic acid [5 (3-methyl [1 2 4]oxadiazol 5 yl)-4-phenyl-thiazol 2-yl] amide
 hexanoic acid [5 (5 methyl-[1 2,4]oxadiazol-3 yl)-4-phenyl thiazol 2 yl] amide
N [5 (3 methyl-[1 2 4]oxadiazol 5 yl)-4-phenyl thiazol 2 yl]-2 thiophen 2 yl
 acetamide,
N [5 (3-ethyl-[1,2,4]oxadiazol-5 yl) 4 phenyl thiazol 2 yl]-2-thiophen 2 yl
 20 acetamide
N [5-(5 methyl [1,2,4]oxadiazol 3 yl)-4-phenyl thiazol 2 yl] 2-thiophen 2 yl
 acetamide,
N [5 (3 methyl-[1 2 4]oxadiazol 5 yl)-4-phenyl thiazol-2-yl] acetamide
N [5-(3-ethyl [1,2,4]oxadiazol-5 yl)-4-phenyl thiazol 2 yl]-acetamide,
 25 *N* [5 (5 methyl-[1 2 4]oxadiazol-3-yl)-4 phenyl-thiazol 2 yl] acetamide
 2,2 dimethyl *N* [5-(3 methyl [1,2,4]oxadiazol 5-yl)-4 phenyl-thiazol-2-yl]
 propionamide
N [5 (3 ethyl [1 2 4]oxadiazol-5 yl) 4-phenyl-thiazol-2-yl] 2,2-dimethyl
 propionamide,
 30 2,2 dimethyl-*N* [5-(5 methyl [1 2 4]oxadiazol 3-yl) 4-phenyl thiazol-2-yl]
 propionamide,
 furan 3 carboxylic acid [5 (2-methyl 2*H* tetrazol-5 yl)-4 thiophen-2-yl thiazol 2-yl]-
 amide

thiophene 3-carboxylic acid [5-(3-methyl [1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenylthiazol-2-yl] amide

thiophene-3-carboxylic acid [5-(5-methyl [1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenylthiazol-2-yl]-amide

5

The compounds of the general formula I may exist as optical isomers thereof and such optical isomers are also embraced by the invention. Throughout the specification and claims, reference to specific compounds refers to the racemates unless otherwise

10 indicated.

The term C₁₋₆ alkyl refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to six carbon atoms inclusive, such as methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-2-propyl and 2-methyl-1-propyl.

15

The term C₃₋₈-cycloalkyl designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight C-atoms, such as cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, etc.

Halogen means fluoro, chloro, bromo or iodo.

20

As used herein, the term acyl refers to a formyl, C₁₋₆-alkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryl C₁₋₆-alkylcarbonyl, C₃₋₈ cycloalkylcarbonyl, or a C₃₋₈-cycloalkyl C₁₋₆-alkyl carbonyl group.

25 The terms C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈ cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, phenyl-C₁₋₆-alkyl, heteroaryl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylamino, C₁₋₆ alkylcarbonyl, and the like, designate such groups in which the C₁₋₆-alkyl, aryl, heteroaryl and the C₃₋₈-cycloalkyl group are as defined above.

30 The term C₂₋₆-alkene refers to a branched or unbranched alkene group having from two to six carbon atoms inclusive, such as ethylene, 1-propylene, 2-propylene, isopropylene, methylpropylene, 1-butylene, 2-butylene and 3-butylene.

The term furanyl refers to furan 2-yl or furan 3 yl

The term thienyl refers to thien 2 yl or thien-3-yl

- 5 The term aryl refers to a carbocyclic aromatic group such as phenyl or naphthyl in particular phenyl

The term heteroaryl refers to 5 membered monocyclic rings such as 1*H*-tetrazolyl, 3*H*-1,2,3-oxathiazolyl, 3*H*-1,2,4-oxathiazolyl, 3*H*-1,2,5-oxathiazolyl, 1,3,2-oxa-
 10 thiazolyl, 1,3,4-oxathiazolyl, 1,4,2-oxathiazolyl, 3*H*-1,2,4-dioxazolyl, 1,3,2-dioxazolyl, 1,4,2-dioxazolyl, 3*H*-1,2,3-dithiazolyl, 3*H*-1,2,4-dithiazolyl, 1,3,2-dithiazolyl, 1,4,2-dithiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxa-
 diazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1*H*-1,2,3-triazolyl, 1*H*-1,2,4-triazolyl, isoxazolyl, oxazolyl,
 15 isothiazolyl, thiazolyl, 1*H*-imidazolyl, 1*H*-pyrazolyl, 1*H*-pyrrolyl, furanyl, thienyl, 1*H*-pentazole. 6-membered monocyclic rings such as 1,2,3-oxathiazinyl, 1,2,4-oxa-
 thiazinyl, 1,2,5-oxathiazinyl, 4*H*-1,3,5-oxathiazinyl, 1,4,2-oxathiazinyl, 1,4,3-oxa-
 thiazinyl, 1,2,3-dioxazinyl, 1,2,4-dioxazinyl, 4*H*-1,3,2-dioxazinyl, 4*H*-1,3,5-dioxazinyl, 1,4,2-dioxazinyl, 2*H*-1,5,2-dioxazinyl, 1,2,3-dithiazinyl,
 20 1,2,4-dithiazinyl, 4*H*-1,3,2-dithiazinyl, 4*H*-1,3,5-dithiazinyl, 1,4,2-dithiazinyl, 2*H*-1,5,2-dithiazinyl, 2*H*-1,2,3-oxadiazinyl, 2*H*-1,2,4-oxadiazinyl, 2*H*-1,2,5-oxa-
 diazinyl, 2*H*-1,2,6-oxadiazinyl, 2*H*-1,3,4-oxadiazinyl, 2*H*-1,3,5-oxadiazinyl, 2*H*-1,2,3-thiadiazinyl, 2*H*-1,2,4-thiadiazinyl, 2*H*-1,2,5-thiadiazinyl, 2*H*-1,2,6-thia-
 diazinyl, 2*H*-1,3,4-thiadiazinyl, 2*H*-1,3,5-thiadiazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl,
 25 1,3,5-triazinyl, 2*H*-1,2-oxazinyl, 2*H*-1,3-oxazinyl, 2*H*-1,4-oxazinyl, 2*H*-1,2-thiazinyl, 2*H*-1,3-thiazinyl, 2*H*-1,4-thiazinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidyl, pyridyl, 2*H*-pyranyl, 2*H*-thiunyl, and to bicyclic rings such as 3*H*-1,2,3-benzoxathiazolyl, 1,3,2-benzodioxazolyl, 3*H*-1,2,3-benzodithiazolyl, 1,3,2-benzodithiazolyl, benz-
 furazanyl, 1,2,3-benzoxadiazolyl, 1,2,3-benzothiadiazolyl, 2,1,3-benzothiadiazolyl,
 30 1*H*-benzotriazolyl, 1,2-benzisoxazolyl, 2,1-benzisoxazolyl, benzoxazolyl, 1,2-benz-
 isothiazolyl, 2,1-benzisothiazolyl, benzothiazolyl, 1*H*-benzimidazolyl, 1*H*-indazolyl, 3*H*-1,2-benzoxathiolyl, 1,3-benzoxathiolyl, 3*H*-2,1-benzoxathiolyl, 3*H*-1,2-benzo-
 dioxolyl, 1,3-benzodioxolyl, 3*H*-1,2-benzodithiolyl, 1,3-benzodithiolyl, 1*H*-indolyl

2*H*-isomdoly, benzofuranyl, isobenzofuranyl, 1-benzothieryl 2 benzothieryl
1*H* 2 1-benzoxazinyl 1*H* 2 3-benzoxazinyl 2*H* 1 2 benzoxazinyl 2*H* 1 3-benz-
oxazinyl 2*H*-1 4-benzoxazinyl 2*H*-3 1-benzoxazinyl 1*H* 2 1 benzothiazinyl
1*H*-2 3-benzothiazinyl, 2*H*-1 2 benzothiazinyl 2*H* 1,3 benzothiazinyl 2*H* 1 4 benzo-
5 thiazinyl 2*H*-3 1-benzothiazinyl, cinnoliny, phtalazinyl, quinazoliny, quinoxaliny,
isoquinoly, quinoly 1*H*-2 benzopyranyl 2*H* 1-benzopyranyl, 1*H*-2-benzothio-
pyranyl or 2*H*-1-benzothiopyranyl

The term *rac* means racemic

10

The acid addition salts of the compounds of the invention are pharmaceutically
acceptable salts formed with non toxic acids Exemplary of such organic salts are
those with maleic fumaric benzoic, ascorbic succinic oxalic bis methylenesalicylic
methanesulfonic ethanedisulfonic, acetic, propionic tartaric salicylic citric
15 gluconic lactic malic, mandelic, cinnamic citraconic aspartic stearic, palmitic,
itaconic glycolic, p-aminobenzoic glutamic, benzenesulfonic and theophylline acetic
acids as well as the 8-halothephyllines for example 8 bromothephylline
Exemplary of such inorganic salts are those with hydrochloric, hydrobromic sulfuric
sulfamic phosphoric and nitric acids

20

The pharmaceutical compositions of this invention, or those which are manufactured
in accordance with this invention, may be administered by any suitable route for
example orally in the form of tablets capsules, powders syrups etc or parenterally
in the form of solutions for injection For preparing such compositions methods well
25 known in the art may be used, and any pharmaceutically acceptable carriers diluents,
excipients or other additives normally used in the art may be used

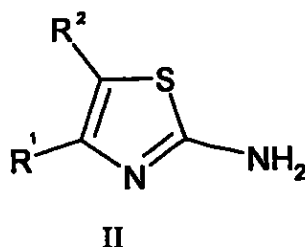
Conveniently, the compounds of the invention are administered in unit dosage form
containing said compounds in an amount of about 0.01 to 100 mg

30

The total daily dose is usually in the range of about 0.05 - 500 mg, and most
preferably about 0.1 to 50 mg of the active compound of the invention

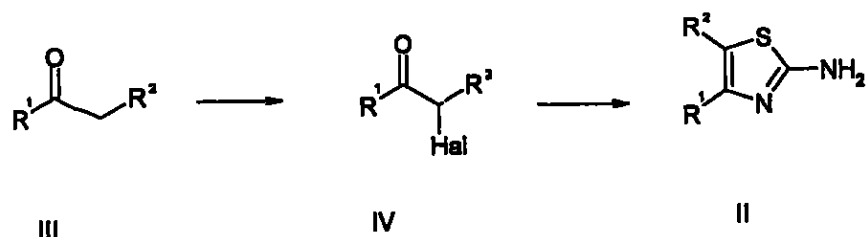
The compounds of the invention are prepared by the following general methods

- Coupling of a compound with formula II wherein R^1 and R^2 are as described above with an activated carboxylic acid R^3 -COOH or carboxylic acid chloride R^3 -COCl or anhydride R^3 -CO-O-CO- R^3 wherein R^3 is as defined above



- The coupling of compounds of formula II with carboxylic acids R^3 -COOH is performed by standard procedures known to chemists skilled in the art e.g. in the presence of a carbodiimide coupling reagent at temperatures between 20-80°C in a suitable polar or apolar solvent such as 1-methyl-2-pyrrolidinone or 1,2-dichloroethane, or coupling of a starting material of formula II with carboxylic acid chlorides R^3 -COCl, or anhydrides, R^3 -CO-O-CO- R^3 , in the presence of a suitable base such as pyridine at temperatures between 20-60 °C in a suitable solvent such as 1,2-dichloroethane

- The compounds of formula II were prepared according to procedures known to chemists skilled in the art or as exemplified in scheme A



Scheme A

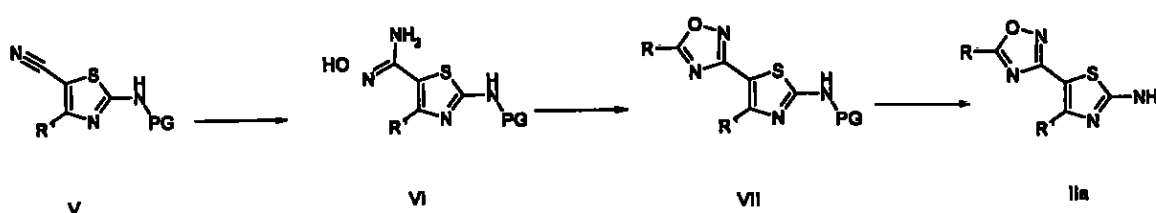
- Compounds of formula III can be prepared by literature procedures (Aicart et al, J Heterocycl Chem 1985, 22, 921-925, Chakrasali et al, Synthesis 1988 EN, 6 453-455) or by methods known to the chemist skilled in the art. The furan analogue 3-(2-phenyl-[1,3]dithian-2-ylmethyl)-furan can for example be prepared by

metalation of 2-phenyl [1,3]-dithiane (Kamal et al *Tetrahedron Lett* 2002 43 1347) with a suitable metalation agent such as *n*-butyllithium (Lipshutz et al *Tet Lett* 1990 31 7261) and subsequent reaction with 3-bromomethyl-furan (Mateos et al *J Org Chem* 1995, 60 3580). Deprotection with for example *N*-bromosuccinimide or HgO/HgCl₂ will give 3-(2-phenyl [1,3]-dithian-2-ylmethyl)-furan. When R² is 1-alkyl tetrazole or 2-alkyl tetrazole, III can be synthesised according to procedures known to chemists skilled in the art. Starting from 3-oxo-3-phenyl-propionitrile the nitrile can be converted into the tetrazole by standard procedures. This includes the use of an azide as sodium azide and triethylammoniumchloride in a suitable solvent e.g. toluene or DMF at temperatures between 80-120°C. Alkylation of the tetrazole by an alkylating agent such as ethylbromide in the presence of a base such as potassium carbonate and a solvent such as acetone at temperatures between 20-80°C gives a mixture of the 2-(1-alkyl-2H-tetrazol-5-yl)-1-phenyl-ethanone and 2-(2-alkyl-2H-tetrazol-5-yl)-1-phenyl-ethanone. These two compounds can be separated by chromatographic methods.

Compounds of formula III were halogenated α to the carbonyl group by reaction with SO₂Cl₂, Br₂ or I₂ in a suitable solvent such as 1,2-dichloroethane, diethylether or chloroform. The halogenated products (IV) were then ring closed to the aminothiazoles of formula II by reaction with thiourea in a solvent such as ethanol at a suitable temperature e.g. 20-100°C.

Compounds of formula IIa can be prepared from a compound of formula V (Scheme B). Compound V can be prepared by literature procedures (in analogy to compound prepared by Benjamin et al, *J Med. Chem.*, 1983, 26, 100-103) or by the method described above starting from 3-oxo-3-phenyl-propionitrile followed by protection of the amine by a suitable protecting group. 2-Amino-4-phenyl-thiazole-5-carbonitrile can be reacted in a suitable solvent such as ethanol/water with hydroxylamine hydrochloride in the presence of a suitable base such as potassium or sodium carbonate at a temperature between 50-100°C to give the amidooxime (VI). The 1,2,4-oxadiazoles (VII) can then be prepared by acylation of the amidooxime for example by acid chlorides or acid anhydrides or by reaction with trimethyl- or triethylorthoformate in the presence of a Lewis acid such as BF₃-Et₂O and subsequent

dehydration. Removal of the protecting group gives IIa. Alternatively no protecting group is used and by acylation of the amidooxime (for example by acid chlorides or acid anhydrides or by reaction with trimethyl- or triethylorthoformate in the presence of a Lewis acid such as $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ and subsequent dehydration) compound VII where
 5 PG is the acylgroup from the acid chloride or acid anhydride used. Removal of the protecting group gives IIa.

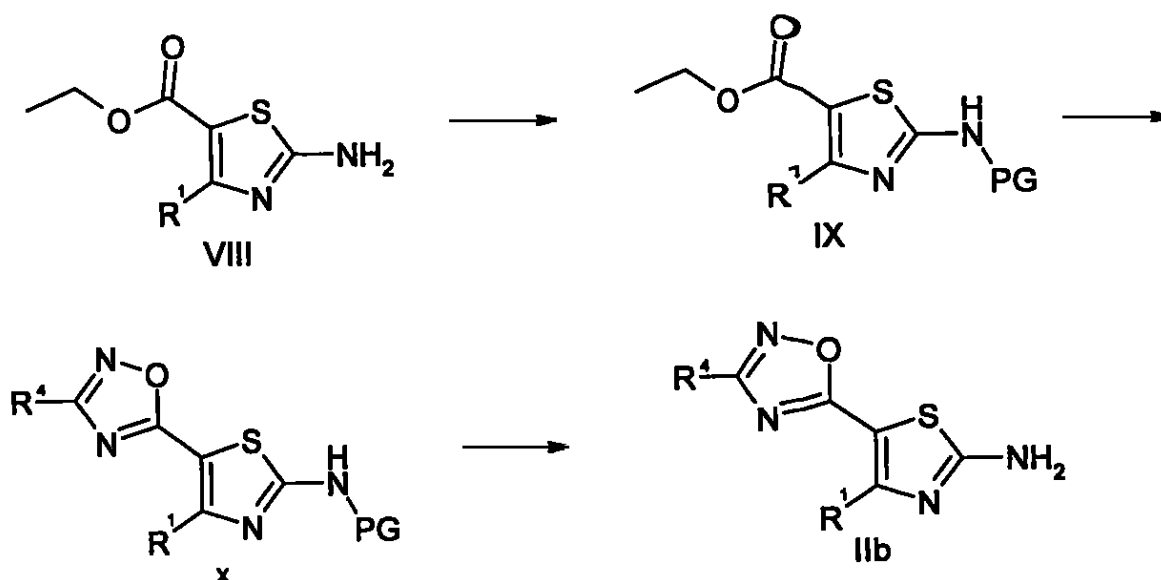


10

Scheme B

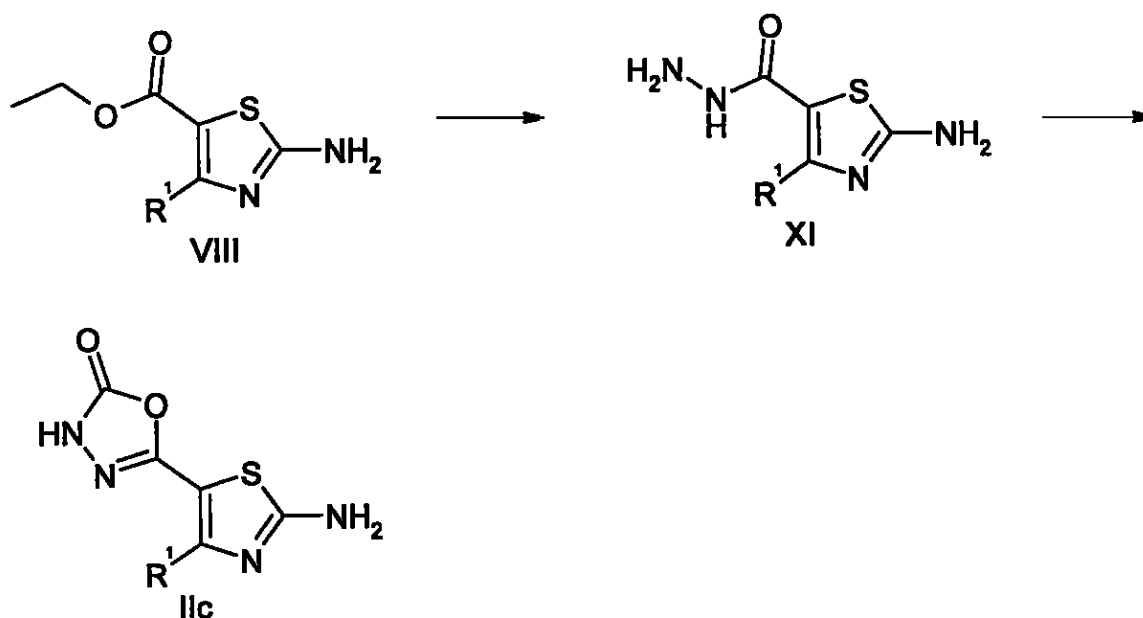
$\text{R}^4 = \text{alkoxy}$

Compounds of formula IIb can be prepared from a compound of formula VIII (Scheme C). Compounds of formula VIII can be prepared by literature procedures (in analogy to compound prepared by Choudhary et al *J Indian Chem Soc* 1978 55
 15 401) or by the method described above from compounds of formula II where R_2 is an carboxylic acid ester. Protection of the amine by a suitable protection group (PG) as for example boc (t-butoxycarbonyl) will result in the compound IX. The ester can then be converted into the [1,2,4]-oxadiazole by my methods known to the chemist
 20 skilled in the art as for example by reaction with amidooximes in presence of a suitable base such as sodium hydride or pyridine at a temperature between 25°C and 100°C . Removal of the protecting group gives IIb.



Scheme C

- 5 Compounds of formula IIc can be prepared from compounds of formula VIII (Scheme D) The ester group in the compound of formula VIII can be converted to a hydrazide group by methods known to chemists skilled in the art, as for example by reaction with hydrazine in a suitable solvent such as methanol at a suitable temperature between 25 and 65°C to give a compound of formula XI The oxadiazolone ring can
- 10 then be formed by methods known to chemists skilled in the art This includes reaction of an hydrazide of formula XI with carbonyldimidazole or carbonyl dichloride in the presence of a suitable base such as triethylamine in a solvent such as tetrahydrofuran and at temperatures between 25 and 50°C



Scheme D

5 Experimental Section

Analytical LC-MS data were obtained on a PE Sciex API 150EX instrument equipped with an IonSpray source and a Shimadzu LC 8A/SLC-10A LC system Column 30 X 4.6 mm Waters Symmetry C18 column with 3.5 μ m particle size, solvent system A = water/trifluoroacetic acid (100:0.05) and B = water/acetonitrile/trifluoroacetic acid (5:95:0.03) method Linear gradient elution with 90% A to 100% B in 4 min and with a flow rate of 2 ml/min

Preparative LC-MS purification was performed on the same instrument Column 10 X 50 mm Waters Symmetry C18 with 5 μ m particle size Method Linear gradient elution with 30% to 100% B in 7 min and then 30% B in 1 min and with a flow rate of 5.7 mL/min. Fraction collection was performed by split flow MS detection

Purity was determined by integration of the UV (254 nm) and ELSD traces The retention times (RT) are expressed in minutes

^1H NMR spectra were recorded at 500.13 MHz on a Bruker Avance DRX500 instrument or at 250.13 MHz on a Bruker AC 250 instrument or at 400 MHz on a

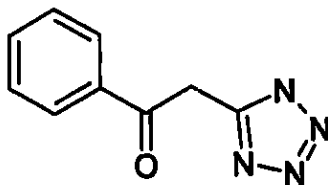
Bruker instrument. Deuterated chloroform (99.8%D) or dimethyl sulfoxide (99.8%D) were used as solvents. TMS was used as internal reference standard. Chemical shift values are expressed in ppm. The following abbreviations are used for multiplicity of NMR signals: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qu = quintet, h = heptet, dd = double doublet, dt = double triplet, dq = double quartet, tt = triplet of triplets, m = multiplet, br s = broad singlet and br = broad signal.

For column chromatography silica gel of the type Kieselgel 60, 40-60 mesh ASTM (or Al₂O₃ (active manufacturer Qualigens India Ltd)) was used. Microwave heated experiments were performed with a Personal Chemistry Emrys Synthesiser or a Personal Chemistry Emrys Optimiser.

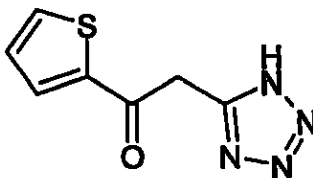
Examples

15 Preparation of intermediates

1-Phenyl-2-(2H-tetrazol-5-yl)-ethanone (intermediate for 5 (2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-ylamine)

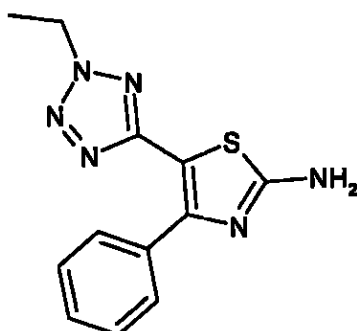


3-Oxo-3-phenylpropionitrile (6.5 g, 45 mmol), sodium azide (3.3 g, 50 mmol) and triethylammonium chloride (6.7 g, 50 mmol) were stirred in dry toluene (100 mL) under argon at 90°C for 18 h. A two-phase system was formed. The reaction mixture was cooled and extracted with NaOH (2M, 2x50 mL). The aqueous solution was poured into hydrochloric acid (4M, 200 mL) and the crude product precipitated and was filtered off and recrystallized from acetonitrile. Yield: 74%.



2-(1H-Tetrazol-5-yl)-1-thiophen-2-yl-ethanone

A mixture of 2 thenoylacetonitrile (9g 59.3 mmol) Sodium azide (4.33g 66.7 mmol) and triethylammoniumchloride (9.14g 66.9 mmol) was stirred in dry toluene (139 mL) under argon atmosphere at 90°C for 18hrs. A two phase system was formed cooled and extracted with NaOH (2M 3x500mL) and the aqueous solution was poured into hydrochloric acid (4M, 300mL) and the crude tetrazole was filtered off and recrystallised from acetonitrile. Yield 43.5%



10

5-(2-Ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-ylamine

1-Phenyl 2-(2H-tetrazol-5-yl) ethanone (3.3 g 17.5 mmol) ethyl iodide (1.4 g 17.5 mmol) and potassium carbonate (2.4 g 17.5 mmol) was heated at reflux in acetone (50 mL) for 5 h under argon. The reaction mixture was then poured into water made acidic with 6M HCl and extracted with diethyl ether. The organic extract was dried and evaporated to a red/orange oil. The oil was dissolved in diethyl ether (100 mL) and bromine (17.5 mmol) was added. The mixture was stirred over night at ambient temperature then the solvent was removed in vacuo and the residue was redissolved in ethanol (100 mL). Thiourea (35 mmol) was added and the resulting mixture was heated at reflux for 10 min after which a solid precipitated. The reaction mixture was poured into water containing NaOH (17.5 mmol), and the orange crude product was recovered by filtration. The crude product was recrystallized from acetonitrile to give pale yellow solid. Yield 0.6 g 17%.

¹H NMR (d₆-DMSO) (250MHz) δ 7.65-7.61 (m, 2H), 7.54 (s br, 2H, NH₂), 7.38-7.32 (m 3H), 4.63 (q 2H) 1.48 (t, 3H)

25

The following compounds were prepared analogously

5 (2 Phenethyl 2H-tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-ylamine

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 7.675 (m, 4H), 7.3573 (m, 3H), 7.25 (t, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.1 (d, 2H), 4.90 (t, 2H), 3.22 (t, 2H)

5 (2 Methyl 2H-tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-ylamine

¹H NMR (d₆ DMSO) (400Mhz) δ 7.62 (m, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.36-7.33 (m, 3H), 4.29 (s, 3H)

4-Phenyl-5-(2-propyl-2H-tetrazol-5-yl)-thiazol-2-ylamine

10 ¹H NMR (CDCl₃) (400Mhz) δ 7.70 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 6.20-5.80 (br, 2H), 4.51 (t, 2H), 2.01 (m, 2H), 0.96 (t, 3H)

5 (2 Butyl 2H-tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-ylamine

15 ¹H NMR (CDCl₃) (400Mhz) δ 7.70 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 6.20-5.80 (br, 2H), 4.55 (t, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H), 0.96 (t, 3H)

5 (2 Isobutyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-ylamine

¹H NMR (MeOD) (400Mhz) δ 7.57 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 4.41 (d, 2H), 2.26 (m, 1H), 0.93 (d, 6H)

20

5 (2-Cyclopropylmethyl 2H-tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-ylamine

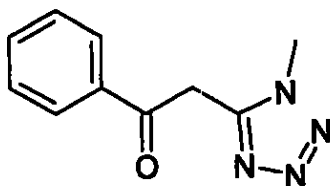
¹H NMR (MeOD) (400Mhz) δ 7.61 (m, 2H), 7.37 (m, 3H), 4.45 (d, 2H), 1.37 (m, 1H), 0.67-0.62 (m, 2H), 0.48-0.44 (m, 2H)

25 5-(2 Methyl 2H-tetrazol-5-yl)-4-thiophen-2-yl-thiazol-2-ylamine

Prepared from 2 (1H-tetrazol-5-yl)-1-thiophen-2-yl-ethanone and MeI and thiourea.

¹H NMR (d₆-DMSO) (400Mhz) δ 8.29 (d, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.41 (s, 3H)

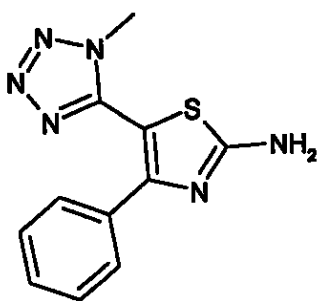
30



2-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-phenyl-ethanone

1 Phenyl 2 (2H-tetrazol-5-yl)-ethanone (13.24 g, 70.4 mmol) was dissolved in acetone (300 mL). MeI (4.6 mL, 73.9 mmol) and KCO₃ (10.68 g, 77.4 mmol) were added and the reaction mixture was heated to reflux for 30 min. The reaction mixture was filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product contains a mixture of 2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-phenyl-ethanone and 2-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-1-phenyl-ethanone. The two compounds were separated by flash column chromatography using ethyl acetate/hexane (6/4) as eluent. 2-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-phenyl-ethanone was obtained as a white solid. Yield: 34%.

¹H NMR (d₆-DMSO) (500 MHz): δ 8.09 (d, 2H), 7.73 (t, 1H), 7.60 (t, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.00 (s, 3H).

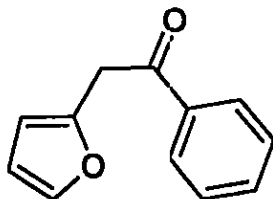


15

5-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-ylamine

2-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-phenyl-ethanone (4.9 g, 24.2 mmol) was dissolved in 1,2-dichloroethane (150 mL) and ether (100 mL). Bromine (1.24 mL, 24.2 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in ethanol (250 mL). Thiourea (3.67 g, 48.5 mmol) was added and the reaction mixture was heated at reflux for 20 min. The reaction mixture was poured into water/ice. Concentrated NaOH (aq) was added until pH = 10. The mixture was filtered and the solid product was recrystallised from ethyl acetate/hexane. Yield: 58%.

¹H NMR (d₆-DMSO) (500MHz) δ 7.7 (s, 2H), 7.35 (m, 3H) 7.25 (m, 2H) 3.5 (s, 3H)



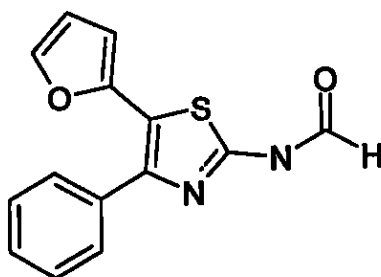
5

2-Furan 2-yl 1-phenyl-ethanone (intermediate for 5-furan-2-yl-4-phenyl-thiazol-2-ylamine)

2-Furan 2-yl 3-oxo-3-phenyl-propionic acid ethyl ester prepared as described by Dorsch J. B. and McElvain S. M., *J Am Chem. Soc.* 1932, 54, 2960-2963 (10.0 g, 39 mmol) was dissolved in *N*-methylpyrrolidin-2-one (13 mL) and acetic acid (3.9 mL) and lithium chloride (4.7 g, 110 mmol) was added. The reaction mixture was heated at reflux for 7 h, then saturated aqueous NaHCO₃ was added and the mixture was extracted with diethyl ether. The organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated *in vacuo* and purified by flash column chromatography using 1% ethyl acetate in hexane as eluent. Yield: 6.2 g, 85%.

15

¹H NMR (CDCl₃) (400 MHz) δ 8.00 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 6.33 (q, 1H), 6.23 (q, 1H), 4.31 (s, 2H)



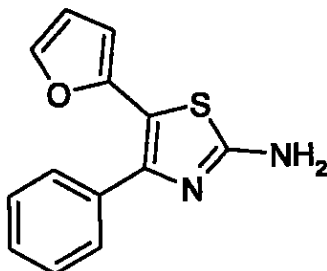
20 *N-(5-Furan 2-yl-4-phenyl-thiazol-2-yl)-formamide (intermediate for 5-furan 2-yl-4-phenyl-thiazol-2-ylamine)*

2-Furan 2-yl-1-phenyl-ethanone (14.0 g, 75 mmol) and thiourea (11.5 g, 150 mmol) was dissolved in DMF (30 mL) and iodine (19.1 g, 75 mmol) was added. The reaction mixture was heated at 100 °C overnight, then diluted with water, made alkaline with saturated aqueous NH₄OH, and extracted with ether. The organic phases were washed

25

with water dried over sodium sulfate filtered concentrated and purified by flash column chromatography using 1% ethyl acetate in hexane as eluent Yield 9.2 g, 45%
¹H NMR (CDCl₃) (400MHz) δ 7.57 (m, 2H) 7.50 (m, 3H) 7.44 (s, 1H) 7.38 (m, 1H), 6.28 (m, 1H) 6.20 (s, 1H)

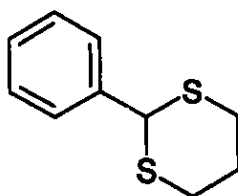
5



5-Furan-2-yl-4-phenyl-thiazol-2-ylamine

N-(5-Furan-2-yl-4-phenyl-thiazol-2-yl)formamide (3.9 g, 14.5 mmol) was dissolved in a mixture of methanol (45 mL) and THF (62 mL) and added dropwise HCl (conc) (6 mL). The reaction mixture was stirred overnight and the solvent was evaporated. The residue was extracted with ethyl acetate and washed with NaHCO₃ (aq, sat) then washed with water, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The crude product was purified on neutral Al₂O₃ using 30-35% ethyl acetate in hexane as eluent. Yield 2.6 g, 76%.

¹H NMR (CDCl₃) (400MHz) δ 7.54 (m, 2H) 7.33 (m, 4H) 6.32 (q, 1H) 6.17 (q, 1H) 5.45 (br s, 2H)

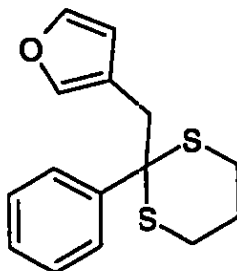


2-Phenyl-[1,3]dithiane (intermediate for 5-furan-3-yl-4-phenyl-thiazol-2-ylamine)

To a solution of benzaldehyde (15.0 g, 141 mmol) in chloroform (150 mL), propane-1,3-dithiol (16.9 g, 155 mmol) and boron trifluoride etherate (26.1 g, 183 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 24 h, and was then poured into ice-cold aqueous sodium hydroxide (10%) and extracted with chloroform. The combined chloroform extracts were washed with water, dried over sodium sulfate, concentrated and purified by flash column chromatography using 1% ethyl acetate in hexane as eluent. Yield 21.2 g, 77%.

25

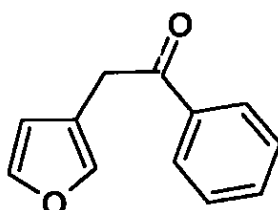
¹H NMR (CDCl₃) (400MHz) δ 7.46 (m, 2H) 7.30 (m, 3H), 5.16 (s, 1H) 3.06 (m, 2H) 2.90 (m, 2H) 2.17 (m, 1H) 1.93 (m, 1H)



3-(2-Phenyl-[1,3]dithian-2-ylmethyl)-furan (intermediate for 5-furan 3-yl 4-phenyl thiazol 2-ylamine)

A stirred suspension of sodium *tert* butoxide (5.16 g, 54 mmol) in dry hexane (120 mL) was added n-butyl lithium (34 mL, 51 mmol) at 0 °C and stirred for 1 h at 0 °C and then for 1 h at room temperature. The mixture was cooled to -78 °C and transferred to a preformed mixture of 2-phenyl-[1,3]dithiane (10.0 g, 51 mmol) dissolved in dry THF (120 mL) at -78 °C, and n butyl lithium (34 mL, 51 mmol) and kept for 15 min. A dark brown colored solution was observed. After stirring for 1 h at -78 °C, 3-bromomethyl furan (Danso Danquah R.E. and Scott A. I. *Tetrahedron* 1993, 49, 8195-8210, New D. G. et al, *J Org Chem* 1996, 61, 1578-1598) (10.7 g, 66 mmol) was added *via* canula. After 30 min, the reaction mixture was quenched with water and warmed to ambient temperature. The reaction mixture was extracted with diethyl ether and the organic extracts were dried over sodium sulfate and concentrated. The crude product was purified by flash column chromatography using 0.2:0.5% ethyl acetate in hexane as eluent. Yield: 5.6 g, 32%.

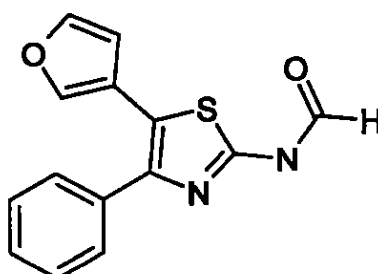
¹H NMR (CDCl₃) (400MHz) δ 7.79 (m, 2H) 7.33 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.17 (m, 1H) 6.92 (m, 1H), 5.73 (s, 1H) 3.11 (s, 2H), 2.68 (m, 4H), 1.93 (m, 2H)



2 Furan-3-yl 1-phenyl-ethanone (intermediate for 5-furan-3-yl 4-phenyl thiazol-2-ylamine)

3 (2-Phenyl-[1,3]dithian-2-ylmethyl) furan (11.5 g, 41 mmol) was suspended in 9:1 methanol/water (v/v) (150 mL) with slight heating. A solution of HgCl_2 (22.3 g, 82 mmol) in methanol/water (50 mL) and solid HgO (8.0 g, 36.9 mmol) was added and the mixture was heated at reflux under a nitrogen atmosphere for 6-7 h. The reaction mixture was filtered through celite to remove solids and then concentrated. The resulting aqueous mixture was extracted with ethyl acetate; the combined organic extracts were washed with water, dried over sodium sulfate and evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography using 2% ethyl acetate in hexane as eluent. Yield: 5.7 g, 75%.

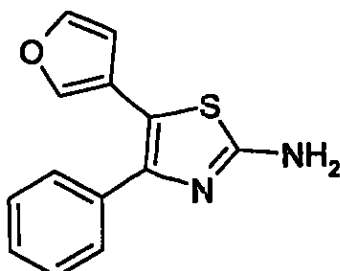
^1H NMR (CDCl_3) (400 MHz): δ 8.00 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.11 (s, 2H).



15 N-(5-furan-3-yl-4-phenyl-thiazol-2-yl)-formamide (intermediate for 5-furan-3-yl-4-phenyl thiazol-2-ylamine)

To a solution of 2-furan-3-yl-1-phenyl-ethanone (5.7 g, 31 mmol) and thiourea (4.7 g, 61 mmol) in DMF (57 mL) was added iodine (7.8 g, 31 mmol). The reaction mixture was heated at 100 °C overnight, then it was diluted with water and made alkaline with saturated aqueous NH_4OH and extracted with ether. The organic phases were washed with water, dried over sodium sulfate, concentrated and purified on neutral Al_2O_3 using 50% ethyl acetate in hexane as eluent. Yield: 5.7 g, 69%.

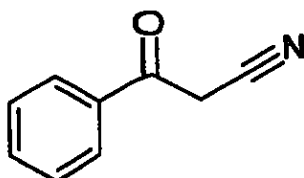
GC-MS (M^+) 270



5-(Furan-3-yl)-4-phenylthiazol-2-amine

N-(5-(Furan-3-yl)-4-phenylthiazol-2-yl)formamide (5.7 g, 21 mmol) was dissolved in a mixture of methanol (210 mL) and THF (90 mL) and conc. aqueous hydrochloric acid (8.7 mL) was added dropwise at room temperature. The reaction mixture was stirred overnight and the solvent was removed by evaporation. The residue was extracted with ethyl acetate, and washed with NaHCO₃ (aq. sat.) and water and dried over sodium sulfate. The solvent was removed and the crude product was purified on neutral Al₂O₃ using 30-35% ethyl acetate in hexane as eluent. Yield: 2.5 g, 49%.

¹H NMR (CDCl₃) (400 MHz): δ 7.53 (m, 2H), 7.38 (q, 1H), 7.31 (m, 4H), 6.19 (m, 1H), 5.26 (br s, 2H).

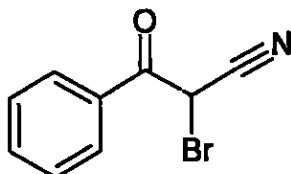


3-Oxo-3-phenylpropionitrile (intermediate for 5-[1,2,4]oxadiazol-3-yl-4-phenylthiazol-2-amine)

Ethyl benzoate (20 g, 133 mmol) and NaOMe (133 mmol, from 3 g Na) in methanol was mixed and heated with stirring to 80 °C until a homogeneous gelatinous mass had formed. Acetonitrile (6.8 g, 165 mmol) was then added slowly under the surface of this mass over a period of 30 min. The temperature was raised to 120 °C and heated at reflux for 24 h, and the reaction mixture was then cooled on an ice bath and treated with water and diethyl ether until the solid material had dissolved. The aqueous layer was separated and acidified with 5% H₂SO₄, washed with NaHCO₃ (aq., sat.), dried over sodium sulfate and concentrated. The crude product was used in the next reaction without any further purification. Yield: 7.3 g, 37.8%.

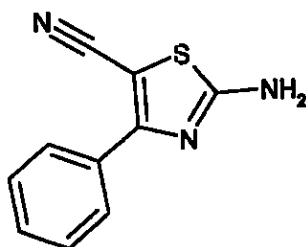
¹H NMR (CDCl₃) (400 MHz): δ 7.91 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 4.08 (s, 2H).

31



2-Bromo-3-oxo-3-phenylpropionitrile (intermediate for 5-[1,2,4]oxadiazol-3-yl-4-phenylthiazol-2-ylamine)

3 Oxo-3-phenylpropionitrile (1.5 g, 10 mmol) was dissolved in dry chloroform (10 mL) at 0 °C and pyridine (0.81 mL, 10 mmol) was added. Bromine (4.7 mL, 10 mmol) dissolved in chloroform (4.7 mL) was added dropwise over an hour. Then the reaction mixture was heated at 45°C overnight. The reaction mixture was diluted with chloroform and washed with water. The organic phases were dried over sodium sulfate and evaporated to give the crude product, which was used in the next reaction without any further purification.

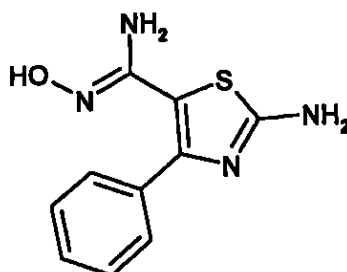


2-Amino-4-phenylthiazole-5-carbonitrile (intermediate for 5-[1,2,4]oxadiazol-3-yl-4-phenylthiazol-2-ylamine)

2-Bromo-3-oxo-3-phenylpropionitrile (0.5 g, 3.4 mmol) was mixed with thiourea (0.52 g, 6.8 mmol) and iodine (0.43 g, 3.4 mmol) and the mixture was heated on a steam bath for 12 h. It was then diluted with water and made alkaline with saturated aqueous NH₄OH and extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with water and brine, dried over sodium sulfate, and evaporated to dryness to give the crude product, which was used in the next reaction without any further purification.

Yield: 0.2 g, 29%

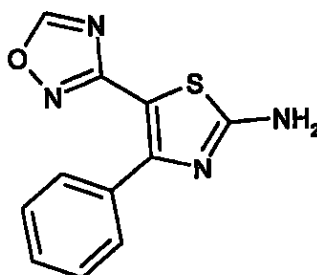
¹H NMR (d₆-DMSO) (400 MHz): δ 8.26 (s, 2H), 7.91 (m, 2H), 7.50 (m, 3H)



2-Amino-N-hydroxy-4-phenylthiazole-5-carboxamide (intermediate for
5-*[1,2,4]oxadiazol-3-yl-4-phenylthiazol-2-ylamine*)

2-Amino-4-phenylthiazole-5-carbonitrile (0.13 g, 0.6 mmol) was suspended in 1:1
5 water/ethanol (v/v) (24 mL) and added hydroxylamine hydrochloride (1.47 g, 21
mmol) and potassium carbonate (1.86 g, 13 mmol). The reaction mixture was heated
at reflux for 3 days, then the solvent was reduced and the aqueous phase was extracted
with dichloromethane. The organic layer was washed with water and brine and was
dried over sodium sulfate. The solvent was evaporated to yield a yellow solid. Yield
10 0.1 g, 66%.

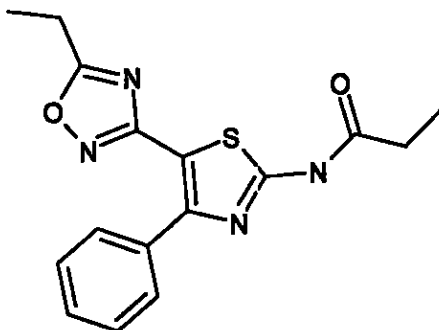
¹H NMR (D₆-DMSO) (400 MHz) δ 9.52 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.14 (s,
2H), 5.50 (s, 2H).



5-[1,2,4]Oxadiazol-3-yl-4-phenylthiazol-2-ylamine

15 2-Amino-N-hydroxy-4-phenylthiazole-5-carboxamide (1.0 g, 4.3 mmol) was
dissolved in methanol (20 mL) and trimethyl orthoformate (1.2 mL, 11 mmol)
containing boron trifluoride etherate (0.2 mL, 1.6 mmol) was added and the mixture
was heated at reflux for 3 h. The reaction mixture was cooled, and the solvent was
removed under reduced pressure at 20°C. The residue was extracted with ethyl
20 acetate, and the solution was washed with saturated aqueous NaHCO₃, dried over
sodium sulfate and evaporated. The crude product was purified by flash column
chromatography, eluted with the gradient of 10-18% ethyl acetate in hexanes to get the
product (the product was eluted by 18% ethyl acetate in hexanes). Yield 0.1 g, 10%.

^1H NMR (d_6 -DMSO) (400MHz) δ 9.47 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.38 (m, 3H)



N [5-(5 Ethyl [1 2 4]oxadiazol 3-yl) 4 phenyl thiazol 2-yl] propanamide

- 5 2 Amino-*N* hydroxy-4 phenyl thiazole 5 carboxamide (1.5 g, 6.4 mmol) was dissolved in dry THF (50 mL). Ethyl-diisopropyl amine (2.5 mL) and propionylchloride (2.8 mL, 5eq) was added. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. pH was adjusted to pH ~2 by addition of HCl in ethanol. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent
- 10 was evaporated to yield a yellow oil. The crude product was purified by flash column chromatography eluted with 30% ethyl acetate in hexanes to give the product as a white solid. Yield 49%.

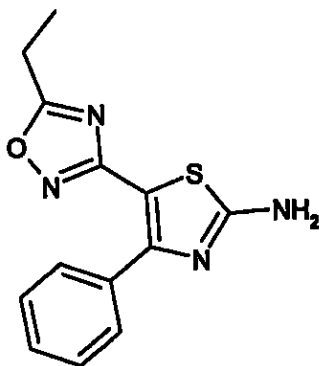
The following compound was prepared analogously

- 15 *N* [5 (5 Methyl [1 2 4]oxadiazol 3 yl) 4 phenyl thiazol 2-yl]-acetamide

Prepared from 2 amino *N* hydroxy 4 phenyl thiazole-5 carboxamide acetyl chloride

^1H NMR (CDCl_3) (500MHz) δ 11.55 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.5 (s, 3H)

20



5 (5 Ethyl [1 2 4]oxadiazol-3 yl)-4-phenyl-thiazol-2 ylamine

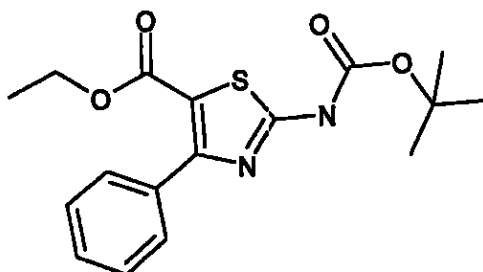
N [5 (5 Ethyl-[1 2 4]oxadiazol 3 yl)-4 phenyl thiazol 2 yl] propionamide (1 02 g, 3 1 mmol) was suspended in MeOH (40 mL) konc HCl(aq) was added and the reaction mixture was heated at reflux for 2 h. Saturated aqueous NaHCO₃ (100 mL) was added to the reaction mixture. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 x 75 mL). The organic phase was dried with MgSO₄ and the solvent was evaporated to yield white solid. Yield 91%.

The following compound was prepared analogously

5 (5 Methyl [1 2 4]oxadiazol 3 yl)-4 phenyl thiazol 2 ylamine

Prepared from N-[5-(5 methyl [1 2 4]oxadiazol 3 yl)-4 phenyl thiazol 2 yl]-acetamide.

¹H NMR (CDCl₃) (500MHz) δ 7 7 (m, 2H), 7 4 (m, 3H), 5 3 (s, 2H), 2 55 (s, 3H).



2 tert-Butoxycarbonylamino 4-phenyl-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester

2-Amino-4-phenyl-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester (2 g, 8 1 mmol), was dissolved in THF (50mL). Triethylamine (25mL), dimethyl-pyridin-4 yl amine (0 1 g, 0 8 mmol) and di-tert-butyl dicarbonate (2 g, 9 2 mmol) were added. The reaction mixture was stirred overnight. The reaction mixture was filtered and solvents were removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography eluted with the gradient of 0-10% ethyl acetate in hexanes to give the product as a white solid. Yield 53%.

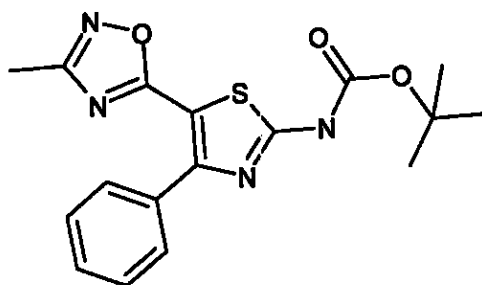
N-hydroxy propionamide

Hydroxyl ammonium chloride (69.5 mL, 1 mol) was dissolved in ethanol. NaOH (Aq 28%, 110 mL) and propionitrile (71 mL, 1 mol) were added. The reaction mixture was stirred at 40°C for 48 h. The reaction mixture was filtered. The solvent was removed from the filtrate by evaporation *in vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography, eluted with the gradient of ethyl acetate/ethanol 9/1 to give the product. Yield: 52%.

The following compound was prepared analogously

10 *N*-hydroxy-acetamide

Prepared from acetonitrile



15 [5-(3-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenylthiazol-2-yl]-carbamic acid tert-butyl ester

2-Tert-butoxycarbonylamino-4-phenylthiazole-5-carboxylic acid ethyl ester (1.9 g, 5.6 mmol) was dissolved in dry THF (60 mL). Sodium hydride (60% in oil) and *N*-hydroxyacetamide (0.83 g, 11.2 mmol) dissolved in THF (30 mL) was added. The reaction mixture was heated to reflux overnight. The reaction mixture was cooled and ethyl acetate (75 mL) and glacial acetic acid (0.43 g) were added. The organic mixture was washed with brine (75 mL). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine (50 mL), dried with MgSO₄, and solvents were removed *in vacuo* to give a solid. Yield: 36%.

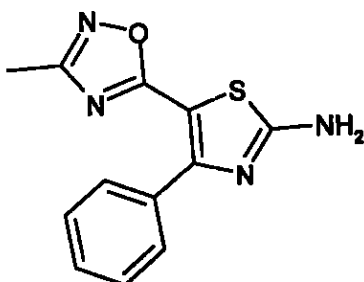
25 ¹H NMR (CDCl₃) (500 MHz) δ 8.55 (br, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 2.4 (s, 3H), 1.5 (s, 9H).

The following compound was prepared analogously

[5 (3-Ethyl [1 2 4]oxadiazol-5-yl)-4 phenyl thiazol 2 yl] carbamic acid tert butyl ester

Prepared from 2 tert butoxycarbonylamino-4-phenyl thiazole-5-carboxylic acid ethyl

5 ester and *N*-hydroxy propionamidine



5 (3 Methyl [1 2 4]oxadiazol-5-yl) 4 phenyl-thiazol 2 ylamine

10 [5 (3-Methyl [1 2 4]oxadiazol-5 yl)-4-phenyl-thiazol 2 yl]-carbamic acid tert butyl ester was suspended in glacial acetic acid (20 mL) TFA (20 mL) was added The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was added to brine (100 mL) and pH was adjusted to pH ~10 with ammonia. The mixture was extracted with EtOAc (2 x 75 mL) The combined organic phases was washed with brine (50 mL), dried with MgSO₄ and solvents were removed *in vacuo* to give a

15 white solid. Yield 98%

¹H NMR (d₆ DMSO) (500MHz) δ 8.03 (br 2H) 7.64 (m, 2H), 7.43 (m, 3H) 2.25 (s 3H)

The following compound was prepared analogously

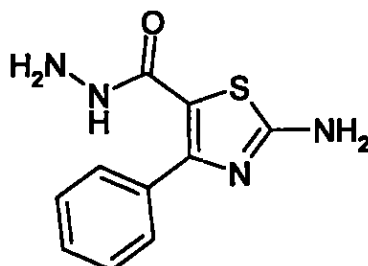
20 5-(3 Ethyl [1 2 4]oxadiazol 5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-ylamine

Prepared from [5 (3-ethyl-[1 2 4]oxadiazol 5 yl) 4 phenyl-thiazol-2 yl]-carbamic acid tert-butyl ester

¹H NMR (d₆ DMSO) (500MHz) δ 8.03 (br 2H) 7.64 (m, 2H) 7.43 (m, 3H) 2.67 (q, 2H), 1.18 (t, 3H)

25

83
53

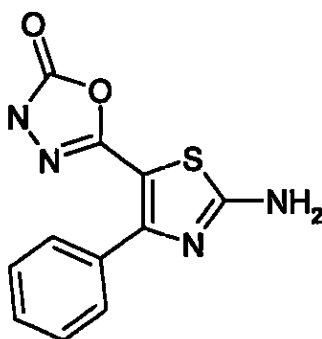


2-Amino 4 phenyl thiazole 5 carboxylic acid hydrazide

2 Amino 4 phenyl-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester (5.0 g, 20 mmol) was suspended in methanol. Hydrazine monohydrate (5 mL, 100 mmol) was added and heated to reflux for 2 h. Hydrazine monohydrate (10 mL) was added and heated to reflux for 48 h. Water (100 mL) was added to the reaction mixture and the methanol was removed by evaporation *in vacuo*. The product precipitates and the solid product is collected by filtration. Yield: 70%.

¹H NMR (d₆ DMSO) (500 MHz): δ 8.9 (s, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.3 (m, 5H), 4.35 (s, 2H).

10



5-(2-Amino 4 phenyl thiazol 5 yl)-3H [1 3 4]oxadiazol 2 one

2 Amino-4-phenyl thiazole-5 carboxylic acid hydrazide (1 g, 4.3 mmol) was suspended in tetrahydrofuran (50 mL). Triethylamine (5 mL, 40 mmol) and carbonyldiimidazole (0.835 g, 5.1 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography, eluted with ethyl acetate/hexanes (1/1) to give the product as a solid. Yield: 20%.

20

(3,4-Dimethoxy-phenyl) acetyl chloride

(3,4-Dimethoxy phenyl) acetic acid was dissolved in 1,2-dichloroethane (7 mL) and DMF (0.07 mL). Oxalylchloride was added dropwise and the reaction mixture was

stirred under argon for 1 h at room temperature. The solvent was removed *in vacuo*. The crude product was used without further purification.

Preparation of the compounds of the invention

5

1 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-N-[5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-phenylthiazol-2-yl]acetamide

200 µL of a 0.6M stock solution of (3,4-dimethoxy-phenyl)-acetic acid was mixed with 200 µL of a 0.3M stock solution of EDC containing 1 eq. of ethyl diisopropylamine. Then 100 µL of a 0.3M stock solution of 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-phenylthiazol-2-ylamine containing 1 eq. of DMAP was added. The reaction mixture was shaken overnight at ambient temperature. Purification was performed by preparative LC-MS. Yield: 13%.

LC/MS (m/z) 452.0 (MH⁺), RT = 2.82, purity (UV, ELSD) 97%, 100%.

15

The following compounds were prepared analogously.

2 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-N-[5-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-phenylthiazol-2-yl]acetamide

20 LC/MS (m/z) 422.9 (MH⁺), RT = 2.75, purity (UV, ELSD) 98%, 99%.

3 N-(5-Furan-3-yl-4-phenylthiazol-2-yl)-isobutyramide

LC/MS (m/z) 313.1 (MH⁺), RT = 3.15, purity (UV, ELSD) 92%, 99%.

25 **4** Cyclopropanecarboxylic acid [5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-phenylthiazol-2-yl]amide

LC/MS (m/z) 341.1 (MH⁺), RT = 2.70, purity (UV, ELSD) 98%, 100%.

5 Furan-3-carboxylic acid [5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-phenylthiazol-2-yl]-amide

30 LC/MS (m/z) 367.1 (MH⁺), RT = 2.89, purity (UV, ELSD) 72%, 92%.

6 N-[5-(2-Ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-phenylthiazol-2-yl]-isobutyramide

LC/MS (m/z) 343.0 (MH⁺), RT = 2.81, purity (UV, ELSD) 98%, 99%.

7 *Furan-2-carboxylic acid [5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl] amide*
LC/MS (m/z) 367.2 (MH⁺) RT = 2.79 purity (UV ELSD) 97% 99%

5 8 *Cyclohexanecarboxylic acid [5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl] amide*
LC/MS (m/z) 383.2 (MH⁺) RT = 3.31 purity (UV ELSD) 93% 99%

9 *2-Cyclopentyl-N-[5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-acetamide*
10 LC/MS (m/z) 383.2 (MH⁺) RT = 3.34, purity (UV, ELSD) 99% 100%

10 *N-[5-(2-Ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl] propionamide*
LC/MS (m/z) 329.1 (MH⁺) RT = 2.63, purity (UV ELSD) 99% 100%

15 11 *Cyclopropanecarboxylic acid (5-[1,2,4]oxadiazol-3-yl-4-phenyl-thiazol-2-yl) amide*
LC/MS (m/z) 312.9 (MH⁺) RT = 2.55, purity (UV ELSD) 95% 100%

12 *Thiophene-3-carboxylic acid [5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl] amide*
20 LC/MS (m/z) 383.1 (MH⁺), RT = 3.03 purity (UV ELSD) 90% 99%

13 *2-Cyclopentyl-N-(5-[1,2,4]oxadiazol-3-yl-4-phenyl-thiazol-2-yl)-acetamide*
LC/MS (m/z) 355.1 (MH⁺) RT = 3.18 purity (UV ELSD) 97%, 99%
25

14 *Furan-3-carboxylic acid [5-(2-phenethyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-amide*
LC/MS (m/z) 443.0 (MH⁺) RT = 3.38 purity (UV, ELSD) 70% 93%

30 15 *N-(5-Furan-2-yl-4-phenyl-thiazol-2-yl)-isobutyramide*
LC/MS (m/z) 313.1 (MH⁺), RT = 3.12, purity (UV, ELSD) 98% 97%

16 *Furan-2-carboxylic acid (5-furan-3-yl-4-phenyl-thiazol-2-yl)-amide*

LC/MS (m/z) 337 O (MH+) RT = 3.14, purity (UV ELSD) 96% 99%

17 2 (3 4-Dimethoxy-phenyl)-N-(5 furan-2 yl-4-phenyl-thiazol-2 yl)-acetamide

LC/MS (m/z) 421.1 (MH+) RT = 3.02, purity (UV ELSD) 98% 98%

5

10 18 Cyclopropanecarboxylic acid (5 furan-3-yl-4 phenyl-thiazol-2-yl)-amide

100 µL of a 0.3M stock solution of 5 furan 3-yl-4 phenyl-thiazol 2 ylamine and 120 µL of a 0.3M stock solution of pyridine were mixed with 120 µL of a 0.3M stock solution of cyclopropanecarbonyl chloride. The reaction mixture was shaken overnight at ambient temperature. Purification was performed by preparative LC/MS.

15 Yield 1.1 mg (12)%

LC/MS (m/z) 311.1 (MH+) RT = 3.11, purity (UV ELSD) 80% 97%

The following compounds were prepared analogously

20 19 2 (3-Methoxy-phenyl) N (5-[1,2,4]oxadiazol-3-yl-4-phenyl thiazol-2-yl)-acetamide

LC/MS (m/z) 393.1 (MH+) RT = 2.95, purity (UV ELSD) 96% 100%

25 20 2 (3-Methoxy-phenyl)-N-[5-(2-phenethyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-phenyl thiazol-2-yl]-acetamide

LC/MS (m/z) 497.1 (MH+) RT = 3.58, purity (UV, ELSD) 77%, 99%

21 N-(5-Furan-2-yl-4-phenyl-thiazol-2-yl)-2,2-dimethyl propionamide

LC/MS (m/z) 327.2 (MH+), RT = 3.48, purity (UV, ELSD) 77%, 99%

30

22 N (5-Furan-3-yl-4-phenyl thiazol-2-yl)-propionamide

LC/MS (m/z) 299.1 (MH+) RT = 2.95, purity (UV ELSD) 96%, 99%

- 23 *N* [5 (2-Phenethyl-2H tetrazol-5-yl) 4-phenyl-thiazol 2 yl]-isobutyramide
LC/MS (m/z) 419 3 (MH+) RT = 3 33, purity (UV, ELSD) 97% 99%
- 24 *N* (5 Furan 2-yl-4 phenyl thiazol-2 yl)-propionamide
5 LC/MS (m/z) 299 1 (MH+) RT = 2 99 purity (UV ELSD) 99% 99%
- 25 *Furan 2-carboxylic acid* [5 (2-methyl-2H tetrazol-5 yl)-4-phenyl thiazol-2-yl]-
amide
LC/MS (m/z) 353 1 (MH+) RT = 2 62 purity (UV ELSD) 96% 99%
- 10 26 3 3 *Dimethyl-N* [5 (2 methyl-2H-tetrazol 5-yl)-4-phenyl-thiazol 2 yl] butyramide
LC/MS (m/z) 357 1 (MH+) RT = 3 06 purity (UV ELSD) 98% 99%
- 15 27 *Cyclopropanecarboxylic acid* [5 (2 methyl 2H tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-
yl]-amide
LC/MS (m/z) 327 2 (MH+), RT = 2 49 purity (UV ELSD) 77% 95%
- 20 28 2 *Cyclopentyl N*-[5 (2 methyl-2H-tetrazol-5 yl)-4-phenyl thiazol 2 yl]-acetamide
LC/MS (m/z) 369 1 (MH+) RT = 3 13 purity (UV ELSD) 94% 99%
- 29 *N* [5 (2 Methyl 2H tetrazol 5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl] isobutyramide
LC/MS (m/z) 329 1 (MH+) RT = 2 63 purity (UV ELSD) 96% 99%
- 25 30 3-Methyl *N* [5 (2 methyl 2H-tetrazol 5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-butyramide
LC/MS (m/z) 343 1 (MH+) RT = 2 86 purity (UV, ELSD) 96% 99%
- 31 *N*-[5 (2-Methyl-2H-tetrazol 5-yl) 4-phenyl-thiazol 2-yl]-propionamide
LC/MS (m/z) 315 0 (MH+) RT = 2 40, purity (UV, ELSD) 90% 99%
- 30 32 *N* [5 (2-Methyl 2H-tetrazol-5-yl) 4-phenyl-thiazol-2-yl]-2-phenyl acetamide
LC/MS (m/z) 377 1 (MH+) RT = 2 85 purity (UV ELSD) 90% 99%
- 33 *Hexanoic acid* [5 (2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-4 phenyl thiazol-2 yl]-amide

58

LC/MS (m/z) 357 1 (MH⁺) RT = 3 13 purity (UV ELSD) 99% 99%

34 *N* [5 (2 Methyl 2H-tetrazol-5 yl) 4 phenyl-thiazol 2 yl]-2 thiophen 2-yl
acetamide

5 LC/MS (m/z) 383 1 (MH⁺) RT = 2 83 purity (UV ELSD) 80% 95%

35 *N* [5 (2 Methyl 2H tetrazol 5 yl)-4 phenyl-thiazol-2-yl]-acetamide

LC/MS (m/z) 301 0 (MH⁺) RT = 2 13, purity (UV, ELSD) 94% 99%

10 36 2 2 Dimethyl *N*-[5-(2 methyl 2H-tetrazol 5-yl) 4-phenyl-thiazol-2-yl]
propionamide

LC/MS (m/z) 343 1 (MH⁺) RT = 2 92 purity (UV ELSD) 95% 99%

15 37 Thiophene 3 carboxylic acid [5 (2 methyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-phenyl thiazol-2-
yl] amide

LC/MS (m/z) 369 1 (MH⁺) RT = 2 85 purity (UV ELSD) 85% 99%

38 *N* [4-Phenyl-5-(2-propyl 2H-tetrazol 5 yl)-thiazol-2 yl]-isobutyramide

LC/MS (m/z) 357 1 (MH⁺), RT = 3 08, purity (UV, ELSD) 99%, 99%

20

39 3 Methyl *N* [4-phenyl 5 (2-propyl 2H-tetrazol 5-yl)-thiazol-2-yl] butyramide

LC/MS (m/z) 371 2 (MH⁺) RT = 3 28 purity (UV ELSD) 97% 99%

40 *N* [4 Phenyl-5 (2 propyl-2H tetrazol-5 yl)-thiazol-2-yl]-propionamide

25 LC/MS (m/z) 343 1 (MH⁺) RT = 2 87, purity (UV ELSD) 90%, 97%

41 2 Phenyl *N* [4 phenyl-5-(2 propyl-2H tetrazol-5-yl) thiazol-2-yl] acetamide

LC/MS (m/z) 405 1 (MH⁺) RT = 3 29 purity (UV ELSD) 94%, 99%

30 42 *N*-[4-Phenyl-5 (2-propyl-2H-tetrazol-5-yl)-thiazol-2-yl]-2-thiophen-2-yl-
acetamide

LC/MS (m/z) 411 1 (MH⁺), RT = 3 22 purity (UV, ELSD) 88%, 97%

59

- 43 *N* [4 Phenyl 5-(2-propyl 2H tetrazol 5 yl) thiazol 2-yl] acetamide
LC/MS (m/z) 329 1 (MH+) RT = 2 65 purity (UV ELSD) 98% 99%
- 5 44 2 2-Dimethyl-N-[4-phenyl-5 (2 propyl 2H-tetrazol-5-yl) thiazol-2-yl]-
propionamide
LC/MS (m/z) 371 2 (MH+) RT = 3 34 purity (UV ELSD) 95%, 99%
- 45 Thiophene 3 carboxylic acid [4-phenyl 5 (2-propyl-2H tetrazol-5-yl)-thiazol-2
10 yl]-amide
LC/MS (m/z) 397 1 (MH+) RT = 3 29 purity (UV ELSD) 93% 99%
- 46 *N*-[5 (2-Butyl-2H-tetrazol 5-yl) 4 phenyl-thiazol 2-yl] isobutyramide
LC/MS (m/z) 371 2 (MH+) RT = 3 31 purity (UV ELSD) 97%, 99%
- 15 47 2 Cyclopentyl-N [5 (2 isobutyl 2H tetrazol-5 yl)-4 phenyl-thiazol-2-yl]-
acetamide
LC/MS (m/z) 411 2 (MH+) RT = 3 73 purity (UV ELSD) 98%, 99%
- 20 48 *N*-[5-(2 Isobutyl-2H tetrazol-5-yl) 4-phenyl-thiazol-2 yl] 2 thiophen-2-yl
acetamide
LC/MS (m/z) 425 1 (MH+), RT = 3 40 purity (UV, ELSD) 84% 95%
- 49 *N*-[5 (2-Cyclopropylmethyl 2H tetrazol-5 yl) 4 phenyl thiazol-2-yl]-3-methyl-
25 butyramide
LC/MS (m/z) 383 2 (MH+) RT = 3 32 purity (UV ELSD) 86% 98%
- 50 Furan-2 carboxylic acid [5 (3 methyl [1 2 4]oxadiazol 5-yl)-4-phenyl-thiazol 2-
yl] amide
30 Prepared from 5-(3 methyl [1,2 4]oxadiazol 5-yl)-4 phenyl thiazol-2 ylamine and
furan 2 carbonyl chloride
LC/MS (m/z) 353 4 (MH+) RT = 2 84

51 3,3-Dimethyl-N [5 (5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenyl thiazol-2-yl] butyramide

Prepared from 5 (5-methyl [1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenyl thiazol-2-ylamine and 3,3-dimethyl butyryl chloride

5 LC/MS (m/z) 357.4 (MH⁺), RT = 3.21

52 N [5 (3-Methyl [1,2,4]oxadiazol-5-yl) 4-phenyl thiazol-2-yl] benzamide

Prepared from 5 (3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl) 4-phenyl thiazol-2-ylamine and benzoyl chloride

10 LC/MS (m/z) 363.4 (MH⁺) RT = 3.22

53 N [5 (3-Ethyl [1,2,4]oxadiazol-5-yl) 4-phenyl thiazol-2-yl] benzamide

Prepared from 5-(3-Ethyl [1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl thiazol-2-ylamine and benzoyl chloride

15 LC/MS (m/z) 377.4 (MH⁺) RT = 3.48

54 N [5 (5-Methyl [1,2,4]oxadiazol-3-yl) 4-phenyl thiazol-2-yl]-benzamide

Prepared from 5-(5-methyl [1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenyl thiazol-2-ylamine and benzoyl chloride

20 LC/MS (m/z) 363.4 (MH⁺), RT = 3.11

55 Cyclopropanecarboxylic acid [5 (3-methyl [1,2,4]oxadiazol-5-yl) 4-phenyl thiazol-2-yl]-amide

Prepared from 5-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl thiazol-2-ylamine and cyclopropanecarbonyl chloride

25 LC/MS (m/z) 327.4 (MH⁺) RT = 2.74

56 Cyclopropanecarboxylic acid [5 (3-ethyl [1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl thiazol-2-yl]-amide

30 Prepared from 5 (3-Ethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl thiazol-2-ylamine and cyclopropanecarbonyl chloride

LC/MS (m/z) 341.4 (MH⁺) RT = 3.05

57 *Cyclopropanecarboxylic acid [5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenylthiazol-2-yl]-amide*

Prepared from 5 (5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-thiazol-2-ylamine and cyclopropanecarbonyl chloride

5 LC/MS (m/z) 327.4 (MH⁺) RT = 2.62

58 *Cyclopropanecarboxylic acid [5-(5-ethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenylthiazol-2-yl]-amide*

Prepared from 5-Ethyl-3-(4-phenylthiazol-5-yl)-[1,2,4]oxadiazole and

10 cyclopropanecarbonyl chloride

LC/MS (m/z) 341.4 (MH⁺) RT = 2.96

59 *2-Cyclopentyl-N-[5-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenylthiazol-2-yl]-acetamide*

15 Prepared from 5-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenylthiazol-2-ylamine and cyclopentyl-acetyl chloride

LC/MS (m/z) 369.5 (MH⁺) RT = 3.43

60 *2-Cyclopentyl-N-[5-(3-ethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenylthiazol-2-yl]-acetamide*

20 Prepared from 5-(3-ethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenylthiazol-2-ylamine and cyclopentyl-acetyl chloride

LC/MS (m/z) 383.5 (MH⁺), RT = 3.68

61 *2-Cyclopentyl-N-[5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenylthiazol-2-yl]-acetamide*

25 Prepared from 5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenylthiazol-2-ylamine and cyclopentyl-acetyl chloride

LC/MS (m/z) 369.5 (MH⁺), RT = 3.30

62 *2-Cyclopentyl-N-[5-(5-ethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenylthiazol-2-yl]-acetamide*

30 Prepared from 5-ethyl-3-(4-phenylthiazol-5-yl)-[1,2,4]oxadiazole and cyclopentyl-

62

acetyl chloride

LC/MS (m/z) 383 5 (MH⁺) RT = 3 57

- 5 63 *Cyclohexanecarboxylic acid [5 (3 methyl [1 2 4]oxadiazol-5-yl) 4-phenyl-thiazol-2-yl]-amide*

Prepared from 5-(3-methyl [1 2 4]oxadiazol 5-yl)-4-phenyl-thiazol-2 ylamine and cyclohexanecarbonyl chloride

LC/MS (m/z) 369 5 (MH⁺) RT = 3 41

- 10 64 *Cyclohexanecarboxylic acid [5 (3-ethyl-[1 2 4]oxadiazol 5 yl)-4 phenyl thiazol-2 yl]-amide*

Prepared from 5 (3 ethyl-[1 2 4]oxadiazol 5 yl)-4 phenyl thiazol-2-ylamine and cyclohexanecarbonyl chloride

LC/MS (m/z) 383 5 (MH⁺) RT = 3 67

15

- 65 *Cyclohexanecarboxylic acid [5-(5 methyl-[1 2 4]oxadiazol 3 yl)-4-phenyl thiazol-2 yl] amide*

Prepared from 5 (5 methyl [1 2 4]oxadiazol 3 yl) 4 phenyl-thiazol 2-ylamine and cyclohexanecarbonyl chloride

- 20 LC/MS (m/z) 369 5 (MH⁺) RT = 3 29

- 66 *N [5 (1 Methyl 1H tetrazol 5-yl) 4 phenyl thiazol 2 yl] isobutyramide*

Prepared from 5 (1 methyl 1H tetrazol-5 yl)-4 phenyl thiazol 2 ylamine and isobutyryl chloride

- 25 LC/MS (m/z) 329 4 (MH⁺), RT = 2 48

- 67 *N-[5-(3-Ethyl [1 2 4]oxadiazol-5 yl) 4 phenyl thiazol-2-yl]-isobutyramide*

Prepared from 5 (3-ethyl [1,2,4]oxadiazol 5 yl)-4-phenyl-thiazol-2 ylamine and isobutyryl chloride

- 30 LC/MS (m/z) 343 4 (MH⁺) RT = 3 17

- 68 *3-Methyl-N-[5-(3-methyl-[1 2 4]oxadiazol-5 yl)-4-phenyl thiazol-2-yl] butyramide*

Prepared from 5-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-ylamine and 3-methyl-butyryl chloride

LC/MS (m/z) 343.4 (MH⁺) RT = 3.13

5 **69** *N* [5-(3-Ethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl] 3-methyl-butyramide

Prepared from 5-(3-ethyl [1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-ylamine and 3-methyl butyryl chloride

LC/MS (m/z) 357.4 (MH⁺) RT = 3.40

10 **70** 3-Methyl *N* [5-(5-methyl [1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-butyramide

Prepared from 5-(5-methyl [1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-thiazol-2-ylamine and 3-methyl butyryl chloride

LC/MS (m/z) 343.4 (MH⁺) RT = 3.00

15

71 *N*-[5-(3-Methyl [1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-propionamide

Prepared from 5-(3-methyl [1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-ylamine and propionyl chloride

LC/MS (m/z) 315.4 (MH⁺), RT = 2.63

20

72 *N* [5-(3-Ethyl [1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl] propionamide

Prepared from 5-(3-ethyl [1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-ylamine and propionyl chloride

LC/MS (m/z) 329.4 (MH⁺) RT = 2.94

25

73 *N* [5-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl] propionamide

Prepared from 5-(5-methyl [1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-thiazol-2-ylamine and propionyl chloride

LC/MS (m/z) 315.4 (MH⁺) RT = 2.52

30

74 *N*-[5-(3-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl] 2-phenyl acetamide

Prepared from 5-(3-methyl [1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-ylamine and

phenyl-acetyl chloride

LC/MS (m/z) 377.4 (MH⁺) RT = 3.15

- 75 *N*-[5-(3-ethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenylthiazol-2-yl]-2-phenylacetamide
 5 Prepared from 5-(3-ethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenylthiazol-2-ylamine and phenyl acetyl chloride

LC/MS (m/z) 391.5 (MH⁺) RT = 3.39

- 76 *N*-[5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenylthiazol-2-yl]-2-phenylacetamide
 10 Prepared from 5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenylthiazol-2-ylamine and phenyl acetyl chloride

LC/MS (m/z) 377.4 (MH⁺) RT = 3.04

- 77 *N*-[5-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-4-phenylthiazol-2-yl]-2-phenylacetamide
 15 Prepared from 5-(2-amino-4-phenylthiazol-5-yl)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-one and phenyl acetyl chloride

LC/MS (m/z) 379.4 (MH⁺) RT = 2.59

- 78 *N*-[5-(5-ethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenylthiazol-2-yl]-3-phenylacrylamide
 20 Prepared from 5-ethyl-3-(4-phenylthiazol-5-yl)-[1,2,4]oxadiazole and 3-phenyl acryloyl chloride

LC/MS (m/z) 403.5 (MH⁺), RT = 3.54

- 79 Hexanoic acid [5-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenylthiazol-2-yl]-amide
 25 Prepared from 5-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenylthiazol-2-ylamine and hexanoyl chloride

LC/MS (m/z) 357.4 (MH⁺), RT = 3.41

- 80 Hexanoic acid [5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenylthiazol-2-yl]-amide
 30 Prepared from 5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenylthiazol-2-ylamine and hexanoyl chloride

LC/MS (m/z) 357.4 (MH⁺) RT = 3.29

68
65

81 *N* [5-(3 Methyl [1 2 4]oxadiazol 5 yl) 4-phenyl-thiazol 2 yl]-2 thiophen 2-yl
acetamide

Prepared from 5-(3-methyl [1 2 4]oxadiazol 5 yl)-4 phenyl thiazol 2 ylamine and
5 thiophen-2-yl acetyl chloride
LC/MS (m/z) 383 5 (MH⁺) RT = 3 06

82 *N* [5 (3-Ethyl-[1 2 4]oxadiazol-5 yl)-4-phenyl thiazol 2-yl] 2-thiophen-2 yl-
acetamide

10 Prepared from 5-(3-ethyl [1 2 4]oxadiazol-5 yl)-4 phenyl-thiazol 2 ylamine and
thiophen 2 yl acetyl chloride
LC/MS (m/z) 397 5 (MH⁺) RT = 3 31

15 83 *N* [5-(5-Methyl [1 2 4]oxadiazol 3-yl) 4 phenyl thiazol 2-yl]-2-thiophen-2 yl-
acetamide

Prepared from 5-(5-methyl [1 2 4]oxadiazol 3-yl)-4 phenyl-thiazol 2-ylamine and
thiophen 2-yl acetyl chloride
LC/MS (m/z) 383 5 (MH⁺) RT = 2 97

20 84 *N* [5-(3 Methyl-[1 2 4]oxadiazol 5 yl) 4 phenyl-thiazol 2 yl]-acetamide

Prepared from 5 (3 methyl-[1,2 4]oxadiazol 5 yl) 4-phenyl-thiazol 2-ylamine and
acetyl chloride
LC/MS (m/z) 301 3 (MH⁺) RT = 2 38

25 85 *N* [5 (3-Ethyl-[1 2 4]oxadiazol 5 yl)-4-phenyl thiazol 2-yl]-acetamide

Prepared from 5-(3-ethyl-[1 2,4]oxadiazol-5 yl)-4 phenyl-thiazol-2 ylamine and
acetyl chloride
LC/MS (m/z) 315 4 (MH⁺) RT = 2 65

30 86 *N*-[5-(5-Methyl [1 2 4]oxadiazol 3 yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-acetamide

Prepared from 5-(5-methyl-[1,2 4]oxadiazol 3-yl)-4 phenyl thiazol-2-ylamine and
acetyl chloride
LC/MS (m/z) 301 3 (MH⁺) RT = 2 28

87 2,2-Dimethyl N-[5-(3-methyl [1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl thiazol-2-yl] propionamide

- 5 Prepared from 5-(3-methyl [1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl thiazol-2-ylamine and 2,2-dimethyl propionyl chloride
LC/MS (m/z) 343.4 (MH⁺), RT = 3.27

- 88** N-[5-(3-Ethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl thiazol-2-yl] 2,2-dimethyl propionamide
10 Prepared from 5-(3-ethyl [1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl thiazol-2-ylamine and 2,2-dimethyl propionyl chloride
LC/MS (m/z) 357.4 (MH⁺) RT = 3.46

- 89** 2,2-Dimethyl N-[5-(5-methyl [1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenyl thiazol-2-yl] propionamide
15 Prepared from 5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-thiazol-2-ylamine and 2,2-dimethyl-propionyl chloride
LC/MS (m/z) 343.4 (MH⁺) RT = 3.07

- 90** Furan-3-carboxylic acid [5-(2-methyl 2H-tetrazol-5-yl)-4-(4H-1λ⁴-thiophen-2-yl)thiazol-2-yl]-amide
20 Prepared from 5-(2-methyl 2H-tetrazol-5-yl)-4-thiophen-2-ylthiazol-2-ylamine and furan-3-carbonyl chloride
25 LC/MS (m/z) 361.4 (MH⁺) RT = 2.75

- 91** Thiophene-3-carboxylic acid [5-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl thiazol-2-yl]-amide
Prepared from 5-(3-methyl [1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl thiazol-2-ylamine and
30 thiophene-3-carbonyl chloride
LC/MS (m/z) 369.4 (MH⁺), RT = 3.18

92 *Thiophene 3 carboxylic acid [5-(5 methyl [1 2 4]oxadiazol-3-yl) 4 phenyl-thiazol 2 yl]-amide*

Prepared from 5-(5 methyl-[1 2 4]oxadiazol 3 yl)-4 phenyl-thiazol-2-ylamine and thiophene-3-carbonyl chloride

5 LC/MS (m/z) 369 4 (MH⁺) RT = 3 01

93 *2-(3 4-Dimethoxy-phenyl)-N-[5-(2 methyl 2H tetrazol 5 yl) 4-thiophen 2 yl thiazol 2 yl]-acetamide*

Prepared from 5-(2 methyl-2H-tetrazol 5 yl)-4-thiophen 2 yl thiazol-2-ylamine and

10 (3 4-dimethoxy-phenyl) acetyl chloride

LC/MS (m/z) 445 5 (MH⁺) RT = 2 69

No	Structure	No	Structure	No	Structure	No	Structure
1		13		26		37	
2		14		28		38	
3		15		27		39	
4		16		28		40	
5		17		29		41	
6		18		30		42	
7		19		31		43	
8		20		32		44	
9		21		33		45	
10		22		34		46	
11		23		35		47	
12		24		36		48	

No.	Structure	No.	Structure	No.	Structure	No.	Structure
49		61		73		85	
50		62		74		86	
51		63		75		87	
52		64		76		88	
53		65		77		89	
54		66		78		90	
55		67		79		91	
56		68		80		92	
57		69		81		93	
58		70		82			
59		71		83			
60		72		84			

Pharmacological Testing

The compounds of the invention were tested according to the following methods

5 A_{2A} efficacy assays

Cloning of the human cDNA encoding the A_{2A} receptor

cDNA was obtained by random primed reverse transcription of human fetal brain RNA (Clontech). A subsequent polymerase chain reaction (PCR) was performed
10 using the cDNA as template and the oligonucleotides
TTTACGCGTGGCCATGCCCATCATGGGCTCCTC and
TTTCTAGAATCAGGACACTCCTGCTCCATC as primers for the amplification.
The amplification was performed using Pfu polymerase (Stratagene in accordance
with the manufacturer's recommendation) with an annealing temperature of 54°C. The
15 reaction mixture was analyzed by an agarose gel electrophoresis and a band of 1.2 kb
was excised and the DNA eluted. The eluted DNA was digested with the restriction
enzymes MluI and XbaI and ligated into a vector pCIneo cut with the same enzymes.
DNA was isolated and sequenced. CHO cells were transfected with the pCIneo clone
expressing the A_{2A} receptor and cells with stable integration of the plasmids were
20 isolated after 2-3 weeks growth in the presence of either 5 mg/ml or 10 mg/ml G418.

CHO cells transfected with A_{2A} receptors as described above were grown in F12
nutrient mixture (Kriegs modification, Life technologies) with 10% FCS, 1% glutamine
and 1% penicillin/streptomycin and 1 mg/mL G418.

25

24 h prior to assay performance, 10,000 cells/well were seeded in Costar 96 well plates
in media without G418 to 60-80% confluence. The cells were stimulated with NECA
(00-9498 final concentration 75 nM) corresponding to about 80% agonist efficacy.

30 The cell media was removed and the cells washed 3 times in 37 °C pre-equilibrated
PBS and incubated (on shaker) with 10 µL of a suspension of acceptor beads and
10 µL of a solution of test compound or standard compound (0-10 µM) in darkness for
30 min at 25 °C before addition of 30 µL of a suspension of donor beads and further

incubation 60 120 min in darkness The plates were analysed according to manufacturers instruction (Alpha screen, Perkin Elmer (Pachard Bioscience))

5 The acceptor beads were suspended in a stimulation buffer (5 mM HEPES 0.1 % BSA in Hanks balanced salt pH 7.4 w/o phenol red (Gibco) The donor beads were suspended in a lysis buffer (the stimulation buffer with 0.3% Tween 20 and biotinylated cAMP) according to manufacturers instruction (Alpha screen Perkin Elmer (Pachard Bioscience))

10 The data were fitted with non-linear regression, and IC_{50} and K_i values were calculated from the equations

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

and

15 $K_i = IC_{50} / (1 + [ag] / EC_{50}),$

where $[I]$ is the inhibitor concentration $[ag]$ is the assay agonist concentration and EC_{50} is the agonist concentration required for half maximal effect

20 A_{2A} binding assay

Membrane preparations for A_{2A} binding analysis

Expression in insect cells

25 The human A_{2A} encoding DNA were excised from the pCIneo constructs by MluI and XbaI and subcloned into the pFASTBAC2 vector cut with XbaI and BssHII The inserts were recombined into the baculo vector using the Bac to Bac® system (Invitrogen) The generation and isolation of baculo virus was performed as described by the distributor (Invitrogen) High Five cells (Invitrogen) was grown at 27°C in
30 suspension to a density of 1×10^6 and infected with a MOI of 0.5 The cells are harvested 72 h post infection and membranes prepared

High five cells expressing A_{2A} receptors were homogenized in 50 mM tris-buffer pH 7.4 in an ultra Turrax homogenisator. The membranes were diluted to a concentration of 0.6 mg/ml and 2U Adenosine deaminase (Roche)/ml membrane suspension was added. The solution was preincubated 30 min at 37 °C before use.

5

A_{2A} binding analysis

Binding assay was performed in 96 well flat bottom plate and initiated by mixing 10.6 µg protein/well with solutions of standard compounds or test compounds (final concentrations 0.10 µM) and 1 nM final concentration of ³H-ZM241385 (R1036 from Tocris). All test compounds were diluted in 50 nM trisbuffer from DMSO stocks (2 mM or 10 mM). The reactions (final volume = 200 µL) were incubated for 30 min at 25 °C and washed on Unifilter GF/B with water. The filters were dried 20 min (37 °C) before addition of 35 µl Microscint 0 or Optiphase supermix and counting in a Trilux counter for 1 min.

15

The data were fitted with non linear regression, and IC₅₀ and K_i values were calculated from the equations

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

20 and

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

where [I] is the inhibitor concentration, and [L] and K_D are concentration and dissociation equilibrium constant of the radiotracer respectively.

25

The exemplified compounds 1-93 of the invention are A_{2A} receptor ligands, such as antagonists, agonists, reverse agonists or partial agonists having a human A_{2A} binding affinity (K_i) of 210 nM or less.

30 Formulation Examples

The pharmaceutical formulations of the invention may be prepared by conventional methods in the art.

For example Tablets may be prepared by mixing the active ingredient with ordinary adjuvants and/or diluents and subsequently compressing the mixture in a conventional tableting machine Examples of adjuvants or diluents comprise Corn starch, potato starch, talcum magnesium stearate gelatine, lactose gums and the like Any other adjuvants or additives usually used for such purposes such as colourings flavourings preservatives etc may be used provided that they are compatible with the active ingredients

10 Solutions for injections may be prepared by dissolving the active ingredient and possible additives in a part of the solvent for injection preferably sterile water adjusting the solution to the desired volume, sterilising the solution and filling it in suitable ampoules or vials Any suitable additive conventionally used in the art may be added such as tonicity agents preservatives antioxidants etc

15

Typical examples of recipes for the formulation of the invention are as follows

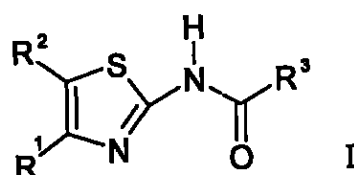
2)	Tablets containing 5 0 mg of a compound of the invention calculated as the free base	
	Compound 1	5 0 mg
20	Lactose	60 mg
	Maize starch	30 mg
	Hydroxypropylcellulose	2 4 mg
	Microcrystalline cellulose	19 2 mg
	Croscarmellose Sodium Type A	2 4 mg
25	Magnesium stearate	0 84 mg

2)	Tablets containing 0 5 mg of a compound of the invention calculated as the free base	
	Compound 1	0 5 mg
30	Lactose	46 9 mg
	Maize starch	23 5 mg
	Povidone	1 8 mg
	Microcrystalline cellulose	14 4 mg

	Croscarmellose Sodium Type A	1 8 mg
	Magnesium stearate	0 63 mg
3)	Syrup containing per millilitre	
5	Compound 1	25 mg
	Sorbitol	500 mg
	Hydroxypropylcellulose	15 mg
	Glycerol	50 mg
	Methyl paraben	1 mg
10	Propyl paraben	0 1 mg
	Ethanol	0 005 mL
	Flavour	0 05 mg
	Saccharin sodium	0 5 mg
	Water	ad 1 mL
15		
4)	Solution for injection containing per millilitre	
	Compound 1	0 5 mg
	Sorbitol	5 1 mg
20	Acetic Acid	0 05 mg
	Saccharin sodium	0 5 mg
	Water	ad 1 mL

Claims

1 A compound of formula I



wherein R¹ is phenyl then 2-yl or thien-3-yl wherein each phenyl and thienyl optionally are substituted with one or more substituents selected from halogen

10 C₁₋₆ alkyl and C₁₋₆ alkoxy

R² is a five membered heteroaryl selected from the group consisting of furan 2-yl, furan 3-yl [1,2,4] oxadiazol-3-yl [1,2,4] oxadiazol-5-yl [1,2,5] oxadiazol-3-yl, [1,2,4] thiadiazol-3-yl [1,2,4] thiadiazol-5-yl [1,2,5]-thiadiazol-3-yl, wherein the
15 heteroaryl is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of C₁₋₆ alkyl phenyl-C₁₋₆ alkyl C₁₋₆ alkoxy and C₁₋₆-alkoxy C₁₋₆ alkyl or R² is tetrazol-5-yl substituted in the 1 or 2 position with C₁₋₆-alkyl phenyl C₁₋₆-alkyl or C₃₋₈ cycloalkyl C₁₋₆ alkyl, or R² is 5-oxo-4,5-dihydro [1,3,4] oxadiazol-2-yl

20

and R³ is selected from the group consisting of C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆ alkyl, furanyl, furanyl C₁₋₆ alkyl, thienyl, thienyl C₁₋₆ alkyl phenyl phenyl C₂₋₆ alkene and phenyl C₁₋₆-alkyl wherein the phenyl-C₁₋₆ alkyl optionally is substituted in the phenyl ring with one or more substituents selected from halogen,

25 C₁₋₆-alkyl and C₁₋₆-alkoxy

for use as a medicament

2 A compound according to claim 1 wherein R¹ is phenyl, for use as a medicament

30

- 3 A compound according to claim 1 wherein R^1 is thien-2-yl for use as a medicament
- 4 A compound according to any of claims 1-3 wherein if R^2 is a tetrazol-5-yl then it
5 is substituted in the 2-position, for use as a medicament
- 5 A compound according to any of claims 1-3 wherein if R^2 is a tetrazol-5-yl then it
is substituted in the 1-position, for use as a medicament
- 10 6 A compound according to any of claims 1-5 wherein if R^2 is a tetrazol-5-yl, then it
is substituted with methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, cyclopropanmethyl or
phenethyl for use as a medicament
- 7 A compound according to any of the claims 1-3 wherein R^2 is furan-2-yl or furan
15 3-yl wherein the heteroaryl is optionally substituted with one or more substituents
selected from the group consisting of C_{1-6} -alkyl, phenyl- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy and
 C_{1-6} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl, for use as a medicament.
- 8 A compound according to any of the claims 1-3 wherein R^2 is [1,2,4]-oxadiazol-3
20 yl wherein the heteroaryl is optionally substituted with one or more substituents
selected from the group consisting of C_{1-6} -alkyl, phenyl- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy and
 C_{1-6} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl for use as a medicament
- 9 A compound according to any of the claims 1-3 wherein R^2 is [1,2,4]-oxadiazol-5-
25 yl, wherein the heteroaryl is optionally substituted with one or more substituents
selected from the group consisting of C_{1-6} -alkyl, phenyl- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy and
 C_{1-6} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl for use as a medicament
- 10 A compound according to any of the claims 1-3 wherein R^2 is [1,2,5]-oxadiazol-3
30 yl wherein the heteroaryl is optionally substituted with one or more substituents
selected from the group consisting of C_{1-6} -alkyl, phenyl- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy and
 C_{1-6} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl for use as a medicament

- 11 A compound according to any of the claims 1-3 wherein R² is 5-oxo-4,5-dihydro [1,3,4]-oxadiazol-2-yl for use as a medicament.
- 12 A compound according to any of claims 1-11 wherein R³ is selected from the group consisting of C₁₋₆ alkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkylmethyl, furan-2-yl, furan-3-yl, thien-2-yl, thien-2-yl-methyl, thien-3-yl, phenylmethyl, phenethylene and benzyl optionally substituted in the phenyl ring, for use as a medicament.
- 13 A compound according to claim 12 wherein the benzyl is substituted with one or two methoxy groups in the phenyl ring, for use as a medicament.
- 14 A compound according to any of claims 12 or 13 wherein the benzyl is substituted in the 3 and/or 4 position of the phenyl ring for use as a medicament.
- 15 15 A compound according to claim 1 selected from the group consisting of
 2 (3,4-Dimethoxy-phenyl)-N-[5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-acetamide
 2 (3,4-dimethoxy-phenyl)-N-[5-[1,2,4]oxadiazol-3-yl-4-phenyl-thiazol-2-yl]-acetamide
 20 N-[5-furan-3-yl-4-phenyl-thiazol-2-yl]-isobutyramide
 cyclopropanecarboxylic acid [5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl] amide,
 furan-3-carboxylic acid [5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl] amide
 N-[5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-isobutyramide
 25 furan-2-carboxylic acid [5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl] amide,
 cyclohexanecarboxylic acid [5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl] amide
 2-cyclopentyl-N-[5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-acetamide
 N-[5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-propionamide,
 30 cyclopropanecarboxylic acid [5-[1,2,4]oxadiazol-3-yl-4-phenyl-thiazol-2-yl] amide
 thiophene-3-carboxylic acid [5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl] amide
 2-cyclopentyl-N-[5-[1,2,4]oxadiazol-3-yl-4-phenyl-thiazol-2-yl]-acetamide

- furan 3 carboxylic acid [5 (2 phenethyl 2*H* tetrazol-5 yl)-4-phenyl thiazol 2 yl]-amide
- N*-(5-furan 2-yl-4 phenyl thiazol 2 yl) isobutyramide
- furan 2 carboxylic acid (5 furan 3 yl-4 phenyl thiazol-2 yl) amide
- 5 2 (3 4-dimethoxy phenyl) *N*-(5 furan 2-yl 4 phenyl thiazol-2 yl)-acetamide
- cyclopropanecarboxylic acid (5 furan-3-yl-4 phenyl-thiazol 2 yl)-amide,
- 2 (3 methoxy phenyl) *N* (5-[1 2,4]oxadiazol 3 yl 4 phenyl-thiazol 2-yl) acetamide,
- 2 (3 methoxy phenyl) *N* [5 (2 phenethyl 2*H* tetrazol-5 yl)-4-phenyl thiazol 2 yl] acetamide
- 10 *N*-(5 furan 2 yl 4 phenyl thiazol 2 yl) 2 2 dimethyl propionamide
- N*-(5 furan-3 yl 4-phenyl thiazol 2 yl)-propionamide
- N*-[5 (2 phenethyl 2*H* tetrazol 5 yl)-4 phenyl thiazol-2-yl] isobutyramide
- N* (5-furan 2 yl-4 phenyl thiazol-2-yl) propionamide
- furan 2-carboxylic acid [5 (2 methyl 2*H* tetrazol-5-yl) 4 phenyl-thiazol-2 yl] amide
- 15 3 3 dimethyl *N* [5 (2 methyl 2*H* tetrazol-5 yl)-4 phenyl thiazol 2 yl] butyramide,
- cyclopropanecarboxylic acid [5 (2 methyl 2*H*-tetrazol 5 yl) 4 phenyl-thiazol-2 yl] amide,
- 2 cyclopentyl *N*-[5 (2 methyl 2*H*-tetrazol 5-yl)-4 phenyl thiazol 2 yl] acetamide
- N* [5 (2 methyl-2*H* tetrazol 5 yl) 4 phenyl thiazol 2 yl] isobutyramide
- 20 3 methyl *N* [5 (2 methyl 2*H* tetrazol 5-yl)-4-phenyl thiazol 2 yl] butyramide
- N* [5 (2 methyl-2*H* tetrazol 5 yl)-4 phenyl thiazol 2-yl]-propionamide,
- N* [5 (2 methyl-2*H* tetrazol 5 yl)-4 phenyl thiazol 2 yl] 2 phenyl acetamide
- hexanoic acid [5 (2 methyl-2*H* tetrazol-5 yl)-4 phenyl thiazol-2 yl] amide
- N*-[5-(2-methyl 2*H*-tetrazol-5 yl)-4 phenyl-thiazol 2-yl] 2 thiophen-2 yl acetamide
- 25 *N*-[5-(2-methyl 2*H* tetrazol 5 yl)-4 phenyl-thiazol-2-yl]-acetamide
- 2 2-dimethyl *N* [5 (2-methyl-2*H* tetrazol 5-yl)-4 phenyl-thiazol-2 yl]-propionamide,
- thiophene-3-carboxylic acid [5 (2 methyl-2*H* tetrazol 5-yl)-4-phenyl thiazol-2 yl] amide,
- N*-[4-phenyl 5-(2 propyl 2*H* tetrazol-5-yl)-thiazol-2 yl]-isobutyramide,
- 30 3-methyl *N*-[4-phenyl 5 (2 propyl 2*H*-tetrazol-5 yl) thiazol 2-yl]-butyramide,
- N* [4 phenyl-5 (2-propyl 2*H* tetrazol-5-yl)-thiazol-2 yl]-propionamide,
- 2 phenyl *N* [4 phenyl 5 (2 propyl 2*H* tetrazol 5 yl) thiazol-2 yl]-acetamide,
- N*-[4-phenyl-5-(2 propyl 2*H*-tetrazol 5-yl)-thiazol-2-yl]-2-thiophen-2 yl-acetamide

- N* [4 phenyl 5-(2-propyl 2*H*-tetrazol-5 yl) thiazol-2-yl] acetamide,
 2,2 dimethyl *N*-[4-phenyl 5 (2-propyl 2*H*-tetrazol 5 yl) thiazol 2 yl]-propionamide
 thiophene 3 carboxylic acid [4 phenyl 5 (2 propyl 2*H* tetrazol-5-yl)-thiazol 2 yl]
 amide
- 5 *N*-[5 (2 butyl-2*H* tetrazol 5 yl)-4 phenyl thiazol 2-yl] isobutyramide
 2 cyclopentyl *N* [5 (2 isobutyl-2*H*-tetrazol 5 yl)-4 phenyl-thiazol 2 yl] acetamide
N [5 (2 isobutyl 2*H* tetrazol 5 yl) 4 phenyl-thiazol-2 yl] 2-thiophen 2 yl acetamide,
N [5 (2 cyclopropylmethyl 2*H* tetrazol 5 yl) 4-phenyl thiazol 2 yl] 3-methyl
 butyramide
- 10 furan 2 carboxylic acid [5 (3 methyl [1,2,4]oxadiazol 5-yl)-4-phenyl thiazol 2 yl]-
 amide
 3,3 dimethyl *N*-[5 (5 methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenyl thiazol 2-yl]
 butyramide
N [5-(3 methyl [1,2,4]oxadiazol 5-yl) 4 phenyl thiazol 2-yl] benzamide
- 15 *N*-[5 (3-ethyl [1,2,4]oxadiazol 5 yl)-4 phenyl-thiazol-2 yl] benzamide,
N-[5 (5 methyl [1,2,4]oxadiazol 3 yl) 4-phenyl thiazol 2 yl] benzamide
 cyclopropanecarboxylic acid [5 (3-methyl [1,2,4]oxadiazol 5 yl)-4 phenyl-thiazol 2-
 yl] amide
 cyclopropanecarboxylic acid [5 (3-ethyl-[1,2,4]oxadiazol 5 yl)-4-phenyl thiazol-2
- 20 yl] amide,
 cyclopropanecarboxylic acid [5 (5 methyl [1,2,4]oxadiazol 3-yl) 4 phenyl-thiazol 2
 yl] amide
 cyclopropanecarboxylic acid [5 (5 ethyl [1,2,4]oxadiazol 3 yl)-4 phenyl thiazol 2-
 yl] amide,
- 25 2-cyclopentyl *N*-[5 (3 methyl-[1,2,4]oxadiazol-5 yl)-4 phenyl thiazol 2 yl]-
 acetamide,
 2-cyclopentyl *N*-[5 (3 ethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4 phenyl-thiazol 2 yl] acetamide
 2 cyclopentyl *N*-[5-(5 methyl-[1,2,4]oxadiazol-3 yl)-4 phenyl thiazol 2 yl]-
 acetamide
- 30 2 cyclopentyl-*N*-[5-(5 ethyl [1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4 phenyl thiazol 2-yl]-acetamide
 cyclohexanecarboxylic acid [5 (3 methyl-[1,2,4]oxadiazol 5 yl)-4 phenyl thiazol-2
 yl] amide

- cyclohexanecarboxylic acid [5-(3 ethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-amide
- cyclohexanecarboxylic acid [5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-amide
- 5 *N*-[5-(1-methyl-1*H*-tetrazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-isobutyramide
- N*-[5-(3-ethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-isobutyramide,
- 3-methyl-*N*-[5-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-butyramide
- N*-[5-(3-ethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-3-methyl-butyramide,
- 3-methyl-*N*-[5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-butyramide
- 10 *N*-[5-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-propionamide,
- N*-[5-(3-ethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-propionamide
- N*-[5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-propionamide
- N*-[5-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-2-phenyl-acetamide
- N*-[5-(3-ethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-2-phenyl-acetamide,
- 15 *N*-[5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-2-phenyl-acetamide
- N*-[5-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-2-phenyl-acetamide
- 2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-*N*-[5-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-4-thiophen-2-yl]-thiazol-2-yl]-acetamide,
- 20 *N*-[5-(5-ethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-3-phenyl-acrylamide
- hexanoic acid [5-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-amide
- hexanoic acid [5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-amide
- N*-[5-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-2-thiophen-2-yl-acetamide
- 25 *N*-[5-(3-ethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-2-thiophen-2-yl-acetamide,
- N*-[5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-2-thiophen-2-yl-acetamide
- N*-[5-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-acetamide,
- 30 *N*-[5-(3-ethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-acetamide,
- N*-[5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-acetamide
- 2,2-dimethyl-*N*-[5-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-phenyl-thiazol-2-yl]-propionamide,

N-[5-(3 ethyl [1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4 phenyl thiazol-2-yl] 2,2-dimethyl
propionamide

2,2 dimethyl-*N*-[5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4 phenyl-thiazol 2 yl]-
propionamide

5 furan 3-carboxylic acid [5 (2 methyl 2*H*-tetrazol 5 yl)-4-thiophen-2-yl thiazol-2 yl]
amide

thiophene 3 carboxylic acid [5 (3 methyl [1,2,4]oxadiazol 5 yl)-4 phenyl thiazol 2
yl]-amide

10 thiophene 3 carboxylic acid [5-(5-methyl [1,2,4]oxadiazol 3 yl)-4 phenyl thiazol 2
yl]-amide, for use as a medicament

16 Use of a compound of formula I wherein R^1 , R^2 and R^3 are as defined in any one
of claims 1-15 for the manufacture of a medicament for treatment of a disease where
an A_{2A} -receptor is implicated

15

17 Use of a compound according to claim 16 wherein the disease where an A_{2A}
receptor is implicated, is selected from the group consisting of Parkinson's Disease,
Alzheimer's Disease, Huntington's disease, epilepsy, cerebral ischemia,
haemorrhagic stroke, neonatal ischemia and hypoxia, subarachnoid haemorrhage,
20 traumatic brain injury, brain damage following cardiac arrest, and for the treatment of
depression and psychosis disorders

18 Use of a compound according to claim 17 wherein the disease where an A_{2A} -
receptor is implicated, is Parkinson's disease

25

19 A compound of formula I wherein R^1 , R^2 and R^3 are as defined in any one of
claims 1-15 provided that the compound is not *N*-[5-(5 nitro-furan 2 yl)-4 phenyl-
thiazol 2-yl] benzamide

30

DERIVADOS DE 2-ACILAMINOTIAZOL

Campo de la Invención

Los compuestos de la presente invención pertenecen a una nueva clase de derivados de 2 acilamino tiazol que poseen afinidad con el receptor 2A (A_{2A}) de adenosina. Los compuestos son ligandos del receptor A_{2A} como por ejemplo antagonistas, agonistas, agonistas inversos o agonistas parciales y son útiles en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos en los que se encuentra implicado el receptor A_{2A} . Los ejemplos de enfermedades en los que el receptor A_{2A} se encuentra implicado son la enfermedad de Parkinson (EP), la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, isquemia cerebral, ataque hemorrágico, isquemia e hipoxia neonatal, hemorragia subaracnoide, lesión cerebral traumática, paro cardíaco, esclerosis múltiple, depresión y psicosis.

Antecedentes de la Invención

La adenosina se encuentra presente en todas las células, incluidas las neuronas y glia, de los organismos mamíferos en los que modula una diversidad de importantes procesos fisiológicos. La acción de la adenosina es mediada por receptores específicos que pertenecen a la familia de los receptores apareados a la proteína G. Se han clonado y caracterizado cuatro receptores de adenosina: A_1 , A_{2A} , A_{2B} y A_3 (Fredholm et al. 1994 *Pharmacol Rev* 46: 143-156). Los senderos de señalización intracelular principales comprenden la formación de cAMP con los receptores A_1 y A_3 que causan la inhibición de la adenilato ciclasa y los receptores A_{2A} y A_{2B} que la activan (Olah et al. *Pharmacol Ther* 2000; 85: 55-75).

Todos los receptores de adenosina se han ubicado en el CNS (Impagnatiello et al. *Emerg Ther Targets* 2000; 4: 635-644; Rosin et al. *J Comp Neurol* 1998; 401: 163-186). El receptor de interés aquí, A_{2A} , se halla predominantemente en las zonas ricas en dopamina, como por ejemplo los componentes de los ganglios basales, el cuerpo estriado y núcleo lenticular, en diversos mamíferos, incluidos los humanos. Los ganglios basales, con el cuerpo estriado como componente central, se encuentran implicados en la integración de la información cortical, talámica y

límbica para producir conductas motoras (para una revisión ver Svenningsson et al *Prog Neurobiol* 1999 59 355 396)

En el cuerpo estriado los receptores A_{2A} y D₂ de dopamina se hallan estrechamente colocalizados en las neuronas GABAérgicas estriatopalidales formando el llamado sendero de producción indirecta desde el cuerpo estriado que se encuentra implicado en la inhibición motora. Los receptores A_{2A} contribuyen al control de la conducta motora mediante la modulación de la neurotransmisión de GABA, dopamina, acetilcolina y glutamato de diversas maneras. Actualmente las interacciones entre los receptores A_{2A} y D₂ y especialmente las acciones de los antagonistas de A_{2A} son de gran interés en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP). Los receptores A_{2A} interactúan tónicamente y de manera antagónica con los receptores D₂ causando una disminución en la afinidad de los receptores D₂ a la dopamina ante la estimulación. De este modo los antagonistas de A_{2A} pueden ser capaces de mejorar el efecto de la dopamina endógena así como también de los agonistas de la dopamina utilizados clínicamente e incrementar el periodo de tiempo de la respuesta al fármaco dopaminérgico (Para detalles y referencias en ellos ver por ejemplo Richardson et al *Trends Pharmacol Sci* 1997 18 338 344 Svenningsson et al *Prog Neurobiol* 1999 59 355 396 Fuxe et al *Parkinson's Dis Adv* 2001 86 345 353)

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

La interacción íntima de los receptores D₂ y A_{2A} se puede ejemplificar claramente en modelos de catalepsia en donde los antagonistas del receptor D₂ así como los agonistas del receptor A_{2A} inducen la catalepsia que es contrarrestada por los antagonistas del receptor A_{2A} y los agonistas del receptor D₂ respectivamente (Ver Svenningsson et al *Prog Neurobiol* 1999 59 355 396 y sus referencias)

Los efectos antiparkinsonianos prometedores de los antagonistas del receptor A_{2A} han sido informados frecuentemente por muchos investigadores. Por ejemplo tanto la SCH58261 (2-(2-furanil)-7-(2-feniletil)-7H-pirazol[4,3-e][1,2,4]triazol[1,5-c]pirimidin-5-amina) como la KW-6002 (8-[(1E)-2-(3,4-dimetoxifenil)etenil]-1,3-dietil-3,7-dihidro-7-metil-1H-purin-2,6-diona) aumentan las rotaciones contralaterales producidas por una dosis subumbral de levodopa en ratones y ratas lesionadas unilateralmente con 6-OHDA (6-hidroxidopamina) (Ver Ongini et al *Drug Dev Res* 2001; 52: 379-386 y las referencias allí citadas). Asimismo la KW-6002 mejora significativamente el deterioro motor inducido en los primates no humanos por la MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) sin causar disquinesias que se describe comúnmente para el tratamiento a largo plazo con el agonista de la dopamina L-dopa (Kanda et al *Ann Neurol* 1998; 43: 507-513; Grondin et al *Neurology* 1999; 52: 1673-1677; Kanda et al *Exp Neurol* 2000; 162: 321-327).

De este modo los antagonistas del receptor A_{2A} muestran un gran potencial como fármacos futuros para la medicación de largo plazo de pacientes con EP dado que no solamente invierten el deterioro motor sino también disminuyen o detienen el avance de la enfermedad al promover la supervivencia celular.

Los efectos neuroprotectores producidos por los antagonistas del receptor A_{2A} se han informado recientemente en modelos *in vivo* e *in vitro* de diferentes enfermedades neurodegenerativas (para una revisión ver Wardas J *Pol J Pharmacol* 2002; 54: 313-26 y Stone TW *Adv Exp Med Biol* 2002; 513: 249-80). Se ha demostrado que los antagonistas de A_{2A} son neuroprotectores en diferentes modelos de EP como en los ratones tratados con MPTP y ratas lesionadas con 6-OHDA. Aquí la KW-6002 evitó la pérdida funcional de los terminales del nervio dopaminérgico en el cuerpo estriado así como también evitó la gliosis inducida normalmente alrededor de las neuronas en deterioro (Ikeda et al *J Neurochem* 2002; 80: 262-270; Hirsch et al *Adv Neurol* 1999; 80: 9-18; Kanda et al *Ann Neurol* 2000; 43(4): 507-513; Lundblad et al *J Neurochem* 2003; 84(6): 1398-410). Se han obtenido resultados similares en modelos experimentales de la enfermedad de Huntington (EH). En los modelos de EH en ratas las lesiones inducidas por ácido quinolinico o kainato se redujeron luego del uso de los

antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina con una disminución en la pérdida de células estriadas y cambios motores (Reggio et al *Brain Res* 1999 831 315-318 Popoli et al *J Neurosci* 2002 22 1967-1975) Además se ha demostrado que los antagonistas del receptor A_{2A} disminuyen la muerte celular neuronal luego de la isquemia cerebral en ratas y gerbos neonatos y adultos (Gao Y Phillis JW *Life Sci* 1994 55(3) PL61-5 Monopoli A et al *Neuroreport* 1998 9(17) 3955-9) Se ha informado que los animales a los que se les ha eliminado genéticamente el A_{2A} se encuentran protegidos contra la isquemia hipóxica neonatal y la isquemia focal transitoria (Bona E et al *Neuropharmacology* 1997 36(9) 1327-38 Chen JF et al *J Neurosci* 1999 19(21) 9192-9200) y contra la liberación del glutamato neurotóxico presináptico inducida por 3NP (ácido 3-nitropropiónico) (Blum D et al *J Neurosci* 2003 23 5361-5369) El efecto protector de los antagonistas de A_{2A} contra la neurodegeneración producida por la liberación de glutamato ya se ha demostrado en un modelo de daño isquémico a la corteza cerebral de una rata (Simpson RE *J Neurochem* 1992 58 1683-1690 y O'Regan MH et al *Brain Res* 1992 582 22-26)

La protección generada por los antagonistas de A_{2A} también se ha informado en los astrocitos primarios en un modelo de astrogliosis inducida por bFGF en ratas una neurotoxicidad inducida por el péptido beta amiloide 25-35 en células granulares cerebrales (CGCs) y modelo de muerte celular neuronal inducida por QA en cultivos de cortes organotípicos de rata (Brambilla R et al *Glia* 2003 43 190-194 Dall'Igna OP et al *Br J Pharmacol* 2003 138 1207-1209 Tebano MT et al *Eur J Pharmacol* 2002 253-257)

Conjuntamente los antagonistas del receptor A_{2A} pueden proteger de manera eficiente diferentes neuronas contra diversas formas de neurodegeneraciones inducidas por traumatismos (Abbracchio MP Cattabeni F 1999 *Ann NY Acad Sci* 890 79-92 Ongini E et al *Ann NY Acad Sci* 1997 825 30-48)

La adenosina y sus análogos inducen efectos "tipo depresivos" en modelos animales de trastornos psiquiátricos (Minor et al *Behav Neurosci* 1994 108 265-276 Woodson et al *Behav Neurosci* 1998 112 399-409) Asimismo se descubrió que estos déficits de conducta son invertidos por los antagonistas del receptor A_{2A} de la adenosina (Minor et al *Behav Brain Res* 2001 120 230-242) Otros estudios

han demostrado que el tratamiento con adenosina o 2 cloroadenosina aumentaron el tiempo de inmovilidad en la prueba de nado forzado de ratón otro modelo de depresión en animales generalmente considerado confiable (Porsolt et al *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1977 229 327-336)

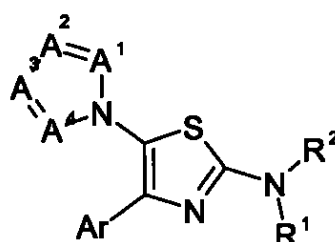
Se ha demostrado que varios compuestos con afinidad dual a los subtipos de los receptores A_{2A} y A_1 conocidos como las 4-amino[1 2 3]triazol[4 3 a]quinoxalinas son activos en la prueba de nado forzado en ratas (Sarges et al *J Med Chem* 1990 33 2240-2254) lo cual indica la actividad antidepresiva de las sustancias. Más recientemente se descubrió que los ratones carentes del receptor A_{2A} en virtud de una modificación genética supresora (knockout) son menos sensibles a las estimulaciones depresivas que sus lechigadas de tipo silvestre (El Yacoubi et al *Br J Pharmacol* 2001 134 68-77). En concordancia con este dato los antagonistas del receptor A_{2A} SCH58261 y KW6002 redujeron el tiempo de inmovilidad total en la prueba de suspensión de la cola del ratón (El Yacoubi et al *Br J Pharmacol* 2001 134 68-77). También se descubrió que los antagonistas SCH58261 y ZM241385 4 (2 [7 amino 2-(2-furil)][1 2 4]triazol[2 3-a][1 3 5]triazin 5-ilamino] etil)fenol reducen la inmovilidad cuando se administran a los ratones previamente examinados por poseer un elevado tiempo de inmovilidad mientras que SCH58261 redujo la inmovilidad de los ratones que se criaron selectivamente por su debilidad en este modelo (El Yacoubi et al *Br J Pharmacol* 2001 134 68-77).

Los estudios que utilizan ratones carentes de A_{2A} en virtud de su modificación genética supresora (knockout) sugieren que estos animales muestran una respuesta retardada a los psicoestimulantes como por ejemplo anfetaminas y cocaína a pesar del hecho que su expresión y afinidades de unión de los receptores D1 y D2 no son afectadas (Chen et al *Neurosci* 2000 97 195-204). Asimismo se ha demostrado que la inactivación de los receptores A_{2A} atenúan selectivamente la sensibilización de la conducta inducida por anfetaminas (Chen et al *Neuropsychopharmacol* 2003 28 1086-1095). Además los ratones carentes de A_{2A} modificados genéticamente (knockout) mostraron un sobresalto reducido y una IPP del sobresalto acústico (Wang et al *Behav Brain Res* 2003 143 201-207) que son medidas utilizadas frecuentemente para detectar la actividad antipsicótica. Otro sustento se halla en los

estudios en los que el bloqueo farmacológico de los receptores A_{2A} con un antagonista selectivo suprimió completamente la inhibición prepulso (IPP) (Nagel et al *Synapse* 2003 49 279 286) Los psicoestimulantes como por ejemplo MK 801 y anfetaminas no lograron interrumpir el sobresalto y la IPP en ratones con el A_{2A} suprimido genéticamente (Wang et al *Behav Brain Res* 2003 143 201-207)

De este modo la prueba disponible sugiere que los antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina mediante la modulación específica de los senderos dopaminérgicos mesoestriados y mesocorticolímbicos pueden poseer propiedades antidepressivas y/o antipsicóticas

WO02/42298 describe compuestos de la fórmula



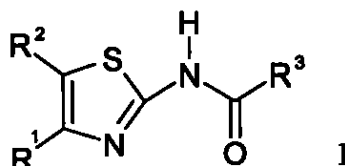
como antagonistas del receptor A_{2B} que en general inhiben selectivamente la activación del receptor A_{2B} respecto de los receptores A_1 y A_{2A} de adenosina. Los compuestos se describen como útiles en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias.

Por ende existe el deseo de contar con nuevos ligandos del receptor A_{2A} como por ejemplo antagonistas, agonistas, agonistas inversos o agonistas parciales.

Síntesis de la Invención

El objetivo de la presente invención consiste en proporcionar compuestos que sean ligandos del receptor A_{2A} como por ejemplo antagonistas, agonistas, agonistas inversos o agonistas parciales.

De acuerdo con lo expuesto la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I



en donde R^1 es fenilo tien 2-ilo o tien 3-ilo en donde cada fenilo y tienilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}

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

y R^3 se selecciona del grupo que comprende alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-8} cicloalquil C_{3-8} alquilo- C_{1-6} furanilo furanilalquilo C_{1-6} tienilo tienilalquilo C_{1-6} fenilo fenilalqueno C_{2-6} y fenilalquilo C_{1-6} en donde el fenilalquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido en el anillo fenilo con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}

para utilizar como medicamento

En un segundo aspecto la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I de acuerdo con lo definido precedentemente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en la que se encuentra implicado el receptor A_{2A}

En un tercer aspecto la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con lo definido precedentemente con la condición de que el compuesto no sea N [5 (5-nitro furan 2-ilo)-4 fenil tiazol 2-ilo] benzamida

Los compuestos de la invención son ligandos del receptor A_{2A} como por ejemplo antagonistas agonistas agonistas inversos o agonistas parciales que poseen una afinidad de unión (K_i) al A_{2A} humano de 5 μM o menor típicamente de 1 μM o menor preferentemente de 550 nM o menos de mayor preferencia de 200 nM o menor y de mayor preferencia aun de 50 nM o menor y de mayor preferencia de 10 nM o menor

Descripción Detallada de la Invención

En una realización particular la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I de acuerdo con lo definido precedentemente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en la que se encuentra implicado un receptor A_{2A} seleccionada del grupo que comprende la enfermedad de Parkinson enfermedad de Alzheimer enfermedad de Huntington isquemia cerebral ataque hemorrágico isquemia e hipoxia neonatal hemorragia subaracnoide lesión cerebral traumática paro cardíaco esclerosis múltiple depresión y psicosis

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

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

En otra realización particular los compuestos son ligandos selectivos al receptor A_{2A} respecto de los receptores A_1 o A_{2B} En una realización más particular los compuestos son ligandos selectivos al receptor A_{2A} respecto del receptor A_1 En una realización igualmente particular los compuestos son ligandos selectivos al receptor A_{2A} respecto del receptor A_{2B}

En una realización particular la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con lo definido precedentemente en donde R^1 es fenilo

En otra realización particular la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con lo definido precedentemente en donde R^1 es tien 2 ilo

En otra realización particular la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con lo definido precedentemente en donde si R^2 es un tetrazol 5 ilo entonces es sustituido en la posición 2

En otra realización particular la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con lo definido precedentemente en donde si R^2 es un tetrazol 5 ilo entonces es sustituido en la posición 1

En una realización más particular la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con lo definido precedentemente en donde si

R^2 es un tetrazol 5 ilo entonces es sustituido con metilo etilo propilo butilo isobutilo ciclopropanmetilo o fenetilo

En otra realizacion particular la presente invención se refiere a compuestos de formula I de acuerdo con lo definido precedentemente en donde R^2 es furan 2 ilo o furan 3 ilo en donde el heteroarilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo C_{1-6} fenilalquilo C_{1-6} alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}

En otra realización particular la presente invencion se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con lo definido precedentemente en donde R^2 es [1 2 4] oxadiazol 3-ilo en donde el heteroarilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo C_{1-6} fenilalquilo C_{1-6} alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6}

En otra realización particular la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con lo definido precedentemente en donde R^2 es [1 2 4] oxadiazol-5 ilo en donde el heteroarilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo C_{1-6} fenilalquilo C_{1-6} alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6}

En otra realizacion particular la presente invención se refiere a compuestos de formula I de acuerdo con lo definido precedentemente en donde R^2 es [1 2 5] oxadiazol 3 ilo en donde el heteroarilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo C_{1-6} fenilalquilo C_{1-6} alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}

En otra realizacion particular la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con lo definido precedentemente en donde R^2 es 5 oxo-4 5 dihidro-[1 3 4] oxadiazol 2 ilo

En una realización particular la presente invención se refiere a compuestos de formula I de acuerdo con lo definido precedentemente en donde R^3 se selecciona del grupo que comprende alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-8} cicloalquilmetilo C_{3-8} furan 2 ilo furan-3-ilo tien 2 ilo tien 2-il metilo tien 3 ilo fenilmetilo fenetileno y bencilo opcionalmente sustituido en el anillo fenilo

En una realización más particular la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con lo definido precedentemente en donde el bencilo se encuentra sustituido con uno o dos grupos metoxi en el anillo fenilo

En una realización igualmente particular la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con lo definido precedentemente en donde el bencilo se encuentra sustituido en la posición 3 y/o 4 del anillo fenilo para utilizar como medicamento

En una realización particular la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con lo definido precedentemente seleccionados del grupo que comprende

2-(3 4-dimetoxi fenil) N [5-(2-etil-2*H* tetrazol 5 il)-4-fenil-tiazol 2 il] acetamida
 2 (3 4-dimetoxi fenil)-N (5 [1 2 4]oxadiazol-3 il-4-fenil tiazol-2-il)-acetamida
 N (5 furan-3-il-4 fenil-tiazol 2-il) isobutiramida
 [5 (2 etil 2*H* tetrazol-5-il)-4 fenil tiazol-2 il] amida de ácido ciclopropancarboxílico
 [5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5 il)-4-fenil tiazol-2 il] amida de ácido furan-3 carboxílico
 N-[5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-4-fenil tiazol-2 il]-isobutiramida
 [5 (2 etil 2*H* tetrazol-5-il)-4 fenil tiazol-2 il] amida de ácido furan 2 carboxílico
 [5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5 il)-4-fenil-tiazol 2-il]-amida de ácido ciclohexancarboxílico
 2 ciclopentil-N-[5-(2 etil 2*H*-tetrazol 5 il)-4-fenil-tiazol 2 il]-acetamida
 N [5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5 il)-4 fenil tiazol 2-il]-propionamida
 (5 [1 2 4]oxadiazol-3-il-4 fenil tiazol-2 il)-amida de ácido ciclopropancarboxílico
 [5 (2-etil 2*H*-tetrazol 5 il)-4 fenil-tiazol 2-il]-amida de ácido tiofen-3-carboxílico
 2-ciclopentil-N-(5 [1 2 4]oxadiazol-3-il-4-fenil tiazol-2 il)-acetamida
 [5 (2-fenetil-2*H* tetrazol 5-il)-4-fenil tiazol-2 il]-amida de ácido furan-3 carboxílico
 N (5 furan 2 il-4 fenil-tiazol 2 il) isobutiramida
 (5-furan-3 il-4-fenil-tiazol-2 il)-amida de ácido furan-2 carboxílico
 2 (3 4 dimetoxi fenil)-N-(5 furan-2 il-4 fenil tiazol 2-il)-acetamida
 (5-furan-3 il-4-fenil-tiazol 2 il)-amida de ácido ciclopropancarboxílico
 2-(3 metoxi-fenil)-N-(5-[1 2 4]oxadiazol 3-il-4-fenil-tiazol-2-il) acetamida
 2 (3 metoxi fenil) N [5 (2 fenetil 2*H*-tetrazol 5-il)-4 fenil-tiazol-2 il]-acetamida
 N (5 furan 2 il-4-fenil tiazol-2 il) 2 2-dimetil-propionamida

N (5 furan-3-il-4 fenil tiazol 2-il)-propionamida
N [5-(2-fenetil-2*H* tetrazol-5 il)-4-fenil tiazol-2 il] isobutiramida
N (5 furan 2 il-4-fenil tiazol 2-il)-propionamida
 [5 (2 metil-2*H*-tetrazol 5-il)-4 fenil tiazol 2-il] amida de ácido furan-2 carboxílico
 3 3 dimetil-*N* [5 (2-metil-2*H* tetrazol 5 il)-4-fenil-tiazol 2 il]-butiramida
 [5 (2 metil 2*H* tetrazol 5-il)-4 fenil-tiazol 2-il] amida de ácido ciclopropanocarboxílico
 2 ciclopentil-*N*-[5-(2-metil 2*H*-tetrazol-5 il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida
N-[5 (2 metil-2*H*-tetrazol-5-il)-4-fenil tiazol-2 il] isobutiramida
 3 metil *N* [5-(2-metil 2*H* tetrazol 5-il)-4 fenil-tiazol-2-il]-butiramida
N [5-(2-metil 2*H* tetrazol 5 il)-4 fenil-tiazol-2 il]-propionamida
N [5 (2 metil 2*H* tetrazol 5-il)-4-fenil tiazol-2-il] 2-fenil acetamida
 [5-(2-metil 2*H*-tetrazol-5-il)-4-fenil tiazol 2 il]-amida de ácido hexanoico
N-[5-(2-metil-2*H* tetrazol-5 il)-4 fenil-tiazol 2 il]-2 tiofen 2 il acetamida
N [5-(2-metil-2*H* tetrazol 5 il)-4 fenil-tiazol-2 il]-acetamida
 2 2-dimetil *N*-[5-(2-metil-2*H* tetrazol 5 il)-4 fenil tiazol 2 il] propionamida
 [5 (2-metil 2*H* tetrazol-5 il)-4 fenil-tiazol 2-il] amida de ácido tiofen 3-carboxílico
N [4-fenil 5 (2 propil 2*H*-tetrazol-5 il) tiazol 2 il] isobutiramida
 3-metil *N*-[4-fenil-5-(2 propil 2*H*-tetrazol-5 il)-tiazol 2 il] butiramida
N [4-fenil 5 (2 propil 2*H*-tetrazol-5 il) tiazol 2 il] propionamida
 2 fenil *N* [4-fenil 5 (2-propil 2*H*-tetrazol 5 il)-tiazol-2 il] acetamida
N [4 fenil 5-(2-propil-2*H*-tetrazol-5 il) tiazol-2 il] 2-tiofen 2-il-acetamida
N [4-fenil-5-(2 propil 2*H* tetrazol 5-il)-tiazol 2-il]-acetamida
 2 2-dimetil *N*-[4 fenil-5 (2 propil 2*H*-tetrazol 5 il) tiazol 2 il] propionamida
 [4 fenil 5 (2 propil 2*H* tetrazol-5 il)-tiazol-2 il] amida de ácido tiofen-3 carboxílico
N [5 (2 butil 2*H*-tetrazol-5 il)-4 fenil-tiazol 2-il] isobutiramida
 2 ciclopentil *N* [5 (2 isobutil 2*H*-tetrazol-5 il)-4-fenil-tiazol-2-il] acetamida
N-[5 (2 isobutil-2*H*-tetrazol 5-il)-4 fenil-tiazol-2-il]-2 tiofen-2-il acetamida
N [5-(2 ciclopropilmetil 2*H*-tetrazol-5 il)-4-fenil-tiazol-2 il]-3-metil-butiramida
 [5 (3 metil [1 2 4]oxadiazol 5 il)-4-fenil tiazol 2-il] amida de ácido furan-2 carboxílico
 3 3-dimetil *N*-[5 (5-metil-[1 2 4]oxadiazol-3 il)-4 fenil tiazol-2-il]-butiramida
N [5-(3-metil [1 2 4]oxadiazol-5 il)-4-fenil tiazol-2 il] benzamida

N-[5-(3-etil-[1 2 4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-benzamida
N [5-(5-metil [1 2 4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-benzamida
 [5 (3-metil [1 2 4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il] amida de ácido
 ciclopropanocarboxílico
 [5 (3-etil-[1 2 4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido
 ciclopropanocarboxílico
 [5-(5-metil-[1 2 4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il] amida de ácido
 ciclopropanocarboxílico
 [5 (5-etil [1 2 4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il] amida de ácido
 ciclopropanocarboxílico
 2-ciclopentil *N* [5 (3-metil-[1 2 4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida
 2-ciclopentil-*N* [5 (3-etil-[1 2 4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il] acetamida
 2-ciclopentil-*N*-[5-(5-metil [1 2 4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il] acetamida
 2-ciclopentil *N*-[5-(5-etil [1 2 4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida
 [5-(3-metil [1 2 4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido
 ciclohexancarboxílico
 [5 (3-etil-[1 2 4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido ciclohexancarboxílico
 [5-(5-metil [1 2 4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il] amida de ácido
 ciclohexancarboxílico
N-[5-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-isobutiramida
N [5 (3-etil [1 2 4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-isobutiramida
 3-metil *N* [5 (3-metil-[1 2 4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-butiramida
N-[5 (3-etil [1 2 4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-3-metil-butiramida
 3-metil *N* [5-(5-metil [1 2 4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il] butiramida
N [5 (3-metil [1 2 4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida
N-[5 (3-etil-[1 2 4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il] propionamida
N [5-(5-metil [1 2 4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il] propionamida
N-[5-(3-metil-[1 2 4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-fenil-acetamida
N-[5 (3-etil-[1 2 4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-fenil-acetamida
N [5-(5-metil [1 2 4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-fenil-acetamida
N-[5 (5-oxo-4,5-dihidro-[1 3 4]oxadiazol-2-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-fenil-acetamida

2-(3,4-dimetoxi fenil) N-[5-(2 metil 2H tetrazol 5 il)-4 tiofen 2 il tiazol-2 il] acetamida
 N [5-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol 3-il)-4 fenil-tiazol 2-il]-3 fenil acrilamida
 [5 (3 metil-[1,2,4]oxadiazol 5-il)-4 fenil-tiazol-2 il]-amida de ácido hexanoico
 [5 (5-metil-[1,2,4]oxadiazol 3-il)-4-fenil tiazol-2 il] amida de ácido hexanoico
 N [5 (3 metil [1,2,4]oxadiazol-5 il)-4 fenil-tiazol 2-il] 2-tiofen 2 il acetamida
 N-[5 (3 etil [1,2,4]oxadiazol 5 il)-4 fenil tiazol 2-il]-2-tiofen-2-il acetamida
 N-[5 (5 metil-[1,2,4]oxadiazol 3-il)-4 fenil tiazol 2-il]-2-tiofen-2-il-acetamida
 N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol 5-il)-4-fenil tiazol-2 il] acetamida
 N [5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol 5-il)-4 fenil tiazol-2 il] acetamida
 N-[5 (5 metil [1,2,4]oxadiazol-3 il)-4 fenil-tiazol 2-il]-acetamida
 2,2 dimetil-N [5 (3 metil [1,2,4]oxadiazol 5-il) 4 fenil-tiazol 2-il] propionamida
 N [5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol 5 il)-4 fenil tiazol-2 il] 2,2-dimetil propionamida
 2,2-dimetil N-[5 (5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3 il)-4-fenil tiazol 2 il]-propionamida
 [5-(2-metil 2H-tetrazol-5 il)-4-tiofen-2-il tiazol-2-il]-amida de ácido furan-3-carboxílico
 [5 (3 metil [1,2,4]oxadiazol 5-il)-4 fenil-tiazol 2-il]-amida de ácido tiofen-3 carboxílico
 [5 (5 metil-[1,2,4]oxadiazol-3 il)-4-fenil tiazol 2 il] amida de ácido tiofen-3-carboxílico

Los compuestos de la formula general I pueden existir como isómeros ópticos de los mismos y dichos isómeros opticos también se encuentran comprendidos por la invencion. En toda la memoria descriptiva y reivindicaciones la referencia específica a los compuestos se refiere a los racematos a menos que se indique lo contrario.

El término alquilo C₁₋₆ se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que posee de uno a seis átomos de carbono inclusive como por ejemplo metilo etilo 1-propilo 2 propilo 1 butilo 2-butilo 2 metilo 2-propilo y 2-metil-1-propilo.

El término cicloalquilo C₃₋₆ designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que posee tres a ocho átomos de carbono como por ejemplo ciclopropilo ciclopentilo ciclohexilo etc.

Halógeno significa fluor cloro bromo o yodo.

De acuerdo con su uso en la presente el término acilo se refiere a un formilo alquilcarbonilo C₁₋₆ arilcarbonilo arilalquilcarbonilo C₁₋₆ cicloalquilcarbonilo C₃₋₆ o un grupo cicloalquil C₃₋₆ alquilcarbonilo C₁₋₆.

Los términos alcoxi C_{1-6} cicloalquil C_{3-8} alquilo C_{1-6} fenilalquilo C_{1-6} heteroarilalquilo C_{1-6} alquilamino C_{1-6} alquilcarbonilo C_{1-6} y similares designan a dichos grupos en los que el grupo alquilo C_{1-6} anillo heteroarilo y cicloalquilo C_{3-8} son de acuerdo como se los definió precedentemente

El término alqueno C_{2-6} se refiere a un grupo alqueno ramificado o no ramificado que posee de dos a seis átomos de carbono inclusive como por ejemplo etileno 1-propileno 2 propileno isopropileno metilpropileno 1 butileno 2 butileno y 3 butileno

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

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

El término arilo se refiere a un grupo aromático carbocíclico como por ejemplo fenilo o naftilo en particular fenilo

El término heteroarilo se refiere a anillos monocíclicos de 5 miembros como por ejemplo 1H-tetrazolil 3H-1,2,3-oxatiazolilo 3H-1,2,4-oxatiazolilo 3H-1,2,5-oxatiazolilo 1,3,2-oxatiazolilo 1,3,4-oxatiazolilo 1,4,2-oxatiazolilo 3H-1,2,4-dioxazolilo 1,3,2-dioxazolilo 1,4,2-dioxazolilo 3H-1,2,3-ditiazolilo 3H-1,2,4-ditiazolilo 1,3,2-ditiazolilo 1,4,2-ditiazolilo 1,2,3-oxadiazolilo 1,2,4-oxadiazolilo 1,2,5-oxadiazolilo 1,3,4-oxadiazolilo 1,2,3-tiadiazolilo 1,2,4-tiadiazolilo 1,2,5-tiadiazolilo 1,3,4-tiadiazolilo 1H-1,2,3-triazolilo 1H-1,2,4-triazolilo isoxazolilo oxazolilo isotriazolilo triazolilo 1H-imidazolilo 1H-pirazolilo 1H-pirrolilo furanilo tienilo 1H-pentazol anillos monocíclicos de 6 miembros como por ejemplo 1,2,3-oxatiazinilo 1,2,4-oxatiazinilo 1,2,5-oxatiazinilo 4H-1,3,5-oxatiazinilo 1,4,2-oxatiazinilo 1,4,3-oxatiazinilo 1,2,3-dioxazinilo 1,2,4-dioxazinilo 4H-1,3,2-dioxazinilo 4H-1,3,5-dioxazinilo 1,4,2-dioxazinilo 2H-1,5,2-dioxazinilo 1,2,3-ditiazinilo 1,2,4-ditiazinilo 4H-1,3,2-ditiazinilo 4H-1,3,5-ditiazinilo 1,4,2-ditiazinilo 2H-1,5,2-ditiazinilo 2H-1,2,3-oxadiazinilo 2H-1,2,4-oxadiazinilo 2H-1,2,5-oxadiazinilo 2H-1,2,6-oxadiazinilo 2H-1,3,4-oxadiazinilo 2H-1,3,5-oxadiazinilo 2H-1,2,3-tiadiazinilo 2H-1,2,4-tiadiazinilo 2H-1,2,5-tiadiazinilo 2H-1,2,6-tiadiazinilo 2H-1,3,4-tiadiazinilo 2H-1,3,5-tiadiazinilo 1,2,3-triazinilo 1,2,4-triazinilo 1,3,5-triazinilo 2H-1,2-oxazinilo 2H-1,3-oxazinilo 2H-1,4-oxazinilo 2H-1,2-tiazinilo 2H-1,3-tiazinilo 2H-1,4-tiazinilo pirazinilo piridazinilo pirimidilo pindilo 2H-piranilo 2H

tinilo y a anillos bicíclicos como por ejemplo 3H 1 2 3 benzoxatiazolilo 1 3 2 benzodioxazolilo 3H 1 2 3 benzoditiazolilo 1 3 2 benzoditiazolilo benzfurazanilo 1 2 3 benzoxadiazolilo 1 2 3 benzotriadiazolilo 2 1 3-benzotriadiazolilo 1H-benzotriazolilo 1 2-benzisoxazolilo 2 1-benzisoxazolilo benzoxazolilo 1 2-benzisotiazolilo 2 1 benzisotiazolilo benzotiazolilo 1H benzimidazolilo 1H indazolilo 3H 1 2 benzoxatolilo 1 3 benzoxatolilo 3H-2 1 benzoxatolilo 3H 1 2 benzodioxolilo 3H-1 2-benzoditolilo de 1 3 benzodioxolilo 1 3 benzoditolilo 1H-indolil 2H isoindolilo benzofuranilo isobenzofuranilo 1-benzotienilo 2-benzotienilo 1H 2 1-benzoxazinilo 1H-2 3-benzoxazinilo 2H 1 2-benzoxazinilo 2H-1 3 benzoxazinilo 2H-1 4-benzoxazinilo 2H 3 1-benzoxazinilo 1H-2 1 benzotiazinilo 1H-2 3 benzotiazinilo 2H 1 2 benzotiazinilo 2H 1 3 benzotiazinilo 2H-1 4-benzotiazinilo 2H-3 1-benzotiazinilo cinolinilo ftalazinilo quinazolinilo quinoxalinilo isoquinolilo quinolilo 1H-2-benzopiranilo 2H 1-benzopiranilo 1H 2 benzotiopiranilo o 2H 1 benzotiopiranilo

El término *rac* significa racemato

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

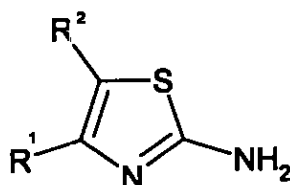
Las composiciones farmacéuticas de la presente invención o aquellas que se preparan de acuerdo con la presente invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada por ejemplo oralmente en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, etc. o parenteralmente en forma de soluciones para inyección. Para la preparación de dichas composiciones se pueden utilizar los métodos bien conocidos en la técnica como también cualquier vehículo, diluyente, excipiente u otros aditivos farmacéuticamente aceptables utilizados normalmente en la técnica.

De manera conveniente los compuestos de la invención se administran en forma de dosis únicas que contienen dichos compuestos en una cantidad de alrededor de 0.01 a 100 mg

La dosis diaria total se encuentra usualmente en el orden de alrededor de 0.05 a 500 mg y de mayor preferencia 0.1 a 50 mg del compuesto activo de la invención

Los compuestos de la invención se preparan mediante los siguientes métodos generales

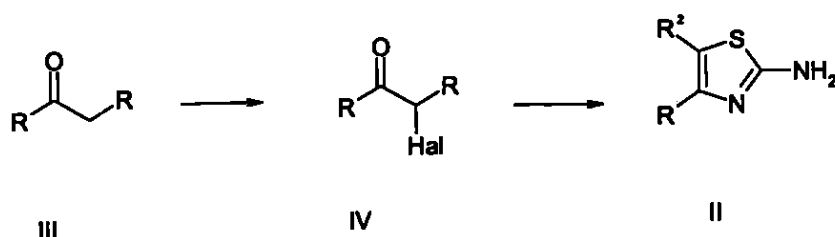
El apareamiento de un compuesto con la fórmula II en donde R^1 y R^2 son como se describieron precedentemente con un ácido carboxílico activado $R^3\text{COOH}$ o cloruro de ácido carboxílico $R^3\text{-COCl}$ o anhídrido $R^3\text{-CO-O-CO-R}^3$ en donde R^3 es como se definió precedentemente



II

El apareamiento de los compuestos de fórmula II con ácidos carboxílicos $R^3\text{-COOH}$ se realiza mediante procedimientos convencionales conocidos por los químicos expertos en la técnica por ejemplo en presencia de un reactivo de apareamiento de carbodiimida a temperaturas entre 20-80°C en un solvente polar o apolar adecuado como por ejemplo 1-metil-2-pirrolidinona o 1,2-dicloroetano o el apareamiento de un material de partida de fórmula II con cloruros de ácido carboxílico $R^3\text{-COCl}$ o anhídridos $R^3\text{-CO-O-CO-R}^3$ en presencia de una base adecuada como por ejemplo piridina a temperaturas entre 20-60°C en un solvente adecuado tal como 1,2-dicloroetano

Los compuestos de fórmula II se prepararon de acuerdo con procedimientos conocidos por los químicos expertos en la técnica o de acuerdo con lo ejemplificado en el esquema A



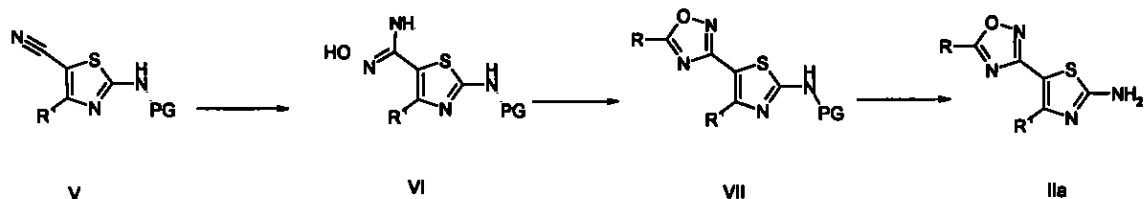
Esquema A

Los compuestos de fórmula III se pueden preparar mediante los procedimientos de la literatura (Aicart et al *J H Heterocycl Chem* 1985 22 921 925 Chakrasali et al *Synthesis* 1988 EN 6 453-455) o mediante métodos conocidos por los químicos expertos en la técnica. El análogo de furano 3-(2-fenil-[1,3]dioxolan-2-ylmetil) furano se puede preparar por ejemplo mediante la metalación de 2-fenil-[1,3]dioxolano (Kamal et al *Tetrahedron Lett* 2002 43 1347) con un agente de metalación adecuado como por ejemplo *n*-butillitio (Lipshutz et al *Tett Lett* 1990 31 7261) y una reacción posterior con 3-bromometil-furano (Mateos et al *J Org Chem* 1995 60 3580). La desprotección con por ejemplo *N*-bromosuccinimida o HgO/HgCl_2 proporcionará 3-(2-fenil-[1,3]dioxolan-2-ylmetil)-furano. Cuando R^2 es 1 alquiltetrazol o 2 alquiltetrazol III se puede sintetizar de acuerdo con procedimientos conocidos por los químicos expertos en la técnica. Partiendo de 3-oxo-3-fenilpropionitrilo el nitrilo se puede convertir en el tetrazol mediante procedimientos convencionales. Ello incluye la presencia de una azida como azida de sodio y cloruro de trietilamonio en un solvente adecuado por ejemplo tolueno o DMF a temperaturas de entre 80-120°C. La alquilación del tetrazol mediante un agente de alquilación como por ejemplo bromuro de etilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio y un solvente tal como acetona a temperaturas de entre 20-80°C proporciona una mezcla de los 2 (1-alkil-2H-tetrazol-5-yl)-1-fenil-etanona y 2-(2-alkil-2H-tetrazol-5-yl)-1-fenil-etanona. Estos dos compuestos se pueden separar mediante métodos cromatográficos.

Los compuestos de fórmula III fueron α halogenados al grupo carbonilo mediante la reacción con SO_2Cl_2 , Br_2 o I_2 en un solvente adecuado como por ejemplo 1,2-dicloroetano, dietiléter o cloroformo. Los productos halogenados (IV) son sometidos luego al cierre de anillos para dar los aminotiazoles de fórmula II.

mediante la reacción con tiourea en un solvente como por ejemplo etanol a una temperatura adecuada por ejemplo 20-100°C

Los compuestos de fórmula IIa se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula V (Esquema B) El compuesto V se puede preparar mediante procedimientos de las literatura (en analogía con el compuesto preparado por Benjamin et al *J Med Chem* 1983 26 100-103) o mediante el método descrito precedentemente partiendo de 3-oxo-3 fenil propionitrilo seguido de la protección de la amina mediante un grupo protector adecuado Se puede hacer reaccionar 2-amino-4 fenil tiazol 5 carbonitrilo en un solvente adecuado como por ejemplo etanol/agua con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base adecuada como por ejemplo carbonato de sodio o potasio a una temperatura de entre 50-100°C para proporcionar la amidooxima (VI) Los 1,2,4-oxadiazoles (VII) se pueden preparar entonces mediante la acilación de la amidooxima por ejemplo mediante cloruros de ácido o anhídridos de ácido o mediante la reacción con trimetil- o trietilortoformiato en presencia de un ácido de Lewis como por ejemplo $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ y deshidratación siguiente La eliminación del grupo protector proporciona IIa Alternativamente no se utiliza ningún grupo protector y mediante la acilación de la amidooxima (por ejemplo mediante cloruros de ácido o anhídridos de ácido o mediante la reacción con trimetil o trietilortoformiato en presencia de un ácido de Lewis como por ejemplo $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ y siguiente deshidratación) el compuesto VII en el que PG es el grupo acilo del cloruro de ácido o anhídrido de ácido utilizado La eliminación del grupo protector proporciona IIa

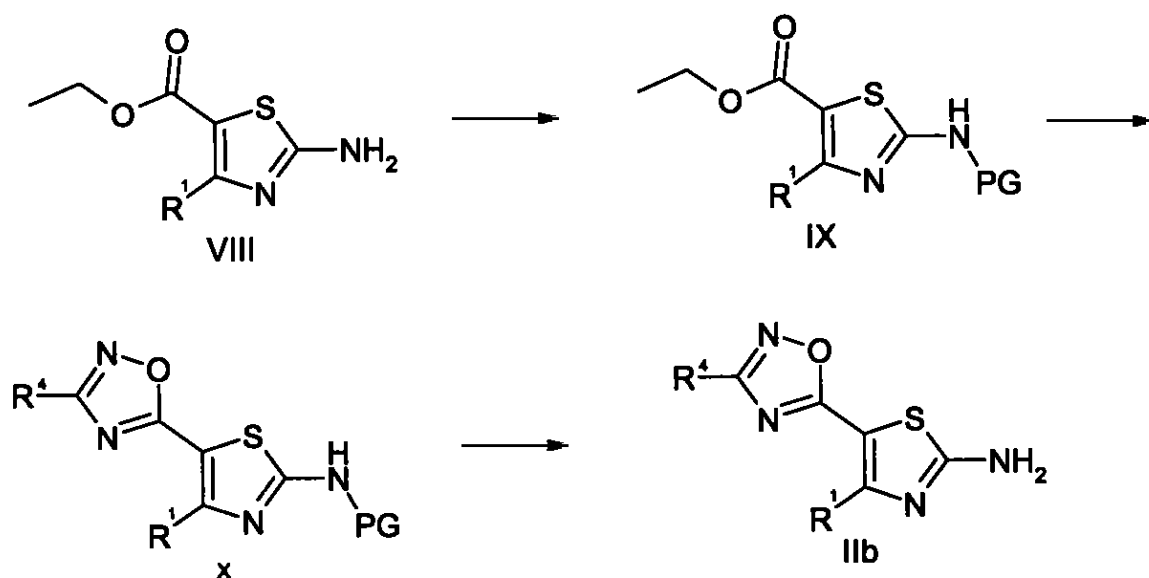


Esquema B

$\text{R}^4 = \text{alcoxi}$

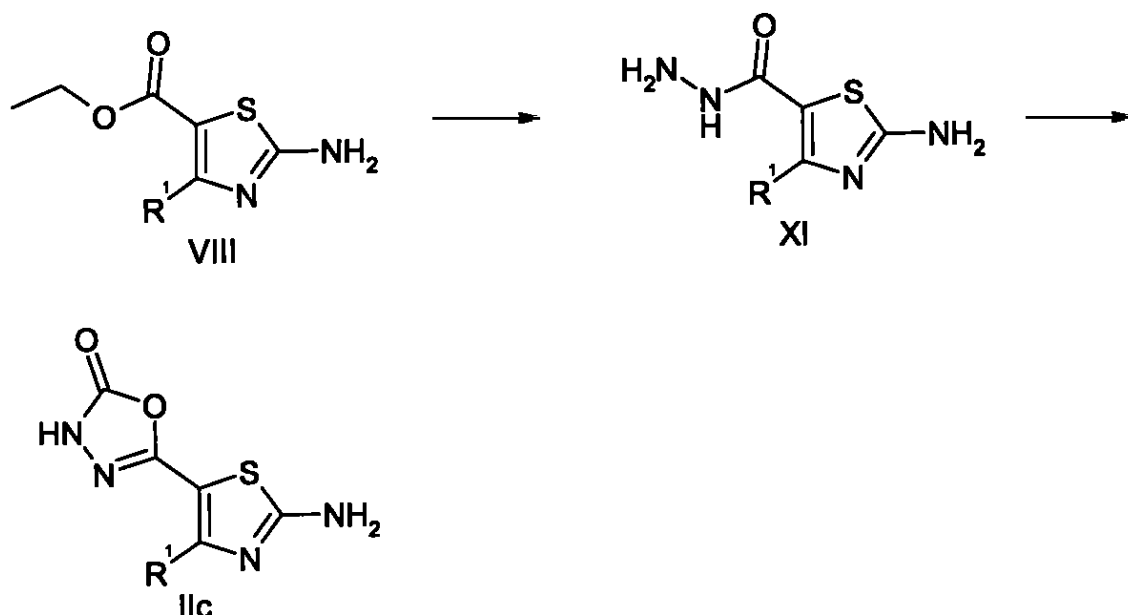
Los compuestos de fórmula IIb se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula VIII (Esquema C) Los compuestos de fórmula VIII se pueden preparar mediante los procedimientos de la literatura (en analogía con el compuesto

preparado por Choudhari et al *J Indian Chem Soc* 1978 55 401) o mediante el método descrito precedentemente a partir de los compuestos de fórmula II en donde R₂ es un éster de ácido carboxílico. La protección de la amina por un grupo protector adecuado (GP) como por ejemplo boc (t-butoxicarbonilo) resultará en el compuesto IX. El éster se puede convertir entonces en el [1,2,4] oxadiazolol mediante mis métodos conocidos por los químicos expertos en la técnica como por ejemplo mediante la reacción con amidooximas en presencia de una base adecuada como por ejemplo hidruro de sodio o pindina a una temperatura de entre 25°C y 100°C. La eliminación del grupo protector proporciona IIb.



Esquema C

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



Esquema D

Sección Experimental

Los datos analíticos de la CL EM se obtuvieron en un instrumento PE Sciex API 150EX equipado con una fuente IonSpray y un sistema Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC Columna columna C18 Waters Symmetry 30 x 4.6 mm con un tamaño de partícula de 3.5 μm sistema de solventes A= agua/ácido trifluoracético (100:0.05) y B=agua/acetonitrilo/ácido trifluoracético (5:95:0.03) método levigación gradiente lineal con 90% de A a 100% de B en 4 minutos y con una velocidad de flujo de 2 ml/min

La purificación por CL EM preparatoria se realizó en el mismo instrumento Columna Waters Symmetry C18 10 x 50 mm con un tamaño de partícula de 5 μm Método levigación gradiente lineal con 30% a 100% de B en 7 minutos y luego 30% de B en 1 minuto y con una velocidad de flujo de 5.7 mL/min La recolección de la fracción se realizó mediante una detección por EM del flujo dividido

La pureza se determinó mediante la integración de los rastros de UV (254 nm) y ELSD Los tiempos de retención (TR) se expresan en minutos

Los espectros de ^1H RMN se registraron a 500.13 MHz en un instrumento Bruker Avance DRX500 o a 250.13 MHz en un instrumento Bruker AC 250 o a 400 MHz en un instrumento Bruker Como solventes se utilizaron cloroformo deuterado (99.8%D) o dimetilsulfóxido (99.8%D) Se utilizó TMS como patrón de referencia interno Los valores de los cambios químicos se expresan en ppm Las siguientes

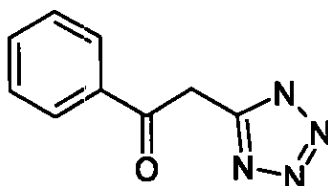
abreviaciones se utilizan para una multiplicidad de señales de RMN s = singlete d = doblete t = triplete c = cuarteto qui = quinteto h = hepteto dd = doble doblete dt = doble triplete dc = doble cuarteto tt = triplete de triplete m = multiplete br s = amplio singlete y br = señal amplia

Para el gel de sílice de la cromatografía en columna del tipo Kieselgel 60 se utilizó una malla 40-60 ASTM (o Al_2O_3 (activo fabricante Qualigens India Ltd)) Se realizaron experimentos calentados en microondas con un sintetizador Personal Chemistry Emrys Synthesiser o un optimizador Personal Chemistry Emrys Optimiser

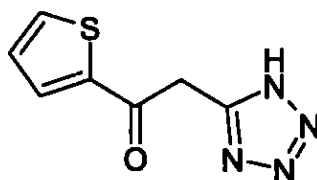
Ejemplos

Preparación de intermediarios

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



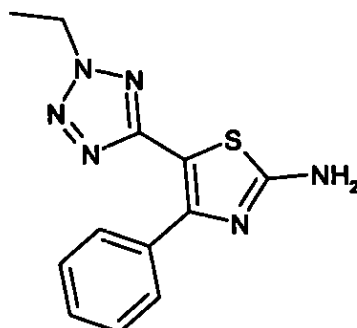
Se agitaron en tolueno seco (100 mL) bajo argón a 90°C durante 18 horas 3-oxo-3-fenilpropionitrilo (6.5 g 45 mmol) azida de sodio (3.3 g 50 mmol) y cloruro de trietilamonio (6.7 g 50 mmol). Se formó un sistema de dos fases. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con NaOH (2M 2x50 mL). La solución acuosa se vertió en ácido clorhídrico (4M 200 mL) y el producto bruto se precipitó, filtró y recristalizó a partir de acetonitrilo. Rendimiento 74%.



2-(1H-tetrazol-5-il)-1-tiofen-2-il-etanona

Una mezcla de 2-tiobencilacetona (9g 59.3 mmol) azida de sodio (4.33 g 66.7 mmol) y cloruro de trietilamonio (9.14 g 66.9 mmol) se agitó en tolueno seco (139 mL) bajo una atmósfera de argón a 90°C durante 18 horas. Se formó un

sistema de dos fases se enfrió y se extrajo con NaOH (2M 3x500 mL) y la solución acuosa se vertió en ácido clorhídrico (4M 300 mL) y el tetrazol bruto se filtró y recrystalizó a partir de acetonitrilo Rendimiento 43.5%



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

1 fenil 2 (2H tetrazol 5-il)-etanona (3.3 g 17.5 mmol) yoduro de etilo (1.4 g 17.5 mmol) y carbonato de potasio (2.4 g 17.5 mmol) se calentaron a reflujo en acetona (50 mL) durante 5 horas bajo argón. La mezcla de reacción se vertió luego en agua se acidificó con HCl 6M y se extrajo con dietiléter. El extracto orgánico se secó y se evaporó hasta obtener un aceite rojo/naranja. El aceite se disolvió en dietiléter (100 mL) y se agregó bromo (17.5 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente luego el solvente se eliminó al vacío y el residuo se redisolvió en etanol (100 mL). Se agregó tiourea (35 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 10 minutos luego de lo cual se precipitó un sólido. La mezcla de reacción se vertió en agua que contenía NaOH (17.5 mmol) y el producto bruto naranja se recuperó mediante filtración. El producto en bruto se recrystalizó a partir de acetonitrilo para proporcionar un sólido amarillo pálido. Rendimiento 0.6 g 17%.

^1H RMN (d_6 DMSO) (250MHz) δ 7.65-7.61 (m, 2H) 7.54 (s, br, 2H, NH_2) 7.38 7.32 (m, 3H) 4.63 (c, 2H) 1.48 (t, 3H)

Los siguientes compuestos se prepararon de manera analoga

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

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 7.6-7.5 (m, 4H) 7.35-7.3 (m, 3H) 7.25 (t, 2H) 7.16 (m, 1H) 7.1 (d, 2H) 4.90 (t, 2H) 3.22 (t, 2H)

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

^1H RMN (d_6 -DMSO) (400Mhz) δ 7.62 (m 2H) 7.54 (s 2H) 7.36 7.33 (m 3H) 4.29 (s 3H)

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

^1H RMN (CDCl_3) (400Mhz) δ 7.70 (m 2H) 7.40 (m 3H) 6.20 5.80 (br 2H) 4.51 (t 2H) 2.01 (m 2H) 0.96 (t 3H)

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

^1H RMN (CDCl_3) (400Mhz) δ 7.70 (m 2H) 7.40 (m 3H) 6.20-5.80 (br 2H) 4.55 (t 2H) 1.99-1.91 (m 2H) 1.40-1.31 (m 2H) 0.96 (t 3H)

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

^1H RMN (MeOD) (400Mhz) δ 7.57 (m 2H) 7.36 (m 3H) 4.41 (d 2H) 2.26 (m 1H) 0.93 (d 6H)

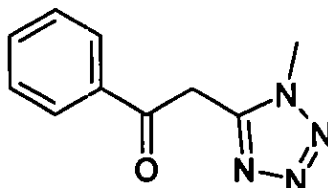
5-(2-ciclopropilmetil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina

^1H RMN (MeOD) (400Mhz) δ 7.61 (m 2H) 7.37 (m 3H) 4.45 (d 2H) 1.37 (m 1H) 0.67 0.62 (m 2H) 0.48-0.44 (m 2H)

5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-tiofen-2-il-tiazol-2-ilamina

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

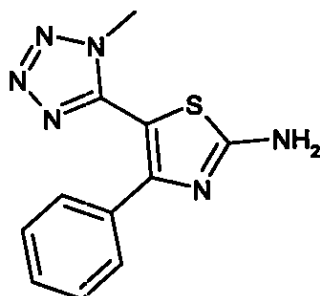
^1H RMN (d_6 DMSO) (400Mhz) δ 8.29 (d 1H) 7.64 (s 2H) 7.57 (d 1H) 7.12 (t 1H) 4.41 (s 3H)



2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) 1-fenil-etanona

Se disolvió 1 fenil-2-(2H-tetrazol-5-il)-etanona (13.24 g 70.4 mmol) en acetona (300 mL). Se agregaron MeI (4.6 mL 73.9 mmol) y KCO_3 (10.68 g 77.4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se eliminó *in vacuo*. El producto en bruto contiene una mezcla de 2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-1-fenil-etanona y 2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-fenil-etanona. Los dos compuestos se separaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo/hexano (6/4) como levigante. Se obtuvo 2-

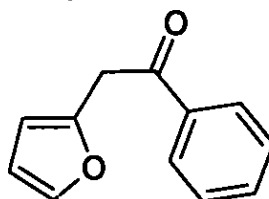
(1-metil-1H-tetrazol-5-il) 1 fenil-etanona en forma de un sólido blanco Rendimiento 34%



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

Se disolvió 2-(1 metil-1H tetrazol 5-il) 1-fenil-etanona (4.9 g 24.2 mmol) en 1,2-dicloroetano (150 mL) y éter (100 mL). Se agregó bromo (1.24 mL 24.2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó *in vacuo*. La remanencia se disolvió en etanol (250 mL). Se agregó tiourea (3.67 g 48.5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua/hielo. Se agregó NaOH (ac) concentrado hasta que el pH = 10. La mezcla se filtró y el producto sólido se recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexano. Rendimiento 58%.

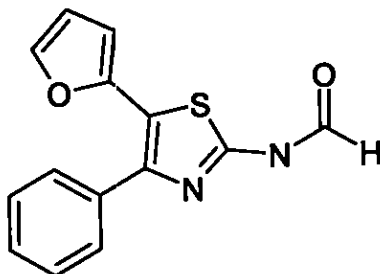
^1H RMN (d_6 -DMSO) (500MHz) δ 7.7 (s, 2H) 7.35 (m, 3H) 7.25 (m, 2H) 3.5 (s, 3H)



2-furan-2-il 1 fenil-etanona (intermediario para 5 furan-2 il-4-fenil-tiazol-2-ilamina)

Se disolvió en N-metilpirrolidin-2-ona (13 mL) y ácido acético (3.9 mL) etiléster de ácido 2-furan-2-il-3-oxo-3-fenil propionico preparado por Dorsch J. B. y McElvain S. M. *J Am Chem Soc* 1932 54 2960 2963 (10.0 g 39 mmol) y se agregó cloruro de litio (4.7 g 110 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 7 horas. Luego se agregó NaHCO_3 acuoso saturado y la mezcla se extrajo con dietiléter. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, concentraron *in vacuo* y purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida con 1% de acetato de etilo en hexano como levigante. Rendimiento 6.2 g 85%.

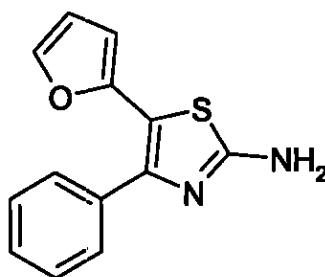
^1H RMN (CDCl_3) (400MHz) δ 8.00 (m 2H) 7.56 (m 1H) 7.46 (m 2H) 7.36 (m 1H)
6.33 (c 1H) 6.23 (c 1H) 4.31 (s 2H)



N-(5-furan-2-il-4 fenil-tiazol-2-il)-formamida (intermediano para 5-furan-2-il-4 fenil tiazol-2-ilamina)

Se disolvieron 2-furan-2-il-1 fenil etanona (14.0 g 75 mmol) y tiourea (11.5 g 150 mmol) en DMF (30 mL) y se agregó yodo (19.1 g 75 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. Luego se diluyó con agua, se alcalinizó con NH_4OH acuoso saturado y se extrajo con éter. Las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida con 1% de acetato de etilo en hexano como levigante. Rendimiento 9.2 g 45%.

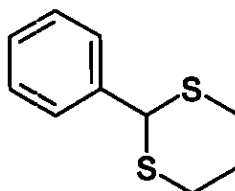
^1H RMN (CDCl_3) (400MHz) δ 7.57 (m 2H) 7.50 (m 3H) 7.44 (s 1H) 7.38 (m 1H)
6.28 (m 1H) 6.20 (s 1H)



5-furan-2-il-4-fenil-tiazol-2-ilamina

Se disolvió N-(5-furan-2-il-4-fenil-tiazol-2-il)-formamida (3.9 g 14.5 mmol) en una mezcla de metanol (45 mL) y THF (62 mL) y se agregó HCl (conc.) por goteo (6 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y el solvente se evaporó. El residuo se extrajo con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ (ac. sat.) luego se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *in vacuo*. El producto en bruto se purificó sobre Al₂O₃ neutro con 30-35% de acetato de etilo en hexano como levigante. Rendimiento 2.6 g 76%.

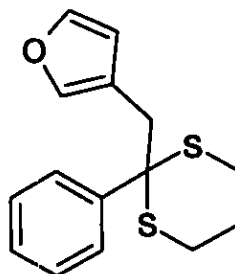
¹H RMN (CDCl₃) (400MHz) δ 7.54 (m, 2H), 7.33 (m, 4H), 6.32 (c, 1H), 6.17 (c, 1H), 5.45 (br s, 2H).



2-fenil-[1,3]ditiano (intermediario para 5-furan-3-il-4-fenil-tiazol-2-ilamina)

A una solución de benzaldehído (15.0 g 141 mmol) en cloroformo (150 mL) se agregaron propan-1,3-ditio (16.9 g 155 mmol) y éterato de trifluoruro de boro (26.1 g 183 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y luego se vertió en hidróxido de sodio acuoso enfriado en hielo (10%) y se extrajo con cloroformo. Los extractos de cloroformo combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida con 1% de acetato de etilo en hexano como levigante. Rendimiento 21.2 g 77%.

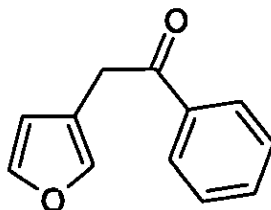
¹H RMN (CDCl₃) (400MHz) δ 7.46 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 5.16 (s, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.93 (m, 1H).



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

A una suspensión agitada de *terc* butóxido de sodio (5.16 g 54 mmol) en hexano seco (120 mL) se le agregó *n* butillitio (34 mL 51 mmol) a 0°C y se agitó durante 1 hora a 0°C y luego durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta -78°C y se transfirió a una mezcla preformada de 2-fenil-[1,3]-ditiano (10.0 g 51 mmol) disuelto en THF seco (120 mL) a -78°C y *n*-butillitio (34 mL 51 mmol) y se mantuvo durante 15 minutos. Se observó una solución marrón oscura. Luego de agitar durante 1 hora a -78°C se agregó mediante una cánula 3-bromometil-furano (Danis E. y Scott A. / *Tetrahedron* **1993** 49 8195-8210 New D. G. et al. *J. Org. Chem.* **1996** 61 1578-1598) (10.7 g 66 mmol). Luego de 30 minutos la mezcla de reacción se templó con agua y se entibió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con dietiléter y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con 0.2-0.5% de acetato de etilo en hexano como levigante. Rendimiento 5.6 g 32%.

¹H RMN (CDCl₃) (400MHz) δ 7.79 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.68 (m, 4H), 1.93 (m, 2H).

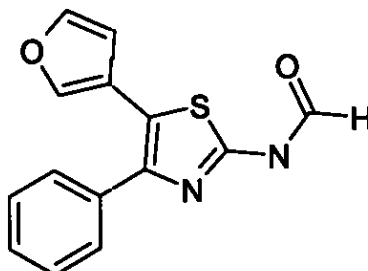


2-furan-3-il-1-fenil-etanona (intermediario para 5-furan-3-il-4-fenil-tiazol-2-ilamina)

Se suspendió 3-(2-fenil-[1,3]-ditian-2-ilmetil)-furano (11.5 g 41 mmol) en 9:1 metanol/agua (v/v) (150 mL) con leve calentamiento. Se agregó una solución de HgCl₂ (22.3 g 82 mmol) en metanol/agua (50 mL) y HgO sólido (8.0 g 36.9 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 6-7 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite para eliminar los sólidos y luego se concentró. La mezcla acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo, los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se

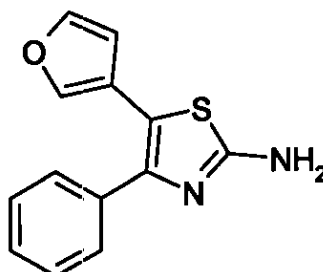
evaporaron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna con 2% de acetato de etilo en hexano como levigante. Rendimiento 5.7 g 75%.

^1H RMN (CDCl_3) (400MHz) δ 8.00 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.11 (s, 2H).



N-(5-furan-3-yl-4-phenyl-1,2,4-triazol-2-yl)formamida (intermediario para 5-furan-3-yl-4-phenyl-1,2,4-triazol-2-ilamina)

A una solución de 2-furan-3-yl-1-phenyl-etanona (5.7 g, 31 mmol) y tiourea (4.7 g, 61 mmol) en DMF (57 mL) se agregó yodo (7.8 g, 31 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. Luego se diluyó con agua y se alcalinizó con NH_4OH acuoso saturado y se extrajo con éter. Las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y purificaron sobre Al_2O_3 neutro con 50% de acetato de etilo en hexano como levigante. Rendimiento 5.7 g 69%. CG-EM (M^+) 270.

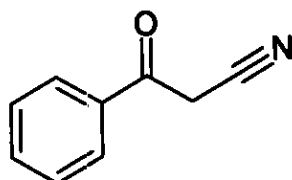


5-furan-3-yl-4-phenyl-1,2,4-triazol-2-ilamina

Se disolvió *N*-(5-furan-3-yl-4-phenyl-1,2,4-triazol-2-yl)formamida (5.7 g, 21 mmol) en una mezcla de metanol (210 mL) y THF (90 mL) y se agregó por goteo a temperatura ambiente ácido clorhídrico acuoso conc. (8.7 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y el solvente se eliminó mediante evaporación. El residuo se extrajo con acetato de etilo y se lavó con NaHCO_3 (ac. sat.) y agua y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó y el producto en bruto se purificó sobre Al_2O_3 .

neutro con 30-35% de acetato de etilo en hexano como levigante. Rendimiento 2.5 g 49%

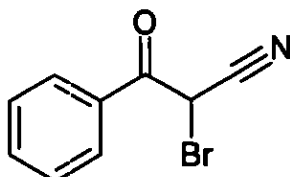
^1H RMN (CDCl_3) (400MHz) δ 7.53 (m, 2H) 7.38 (q, 1H) 7.31 (m, 4H) 6.19 (m, 1H) 5.26 (br s, 2H)



3-oxo-3-phenylpropionitrile (intermediario para 5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-4-fenil-tiazol-2-ilamina)

Se mezclaron benzoato de etilo (20 g 133 mmol) y NaOMe (133 mmol a partir de 3 g de Na) en metanol y se calentaron con agitación hasta 80°C hasta que se formó una masa gelatinosa homogénea. Luego se agregó lentamente acetonitrilo (6.8 g 165 mmol) bajo la superficie de esta masa durante un periodo de 30 minutos. La temperatura se elevó hasta 120°C y se calentó a reflujo durante 24 horas y la mezcla de reacción se enfrió entonces sobre un baño de hielo y se trató con agua y dietiléter hasta que se disolvió el material sólido. Se separó la capa acuosa y se acidificó con 5% de H_2SO_4 , se lavó con NaHCO_3 (ac. sat.) se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se utilizó en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional. Rendimiento 7.3 g 37.8%

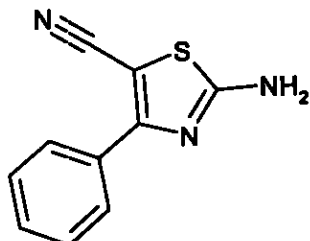
^1H RMN (CDCl_3) (400MHz) δ 7.91 (m, 2H) 7.66 (m, 1H) 7.51 (m, 2H) 4.08 (s, 2H)



2-bromo-3-oxo-3-phenylpropionitrile (intermediario para 5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-4-fenil-tiazol-2-ilamina)

Se disolvió 3-oxo-3-phenylpropionitrile (1.5 g 10 mmol) en cloroformo seco (10 mL) a 0°C y se agregó piridina (0.81 mL 10 mmol). Se agregó por goteo bromo (4.7 mL 10 mmol) disuelto en cloroformo (4.7 mL) durante una hora. Luego la mezcla de reacción se calentó a 45°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y se lavó con agua. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de

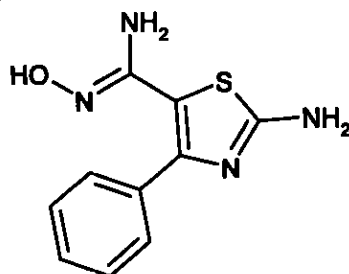
sodio y se evaporaron para proporcionar el producto en bruto que se utilizó en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional



2-amino-4-fenil-tiazole 5-carbonitrilo (intermediario para 5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-4-fenil-tiazol-2-ilamina)

2-bromo-3-oxo-3-fenilpropionitrilo (0.5 g, 3.4 mmol) se mezcló con tiourea (0.52 g, 6.8 mmol) en yodo (0.43 g, 3.4 mmol) y la mezcla se calentó sobre un baño de vapor durante 12 horas. Luego se diluyó con agua y se alcalinizó con NH_4OH acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta secarse para proporcionar el producto en bruto que se utilizó en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 0.2 g, 29%.

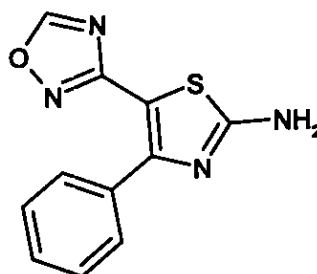
^1H RMN ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) (400 MHz) δ 8.26 (s, 2H), 7.91 (m, 2H), 7.50 (m, 3H).



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

2-amino-4-fenil-tiazol-5-carbonitrilo (0.13 g, 0.6 mmol) se suspendió en 1:1 agua/metanol (v/v) (24 mL) y se agregó clorhidrato de hidroxilamina (1.47 g, 21 mmol) y carbonato de potasio (1.86 g, 13 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 días. Luego el solvente se redujo y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó para proporcionar un sólido amarillo. Rendimiento: 0.1 g, 66%.

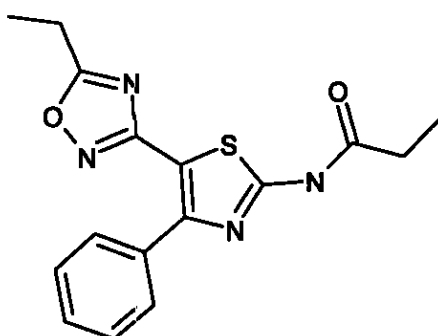
^1H RMN (D_6 DMSO) (400MHz) δ 9.52 (s 1H) 7.64 (m 2H) 7.31 (m 3H) 7.14 (s 2H) 5.50 (s 2H)



5-[1,2,4]oxadiazol-3-yl-4-phenyl-tiazol-2-amine

2-amino-N-hidroxi-4-fenil-tiazol-5-carboxamida (1.0 g 4.3 mmol) se disolvió en metanol (20 mL) y se agregó ortoformiato de trimetilo (1.2 mL 11 mmol) que contenía eterato de trifluoruro de boro (0.2 mL 1.6 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió y el solvente se eliminó bajo presión reducida a 20°C. El residuo se extrajo con acetato de etilo y la solución se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, secado sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, se levigó con el gradiente de 10-18% de acetato de etilo en hexanos para obtener el producto (el producto se levigó con el 18% de acetato de etilo en hexanos). Rendimiento 0.1 g 10%.

^1H RMN (d_6 -DMSO) (400MHz) δ 9.47 (s 1H) 7.72 (s 2H) 7.63 (m 2H) 7.38 (m 3H)



N-[5-(5-ethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-tiazol-2-yl]-propionamide

2-amino-N-hidroxi-4-fenil-tiazol-5-carboxamida (1.5 g 6.4 mmol) se disolvió en THF seco (50 mL). Se agregaron etil diisopropil-amina (2.5 mL) y cloruro de propionilo (2.8 mL 5 eq). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El pH se ajustó a un pH ~2 mediante el agregado de HCl en etanol. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El

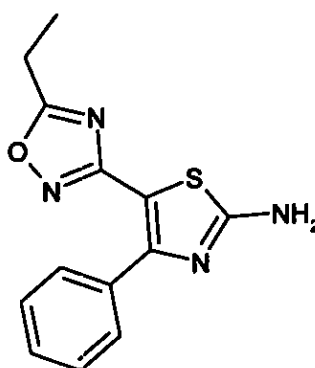
solvente se evaporó para proporcionar un aceite amarillo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida se levigó con 30% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el producto en forma de un sólido blanco. Rendimiento 49%.

El siguiente compuesto se preparó de manera análoga

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

Preparado a partir de cloruro de acetilo de 2-amino-*N*-hidroxí-4-fenil-tiazol-5 carboxamida

¹H RMN (CDCl₃) (500MHz) δ 11.55 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.5 (s, 3H)



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

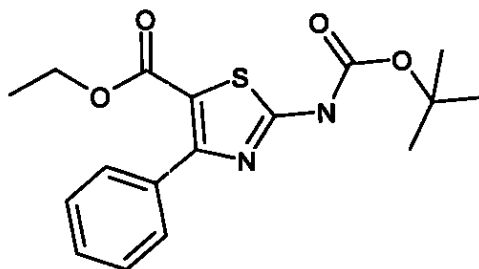
N [5 (5 etil [1,2,4]oxadiazol-3 il)-4-fenil-tiazol-2 il]-propionamida (1.02 g, 3.1 mmol) se suspendió en MeOH (40 mL) se agregó HCl(ac) conc y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Se agregó a la mezcla de reacción NaHCO₃ acuoso saturado (100 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 mL). La fase orgánica se secó con MgSO₄ y el solvente se evaporó para proporcionar un sólido blanco. Rendimiento 91%.

El siguiente compuesto se preparó de manera análoga

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

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

¹H RMN (CDCl₃) (500MHz) δ 7.7 (m, 2H), 7.4 (m, 3H), 5.3 (s, 2H), 2.55 (s, 3H)



Etiléster de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-fenil-tiazol-5-carboxílico

Etiléster de ácido 2-amino-4-fenil-tiazol 5 carboxílico (2 g 8.1 mmol) se disolvió en THF (50 mL). Se agregaron trietilamina (25 mL), dimetil pindin-4 ilamina (0.1 g 0.8 mmol) y di-terc-butyl-dicarbonato (2 g 9.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se filtró y los solventes se eliminaron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida se levigó con el gradiente de 0-10% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el producto en forma de un sólido blanco. Rendimiento 53%.

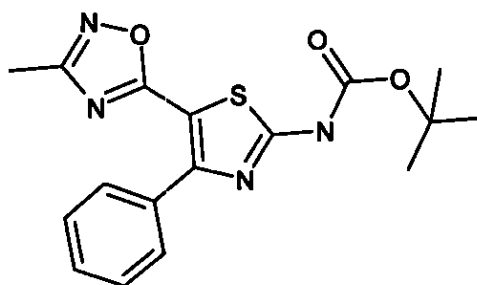
N hidroxipropionamida

Se disolvió cloruro de hidroxilamonio (69.5 mL 1 mol) en etanol. Se agregaron NaOH (ac 28% 110 mL) y propionitrilo (71 mL 1 mol). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se filtró. El solvente se eliminó del filtrado mediante evaporación *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida se levigó con el gradiente de acetato de etilo/etanol 9/1 para proporcionar el producto. Rendimiento 52%.

El siguiente compuesto se preparó de manera análoga

N-hidroxiacetamida

Preparado a partir de acetonitrilo



Terc-butilester de ácido [5-(3 metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]carbámico

Etiléster de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-fenil-tiazol-5-carboxílico (1.9 g 5.6 mmol) se disolvió en THF seco (60 mL). Se agregaron hidruro de sodio (60% en

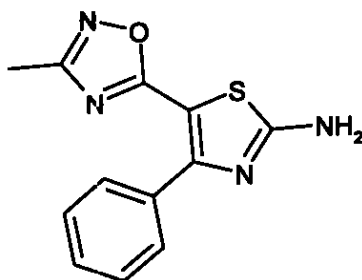
acerte) y N-hidroxi-acetamida (0.83 g 11.2 mmol) disuelto en THF (30 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se agregaron acetato de etilo (75 mL) y ácido acético glacial (0.43 g). La mezcla orgánica se lavó con salmuera (75 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron con MgSO_4 y los solventes se eliminaron *in vacuo* para proporcionar un sólido. Rendimiento 36%.

^1H RMN (CDCl_3) (500MHz) δ 8.55 (br 1H) 7.72 (m 2H) 7.43 (m 3H) 2.4 (s 3H) 1.5 (s 9H)

El siguiente compuesto se preparó de manera análoga

Terc butiléster de ácido [5 (3-etil [1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-carbámico

Preparado a partir de etiléster de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-fenil-tiazol-5-carboxílico y N-hidroxi-propionamida



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

Terc-butiléster de ácido [5 (3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il] carbámico se suspendió en ácido acético glacial (20 mL). Se agregó THF (20 mL). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se le agregó salmuera (100 mL) y el pH se ajustó a un pH ~10 con amoníaco. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 75 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron con MgSO_4 y los solventes se eliminaron *in vacuo* para proporcionar un sólido blanco. Rendimiento 98%.

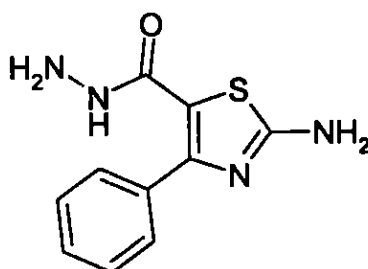
^1H NMR (d_6 -DMSO) (500MHz) δ 8.03 (br 2H) 7.64 (m 2H) 7.43 (m 3H) 2.25 (s 3H)

El siguiente compuesto se preparó de manera análoga

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

Preparado a partir de terc butilester de ácido [5 (3 etil [1 2 4]oxadiazol 5 il)-4 fenil tiazol 2 il] carbámico

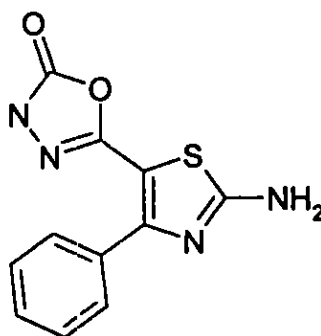
^1H RMN (d_6 DMSO) (500MHz) δ 8.03 (br 2H) 7.64 (m 2H) 7.43 (m 3H) 2.67 (c 2H) 1.18 (t 3H)



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

Etiléster de ácido 2 amino 4 fenil tiazol 5 carboxílico (5.0 g 20 mmol) se suspendió en metanol. Se agregó monohidrato de hidrazina (5 mL 100 mmol) y se calentó hasta reflujo durante 2 horas. Se agregó el monohidrato de hidrazina (10 mL) y se calentó hasta reflujo durante 48 horas. Se agregó agua (100 mL) a la mezcla de reacción y el metanol se eliminó mediante evaporación *in vacuo*. El producto se precipita y el producto sólido se recoge mediante filtración. Rendimiento 70%.

^1H RMN (d_6 DMSO) (500MHz) δ 8.9 (1H) 7.6 (m 2H) 7.3 (m 5H) 4.35 (s 2H)



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

Hidrazida de ácido 2 amino-4 fenil tiazol 5 carboxílico (1 g 4.3 mmol) se suspendió en tetrahydrofurano (50 mL). Se agregaron trietilamina (5 mL 40 mmol) y carbonildimidazol (0.8351 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, se levigó con acetato de

etilo/hexanos (1/1) para proporcionar el producto en forma de un sólido
Rendimiento 20%

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

Se disolvió ácido (3 4-dimetoxi fenil)-acético en 1 2 dicloroetano (7 mL) y DMF (0 07 mL) Se agregó por goteo cloruro de oxalilo y la mezcla de reacción se agito bajo argón durante 1 hora a temperatura ambiente El solvente se eliminó *in vacuo* El producto en bruto se utilizó sin ninguna purificación adicional

Preparación de los compuestos de la invención

1 *2-(3 4-dimetoxi-fenil)-N [5 (2-etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil tiazol-2 il]-acetamida*

Se mezclaron 200 µL de una solución madre 0 6M de ácido (3 4-dimetoxi-fenil) acético con 200 µL de una solución madre 0 3M de EDC que contenía 1 eq de etil diisopropil-amina Luego se agregaron 100 µL de una solución madre 0 3M de 5-(2 etil-2H-tetrazol-5 il)-4-fenil-tiazol 2 ilamina que contenía 1 eq de DMAP La mezcla de reacción se batió durante la noche a temperatura ambiente La purificación se realizo mediante CL EM preparatona Rendimiento 13%

CL/EM (m/z) 452 0 (MH+) TR = 2 82 pureza (UV ELSD) 97% 100%

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga

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

CL/EM (m/z) 422 9 (MH+) TR = 2 75 pureza (UV ELSD) 98% 99%

3 *N-(5 furan-3 il 4-fenil tiazol-2 il) isobutiramida*

CL/EM (m/z) 313 1 (MH+) TR = 3 15 pureza (UV ELSD) 92% 99%

4 *[5-(2-etil-2H-tetrazol 5 il)-4 fenil tiazol 2-il] amida de ácido ciclopropancarboxílico*

CL/EM (m/z) 341 1 (MH+) RT = 2 70 pureza (UV ELSD) 98% 100%

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

CL/EM (m/z) 367 1 (MH+) TR = 2 89 pureza (UV ELSD) 72% 92%

6 *N-[5 (2 etil 2H tetrazol-5 il) 4-fenil tiazol-2-il]-isobutiramida*

CL/EM (m/z) 343 0 (MH+) TR = 2 81 punteza (UV ELSD) 98% 99%

7 *[5 (2 etil-2H tetrazol-5-il) 4-fenil-tiazol-2 il] amida de ácido furan-2 carboxílico*

CL/EM (m/z) 367 2 (MH+) TR = 2 79 pureza (UV ELSD) 97% 99%

8 *[5-(2-etil-2H-tetrazol-5 il)-4 fenil-tiazol 2-il]-amida de ácido ciclohexancarboxílico*

- CL/EM (m/z) 383 2 (MH+) TR = 3 31 pureza (UV ELSD) 93% 99%
- 9** 2 ciclopentil-N-[5-(2-etil-2H tetrazol 5-il)-4 fenil-tiazol-2 il]-acetamida
- CL/EM (m/z) 383 2 (MH+) TR = 3 34 pureza (UV ELSD) 99% 100%
- 10** N-[5-(2-etil 2H tetrazol 5-il)-4 fenil-tiazol-2-il]-propionamida
- CL/EM (m/z) 329 1 (MH+) TR = 2 63 pureza (UV ELSD) 99% 100%
- 11** (5-[1 2 4]oxadiazol-3-il-4 fenil tiazol-2 il)-amida de ácido ciclopropancarboxílico
- CL/EM (m/z) 312 9 (MH+) TR = 2 55 pureza (UV ELSD) 95% 100%
- 12** [5-(2 etil 2H tetrazol-5-il) 4-fenil-tiazol-2 il]-amida de ácido tiofen-3-carboxílico
- CL/EM (m/z) 383 1 (MH+) TR = 3 03 pureza (UV ELSD) 90% 99%
- 13** 2-ciclopentil-N-(5-[1 2 4]oxadiazol-3-il-4-fenil tiazol-2-il)-acetamida
- CL/EM (m/z) 355 1 (MH+) TR = 3 18 pureza (UV ELSD) 97% 99%
- 14** [5-(2 fenetil-2H tetrazol 5-il)-4 fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido furan 3-carboxílico
- CL/EM (m/z) 443 0 (MH+) TR = 3 38 pureza (UV ELSD) 70% 93%
- 15** N (5 furan 2-il-4-fenil-tiazol-2-il)-isobutiramida
- CL/EM (m/z) 313 1 (MH+) TR = 3 12 pureza (UV ELSD) 98% 97%
- 16** (5 furan-3-il-4 fenil-tiazol-2 il)-amida de ácido furan-2 carboxílico
- CL/EM (m/z) 337 0 (MH+) TR = 3 14 pureza (UV ELSD) 96% 99%
- 17** 2 (3 4 dimetoxi-fenil)-N-(5-furan-2-il 4-fenil-tiazol-2 il)-acetamida
- CL/EM (m/z) 421 1 (MH+) TR = 3 02 pureza (UV ELSD) 98% 98%
- 18** (5-furan-3-il 4-fenil-tiazol 2-il)-amida de ciclopropancarboxílico

100 µL de una solución madre 0.3M de 5-furan-3-il-4-fenil tiazol 2 ilamina y 120 µL de una solución madre 0.3M de pindina se mezclaron con 120 µL de una solución madre de cloruro de ciclopropancarbonilo. La mezcla de reacción se batió durante la noche a temperatura ambiente. La purificación se realizó mediante CL/EM preparatona. Rendimiento 1.1 mg (12%)

CL/EM (m/z) 311 1 (MH+) TR = 3 11 pureza (UV ELSD) 80% 97%

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga

- 19** 2-(3-metoxi fenil)-N-(5-[1 2 4]oxadiazol-3-il-4-fenil tiazol-2-il)-acetamida
- CL/EM (m/z) 393 1 (MH+) TR = 2 95 pureza (UV ELSD) 96% 100%
- 20** 2-(3 metoxi fenil)-N [5-(2-fenetil-2H tetrazol-5 il) 4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida
- CL/EM (m/z) 497 1 (MH+) TR = 3 58 pureza (UV ELSD) 77% 99%

- 21** *N*-(5 furan-2 il-4-fenil tiazol-2-il)-2 2-dimetil-propionamida
CL/EM (m/z) 327 2 (MH+) TR = 3 48 pureza (UV ELSD) 77% 99%
- 22** *N*-(5 furan 3-il-4 fenil-tiazol 2-il)-propionamida
CL/EM (m/z) 299 1 (MH+) TR = 2 95 pureza (UV ELSD) 96% 99%
- 23** *N*-[5-(2-fenetil-2H-tetrazol-5 il)-4-fenil-tiazol-2-il]-isobutiramida
CL/EM (m/z) 419 3 (MH+) TR = 3 33 pureza (UV ELSD) 97% 99%
- 24** *N*-(5-furan 2-il-4 fenil-tiazol 2-il)-propionamida
CL/EM (m/z) 299 1 (MH+) TR = 2 99 pureza (UV ELSD) 99% 99%
- 25** [5 (2-metil-2H-tetrazol-5-il) 4-fenil tiazol-2 il]-amida de ácido furan-2 carboxílico
CL/EM (m/z) 353 1 (MH+) TR = 2 62 pureza (UV ELSD) 96% 99%
- 26** 3 3-dimetil *N* [5-(2 metil-2H tetrazol 5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-butiramida
CL/EM (m/z) 357 1 (MH+) TR = 3 06 pureza (UV ELSD) 98% 99%
- 27** [5-(2 metil-2H-tetrazol 5-il)-4 fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido
ciclopropancarboxílico
CL/EM (m/z) 327 2 (MH+) TR = 2 49 pureza (UV ELSD) 77% 95%
- 28** 2-ciclopentil *N*-[5 (2-metil-2H tetrazol 5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida
CL/EM (m/z) 369 1 (MH+) TR = 3 13 pureza (UV ELSD) 94% 99%
- 29** *N*-[5 (2-metil 2H tetrazol-5 il) 4-fenil-tiazol-2 il] isobutiramida
CL/EM (m/z) 329 1 (MH+) TR = 2 63 pureza (UV ELSD) 96% 99%
- 30** 3-metil-*N*-[5-(2-metil 2H-tetrazol-5 il) 4-fenil-tiazol-2 il]-butiramida
CL/EM (m/z) 343 1 (MH+) TR = 2 86 pureza (UV ELSD) 96% 99%
- 31** *N*-[5-(2-metil 2H-tetrazol 5-il)-4 fenil-tiazol-2-il]-propionamida
CL/EM (m/z) 315 0 (MH+) TR = 2 40 pureza (UV ELSD) 90% 99%
- 32** *N*-[5-(2-metil-2H-tetrazol 5-il)-4 fenil tiazol-2-il]-2 fenil-acetamida
CL/EM (m/z) 377 1 (MH+) TR = 2 85 pureza (UV ELSD) 90% 99%
- 33** [5 (2 metil-2H tetrazol-5-il) 4-fenil tiazol-2 il]-amida de ácido hexanoico
CL/EM (m/z) 357 1 (MH+) TR = 3 13 pureza (UV ELSD) 99% 99%
- 34** *N* [5-(2 metil-2H-tetrazol-5-il) 4-fenil tiazol-2 il]-2-tiofen-2-il-acetamida
CL/EM (m/z) 383 1 (MH+) TR = 2 83 pureza (UV ELSD) 80% 95%
- 35** *N*-[5-(2-metil 2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol 2-il]-acetamida
CL/EM (m/z) 301 0 (MH+) TR = 2 13 pureza (UV ELSD) 94% 99%

- 36** 2,2-dimetil N-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida
CL/EM (m/z) 343 1 (MH+) TR = 2 92 pureza (UV ELSD) 95% 99%
- 37** [5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido tiofen-3-carboxílico
CL/EM (m/z) 369 1 (MH+) TR = 2 85 pureza (UV ELSD) 85% 99%
- 38** N-[4-fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-isobutiramida
CL/EM (m/z) 357 1 (MH+) TR = 3 08 pureza (UV ELSD) 99% 99%
- 39** 3-metil-N-[4-fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-butiramida
CL/EM (m/z) 371 2 (MH+) TR = 3 28 pureza (UV ELSD) 97% 99%
- 40** N-[4-fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-propionamida
CL/EM (m/z) 343 1 (MH+) TR = 2 87 pureza (UV ELSD) 90% 97%
- 41** 2-fenil N-[4-fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-acetamida
CL/EM (m/z) 405 1 (MH+) TR = 3 29 pureza (UV ELSD) 94% 99%
- 42** N-[4-fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-2-tiofen-2-il-acetamida
CL/EM (m/z) 411 1 (MH+) TR = 3 22 pureza (UV ELSD) 88% 97%
- 43** N-[4-fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-acetamida
CL/EM (m/z) 329 1 (MH+) TR = 2 65 pureza (UV ELSD) 98% 99%
- 44** 2,2-dimetil N-[4-fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-propionamida
CL/EM (m/z) 371 2 (MH+) TR = 3 34 pureza (UV ELSD) 95% 99%
- 45** [4-fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tiazol-2-il]-amida de ácido tiofen-3-carboxílico
CL/EM (m/z) 397 1 (MH+) TR = 3 29 pureza (UV ELSD) 93% 99%
- 46** N-[5-(2-butil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-isobutiramida
CL/EM (m/z) 371 2 (MH+) TR = 3 31 pureza (UV ELSD) 97% 99%
- 47** 2-ciclopentil N-[5-(2-isobutil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida
CL/EM (m/z) 411 2 (MH+) TR = 3 73 pureza (UV ELSD) 98% 99%
- 48** N-[5-(2-isobutil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-2-tiofen-2-il-acetamida
CL/EM (m/z) 425 1 (MH+) TR = 3 40 pureza (UV ELSD) 84% 95%
- 49** N-[5-(2-ciclopropilmetil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-3-metil-butiramida
CL/EM (m/z) 383 2 (MH+) TR = 3 32 pureza (UV ELSD) 86% 98%
- 50** [5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido furan-2-carboxílico

Preparado a partir de 5-(3 metil-[1 2 4]oxadiazol-5 il)-4 fenil-tiazol-2 ilamina y cloruro de furan 2-carbonilo

CL/EM (m/z) 353 4 (MH+) TR = 2 84

51 3 3-dimetil N-[5-(5-metil-[1 2 4]oxadiazol-3-il) 4-fenil-tiazol-2-il]-butiramida

Preparado a partir de 5-(5 metil [1 2 4]oxadiazol 3 il)-4-fenil tiazol-2 ilamina y cloruro de 3 3-dimetil butirilo

CL/EM (m/z) 357 4 (MH+) TR = 3 21

52 N-[5 (3-metil [1 2 4]oxadiazol 5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-benzamida

Preparado a partir de 5 (3 metil [1 2 4]oxadiazol 5-il)-4-fenil-tiazol 2-ilamina y cloruro de benzoilo

CL/EM (m/z) 363 4 (MH+) TR = 3 22

53 N-[5-(3-etil-[1 2 4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2 il]-benzamida

Preparado a partir de 5 (3 etil-[1 2 4]oxadiazol 5 il)-4 fenil-tiazol 2 ilamina y cloruro de benzoilo

CL/EM (m/z) 377 4 (MH+) TR = 3 48

54 N [5 (5 metil-[1 2 4]oxadiazol-3-il)-4 fenil tiazol-2 il]-benzamida

Preparado a partir de 5 (5-metil-[1 2 4]oxadiazol-3 il)-4 fenil-tiazol 2-ilamina y cloruro de benzoilo

CL/EM (m/z) 363 4 (MH+) TR = 3 11

55 [5 (3 metil-[1 2 4]oxadiazol 5-il)-4 fenil tiazol-2-il]-amida de ácido ciclopropancarboxílico

Preparado a partir de 5 (3-metil-[1 2 4]oxadiazol-5 il)-4 fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de ciclopropancarbonilo

CL/EM (m/z) 327 4 (MH+) TR = 2 74

56 [5-(3-etil-[1 2 4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol 2-il]-amida de ácido ciclopropancarboxílico

Preparado a partir de 5 (3 etil [1 2 4]oxadiazol-5 il)-4-fenil tiazol-2-ilamina y cloruro de ciclopropancarbonilo

CL/EM (m/z) 341 4 (MH+) TR = 3 05

57 [5 (5-metil-[1 2 4]oxadiazol-3 il) 4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido ciclopropancarboxílico

Preparado a partir de 5-(5-metil-[1 2 4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2 ilamina y cloruro de ciclopropancarbonilo

CL/EM (m/z) 327 4 (MH+) TR = 2 62

58 *[5 (5-etil [1 2 4]oxadiazol-3-il)-4 fenil tiazol-2-il]-amida de ácido ciclopropancarboxílico*

Preparado a partir de 5-etil 3 (4-fenil tiazol 5 il) [1 2 4]oxadiazol y cloruro de ciclopropancarbonilo

CL/EM (m/z) 341 4 (MH+) TR = 2 96

59 *2-ciclopentil-N-[5 (3-metil-[1 2 4]oxadiazol-5-il) 4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida*

Preparado a partir de 5 (3 metil [1 2 4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol 2 ilamina y cloruro de ciclopentil acetilo

CL/EM (m/z) 369 5 (MH+) TR = 3 43

60 *2 ciclopentil-N-[5-(3-etil [1 2 4]oxadiazol-5-il) 4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida*

Preparado a partir de 5 (3-etil [1 2 4]oxadiazol 5-il)-4 fenil tiazol-2-ilamina y cloruro de ciclopentil acetilo

CL/EM (m/z) 383 5 (MH+) TR = 3 68

61 *2 ciclopentil-N-[5-(5 metil [1 2 4]oxadiazol 3-il)-4 fenil-tiazol-2-il] acetamida*

Preparado a partir de 5-(5 metil [1 2 4]oxadiazol 3-il)-4-fenil tiazol-2 ilamina y cloruro de ciclopentil-acetilo

CL/EM (m/z) 369 5 (MH+) TR = 3 30

62 *2 ciclopentil-N-[5-(5-etil [1 2 4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida*

Preparado a partir de 5-etil 3 (4-fenil-tiazol 5 il) [1 2 4]oxadiazol y cloruro de ciclopentil-acetilo

CL/EM (m/z) 383 5 (MH+) TR = 3 57

63 *[5 (3 metil-[1 2 4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol 2-il]-amida de ácido ciclohexancarboxílico*

Preparado a partir de 5-(3-metil-[1 2 4]oxadiazol-5 il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de ciclohexancarboxilico

CL/EM (m/z) 369 5 (MH+) TR = 3 41

64 *[5-(3 etil-[1 2 4]oxadiazol-5-il)-4 fenil-tiazol 2-il]-amida de ácido ciclohexancarboxílico*

Preparado a partir de 5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de ciclohexanocarbonilo

CL/EM (m/z) 383.5 (MH⁺) TR = 3.67

65 *5-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido ciclohexanocarboxílico*

Preparado a partir de 5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de ciclohexanocarbonilo

CL/EM (m/z) 369.5 (MH⁺) TR = 3.29

66 *N-[5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-isobutiramida*

Preparado a partir de 5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de isobutirilo

CL/EM (m/z) 329.4 (MH⁺) TR = 2.48

67 *N-[5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-isobutiramida*

Preparado a partir de 5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de isobutirilo

CL/EM (m/z) 343.4 (MH⁺) TR = 3.17

68 *3-metil-N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-butiramida*

Preparado a partir de 5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de 3-metil-butirilo

CL/EM (m/z) 343.4 (MH⁺) TR = 3.13

69 *N-[5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-3-metil-butiramida*

Preparado a partir de 5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de 3-metil-butirilo

CL/EM (m/z) 357.4 (MH⁺) TR = 3.40

70 *3-metil-N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-butiramida*

Preparado a partir de 5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de 3-metil-butirilo

CL/EM (m/z) 343.4 (MH⁺) TR = 3.00

71 *N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida*

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

de propionilo

CL/EM (m/z) 315 4 (MH+) TR = 2 63

72 *N-[5-(3-etil-[1 2 4]oxadiazol 5-il)-4 fenil-tiazol 2-il] propionamida*

Preparado a partir de 5 (3-etil [1 2 4]oxadiazol 5-il)-4-fenil tiazol-2-ilamina y cloruro de propionilo

CL/EM (m/z) 329 4 (MH+) TR = 2 94

73 *N [5-(5-metil-[1 2 4]oxadiazol-3-il)-4 fenil tiazol-2-il]-propionamida*

Preparado a partir de 5-(5-metil [1 2 4]oxadiazol-3-il)-4-fenil tiazol-2-ilamina y cloruro de propionilo

CL/EM (m/z) 315 4 (MH+) TR = 2 52

74 *N-[5-(3-metil [1 2 4]oxadiazol-5 il) 4-fenil-tiazol-2-il] 2-fenil-acetamida*

Preparado a partir de 5 (3-metil-[1 2 4]oxadiazol 5 il)-4-fenil tiazol-2 ilamina y cloruro de fenil acetilo

CL/EM (m/z) 377 4 (MH+) TR = 3 15

75 *N-[5-(3-etil-[1 2 4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2 il]-2-fenil-acetamida*

Preparado a partir de 5 (3 etil [1 2 4]oxadiazol 5-il)-4 fenil tiazol-2-ilamina y cloruro de fenil-acetilo

CL/EM (m/z) 391 5 (MH+) TR = 3 39

76 *N-[5-(5-metil [1 2 4]oxadiazol-3 il) 4-fenil-tiazol 2-il]-2-fenil-acetamida*

Preparado a partir de 5-(5 metil [1 2 4]oxadiazol 3-il)-4-fenil tiazol-2 ilamina y cloruro de fenil-acetilo

CL/EM (m/z) 377 4 (MH+) TR = 3 04

77 *N [5-(5-oxo-4 5-dihidro-[1 3 4]oxadiazol-2-ilo) 4-fenil-tiazol 2 il]-2-fenil-acetamida*

Preparado a partir de 5-(2 amino-4 fenil-tiazol-5 il) 3H-[1 3 4]oxadiazol 2 ona y cloruro de fenil-acetilo

CL/EM (m/z) 379 4 (MH+) TR = 2 59

78 *N [5 (5 etil [1 2 4]oxadiazol-3 il) 4-fenil-tiazol-2-il]-3-fenil-acnlamida*

Preparado a partir de 5 etil-3 (4-fenil tiazol-5 il) [1 2 4]oxadiazol y cloruro de 3-fenil acnloilo

CL/EM (m/z) 403 5 (MH+) TR = 3 54

79 *[5 (3-metil [1 2 4]oxadiazol-5-il) 4-fenil-tiazol-2 il]-amida de ácido hexanoico*

Preparado a partir de 5 (3 metil [1 2 4]oxadiazol 5 il)-4 fenil-tiazol 2 ilamina y cloruro de hexanoilo

CL/EM (m/z) 357 4 (MH+) TR = 3 41

80 *[5-(5 metil-[1 2 4]oxadiazol-3 il)-4 fenil-tiazol-2 il]-amida de ácido hexanoico*

Preparado a partir de 5 (5-metil [1 2 4]oxadiazol-3-il)-4-fenil-tiazol 2 ilamina y cloruro de hexanoilo

CL/EM (m/z) 357 4 (MH+) TR = 3 29

81 *N-[5-(3-metil-[1 2 4]oxadiazol-5 il)-4-fenil-tiazol-2-il] 2-tiofen-2-il-acetamida*

Preparado a partir de 5-(3-metil-[1 2 4]oxadiazol 5 il)-4-fenil tiazol-2-ilamina y cloruro de tiofen 2-il-acetilo

CL/EM (m/z) 383 5 (MH+) TR = 3 06

82 *N-[5-(3-etil-[1 2 4]oxadiazol 5-il)-4-fenil-tiazol-2 il] 2 tiofen 2-il-acetamida*

Preparado a partir de 5 (3-etil [1 2 4]oxadiazol 5-il)-4 fenil tiazol-2-ilamina y cloruro de tiofen 2 il acetilo

CL/EM (m/z) 397 5 (MH+) TR = 3 31

83 *N-[5 (5-metil [1 2 4]oxadiazol-3-il)-4 fenil-tiazol-2 il]-2 tiofen 2 il-acetamida*

Preparado a partir de 5-(5-metil-[1 2 4]oxadiazol-3 il)-4-fenil tiazol-2-ilamina y cloruro de tiofen-2-il-acetilo

CL/EM (m/z) 383 5 (MH+) TR = 2 97

84 *N-[5-(3-metil-[1 2 4]oxadiazol-5-il)-4-fenil tiazol 2-il]-acetamida*

Preparado a partir de 5-(3 metil [1 2 4]oxadiazol 5-il)-4-fenil tiazol-2 ilamina y cloruro de acetilo

CL/EM (m/z) 301 3 (MH+) TR = 2 38

85 *N-[5 (3-Etil-[1 2 4]oxadiazol 5-il)-4 fenil tiazol-2-il]-acetamida*

Preparado a partir de 5-(3 etil [1 2 4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2 ilamina y cloruro de acetilo

CL/EM (m/z) 315 4 (MH+) TR = 2 65

86 *N-[5 (5-metil-[1 2 4]oxadiazol-3-il)-4 fenil-tiazol-2 il]-acetamida*

Preparado a partir de 5 (5-metil-[1 2 4]oxadiazol-3 il)-4 fenil-tiazol 2-ilamina y cloruro de acetilo

CL/EM (m/z) 301 3 (MH+) TR = 2 28

87 2,2-dimetil-N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-fenil-tiazol-2-yl]-propionamida

Preparado a partir de 5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de 2,2-dimetil-propionilo

CL/EM (m/z) 343.4 (MH⁺) TR = 3.27

88 N-[5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-fenil-tiazol-2-yl]-2,2-dimetil-propionamida

Preparado a partir de 5-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de 2,2-dimetil-propionilo

CL/EM (m/z) 357.4 (MH⁺) TR = 3.46

89 2,2-dimetil-N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-fenil-tiazol-2-yl]-propionamida

Preparado a partir de 5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de 2,2-dimetil-propionilo

CL/EM (m/z) 343.4 (MH⁺) TR = 3.07

90 [5-(2-metil-2H-tetrazol-5-yl)-4-(4H-1λ⁴-tiofen-2-yl)-tiazol-2-yl]-amida de ácido furan-3-carboxílico

Preparado a partir de 5-(2-metil-2H-tetrazol-5-yl)-4-tiofen-2-yl-tiazol-2-ilamina y cloruro de furan-3-carbonilo

CL/EM (m/z) 361.4 (MH⁺) TR = 2.75

91 [5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-fenil-tiazol-2-yl]-amida de ácido tiofen-3-carboxílico

Preparado a partir de 5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de tiofen-3-carbonilo

CL/EM (m/z) 369.4 (MH⁺) TR = 3.18

92 [5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-fenil-tiazol-2-yl]-amida de ácido tiofen-3-carboxílico

Preparado a partir de 5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-fenil-tiazol-2-ilamina y cloruro de tiofen-3-carbonilo

CL/EM (m/z) 369.4 (MH⁺) TR = 3.01

93 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-yl)-4-tiofen-2-yl-tiazol-2-yl]-acetamida

Preparado a partir de 5-(2-metil-2H-tetrazol-5-yl)-4-tiofen-2-yl-tiazol-2-ilamina y cloruro de (3,4-dimetoxi-fenil)-acetilo

CL/EM (m/z) 445 5 (MH⁺) TR = 2 69

No	Estructura	No	Estructura	No	Estructura	No	Estructura
1		13		25		37	
2		14		26		38	
3		15		27		39	
4		16		28		40	
5		17		29		41	
6		18		30		42	
7		19		31		43	
8		20		32		44	
9		21		33		45	
10		22		34		46	
11		23		35		47	
12		24		36		48	

No.	Estructura	No.	Estructura	No.	Estructura	No.	Estructura
49		61		73		85	
50		62		74		86	
51		63		75		87	
52		64		76		88	
53		65		77		89	
54		66		78		90	
55		67		79		91	
56		68		80		92	
57		69		81		93	
58		70		82			
59		71		83			
60		72		84			

Prueba Farmacológica

Los compuestos de la invención se probaron de acuerdo con los siguientes métodos

Ensayos de eficacia de A_{2A}

Clonación del cADN humano que codifica al receptor A_{2A}

Se obtuvo cADN mediante transcripción inversa cebada al azar de ARN de cerebro fetal humano (Clontech). Se realizó una siguiente reacción de cadena de polimerasa (PCR) con el uso del cADN como patrón y los oligonucleótidos TTTACGCGTGGCCATGCCCATCATGGGCTCCTC y TTTCTAGAATCAGGACACTCCTGCTCCATC como cebadores para la amplificación. La amplificación se realizó con polimerasa Pfu (Stratagene de acuerdo con la recomendación de preparación) con una temperatura de templado de 54°C. La mezcla de reacción se analizó mediante una electroforesis de gel de agarosa y se cortó una franja de 1.2 kb y se eluyó el ADN. El ADN eluido se digirió con las enzimas de restricción MluI y XbaI y se ligó en un vector pCIneo cortado con las mismas enzimas. El ADN se aisló y secuenció. Las células CHO se transfectaron con el clon pCIneo que expresaba el receptor A_{2A} y las células que presentaban una integración estable de los plásmidos se aislaron luego de 2-3 semanas de crecimiento en presencia de 5 mg/ml o 10 mg/ml de G418.

Las células CHO transfectadas con los receptores A_{2A} de acuerdo con lo descrito precedentemente se cultivaron en una mezcla de nutriente F12 (modificación Kaighs Life technologies) con 10% de FCS, 1% de glutamina y 1% de penicilina/estreptomicina y 1 mg/mL de G418.

24 horas antes de la realización del ensayo se sembraron 10000 células/pocillo en placas Costar de 96 pocillos en un medio sin G418 para una confluencia del 60-80%. Las células se estimularon con NECA (00-9498, concentración final 75 nM) correspondiente a una eficacia agonista de alrededor del 80%.

El medio celular se eliminó y las células se lavaron 3 veces en PBS preequilibrado a 37°C y se incubaron (en una batidora) con 10 µL de una suspensión de perlas aceptoras y 10 µL de una solución del compuesto de ensayo o compuesto

estándar (0-10 μ M) en la oscuridad durante 30 minutos a 25°C antes de la adición de 30 μ l de una suspensión de perlas donantes y una incubación adicional durante 60-120 minutos en la oscuridad. Las placas fueron analizadas de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes (Alpha screen Perkin Elmer (Pachard Bioscience)).

Las perlas aceptoras se suspendieron en un tampón de estimulación (HEPES 5 mM, 0.1% de BSA en rojo fenol a/a con un pH 7.4 de sal equilibrada de Hanks (Gibco)). Las perlas donantes se suspendieron en un tampón de lisis (el tampón de estimulación con 0.3% de Tween 20 y cAMP biotinilado) de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes (Alpha screen Perkin Elmer (Pachard Bioscience)).

Los datos se ajustaron con regresión no lineal y los valores IC_{50} y K_i se calcularon a partir de las ecuaciones

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

y

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

en donde [I] es la concentración del inhibidor, [ag] es la concentración agonista del ensayo y EC_{50} es la concentración agonista requerida para el efecto máximo medio.

Ensayo de unión de A_{2A}

Preparaciones de membrana para los análisis de unión de A_{2A}

Expresión en células de insectos

Los ADN que codifican el A_{2A} se extrajeron de los constructos pCIneo mediante MluI y XbaI y se subclonaron en el vector pFASTBAC2 cortado con XbaI y BssHII. Los insertos se recombinaron en el vector de báculo usando el sistema Bacto-Bac® (Invitrogen). La generación y aislamiento del baculovirus se realizó de acuerdo con lo descrito por el distribuidor (Invitrogen). Se cultivaron células High Five (Invitrogen) a 27°C en una suspensión hasta una densidad de 1×10^6 y se infectaron con un MOI de 0.5. Las células se cosechan 72 horas luego de la infección y se preparan las membranas.

Las células High Five que expresaban a los receptores A_{2A} se homogeneizaron en un tris tampón 50 mM con un pH 7.4 en un ultra homogeneizador Turrax. Las membranas se diluyeron hasta alcanzar una concentración de 0.6 mg/ml y se agregó una suspensión de membrana de

desaminasa de 2U Adenosine (Roche)/ml La solución se preincubó durante 30 minutos a 37°C antes de utilizar

Análisis de unión de A_{2A}

Se realizó un ensayo de unión en una placa de base plana de 96 pocillos y se inició mediante la mezcla de 10.6 µg de proteína/pocillo con soluciones de compuestos estándares o compuestos de ensayo (concentraciones finales 0-10 µM) y concentración final 1nM de ³H ZM241385 (R1036 de Tocris) Todos los compuestos de ensayo se diluyeron en tampón tns 50 nM de bases de DMSO (2 mM o 10 mM) Las reacciones (volumen final = 200 µL) se incubaron durante 30 minutos a 25°C y se lavaron sobre Unifilter-GF/B con agua Los filtros se secaron 20 minutos (37°C) antes de la adición de 35 µL de na supermezcla Microscient-0 u Optiphase y el conteo en un contador Tnlux durante 1 minuto

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

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

y

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

en donde [I] es la concentración del inhibidor y [L] y K_D constituyen la concentración y la constante de equilibrio de disociación del radorastreador respectivamente

Los compuestos ejemplificados 1-93 de la invención son ligandos del receptor A_{2A} como por ejemplo antagonistas agonistas agonistas inversos o agonistas parciales que poseen una afinidad de unión al A_{2A} humano (K_i) de 210 nM o inferior

Ejemplos de la Formulación

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

Por ejemplo se pueden preparar comprimidos mezclando el ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyentes comunes y luego comprimiendo la mezcla en una máquina de compresión convencional Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden almidón de maíz almidón de batata estearato de magnesio gelatina lactosa gomas y similares Cualquier otro adyuvante o aditivo utilizado usualmente

para dichos propósitos como por ejemplo colorantes saborizantes conservantes etc se puede utilizar con la condición de que sea compatible con los ingredientes activos

Las soluciones para inyección se pueden preparar disolviendo el ingrediente activo y los posibles aditivos en una parte del solvente para la inyección preferentemente agua estéril ajustando la solución al volumen deseado esterilizando la solución y rellenándola en ampollas o frascos adecuados Se puede agregar cualquier aditivo adecuado utilizado convencionalmente en la técnica como por ejemplo agentes de tonicidad conservantes antioxidantes etc

Los ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son los siguientes

2) Comprimidos que contienen 50 mg de un compuesto de la invención calculado como base libre

Compuesto 1	50 mg
Lactosa	60 mg
Almidón de maíz	30 mg
Hidroxipropilcelulosa	24 mg
Celulosa microcristalina	192 mg
Croscarmellosa sódica tipo A	24 mg
Estearato de magnesio	084 mg

2) Comprimidos que contienen 05 mg de un compuesto de la invención calculados como base libre

Compuesto 1	05 mg
Lactosa	469 mg
Almidón de maíz	235 mg
Povidona	18 mg
Celulosa microcristalina	144 mg
Croscarmellosa sódica Tipo A	18 mg
Estearato de magnesio	063 mg

3) Jarabe que contiene por mililitro

Compuesto 1	25 mg
Sorbitol	500 mg
Hidroxipropilcelulosa	15 mg
Glicerol	50 mg
Metil-parabeno	1 mg
Propil-parabeno	0 1 mg
Etanol	0 005 mL
Sabor	0 05 mg
Sacarina sódica	0 5 mg
Agua	agregar 1 mL

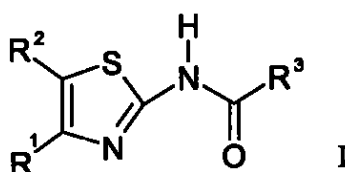
4) Solución para inyección que contiene por mililitro

Compuesto 1	0 5 mg
Sorbitol	5 1 mg
Ácido acético	0 05 mg
Sacarina sódica	0 5 mg
Agua	agregar 1 mL

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo

1 Un compuesto de fórmula I



en donde R¹ es fenilo tien-2 ilo o tien 3 ilo en donde cada fenilo y tienilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆

R² es un heteroanillo de cinco miembros seleccionado del grupo que comprende furan-2-ilo furan 3 ilo [1 2 4]-oxadiazol-3-ilo [1 2 4] oxadiazol-5 ilo [1 2 5] oxadiazol-3-ilo [1 2 4] tiadiazol-3 ilo [1 2 4] tiadiazol 5 ilo [1 2 5]tiadiazol-3-ilo en donde el heteroanillo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo C₁₋₆ fenilalquilo C₁₋₆ alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ o R² es tetrazol 5 ilo sustituido en la posición 1 o 2 con alquilo C₁₋₆ o fenilalquilo C₁₋₆ o cicloalquilo-C₃₋₈-alquilo-C₁₋₆ o R² es 5-oxo-4 5-dihidro [1 3 4]-oxadiazol-2 ilo

y R³ se selecciona del grupo que comprende alquilo C₁₋₆ cicloalquilo C₃₋₈ cicloalquil-C₃₋₈ alquilo C₁₋₆ furanilo furanilalquilo C₁₋₆ tienilo tienilalquilo C₁₋₆ fenilo fenilalqueno C₂₋₆ y fenilalquilo C₁₋₆ en donde el fenilalquilo C₁₋₆ se encuentra opcionalmente sustituido en el anillo fenilo con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆

para utilizar como medicamento

2 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R¹ es fenilo para utilizar como medicamento

3 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R¹ es tien 2-ilo para utilizar como medicamento

4 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que si R^2 es un tetrazol-5-ilo entonces se sustituye en la posición 2 para utilizar como medicamento

5 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que si R^2 es un tetrazol-5-ilo entonces se sustituye en la posición 1 para utilizar como medicamento

6 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en el que si R^2 es un tetrazol-5-ilo entonces se sustituye con metilo etilo propilo butilo isobutilo ciclopropanmetilo o fenetilo para utilizar como medicamento

7 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que R^2 es furan-2-ilo o furan-3-ilo en el que el heteroarilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo C_{1-6} fenilalquilo C_{1-6} alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} para utilizar como medicamento

8 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que R^2 es [1,2,4]-oxadiazol-3-ilo en el que el heteroarilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo C_{1-6} fenilalquilo C_{1-6} alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} para utilizar como medicamento

9 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que R^2 es [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo en el que el heteroarilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo C_{1-6} fenilalquilo C_{1-6} alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} para utilizar como medicamento

10 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que R^2 es [1,2,5]-oxadiazol-3-ilo en el que el heteroarilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo C_{1-6} fenilalquilo C_{1-6} alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} para utilizar como medicamento

11 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que R^2 es 5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilo para utilizar como medicamento

12 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en el que R^3 se selecciona del grupo que comprende alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilmetilo C_{3-8} , furan-2-ilo, furan-3-ilo, tien-2-ilo, tien-2-il-metilo, tien-3-ilo, fenilmetilo, fenetileno y bencilo opcionalmente sustituido en el anillo fenilo para utilizar como medicamento

13 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 en el que el bencilo se encuentra sustituido con uno o dos grupos metoxi en el anillo fenilo para utilizar como medicamento

14 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 o 13 en el que el bencilo se encuentra sustituido en la posición 3 y/o 4 del anillo fenilo para utilizar como medicamento

15 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que comprende

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

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

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

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

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

N-[5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-isobutiramida

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

[5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido ciclohexancarboxílico

2-ciclopentil-N-[5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-acetamida

N-[5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-propionamida

(5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-4-fenil-tiazol-2-il)-amida de ácido ciclopropanocarboxílico

[5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido trofen-3-carboxílico

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

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

N-[5-furan-2-il-4-fenil-tiazol-2-il]-isobutiramida

(5 furan-3-il-4-fenil tiazol 2-il)-amida de ácido furan-2-carboxílico
 2 (3 4 dimetoxi fenil)-N (5 furan 2-il-4-fenil tiazol-2 il) acetamida
 (5 furan 3 il-4-fenil-tiazol-2 il)-amida de ácido ciclopropanocarboxílico
 2-(3-metoxi fenil)-N-(5 [1 2 4]oxadiazol 3-il-4-fenil tiazol 2-il)-acetamida
 2 (3 metoxi-fenil) N [5 (2 fenetil 2H-tetrazol-5 il)-4-fenil tiazol-2-il] acetamida
 N-(5-furan 2 il-4-fenil tiazol-2 il) 2 2-dimetil-propionamida
 N-(5 furan 3 il-4-fenil tiazol-2-il) propionamida
 N-[5-(2-fenetil-2H-tetrazol 5-il)-4 fenil-tiazol 2 il]-isobutiramida
 N-(5-furan-2 il-4-fenil-tiazol 2-il)-propionamida
 [5 (2 metil 2H tetrazol-5 il)-4-fenil tiazol 2-il]-amida de ácido furan 2-carboxílico
 3 3 dimetil N [5-(2 metil 2H tetrazol-5-il)-4-fenil tiazol-2-il] butiramida
 [5-(2-metil-2H-tetrazol 5-il)-4-fenil tiazol-2 il] amida de ácido ciclopropanocarboxílico
 2 ciclopentil-N-[5 (2-metil-2H tetrazol-5-il)-4-fenil tiazol 2-il] acetamida
 N-[5 (2-metil-2H-tetrazol-5 il)-4 fenil tiazol 2-il] isobutiramida
 3 metil N [5-(2-metil 2H tetrazol 5 il)-4-fenil tiazol 2-il]-butiramida
 N-[5 (2 metil-2H-tetrazol 5 il)-4-fenil tiazol-2 il] propionamida
 N [5 (2 metil 2H-tetrazol 5-il)-4-fenil tiazol-2 il] 2 fenil-acetamida
 [5 (2 metil-2H-tetrazol 5 il)-4 fenil-tiazol 2-il] amida de ácido hexanoico
 N [5 (2 metil 2H tetrazol 5-il)-4 fenil-tiazol 2 il]-2 tiofen-2-il acetamida
 N [5-(2-metil 2H tetrazol 5 il)-4 fenil-tiazol 2 il]-acetamida
 2 2 dimetil N [5-(2 metil 2H tetrazol 5-il)-4-fenyl tiazol 2-il] propionamida
 [5 (2 metil 2H tetrazol-5 il)-4-fenil tiazol-2 il]- amida de ácido tiofen-3-carboxílico
 N [4-fenil-5-(2-propil-2H tetrazol-5 il) tiazol-2 il] isobutiramida
 3 metil N [4-fenil-5-(2 propil-2H tetrazol-5 il) tiazol-2 il] butiramida
 N [4-fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5 il) tiazol-2 il] propionamida
 2-fenil N [4-fenil 5 (2-propil 2H-tetrazol-5 il) tiazol 2-il]-acetamida
 N [4-fenil-5-(2 propil-2H tetrazol 5 il) tiazol-2 il] 2-tiofen 2-il acetamida
 N [4 fenil-5-(2-propil-2H-tetrazol-5 il)-tiazol-2 il] acetamida
 2 2-dimetil N-[4 fenil-5 (2 propil 2H tetrazol 5-il)-tiazol-2-il]-propionamida
 [4 fenil 5 (2 propil 2H tetrazol 5-il) tiazol 2-il]-amida de ácido tiofen 3-carboxílico
 N [5-(2-butil-2H-tetrazol 5 il)-4 fenil-tiazol 2-il]-isobutiramida

2 ciclopentil *N* [5-(2-isobutil-2*H* tetrazol 5-il) 4 fenil-tiazol-2-il] acetamida
N-[5 (2 isobutil-2*H*-tetrazol 5 il)-4 fenil-tiazol 2-il]-2-tiofen 2 il acetamida
N-[5 (2 ciclopropilmetil 2*H*-tetrazol-5 il)-4-fenil tiazol-2-il] 3 metil butiramida
 [5 (3 metil [1 2 4]oxadiazol 5 il)-4-fenil tiazol-2 il] amida de ácido furan-2 carboxílico
 3 3-dimetil *N*-[5-(5-metil-[1 2 4]oxadiazol-3 il)-4 fenil-tiazol-2-il] butiramida
N [5-(3 metil [1 2 4]oxadiazol-5 il)-4-fenil tiazol-2-il]-benzamida
N [5-(3-etil-[1 2 4]oxadiazol 5-il)-4 fenil-tiazol 2-il]-benzamida
N-[5 (5-metil-[1 2 4]oxadiazol 3-il)-4 fenil-tiazol 2-il] benzamida
 [5-(3 metil-[1 2 4]oxadiazol 5-il)-4 fenil-tiazol-2 il]-amida de ácido
 ciclopropancarboxílico
 [5-(3-etil-[1 2 4]oxadiazol 5 il)-4-fenil-tiazol-2 il]-amida de ácido
 ciclopropancarboxílico
 [5 (5 metil [1 2 4]oxadiazol 3-il)-4 fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido
 ciclopropancarboxílico
 [5 (5 etil [1 2 4]oxadiazol 3-il)-4 fenil tiazol-2 il] amida de ácido
 ciclopropancarboxílico
 2 ciclopentil-*N*-[5 (3-metil-[1 2 4]oxadiazol 5 il)-4 fenil tiazol-2 il]-acetamida
 2 ciclopentil *N* [5 (3 etil-[1 2 4]oxadiazol-5 il)-4-fenil-tiazol 2 il]-acetamida
 2 ciclopentil-*N*-[5 (5 metil-[1 2 4]oxadiazol-3 il)-4 fenil-tiazol-2-il]-acetamida
 2 ciclopentil *N* [5 (5 etil-[1 2 4]oxadiazol-3 il)-4-fenil tiazol 2 il]-acetamida
 [5-(3-metil-[1 2 4]oxadiazol-5 il)-4-fenil tiazol 2-il] amida de ácido
 ciclohexancarboxílico
 [5-(3-etil-[1 2 4]oxadiazol-5 il)-4 fenil-tiazol 2-il]-amida de ácido ciclohexancarboxílico
 [5 (5 metil [1 2 4]oxadiazol-3 il)-4-fenyl tiazol 2 il] amida de ácido
 ciclohexancarboxílico
N [5 (1 metil 1*H* tetrazol 5-il)-4 fenil-tiazol-2 il]-isobutiramida
N-[5 (3 etil [1 2 4]oxadiazol-5 il)-4-fenil-tiazol-2 il] isobutiramida
 3-metil-*N*-[5 (3 metil-[1 2 4]oxadiazol 5 il)-4 fenil-tiazol-2-il] butiramida
N [5-(3-etil-[1 2 4]oxadiazol 5-il)-4 fenil-tiazol-2-il]-3 metil-butiramida
 3 metil *N* [5-(5-metil [1 2 4]oxadiazol 3-il)-4-fenil tiazol 2-il]-butiramida
N-[5-(3-metil-[1 2 4]oxadiazol-5 il)-4 fenil-tiazol 2-il] propionamida

N-[5-(3-etil-[1 2 4]oxadiazol 5-il)-4 fenil-tiazol 2-il]-propionamida
N [5 (5 metil [1 2 4]oxadiazol-3 il)-4-fenil tiazol-2 il] propionamida
N [5-(3 metil [1 2 4]oxadiazol 5-il)-4-fenil tiazol-2-il]-2 fenil acetamida
N [5 (3 etil [1 2 4]oxadiazol-5-il)-4 fenil tiazol-2 il]-2 fenil-acetamida
N-[5 (5 metil [1 2 4]oxadiazol-3 il)-4 fenil-tiazol 2 il] 2-fenil acetamida
N-[5-(5-oxo-4 5-dihidro-[1 3 4]oxadiazol-2 il)-4-fenil tiazol 2 il]-2 fenil-acetamida
2-(3 4 dimetoxi-fenil)-*N*-[5 (2-metil-2*H* tetrazol 5 il)-4 tiofen 2-il tiazol-2 il] acetamida
N-[5 (5 etil [1 2 4]oxadiazol-3 il)-4-fenil tiazol 2-il]-3-fenil acrilamida
[5-(3-metil-[1 2 4]oxadiazol-5 il)-4-fenil tiazol 2 il] amida de ácido hexanoico
[5 (5 metil-[1 2 4]oxadiazol 3-il)-4 fenil-tiazol-2-il]-amida de ácido hexanoico
N-[5-(3-metil-[1 2 4]oxadiazol 5-il)-4-fenil tiazol 2-il]-2 tiofen 2 il acetamida
N [5-(3-etil-[1 2 4]oxadiazol-5-il)-4-fenil-tiazol-2 il] 2 tiofen 2-il acetamida
N-[5 (5 metil [1 2 4]oxadiazol-3 il)-4 fenil-tiazol 2-il]-2-tiofen-2 il acetamida
N [5-(3-metil-[1 2 4]oxadiazol 5-il)-4-fenil tiazol-2 il]-acetamida
N-[5 (3 etil [1 2 4]oxadiazol-5 il)-4-fenil tiazol 2 il] acetamida
N [5-(5-metil [1 2 4]oxadiazol 3-il)-4-fenil tiazol-2 il] acetamida
2 2 dimetil *N*-[5-(3-metil-[1 2 4]oxadiazol-5-il)-4-fenil tiazol 2 il]-propionamida
N [5-(3-etil [1 2 4]oxadiazol-5 il)-4-fenil tiazol 2 il] 2 2-dimetil propionamida
2 2 dimetil-*N* [5-(5 metil [1 2 4]oxadiazol 3-il) 4 fenil-tiazol-2-il] propionamida
[5 (2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-4-tiofen-2 il-tiazol-2-il]-amida de ácido furan 3-carboxílico
[5-(3-metil-[1 2 4]oxadiazol 5-il)-4-fenil tiazol-2 il] amida de ácido tiofen 3 carboxílico
[5 (5 metil [1 2 4]oxadiazol 3-il)-4 fenil-tiazol 2-il] amida de ácido tiofen 3-carboxílico para utilizar como medicamento

16 Uso de un compuesto de fórmula I en el que R¹ R² y R³ son de acuerdo con lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para la preparacion de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en la que se encuentra implicado el receptor A_{2A}

17 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 en el que la enfermedad en la que se encuentra implicado el receptor A_{2A} se selecciona del grupo que comprende enfermedad de Parkinson enfermedad de Alzheimer enfermedad de Huntington epilepsia isquemia cerebral ataque hemorrágico

isquemia e hipoxia neonatal hemorragia subaracnoide lesión cerebral traumática
daño cerebral luego de un paro cardíaco y para el tratamiento de trastornos de
depresión y psicosis

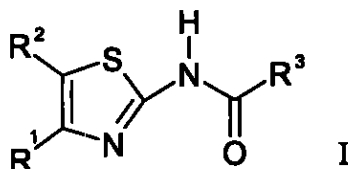
18 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 en donde la
enfermedad en la que se encuentra implicado un receptor A_{2A} es la enfermedad de
Parkinson

19 Un compuesto de la fórmula I en el que R^1 R^2 y R^3 son como se
encuentran definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1-15 con la condición de
que el compuesto no sea N-[5 (5 nitro-furan 2 il)-4 fenil tiazol-2-il] benzamida

p H LUNDBECK A/S-

RESUMEN

La invencion se refiere a compuestos de la fórmula I



en donde las variables son de acuerdo con lo definido en las reivindicaciones para utilizar como medicamento Los compuestos son ligandos del receptor A_{2A} y son utiles en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos en los que se encuentra implicado el receptor A_{2A}

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DK2005/000591

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D417/04 C07D417/14 A61K31/427 A61P25/02 A61P25/16
A61P25/18 A61P25/24 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	US 2004/053982 A1 (PRESS NEIL JOHN ET AL) 18 March 2004 (2004-03-18) the whole document	1,16
A	MUIJLWIJK-KOEZEN VAN J E ET AL "Thiazole and Thiadiazole Analogues as a Novel class of Adenosine Receptor Antagonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY WASHINGTON, US vol 44, no 5, 1 March 2001 (2001-03-01), pages 749-762, XP002318825 ISSN 0022-2623 cited in the application the whole document	1,16
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents

- A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- E earlier document but published on or after the international filing date
- L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- & document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 November 2005

Date of mailing of the international search report

23/11/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Megido, B

144

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DK2005/000591

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	WO 99/64418 A (NOVARTIS AG, NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT MBH, HENG, R) 16 December 1999 (1999-12-16) the whole document -----	1 16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DK2005/000591

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 2004053982	A1	18-03-2004	AT	300536 T	15-08-2005
			AU	3722102 A	03-06-2002
			BR	0115478 A	17-02-2004
			CA	2429442 A1	30-05-2002
			CN	1476447 A	18-02-2004
			CZ	20031393 A3	13-08-2003
			DE	60112322 D1	01-09-2005
			WO	0242298 A1	30-05-2002
			EP	1339711 A1	03-09-2003
			HU	0302079 A2	29-09-2003
			JP	2004521871 T	22-07-2004
			MX	PA03004439 A	19-08-2003
			NO	20032277 A	21-07-2003
			NZ	525875 A	26-11-2004
			PL	361842 A1	04-10-2004
			SK	6032003 A3	08-01-2004
			ZA	200303721 A	10-05-2004
WO 9964418	A	16-12-1999	AU	4506399 A	30-12-1999

147

146

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NI 800176089 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 07 028052 00000 0000
Eec 2007-03-21 17:07:14 Dep 2020 NUECREACIONES
ITA 11 PATENTE III
Eve 378 FASE NACIONAL I
PRESENTACION

REIBO OFICIAL DE CAJA 0 - 4,52
FECHA FEBRERO 9 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	IPD PASO	BANCO	CUENTA	No PASO	FECHA PASO	Vr PASO
ABELER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 001 0 6	5 6748	19 02 2009	3 641 000 00

***** CONCEPTO *****

CANTIDAD	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
5000 0 0	SOLICITUDES	
	TRANSFERENCIA DE PA EN E DE IN	482,000 00
	OTA	\$ 482,000 00

SON CUA ROC EN OS OCHEN A Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

000 03003 841 063 2

148
147

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 07 028052 00000 0000
Fec 2007 03-21 17:07:14 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEYII
Eve 378 FASENACIONALI
A 1411 PRESENTACION Folios 147



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◇ Descripción de la invención ☒
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◇ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◇ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Claudia M Neiva
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No 27 00 Piso 5 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

148

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 148

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
H LUNDBECK A/S

REFERENCIA	Radicación No	7 28052
	Solicitud internacional	PCT/DK2005/000591
	Fecha inicio fase nacional	22/04/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No	3896
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial

Cumplase
Dado en Bogotá DC

21 SET 2007

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall