

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 757 324**

51 Int. Cl.:

C07D 417/06 (2006.01) **A61P 11/00** (2006.01)
C07D 277/56 (2006.01) **A61P 13/00** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/5355 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/4535 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2016** **PCT/EP2016/081567**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.06.2017** **WO17108632**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2016** **E 16823231 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019** **EP 3394053**

54 Título: **Derivados de (4-hidroxi-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metanona como antagonistas de TRPM8**

30 Prioridad:

21.12.2015 EP 15201788

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

28.04.2020

73 Titular/es:

DOMPÉ FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via San Martino 12
20122 Milan, IT

72 Inventor/es:

ARAMINI, ANDREA;
BIANCHINI, GIANLUCA y
LILLINI, SAMUELE

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 757 324 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de (4-hidroxi-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metanona como antagonistas de TRPM8

5 Breve descripción de la invención

La presente invención se refiere a derivados de 2-fenil-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-ilmetanona que son útiles para la prevención, la reducción del riesgo de, la mejora y/o el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad del miembro 8 de la subfamilia M de canal catiónico de potencial de receptor transitorio (a continuación en el presente documento TRPM8) también conocido como receptor de mentol frío (CMR-1), y en particular para la prevención, la reducción del riesgo de, la mejora y/o el tratamiento de prurito, enfermedades del intestino irritable, trastornos respiratorios exacerbados y/o inducidos por frío, isquemia, dolor, neurodegeneración, trastornos psiquiátricos, accidente cerebrovascular, trastornos urológicos, trastornos de la córnea asociados a alteraciones en la producción de las lágrimas y/o parpadeo alterado tal como epifora y enfermedad de ojo seco. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos anteriores.

Antecedentes de la invención

Los canales de potencial de receptor transitorio (TRP) son uno de los grupos más grandes de canales iónicos y, basándose en su homología de secuencia, se clasifican en 6 subfamilias (TRPV, TRPM; TRPA, TRPC, TRPP y TRPML). Los canales de TRP son canales selectivos para cationes activados por varios estímulos físicos (tales como temperatura, osmolaridad y estímulos mecánicos) y químicos. TRPM8, que se clonó en 2002, es un canal catiónico no selectivo de la familia de TRP expresado en una subpoblación de nervios sensoriales somáticos en el ganglio de la raíz dorsal y ganglios trigeminales que provocan excitación de nervios sensoriales. Se activa por temperaturas ligeramente frías y compuestos sintéticos que imitan al frío tales como mentol, eucaliptol e icilina [McKemy D.D. *et al.*, Nature (2002) 416, 52-58; Peier A.M. *et al.* Cell (2002) 108, 705-715]. Como varios otros canales de TRP, TRPM8 también se activa por voltaje [Nilius B. *et al.*, J. Physiol. (2005) 567, 35-44]. La dependencia del voltaje de TRPM8 se caracteriza por una fuerte rectificación hacia fuera a potencial de membrana despolarizado y un cierre rápido y dependiente del potencial a potenciales de membrana negativos. La aplicación de mentol y agentes de enfriamiento desplaza la curva de activación hacia potenciales más negativos, aumentando la posibilidad de abertura del canal y el refuerzo de las corrientes hacia dentro a potenciales de membrana fisiológicos. Otros factores endógenos, tales como productos de fosfolipasa A2 [Vanden Abeele F. *et al.*, J. Biol.Chem. (2006) 281, 40174-40182], endocannabinoides [De Petrocellis L. *et al.*, Exp.Cell. Res. (2007) 313, 1911-1920] y PIP2 [Rohacs T. *et al.*, Nat. Neurosci. (2005) 8, 626-634] también participan en la regulación de los canales.

Hay muchas pruebas directas e indirectas de un papel central de la actividad del canal TRPM8 en enfermedades tales como prurito, enfermedades del intestino irritable, trastornos respiratorios exacerbados y/o inducidos por frío, isquemia, dolor, neurodegeneración, trastornos psiquiátricos, accidente cerebrovascular, trastornos urológicos, síndrome de ojo seco y epifora. Por ejemplo, se ha demostrado que los canales de TRP transducen señales reflejas que están implicadas en la vejiga sobreactiva de pacientes con rutas de reflejos espinales anómalas o dañadas [De Groat W.C. *et al.*, Urology (1997) 50, 36-52]. TRPM8 se activa por temperaturas de entre 8°C y 28°C y se expresa en las neuronas nociceptivas primarias, incluyendo urotelio de la vejiga, ganglios de la raíz dorsal, delta A y fibras C. El agua helada intravesical o el mentol también inducen el reflejo de micción espinal mediado por fibras C en pacientes con urgencia e incontinencia urinaria [Everaerts W. *et al.*, Neurol. Urodyn. (2008) 27, 264-73].

Además, se sabe que TRPM8 regula los flujos de entrada de la concentración de Ca²⁺ en respuesta a temperatura fría o estímulos farmacológicos. Finalmente, se ha propuesto el posible papel de TRPM8 en asma inducida por frío y en exacerbación del asma, lo que sugiere que TRPM8 es también una diana relevante para la gestión de estas patologías [Xing H. *et al.*, Molecular Pain (2008), 4, 22-30].

La expresión del canal en cerebro, pulmón, vejiga, tracto gastrointestinal, vasos sanguíneos, próstata y células inmunitarias proporciona además la posibilidad de modulación terapéutica de la actividad de TRPM8 en una amplia gama de patologías. En particular, los trastornos o enfermedades que se ha demostrado que se ven afectados por la modulación de TRPM8 son dolor tal como dolor crónico, dolor neuropático incluyendo alodinia al frío y neuropatía diabética, dolor posoperatorio, dolor osteoartítico, dolor artrítico reumatoide, dolor por cáncer, neuralgia, neuropatías, algasia, fibromialgia, lesión nerviosa, migraña, cefaleas; isquemia, neurodegeneración, accidente cerebrovascular, trastornos psiquiátricos, incluyendo ansiedad y depresión, y prurito, enfermedades del intestino irritable, trastornos respiratorios exacerbados y/o inducidos por frío tales como EPOC, asma e hipertensión pulmonar exacerbados y/o inducidos por frío; trastornos urológicos tales como síndrome de vejiga dolorosa, cistitis intersticial, sobreactividad del detrusor (vejiga sobreactiva), incontinencia urinaria, sobreactividad del detrusor neurogénica (hiperflexia del detrusor), sobreactividad del detrusor idiopática (inestabilidad del detrusor), hiperplasia prostática benigna, trastornos del tracto urinario inferior y síntomas del tracto urinario inferior [Nilius B. *et al.* Science STKE (2005), 295, re8; Voets T. *et al.*, Nat. Chem. Biol. (2005), 1, 85-92; Mukerji G. *et al.*, Urology (2006), 6, 31-36; Lazzeri M. *et al.*, Ther. Adv. Urol. (2009), 1, 33-42; Nilius B. *et al.*, Biochim. Biophys. Acta (2007), 1772, 805-12; Wissenbach U. *et al.*, Biol. Cell. (2004), 96, 47-54; Nilius B. *et al.*, Physiol. Rev. (2007), 87, 165-217; Proudfoot C.J. *et al.*, Curr.

Biol. (2006), 16, 1591-1605].

Además, se ha demostrado que la inhibición de TRPM8 es eficaz en el tratamiento de trastornos de la córnea asociados a alteraciones en la producción de las lágrimas y/o parpadeo alterado tal como epífora (documento US20155313854) y enfermedad de ojo seco (Quallo *et al*, Nature Communications (2015) 6: 7150, DOI:10.1038/ncomms8150, Belmonte *et al*, Curr Ophthalmol Rep (2015), 3:111-121).

A lo largo de los últimos pocos años, se han dado a conocer varias clases de antagonistas de TRPM8 no peptídicos. Los documentos WO 2006/040136, WO 2007/017092, WO 2007/017093, WO 2007/017094 y WO 2007/080109 describen derivados de benciloxilo como antagonistas de TRPM8 para el tratamiento de trastornos urológicos; el documento WO 2007/134107 describe compuestos que llevan fósforo como antagonistas de TRPM8 para el tratamiento de trastornos relacionados con TRPM8; el documento WO 2009/012430 describe sulfonamidas para el tratamiento de enfermedades asociadas con TRPM8; el documento WO 2010/103381 describe el uso de derivados de piperidina espirocíclicos como moduladores de TRPM8 en la prevención o el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con TRPM8; el documento WO 2010/125831 describe derivados de ácido sulfamoilbenzoico como moduladores del receptor TRPM8 y su uso en el tratamiento de trastornos inflamatorios, de dolor y urológicos; y el documento WO 2013/092711 describe derivados de 2-ariloxazol y tiazol como moduladores de receptores TRPM8 y su uso en la prevención, la reducción del riesgo de, la mejora y/o el tratamiento de trastornos relacionados con urología.

Un área terapéutica en la que existe todavía una necesidad particularmente alta de desarrollo de antagonistas de TRPM8 es la de trastornos urológicos y dolor asociado. De hecho, los medicamentos y fármacos tradicionales actualmente disponibles para el tratamiento de la incontinencia urinaria y trastornos se caracterizan por varios efectos secundarios. Por ejemplo, por el momento, la terapia del síndrome de vejiga sobreactiva se basa en el uso de fármacos, especialmente agentes anticolinérgicos que afectan a los mecanismos de control neural periférico o a la contracción del músculo liso detrusor de la vejiga. Estos fármacos inhiben nervios parasimpáticos que ejercen un efecto espasmolítico directo sobre el músculo de la vejiga. El resultado de esta acción es la disminución de la presión intravesicular, un aumento en la capacidad y una reducción en la frecuencia de contracción de la vejiga. Sin embargo, el uso de agentes anticolinérgicos está asociado con efectos secundarios graves, tales como boca seca, visiones anómalas, estreñimiento y alteraciones del SNC, que alteran el cumplimiento global del paciente. Las deficiencias de las terapias reales resaltan la necesidad de fármacos novedosos, eficaces y seguros con menos efectos secundarios.

Sumario de la invención

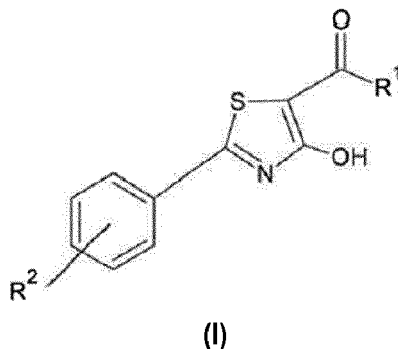
El objetivo de la presente invención es proporcionar antagonistas de TRPM8 novedosos.

Los presentes inventores han encontrado ahora una clase de compuestos de 2-fenil-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-ilmetanona compuestos que actúan como antagonistas selectivos del miembro 8 de la subfamilia M de canal catiónico de potencial de receptor transitorio (a continuación en el presente documento denominado TRPM8), adecuados con buena biodisponibilidad oral y que satisfacen deseos anteriores.

Estos compuestos son útiles en el tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad de TRPM8, preferiblemente una enfermedad que se deriva de la sobreexpresión y/o hiperactividad del receptor TRPM8.

Descripción detallada de la invención

Un primer objeto de la presente invención es compuestos de fórmula (I):



en la que

R¹ es un grupo heterocíclico alifático o aromático, de 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido que contiene 1, 2, 3

o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que, cuando está sustituido, dicho heterociclo alifático o aromático, de 5, 6 o 7 miembros está sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de cicloalquilo o alquilo C₁-C₃, Cl y F o está sustituido con R³ y R⁴ que tomados juntos forman un resto cíclico saturado;

5 R² se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₂, F, Cl y OH;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Preferiblemente, dicho heterociclo alifático o aromático, de 5, 6 o 7 miembros no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de cicloalquilo o alquilo C₁-C₃, Cl y F. Preferiblemente, dicho alquilo C₁-C₃ es metilo.

Según una realización preferida el heterociclo está sustituido con R³ y R⁴ que tomados juntos forman un resto cíclico saturado, siendo dicho resto cíclico saturado preferiblemente ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano.

15 Según una realización preferida el heterociclo no está sustituido.

Preferiblemente, R¹ se selecciona del grupo que consiste en oxazolidinilo, oxolanilo, pirrolidinilo, oxazinanilo, morfolinilo, piperidinilo, metilpirrolidinilo, pirrolilo, metilpirrolilo, furanilo, tiofenilo, piridinilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo y oxazolilo.

20 Más preferiblemente, R¹ se selecciona del grupo que consiste en 1,2-oxazolidin-2-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, oxolan-2-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1,2-oxazinan-2-ilo, 1,3-oxazinan-3-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1-metil-1H-pirrol-2-ilo, furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, 1H-pirrol-1-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo y 1H-pirazol-1-ilo.

Preferiblemente, R² es F u OH.

30 Más preferiblemente, R² es 3-F o 2-OH.

En una realización según la invención, R¹ es oxazolidinilo y R² es F u OH.

En otra realización según la invención, R¹ es oxolanilo y R² es F u OH.

35 En otra realización según la invención, R¹ es pirrolidinilo y R² es F u OH.

En otra realización según la invención, R¹ es oxazinanilo y R² es F u OH.

40 En otra realización según la invención, R¹ es morfolinilo y R² es F u OH.

En otra realización según la invención, R¹ es piperidinilo y R² es F u OH.

En otra realización según la invención, R¹ es metilpirrolidinilo y R² es F u OH.

45 En otra realización según la invención, R¹ es pirrolilo y R² es F u OH.

En otra realización según la invención, R¹ es metilpirrolilo y R² es F u OH.

50 En otra realización según la invención, R¹ es furanilo y R² es F u OH.

En otra realización según la invención, R¹ es tiofenilo y R² es F u OH.

En otra realización según la invención, R¹ es piridinilo y R² es F u OH.

55 En otra realización según la invención, R¹ es imidazolilo y R² es F u OH.

En otra realización según la invención, R¹ es pirazolilo y R² es F u OH.

Se seleccionan compuestos de fórmula (I) preferidos según la invención de:

60 [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazolidin-2-il)metanona (1)

[4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazolidin-2-il)metanona (2)

65 [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1,3-oxazolidin-3-il)metanona (3)

[4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,3-oxazolidin-3-il)metanona (4)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](oxolan-2-il)metanona (5)

5 [4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](oxolan-2-il)metanona (6)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](pirrolidin-1-il)metanona (7)

10 [4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazinan-2-il)metanona (8)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazinan-2-il)metanona (9)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1,3-oxazinan-3-il)metanona (10)

15 [4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,3-oxazinan-3-il)metanona (11)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](morfolin-4-il)metanona (12)

20 [4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](morfolin-4-il)metanona (13)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](piperidin-1-il)metanona (14)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](pirrolidin-2-il)metanona (15)

25 [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1-metilpirrolidin-2-il)metanona (16)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1H-pirrol-2-il)metanona (17)

30 [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1-metil-1H-pirrol-2-il)metanona (18)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](furan-2-il)metanona (19)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](tiofen-2-il)metanona (20)

35 [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1H-pirrol-1-il)metanona (21)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](piridin-2-il)metanona (22)

40 [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](piridin-3-il)metanona (23)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](piridin-4-il)metanona (24)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1H-imidazol-1-il)metanona (25)

45 [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1H-pirazol-1-il)metanona (26)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazepan-2-il)metanona (27)

50 [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](5-oxa-6-azaspiro[2,4]heptan-6-il)metanona (28)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](5-metil-1,2-oxazolidin-2-il)metanona (29)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](hexahidro-2H-ciclopenta[d][1,2]oxazol-2-il)metanona (30)

55 [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1H-1,2,3-triazol-1-il)metanona (31) y

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1-metil-1H-tetrazol-5-il)metanona (32).

Los compuestos de fórmula (I) más preferidos según la invención se seleccionan de:

60 [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazolidin-2-il)metanona (1)

[4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazolidin-2-il)metanona (2)

65 [4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazinan-2-il)metanona (8) y

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazinan-2-il)metanona (9).

Tal como se mostrará en la sección experimental, los cuatro compuestos anteriores se caracterizan por una potencia muy alta y una semivida de aclaramiento intrínseco alta.

Tal como se describirá en detalles en el ejemplo 33, los presentes inventores han encontrado que los compuestos anteriores 1-32 son antagonistas potentes de TRPM8. La actividad antagonista de TRPM8 de todos los compuestos se determinó *in vitro* midiendo cambios en los niveles intracelulares de calcio usando un colorante fluorescente sensible a Ca^{2+} tanto después de la inyección de icilina como después de la inyección de agente de enfriamiento 10; todos los compuestos anteriores han mostrado actividad antagonista con una CI_{50} por debajo de 2 μM en ambas pruebas, tal como se muestra en la tabla 1.

Además, tal como se describirá en detalle en el ejemplo 34, todos los compuestos anteriores se sometieron a prueba en el ensayo de estimulación con frío *in vitro*, mostrando una CI_{50} por debajo de 2 μM , tal como se muestra en la tabla 1.

Por tanto, un segundo objeto de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) anteriores para su uso como antagonistas de TRPM8, preferiblemente de TRPM8 humano.

Finalmente, tal como se describirá en detalle en el ejemplo 35, todos los compuestos de la invención se sometieron a prueba para determinar la estabilidad metabólica en microsomas de rata, mostrando los compuestos (1), (2), (8) y (9) la mayor semivida de aclaramiento intrínseco.

Por consiguiente, un tercer objeto de la presente invención es los compuestos anteriores para su uso como medicamentos. Un cuarto objeto de la presente invención es los compuestos anteriores para su uso en la prevención, la reducción del riesgo de, la mejora y/o el tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad de TRPM8, preferiblemente una enfermedad que se deriva de la sobreexpresión y/o hiperactividad del receptor TRPM8.

Según la presente invención, por "sobreexpresión y/o hiperactividad del receptor TRPM" quiere decirse una expresión y/o actividad del receptor TRPM8 mayor que el nivel fisiológico.

Según la presente invención, por "enfermedad que está asociada con la actividad de TRPM8" quiere decirse preferiblemente una enfermedad seleccionada de dolor, prurito, enfermedades del intestino irritable, trastornos respiratorios exacerbados y/o inducidos por frío, isquemia, neurodegeneración, accidente cerebrovascular, trastornos urológicos, trastornos psiquiátricos y trastornos de la córnea asociados a alteraciones en la producción de las lágrimas y/o parpadeo alterado.

Según una realización preferida, dicho dolor se selecciona de dolor crónico, dolor por cáncer, dolor neuropático, incluyendo alodinia al frío, dolor posoperatorio, neuralgia, neuropatías, incluyendo neuropatía diabética, fibromialgia, algesia, dolor asociado a lesión nerviosa, migraña, cefalea. Según una realización adicional preferida dicho dolor es dolor de origen inflamatorio, preferiblemente asociado a osteoartritis y artritis reumatoide.

Preferiblemente, dicho trastorno respiratorio exacerbado y/o inducido por frío se selecciona de asma, EPOC e hipertensión pulmonar exacerbados y/o inducidos por frío.

Preferiblemente, dichos trastornos urológicos se seleccionan de síndrome de vejiga dolorosa, cistitis intersticial, sobreactividad del detrusor (también conocida como vejiga sobreactiva), incontinencia urinaria, sobreactividad del detrusor neurogénica (también conocida como hiperflexia del detrusor), sobreactividad del detrusor idiopática (también conocida como inestabilidad del detrusor), hiperplasia prostática benigna, trastornos del tracto urinario inferior y síntomas del tracto urinario inferior.

Preferiblemente, dichos trastornos psiquiátricos se seleccionan de ansiedad y depresión.

Preferiblemente, dichos trastornos de la córnea asociados a alteraciones en la producción de las lágrimas y/o parpadeo alterado se seleccionan de epifora y enfermedad de ojo seco.

Un quinto objeto de la presente invención son composiciones farmacéuticas que comprenden el al menos uno de dichos compuestos de fórmula (I) anteriores en combinación con excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Según una realización preferida, dicha composición farmacéutica es para la prevención, la reducción del riesgo de, la mejora y/o el tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad de TRPM8, preferiblemente una enfermedad que se deriva de la sobreexpresión y/o hiperactividad del receptor TRPM8.

Según una realización, dicha composición farmacéutica contiene al menos uno de los compuestos de fórmula (I) anteriores como único principio activo. Según una realización alternativa, dicha composición farmacéutica contiene

al menos uno de los compuestos de fórmula (I) anteriores en asociación con al menos otro principio activo.

Según una realización preferida de la invención, también en combinación con las realizaciones anteriores, las composiciones farmacéuticas pueden ser para administración intravesical, intravenosa, tópica u oral.

Los compuestos de la invención de fórmula (I) se formulan convenientemente en composiciones farmacéuticas usando técnicas convencionales y excipientes tales como los descritos en "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook" MACK Publishing, Nueva York, 18ª ed., 1990.

Un sexto objeto de la presente invención es un método terapéutico para la prevención, la reducción del riesgo de, la mejora y/o el tratamiento de dicha enfermedad asociada con la actividad de TRPM8, preferiblemente una enfermedad que se deriva de la sobreexpresión y/o hiperactividad del receptor TRPM8, que comprende administrar el compuesto de fórmula (I) anterior en un sujeto que lo necesita.

Los compuestos de la invención pueden administrarse como el único principio activo o en combinación con otros compuestos terapéuticamente activos.

La administración de los compuestos de la invención puede efectuarse mediante instilación intravesical, mediante inyección intravenosa, como un bolo, en preparaciones dermatológicas (cremas, lociones, pulverizaciones y pomadas), mediante inhalación, así como por vía oral en forma de cápsulas, comprimidos, jarabe, formulaciones de liberación controlada y similares.

La dosis diaria promedio depende de varios factores tales como la gravedad de la enfermedad, el estado, la edad, el sexo y el peso del paciente. La dosis variará generalmente desde 1 hasta 1500 mg de compuestos de fórmula (I) al día opcionalmente dividida en múltiples administraciones.

La presente invención se ilustrará por medio de los siguientes ejemplos que no han de considerarse como limitativos del alcance de la invención.

Ejemplos

Síntesis de compuestos preferidos

Los compuestos enumerados en la tabla 1 se han sintetizado siguiendo los procedimientos descritos en los siguientes ejemplos.

Materiales y métodos

Materiales y métodos

Todos los reactivos se adquirieron de Sigma-Aldrich, Fluorochem y Alfa Aesar y se usaron sin purificación adicional. Se registraron espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) en el disolvente indicado con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en un instrumento Bruker Avance3 400 MHz. Los desplazamientos químicos se notifican en partes por millón (ppm) en relación con el patrón interno. Se usan abreviaturas de la siguiente manera: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, sa = señal ancha. Las constantes de acoplamiento (valores J) se facilitan en hercios (Hz). Se registraron espectros de HPLC-EM analítica en un instrumento Thermo Finnigan Surveyor acoplado con un aparato Thermo Finnigan LCQ DECA XPPLUS y equipado con una columna de fase inversa C18 (10 µm, 4,6 mm X 150 mm) Fenomenex Gemini. La mezcla de eluyentes consistía en tampón de ácido fórmico/formiato de amonio 10 mM (pH 4,2) y acetonitrilo usados según el gradiente de desde 90:10 hasta 10:90 a una velocidad de flujo de 0,200 ml/min. Todos los experimentos de EM se realizaron usando ionización por electrospray (ESI) en modo de ión positivo y negativo.

Todas las reacciones se monitorizaron por cromatografía en capa fina (CCF) llevada a cabo en placas de gel de sílice Grace Resolv Davisil de 250 µm de grosor, 60 F254, visualizadas usando UV (254 nm) o manchas tales como KMnO₄, p-anisaldehído y molibdato de amonio cérico (CAM). Las purificaciones cromatográficas se llevaron a cabo sobre columnas de gel de sílice con sílice Grace Resolv Davisil 60. Todas las disoluciones orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Todos los compuestos usados para los ensayos biológicos tienen una pureza de al menos el 98% basándose en los resultados analíticos de HPLC monitorizados con longitudes de onda de 220 y 254 nm, a menos que se indique otra cosa.

Procedimiento general

Síntesis de productos intermedios

Síntesis de 3-fluorobencenocarbotoamida (producto intermedio a)

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador y un agitador magnético se cargó con 3-fluorobenzoamida (2,0 g, 14,4 mmol), que se disolvió en 30 ml de THF, luego se añadió reactivo de Lawesson a la disolución (3,5 g, 8,64 mmol). Se calentó la mezcla hasta 60°C y se agitó durante la noche; se monitorizó la transformación mediante CCF (eluyente: n-hexano/EtOAc 7:3). Se enfrió la disolución a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente mediante destilación a vacío.

Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: n-hexano/EtOAc 7:3) a partir de la cual se obtuvo 3-fluorobencenocarbotoamida como un sólido amarillo (2,0 g, 12,9 mmol, R = 89%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,80-7,55 (sa, 1H, NH_2), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,30-7,00 (sa, 1H, NH_2).

EM (ES^{1+}) m/z: 156,11 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Síntesis de 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (producto intermedio b)

Un vial de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con 3-fluorobencenocarbotoamida (0,5 g, 3,22 mmol) disuelta en etanol seco (8 ml), se añadió bromomalonato de dietilo (0,055 ml, 3,22 mmol) y se tapó el vial herméticamente. Se irradió la disolución en un aparato de microondas a 100°C durante 30 minutos. Se obtuvo 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo como un sólido amarillo tras la cristalización en etanol (0,439 g, 1,64 mmol, R = 51%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 9,94 (sa, 1H, OH), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,2-7,17 (m, 1H), 4,43 (q, 2H, $\text{J}=7,1$ Hz), 1,42 (t, 3H, $\text{J}=7,1$ Hz).

EM (ES^{1+}) m/z: 267,81 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Síntesis de 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (producto intermedio c)

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,100 g, 0,374 mmol) que se disolvió en THF seco (3 ml) y DMF (2,5 ml), se trató la disolución con NaH (dispersión en aceite al 60-65%, 0,022 g, 1,5 eq.) y yoduro de metilo (0,140 ml, 7 eq.) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción en agua y se extrajo en acetato de etilo (20 ml, 3 veces), se recogieron las fases orgánicas y se lavaron con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, luego se anhidrificaron sobre sulfato de sodio seco. Se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo 9:1). Se obtuvo 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo como un sólido amarillo (0,053 g, 0,19 mmol, R = 50%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,69-7,25 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 4,36 (q, 2H, $\text{J}=7,2$ Hz), 4,25 (s, 3H), 1,39 (t, 3H, $\text{J}=7,2$ Hz).

EM (ES^{1+}) m/z: 282,08 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Síntesis de ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carboxílico (producto intermedio d)

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,097 g, 0,344 mmol) que se disolvió en etanol (3 ml) y agua (0,020 ml). Entonces se añadió KOH (0,193 g, 3,44 mmol) y se agitó la disolución durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla en agua (15 ml), se acidificó con HCl 2 N hasta pH 2 y se extrajo en acetato de etilo (20 ml x 2). Se recogieron las fases orgánicas y se lavaron con agua y salmuera, luego se anhidrificaron sobre sulfato de sodio seco. Se obtuvo ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carboxílico como un sólido amarillo (0,077 g, 0,304 mmol, R = 88%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,76-7,71 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 4,32 (s, 3H).

EM (ES^{1-}) m/z: 252,25 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$.

Síntesis de cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carbonilo (producto intermedio e)

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador enfriado con agua se cargó con ácido 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carboxílico (0,049 g, 0,193 mmol) y 5 ml de DCM seco a temperatura ambiente. A la misma temperatura se trató la disolución con un exceso de cloruro de tionilo (0,028 ml, 0,387 mmol) y una cantidad catalítica de DMF (0,002 ml), luego se sometió a reflujo durante 2,5 horas. Se enfrió la disolución, luego se eliminaron los compuestos volátiles a presión reducida. Se separó el residuo oleoso unas cuantas veces con tolueno para eliminar adicionalmente el cloruro de tionilo residual. Se obtuvo cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carbonilo como un aceite de color amarillo pálido (0,052 g, 0,0193 mmol, R = 95%) y

se usó sin purificación adicional.

Síntesis de 2-(3-fluorofenil)-N,4-dimetoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (producto intermedio f)

5 En un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético, se disolvió cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carbonilo (0,052 g, 0,193 mmol) en DCM seco (5 ml) y se enfrió hasta 0°C con un baño de hielo. Se trató esta disolución con una mezcla de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,038 g, 0,386 mmol), trietilamina (0,1 ml) y DCM (2 ml), y se agitó a la misma temperatura durante 45 minutos. Tal como se comprobó mediante CL-EM, la reacción se completó, por tanto, se extinguió y se sometió a tratamiento final de la siguiente manera: se diluyó la mezcla con DCM (50 ml) y se lavó con agua (10 ml x 2) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se destiló el disolvente a vacío. Se obtuvo 2-(3-fluorofenil)-N,4-dimetoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (0,060 g, 0,20 mmol, R = 95%) como un sólido oleoso y se usó en la siguiente etapa de síntesis.

15 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,79-7,71 (m, 2H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,35 (s, 3H).

EM (ES¹⁺) m/z: 297,32 [M+H]⁺.

Síntesis de cloruro de 4-metoxi-2-(2-metoxifenil)-1,3-tiazol-5-carbonilo (producto intermedio g)

20 Partiendo de 2-metoxibenceno-1-carbotioamida (0,152 g, 1,0 mmol), se preparó cloruro de 4-metoxi-2-(2-metoxifenil)-1,3-tiazol-5-carbonilo tal como se describió en la síntesis del producto intermedio e con un rendimiento del 27% a lo largo de 4 etapas.

25 Síntesis de 2-aril-4-metoxi-1,3-tiazol (producto intermedio h)

Un vial de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con 3-fluorobencenocarbotioamida o 2-metoxibenceno-1-carbotioamida (1 mmol) disuelta en etanol seco (3 ml), se añadió bromoacetato de metilo (1 mmol) y se tapó el vial herméticamente. Se irradió la disolución en un aparato de microondas a 100°C durante 15 minutos. Se obtuvo 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol (o 4-metoxi-2-(2-metoxifenil)-1,3-tiazol) como un aceite amarillo tras la purificación por cromatografía ultrarrápida (n-hexano:acetato de etilo 9:1).

Procedimiento general para la acilación de Friedel-Crafts de compuestos aromáticos: A una disolución de reactivo aromático (4 mmol) y cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carbonilo (6 mmol) en nitrometano (5 ml), se le añadió satisfactoriamente Zn(OTf)₂·6H₂O (0,4 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se trató la mezcla de reacción con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con cloroformo (20 ml x 2). Se secó la disolución orgánica combinada sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se obtuvo el producto correspondiente tras la purificación por cromatografía ultrarrápida.

40 Ejemplo 1

Síntesis de [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazolidin-2-il)metanona (1)

45 Partiendo de cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carbonilo (producto intermedio e, 0,110 g, 0,40 mmol) y cloruro de 1,2-oxazolidin-2-io (0,055 g, 0,50 mmol), se preparó [2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazolidin-2-il)metanona tal como se describió para el producto intermedio f. Se desprotegió el compuesto con 3 equivalentes de tribromuro de boro 1 M en diclorometano, y luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con DCM (10 ml) y se agitó con agua (10 ml) durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica y se anhidrificó sobre sulfato de sodio anhidro, se destiló el disolvente y se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo 7:3 como eluyente) para obtener la [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazolidin-2-il)metanona como un sólido de color marrón pálido (0,055 g, R = 47% a lo largo de dos etapas).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 11,93 (s, 1H), 7,80-7,73 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 4,12-4,08 (t, 2H), 3,94-3,89 (t, 2H), 2,47-2,40 (m, 2H).

55 EM (ES¹⁺) m/z: 294,99 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

60 Síntesis de [4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazolidin-2-il)metanona (2)

Partiendo de cloruro de 4-metoxi-2-(2-metoxifenil)-1,3-tiazol-5-carbonilo (producto intermedio g, 0,115 g, 0,40 mmol) y cloruro de 1,2-oxazolidin-2-io (0,055 g, 0,50 mmol), se preparó [4-metoxi-2-(2-metoxifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazolidin-2-il)metanona tal como se describió para el producto intermedio f. Se desprotegió el compuesto con 4 equivalentes de tribromuro de boro 1 M en diclorometano, y luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con DCM (10 ml) y se agitó con agua (10 ml) durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica y

se anhidrificó sobre sulfato de sodio anhidro, se destiló el disolvente y se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo 1:1 como eluyente) para obtener la [4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazolidin-2-il)metanona como un sólido de color marrón pálido (0,054 g, R = 46% a lo largo de dos etapas).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 12,14 (a, 1H), 11,65 (s, 1H), 7,66-7,64 (d, 1H), 7,37-7,35 (t, 1H), 7,06-7,04 (d, 1H), 6,91-6,88 (t, 1H), 4,12-4,09 (t, 2H), 3,94-3,92 (t, 2H), 2,48-2,41 (m, 2H).

EM (ES^{1+}) m/z: 293,01 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 3

Síntesis de [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1,3-oxazolidin-3-il)metanona (3)

- 15 Partiendo de cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carbonilo (producto intermedio e, 0,110 g, 0,40 mmol) y cloruro de 1,3-oxazolidin-3-io (0,055 g, 0,50 mmol), se preparó [2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il](1,3-oxazolidin-3-il)metanona tal como se describió para el producto intermedio f. Se desprotegió el compuesto con 3 equivalentes de tribromuro de boro 1 M en diclorometano, y luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con DCM (10 ml) y se agitó con agua (10 ml) durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica y se anhidrificó sobre sulfato de sodio anhidro, se destiló el disolvente y se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo 7:3 como eluyente) para obtener la [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1,3-oxazolidin-3-il)metanona como un sólido amarillo (0,049 g, R = 42% a lo largo de dos etapas).

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 11,91 (s, 1H), 7,81-7,73 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,10-4,05 (m, 2H), 3,93-3,89 (m, 2H).

- 25 EM (ES^{1+}) m/z: 295,09 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 4

- 30 Síntesis de [4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,3-oxazolidin-3-il)metanona (4)

- Partiendo de cloruro de 4-metoxi-2-(2-metoxifenil)-1,3-tiazol-5-carbonilo (producto intermedio g, 0,115 g, 0,40 mmol) y cloruro de 1,3-oxazolidin-3-io (0,055 g, 0,50 mmol), se preparó [4-metoxi-2-(2-metoxifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,3-oxazolidin-3-il)metanona tal como se describió para el producto intermedio f. Se desprotegió el compuesto con 4 equivalentes de tribromuro de boro 1 M en diclorometano, y luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con DCM (10 ml) y se agitó con agua (10 ml) durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica y se anhidrificó sobre sulfato de sodio anhidro, se destiló el disolvente y se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo 1:1 como eluyente) para obtener la [4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,3-oxazolidin-3-il)metanona como un sólido de color marrón pálido (0,049 g, R = 42% a lo largo de dos etapas).

- 40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 12,11 (a, 1H), 11,62 (s, 1H), 7,61-7,58 (d, 1H), 7,37-7,35 (t, 1H), 7,05-7,04 (d, 1H), 6,93-6,89 (t, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,12-4,09 (m, 2H), 3,94-3,92 (m, 2H).

- 45 EM (ES^{1+}) m/z: 293,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 5

Síntesis de [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](oxolan-2-il)metanona (5)

- 50 A una disolución de ácido tetrahydro-2-furoico (0,135 ml, 1,4 mmol) en dioxano seco (2 ml), se le añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 0,454 g, 2,8 mmol) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 3 h. Simultáneamente, a una disolución de 0,209 g (1 mmol) de 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol (producto intermedio h) en 2 ml de dioxano seco, se le añadieron 0,296 g (4 mmol) de $\text{Ca}(\text{OH})_2$ y se agitó la disolución en suspensión resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta disolución, se le añadió la disolución de ácido tetrahydro-2-furoico activado y se calentó la mezcla resultante a 100°C durante 3 h. Se diluyó la reacción con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). Se separó la fase orgánica y se anhidrificó sobre sulfato de sodio anhidro, se destiló el disolvente y se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (diclorometano:metanol 98:2 como eluyente) para proporcionar [2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il](oxolan-2-il)metanona como un aceite claro (0,117 g, R = 38%). Se desprotegió esta última con 3 equivalentes de tribromuro de boro 1 M en diclorometano, y luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con DCM (10 ml) y se agitó con agua (10 ml) durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica y se anhidrificó sobre sulfato de sodio anhidro, se destiló el disolvente y se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (diclorometano:metanol 95:5 como eluyente) para obtener la [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](oxolan-2-il)metanona como un aceite claro (0,088 g, R = 79%).

- 65 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 11,90 (s, 1H), 7,81-7,73 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 4,56-4,52 (m, 1H), 4,12-

4,08 (m, 2H), 3,91-3,88 (m, 2H), 2,47-2,41 (m, 2H).

EM (ES¹⁺) m/z: 294,33 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 6

Síntesis de [4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](oxolan-2-il)metanona (6)

10 Se sintetizó [4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](oxolan-2-il)metanona siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 5 partiendo de 4-metoxi-2-(2-metoxifenil)-1,3-tiazol (producto intermedio h). Se obtuvo el compuesto como un aceite marrón (0,054 g, R = 33% a lo largo de dos etapas).

15 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 12,10 (a, 1H), 11,66 (s, 1H), 7,65-7,64 (d, 1H), 7,36-7,35 (t, 1H), 7,07-7,04 (d, 1H), 6,91-6,87 (t, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,92-3,90 (m, 2H), 2,51-2,48 (m, 2H).

EM (ES¹⁺) m/z: 292,29 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

20 Síntesis de [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](pirrolidin-1-il)metanona (7)

25 Partiendo de cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carbonilo (producto intermedio e, 0,100 g, 0,37 mmol) y pirrolidina (0,046 ml, 0,55 mmol), se preparó [2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il](pirrolidin-1-il)metanona tal como se describió para el producto intermedio f. Se desprotegió el compuesto con 3 equivalentes de tribromuro de boro 1 M en diclorometano, luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con DCM (10 ml) y se agitó con agua (10 ml) durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica y se anhidrificó sobre sulfato de sodio anhidro, se destiló el disolvente y se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo 9:1 como eluyente) para obtener la [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](pirrolidin-1-il)metanona como un aceite naranja (0,066 g, R = 61% a lo largo de dos etapas).

30 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 11,91 (s, 1H), 7,80-7,71 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,19-7,18 (m, 1H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 2H), 2,51-2,48 (m, 2H), 2,46-2,41 (m, 2H).

EM (ES¹⁺) m/z: 292,99 [M+H]⁺.

35 Ejemplo 8

Síntesis de [4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazinan-2-il)metanona (8)

40 Partiendo de cloruro de 4-metoxi-2-(2-metoxifenil)-1,3-tiazol-5-carbonilo (producto intermedio g, 0,105 g, 0,37 mmol) y cloruro de 1,2-oxazinan-2-io (0,061 g, 0,50 mmol), se preparó [4-metoxi-2-(2-metoxifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazinan-2-il)metanona tal como se describió para el producto intermedio f. Se desprotegió el compuesto con 4 equivalentes de tribromuro de boro 1 M en diclorometano, luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con DCM (10 ml) y se agitó con agua (10 ml) durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica y se anhidrificó sobre sulfato de sodio anhidro, se destiló el disolvente y se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo 1:1 como eluyente) para obtener la [4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazinan-2-il)metanona como un sólido céreo (0,039 g, R = 34% a lo largo de dos etapas).

50 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 12,33 (a, 1H), 11,62 (s, 1H), 7,65-7,63 (m, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 4,13-4,11 (t, 2H), 3,96-3,93 (t, 2H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,87-1,82 (m, 2H).

EM (ES¹⁺) m/z: 307,04 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

55 Síntesis de [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazinan-2-il)metanona (9)

60 Partiendo de cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carbonilo (producto intermedio e, 0,110 g, 0,40 mmol) y cloruro de 1,2-oxazinan-2-io (0,062 g, 0,50 mmol), se preparó [2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazinan-2-il)metanona tal como se describió para el producto intermedio f. Se desprotegió el compuesto con 3 equivalentes de tribromuro de boro 1 M en diclorometano, luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con DCM (10 ml) y se agitó con agua (10 ml) durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica y se anhidrificó sobre sulfato de sodio anhidro, se destiló el disolvente y se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo 7:3 como eluyente) para obtener la [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazinan-2-il)metanona como un sólido naranja (0,060 g, R = 49% a lo largo de dos etapas).

65

¹H-RMN (CD₃OD): δ 7,81-7,80 (m, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,28-7,27 (m, 1H), 4,16-4,13 (t, 2H), 3,94-3,91 (t, 2H), 1,96-1,93 (m, 2H), 1,85-1,81 (m, 2H).

EM (ES¹⁺) m/z: 309,26 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 10

Síntesis de [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1,3-oxazinan-3-il)metanona (10)

10 Partiendo de cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carbonilo (producto intermedio e, 0,110 g, 0,40 mmol) y cloruro de 1,3-oxazinan-3-io (0,061 g, 0,50 mmol), se preparó [2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il](1,3-oxazinan-3-il)metanona tal como se describió para el producto intermedio f. Se desprotegió el compuesto con 3 equivalentes de tribromuro de boro 1 M en diclorometano, luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con DCM (10 ml) y se agitó con agua (10 ml) durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica y se anhidrificó sobre sulfato de sodio anhidro, se destiló el disolvente y se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo 8:2 como eluyente) para obtener la [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1,3-oxazinan-3-il)metanona como un sólido naranja (0,063 g, R = 51% a lo largo de dos etapas).

15 ¹H-RMN (CD₃OD): δ 7,80-7,75 (m, 2H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,15-4,13 (m, 2H), 3,94-3,90 (m, 2H), 1,95-1,91 (m, 2H).

20 EM (ES¹⁺) m/z: 309,31 [M+H]⁺.

Ejemplo 11

25

Síntesis de [4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,3-oxazinan-3-il)metanona (11)

30 Partiendo de cloruro de 4-metoxi-2-(2-metoxifenil)-1,3-tiazol-5-carbonilo (producto intermedio g, 0,105 g, 0,37 mmol) y cloruro de 1,3-oxazinan-3-io (0,061 g, 0,50 mmol), se preparó [4-metoxi-2-(2-metoxifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,3-oxazinan-3-il)metanona tal como se describió para el producto intermedio f. Se desprotegió el compuesto con 4 equivalentes de tribromuro de boro 1 M en diclorometano, luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con DCM (10 ml) y se agitó con agua (10 ml) durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica y se anhidrificó sobre sulfato de sodio anhidro, se destiló el disolvente y se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo 1:1 como eluyente) para obtener la [4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,3-oxazinan-3-il)metanona como un sólido céreo (0,043 g, R = 38% a lo largo de dos etapas).

35 ¹H-RMN (CD₃OD): δ 7,81-7,73 (m, 2H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,29-7,28 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,16-4,15 (m, 2H), 3,95-3,93 (m, 2H), 1,92-1,90 (m, 2H).

40 EM (ES¹⁺) m/z: 307,14 [M+H]⁺.

Ejemplo 12

Síntesis de [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](morfolin-4-il)metanona (12)

45

Partiendo de cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carbonilo (producto intermedio e, 0,110 g, 0,40 mmol) y morfolina (0,044 ml, 0,50 mmol), se preparó [2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il](morfolin-4-il)metanona tal como se describió para el producto intermedio f. Se desprotegió el compuesto con 3 equivalentes de tribromuro de boro 1 M en diclorometano, luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con DCM (10 ml) y se agitó con agua (10 ml) durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica y se anhidrificó sobre sulfato de sodio anhidro, se destiló el disolvente y se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo 8:2 como eluyente) para obtener la [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](morfolin-4-il)metanona como un sólido naranja (0,063 g, R = 51% a lo largo de dos etapas).

50 ¹H-RMN (CD₃OD): δ 7,81-7,78 (m, 2H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 4H), 2,94-2,90 (m, 4H).
55 EM (ES¹⁺) m/z: 309,18 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

60 Síntesis de [4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](morfolin-4-il)metanona (13)

Partiendo de cloruro de 4-metoxi-2-(2-metoxifenil)-1,3-tiazol-5-carbonilo (producto intermedio g, 0,105 g, 0,37 mmol) y morfolina (0,044 ml, 0,50 mmol), se preparó [4-metoxi-2-(2-metoxifenil)-1,3-tiazol-5-il](morfolin-4-il)metanona tal como se describió para el producto intermedio f. Se desprotegió el compuesto con 4 equivalentes de tribromuro de boro 1 M en diclorometano, luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con DCM (10 ml) y se agitó con agua (10 ml) durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica y se anhidrificó sobre sulfato de

65

sodio anhidro, se destiló el disolvente y se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo 1:1 como eluyente) para obtener la [4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](morfolin-4-il)metanona como un sólido céreo (0,043 g, R = 38% a lo largo de dos etapas).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 7,80-7,76 (m, 2H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 3,81-3,77 (m, 4H), 2,93-2,91 (m, 4H).

EM (ES^{1+}) m/z: 307,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 14

10

Síntesis de [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](piperidin-1-il)metanona (14)

Partiendo de cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carbonilo (producto intermedio e, 0,100 g, 0,37 mmol) y clorhidrato de piperidina (0,067 g, 0,55 mmol), se preparó [2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il](piperidin-1-il)metanona tal como se describió para el producto intermedio f. Se desprotegió el compuesto con 3 equivalentes de tribromuro de boro 1 M en diclorometano, luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con DCM (10 ml) y se agitó con agua (10 ml) durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica y se anhidrificó sobre sulfato de sodio anhidro, se destiló el disolvente y se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo 9:1 como eluyente) para obtener la [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](piperidin-1-il)metanona como un aceite naranja (0,065 g, R = 58% a lo largo de dos etapas).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 11,91 (s, 1H), 7,80-7,71 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 3,55-3,53 (m, 2H), 3,52-3,50 (m, 2H), 2,21-2,18 (m, 2H), 2,15-2,10 (m, 4H).

25 EM (ES^{1+}) m/z: 307,41 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 15

30 Síntesis de [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](pirrolidin-2-il)metanona (15)

Se sintetizó [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](pirrolidin-2-il)metanona siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 5 pero usando la DL-prolina. Se obtuvo el compuesto como un aceite de color rojo claro (0,043 g, R = 31% a lo largo de dos etapas).

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 11,91 (s, 1H), 7,81-7,72 (m, 2H), 7,44-7,43 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,51-3,47 (m, 2H), 2,26-1,80 (m, 4H).

EM (ES^{1+}) m/z: 293,33 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 16

40 Síntesis de [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1-metilpirrolidin-2-il)metanona (16)

45 Se sintetizó [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1-metilpirrolidin-2-il)metanona siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 5 pero usando la N-metilprolina. Se obtuvo el compuesto como un aceite naranja (0,047 g, R = 41% a lo largo de dos etapas).

50 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 11,90 (s, 1H), 7,81-7,73 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 4,14-4,12 (m, 1H), 3,55-3,43 (m, 5H), 2,29-2,07 (m, 4H).

EM (ES^{1+}) m/z: 307,36 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 17

55 Síntesis de [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1H-pirrol-2-il)metanona (17)

60 Se obtuvo el compuesto 17 siguiendo el procedimiento general para la acilación de Friedel-Crafts partiendo de cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carbonilo (0,145 g, 0,53 mmol) y pirrol (0,055 ml, 0,79 mmol). La desprotección del grupo metoxilo se realizó con 3 equivalentes de tribromuro de boro 1 M en diclorometano tal como se describió para el compuesto 1 y se obtuvo [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1H-pirrol-2-il)metanona como un sólido marrón (0,088 g, R = 58%).

65 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 7,85-7,70 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,85-6,83 (m, 1H), 6,23-6,22 (m, 1H).

EM (ES¹⁺) m/z: 289,03 [M+H]⁺.

Ejemplo 18

5 Síntesis de [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1-metil-1H-pirrol-2-il)metanona (18)

Se obtuvo el compuesto 18 siguiendo el procedimiento general para la acilación de Friedel-Crafts partiendo de cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carbonilo (0,145 g, 0,53 mmol) y N-metilpirrol (0,070 ml, 0,79 mmol). La desprotección del grupo metoxilo se realizó con 3 equivalentes de tribromuro de boro 1 M en diclorometano tal como se describió para el compuesto 1 y se obtuvo [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1-metil-1H-pirrol-2-il)metanona como un aceite amarillo (0,109 g, R = 68%).

¹H-RMN (CD₃OD): δ 7,83-7,74 (m, 2H), 7,45-7,33 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 6,82-6,81 (m, 1H), 6,20-6,19 (m, 1H), 3,8 (s, 3H).

15 EM (ES¹⁺) m/z: 303,43 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

20 Síntesis de [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](furan-2-il)metanona (19)

Se obtuvo el compuesto 19 siguiendo el procedimiento general para la acilación de Friedel-Crafts partiendo de cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carbonilo (0,145 g, 0,53 mmol) y furano (0,058 ml, 0,79 mmol). La desprotección del grupo metoxilo se realizó con 3 equivalentes de tribromuro de boro 1 M en diclorometano tal como se describió para el compuesto 1 y se obtuvo [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](furan-2-il)metanona como un sólido de color verde claro (0,079 g, R = 52%).

¹H-RMN (CD₃OD): δ 7,81-7,62 (m, 3H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,25-7,10 (m, 2H), 6,82-6,80 (m, 1H).

30 EM (ES¹⁺) m/z: 290,31 [M+H]⁺.

Ejemplo 20

35 Síntesis de [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](tiofen-2-il)metanona (20)

Se obtuvo el compuesto 20 siguiendo el procedimiento general para la acilación de Friedel-Crafts partiendo de cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carbonilo (0,145 g, 0,53 mmol) y tiofeno (0,063 ml, 0,79 mmol). La desprotección del grupo metoxilo se realizó con 3 equivalentes de tribromuro de boro 1 M en diclorometano tal como se describió para el compuesto 1 y se obtuvo [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](tiofen-2-il)metanona como un sólido marrón (0,079 g, R = 49%).

¹H-RMN (CD₃OD): δ 7,80-7,79 (m, 1H), 7,77-7,69 (m, 2H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 2H), 6,83-6,81 (m, 1H).

45 EM (ES¹⁺) m/z: 306,23 [M+H]⁺.

Ejemplo 21

Síntesis de [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1H-pirrol-1-il)metanona (21)

50 A una disolución de pirrol (0,066 ml, 0,95 mmol) y NaH (0,025 g, 1,05 mmol) en 4 ml de DMF seco, se le añadió gota a gota cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carbonilo (0,171 g, 0,63 mmol) disuelto en 3 ml de DMF seco. Entonces se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se extinguió la mezcla con disolución saturada de NH₄Cl (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). Se separó la fase orgánica y se anhidrificó sobre sulfato de sodio anhidro, se destiló el disolvente y se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo 9:1 como eluyente) para obtener [2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il](1H-pirrol-1-il)metanona (0,157 g, 0,52 mmol, R = 82%). Se desprotegió esta última con 3 equivalentes de tribromuro de boro 1 M en diclorometano, luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con DCM (10 ml) y se agitó con agua (10 ml) durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica y se anhidrificó sobre sulfato de sodio anhidro, se destiló el disolvente y se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo 8:2 como eluyente) para obtener la [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1H-pirrol-1-il)metanona como un aceite claro (0,132 g, R = 88%).

¹H-RMN (CD₃OD): δ 7,85-7,70 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,85-6,83 (m, 2H).

65 EM (ES¹⁺) m/z: 289,41 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

Síntesis de [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](piridin-2-il)metanona (22)

- 5 Un matraz de fondo redondo de 10 ml equipado con un agitador magnético se cargó con cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carbonilo (0,060 g, 0,221 mmol) y 5 ml de THF seco y se refrigeró hasta -78°C. Se trató la disolución a la misma temperatura con bromuro de piridin-2-il-magnesio 0,25 M en THF (0,88 ml, 0,221 mmol), luego se agitó a -60°C durante 1 hora. Se retiró el sistema de enfriamiento y se extinguió la reacción a temperatura ambiente con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (10 ml x 2), se recogieron las fases orgánicas y se lavaron dos veces con agua (10 ml x 2) y una vez con salmuera (10 ml). Entonces se anhidrificó la fase orgánica y se retiraron los disolventes a vacío. Se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar [2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il](piridin-2-il)metanona con un rendimiento del 54% (0,037 g). Se desprotegió esta última con 3 equivalentes de tribromuro de boro 1 M en diclorometano, luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con DCM (10 ml) y se agitó con agua (10 ml) durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica y se anhidrificó sobre sulfato de sodio anhidro, se destiló el disolvente y se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (diclorometano: metanol 95:5 como eluyente) para obtener la [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](piridin-2-il)metanona como un aceite de color verde claro (0,024 g, R = 68%).

20 ¹H-RMN (CD₃OD): δ 8,80-8,75 (m, 1H), 8,06-8,02 (m, 1H), 7,80-7,71 (m, 3H), 7,54-7,39 (m, 2H), 7,19-7,17 (m, 1H).

EM (ES¹⁺) m/z: 301,02 [M+H]⁺.

Ejemplo 23

25 Síntesis de [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](piridin-3-il)metanona (23)

- Se sintetizó [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](piridin-3-il)metanona según el procedimiento descrito para el compuesto 22 y partiendo de cloruro de piridin-3-il-magnesio. Se obtuvo el compuesto como un aceite naranja (0,055 g, R = 62%).

30 ¹H-RMN (CD₃OD): δ 9,1 (s, 1H), 8,81-8,79 (m, 1H), 8,36-8,32 (m, 1H), 7,81-7,73 (m, 2H), 7,64-7,39 (m, 2H), 7,29-7,18 (m, 1H).

35 EM (ES¹⁺) m/z: 301,03 [M+H]⁺.

Ejemplo 24

Síntesis de [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](piridin-4-il)metanona (24)

- 40 Se sintetizó [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](piridin-4-il)metanona según el procedimiento descrito para el compuesto 22 y partiendo de cloruro de piridin-4-il-magnesio. Se obtuvo el compuesto como un sólido de color marrón claro (0,046 g, R = 68%).

45 ¹H-RMN (CD₃OD): δ 9,05-9,03 (m, 2H), 8,71-8,69 (m, 2H), 7,81-7,73 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H).

EM (ES¹⁺) m/z: 301,02 [M+H]⁺.

Ejemplo 25

50 Síntesis de [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1H-imidazol-1-il)metanona (25)

- Se sintetizó [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1H-imidazol-1-il)metanona según el procedimiento descrito para el compuesto 21 y partiendo de 1H-imidazol. Se obtuvo el compuesto como un sólido marrón (0,088 g, R = 67%).

55 ¹H-RMN (CD₃OD): δ 7,79-7,73 (m, 2H), 7,7 (s, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 7,03-7,01 (m, 2H).

EM (ES¹⁺) m/z: 290,31 [M+H]⁺.

Ejemplo 26

Síntesis de [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1H-pirazol-1-il)metanona (26)

- 65 Se sintetizó [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1H-pirazol-1-il)metanona según el procedimiento descrito para el compuesto 21 y partiendo de 1H-pirazol. Se obtuvo el compuesto como un sólido marrón (0,095 g, R = 69%).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 11,91 (s, 1H), 7,80-7,73 (m, 2H), 7,72-7,70 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 6,34-6,31 (m, 1H).

EM (ES¹⁺) m/z: 290,35 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 27

Síntesis de [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazepan-2-il)metanona (27)

10 Partiendo de cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carbonilo (producto intermedio e, 0,110 g, 0,40 mmol) y cloruro de 1,2-oxazepan-2-io (0,069 g, 0,50 mmol), se sintetizó [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazepan-2-il)metanona según el procedimiento descrito para el compuesto 1. Se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo (0,102 g, R = 79%).

15 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 12,22 (s, 1H), 7,79-7,72 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 4,18-4,15 (m, 2H), 3,93-3,89 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 6).

EM (ES¹⁺) m/z: 323,37 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 28

Síntesis de [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](5-oxa-6-azaspiro[2,4]heptan-6-il)metanona (28)

25 Partiendo de cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carbonilo (producto intermedio e, 0,100 g, 0,37 mmol) y 5-oxa-6-azaspiro[2,4]heptano (0,039 g, 0,40 mmol), se sintetizó [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](5-oxa-6-azaspiro[2,4]heptan-6-il)metanona según el procedimiento descrito para el compuesto 1. Se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo (0,084 g, R = 71%).

30 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 11,92 (s, 1H), 7,79-7,73 (m, 2H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,17-7,16 (m, 1H), 3,81-3,73 (m, 2H), 3,68-3,59 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 4H).

EM (ES¹⁺) m/z: 321,35 [M+H]⁺.

35 Ejemplo 29

Síntesis de [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](5-metil-1,2-oxazolidin-2-il)metanona (29)

40 Partiendo de cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carbonilo (producto intermedio e, 0,100 g, 0,37 mmol) y 5-metil-1,2-oxazolidina (0,035 g, 0,40 mmol), se sintetizó [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](5-metil-1,2-oxazolidin-2-il)metanona según el procedimiento descrito para el compuesto 1. Se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo (0,083 g, R = 73%).

45 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 11,90 (s, 1H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 3,68-3,58 (m, 2H), 3,48-3,39 (m, 1H), 2,47-2,23 (m, 2H), 1,87 (d, 3H).

EM (ES¹⁺) m/z: 309,31 [M+H]⁺.

Ejemplo 30

50 Síntesis de [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](hexahidro-2H-ciclopenta[d][1,2]oxazol-2-il)metanona (30)

55 Partiendo de cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carbonilo (producto intermedio e, 0,100 g, 0,37 mmol) y hexahidro-2H-ciclopenta[d][1,2]oxazol (0,047 g, 0,42 mmol), se sintetizó [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](hexahidro-2H-ciclopenta[d][1,2]oxazol-2-il)metanona según el procedimiento descrito para el compuesto 1. Se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo (0,094 g, R = 67%).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 11,97 (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,71-3,66 (m, 2H), 2,98-2,79 (m, 1H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,67-1,41 (m, 4H).

60 EM (ES¹⁺) m/z: 335,35 [M+H]⁺.

Ejemplo 31

Síntesis de [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1H-1,2,3-triazol-1-il)metanona (31)

65

Partiendo de cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carbonilo (producto intermedio e, 0,120 g, 0,44 mmol) y 1H-1,2,3-triazol (0,035 g, 0,50 mmol), se sintetizó [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1H-1,2,3-triazol-1-il)metanona según el procedimiento descrito para el compuesto 1. Se obtuvo el compuesto como un sólido marrón (0,088 g, R = 69%).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 11,77 (s, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H).

EM (ES¹⁺) m/z: 291,27 [M+H]⁺.

Ejemplo 32

Síntesis de [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1-metil-1H-tetrazol-5-il)metanona (32)

A temperatura ambiente, se mezclaron 0,230 g de cloruro de 2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carbonilo (0,84 mmol) con 0,035 g (0,84 mmol) de isocianida de metilo. Entonces se calentó la mezcla a 60°C durante 3 horas. Se mezcló la mezcla con 5 ml de acetonitrilo y se enfrió hasta 0°C. Se añadió la mezcla de reacción a 0,055 g de azida de sodio (0,84 mmol) en 0,105 ml de 2,6-dimetilpiridina (0,90 mmol) en 5 ml de acetonitrilo a 0°C. Entonces se calentó la mezcla hasta 60°C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. A temperatura ambiente, se añadieron 10 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo a la mezcla. Se eliminó por separación la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con 10 ml de acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (diclorometano:metanol 95:5 como eluyente) para obtener [2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il](1-metil-1H-tetrazol-5-il)metanona con un rendimiento del 82% como un polvo marrón. Se desprotegió la [2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il](1-metil-1H-tetrazol-5-il)metanona con 3 equivalentes de tribromuro de boro 1 M en diclorometano, y luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con DCM (10 ml) y se agitó con agua (10 ml) durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica y se anhidrificó sobre sulfato de sodio anhidro, se destiló el disolvente y se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (diclorometano:metanol 90:10 como eluyente) para obtener [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1-metil-1H-tetrazol-5-il)metanona como un polvo amarillo (0,122 g, rendimiento del 47% a lo largo de dos etapas).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 11,80 (s, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,61-7,52 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 4,23 (s, 3H).

EM (ES¹⁺) m/z: 306,28 [M+H]⁺.

Ejemplo 33

Ensayo de TRPM8 *in vitro*

La actividad antagonista de TRPM8 de los 26 compuestos se determinó midiendo los cambios en los niveles intracelulares de calcio usando un colorante fluorescente sensible a Ca²⁺. Los experimentos se realizaron usando células HEK-293 que expresaban de manera estable el TRPM8 humano. Se sembraron las células 10000 células/pocillo en placas de 384 recubiertas con poli-D-Lisina MATRIX de fondo negro/transparente (Thermo Scientific, Waltham, MA EE. UU.) en medio completo y se hicieron crecer durante la noche a 37°C, el 5% de CO₂. 24h después de la siembra, se retiró el medio de cultivo celular, se lavaron las células con tampón de ensayo de Tyrode y luego se cargaron con el indicador de Ca²⁺ fluorescente colorante Fluo-4 NW (Molecular Probes, Life Technologies, Paisley, RU) suplementado con probenecid soluble en agua (Molecular Probes). Se incubaron las placas de células cargadas de colorante durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadieron los compuestos o vehículo y se monitorizó la respuesta cinética mediante una placa de obtención de imágenes fluorimétricas (FLIPRTETRA; Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EE. UU.) a lo largo de un periodo de cinco minutos (300 segundos). Se realizó una segunda inyección 5 minutos después del agonista de referencia agente de enfriamiento 10 o icilina a concentración CE₈₀. La señal de la fluorescencia emitida se registró durante tres minutos adicionales. Se analizaron los datos mediante Spotfire DecisionSite versión 9.1.1. La bioactividad ejercida por los compuestos o vehículo se expresó como porcentaje de inhibición y entonces se calcularon valores de CI₅₀. La escala en porcentaje se define mediante una inhibición del 100% en la que las unidades de fluorescencia relativa (UFR) de la prueba eran idénticas a los controles MIN en la segunda inyección (capsazepina a CI₁₀₀, 50 μM) y el 0% de inhibición en la que las UFR de la prueba eran idénticas a los controles MAX en la segunda inyección (agente de enfriamiento 10 a CE₈₀, 20-30 μM). Los resultados obtenidos con cada compuesto sometido a prueba se notifican en la tabla 1.

Ejemplo 34

Ensayo de estimulación con frío *in vitro*

Se determinó la actividad antagonista de TRPM8 de los 26 compuestos en un ensayo de estimulación con frío *in vitro*.

En detalle, se sembraron células HEK-293 que expresaban de manera estable el TRPM8 humano ($1,5-1,8 \times 10^6$) en un frasco T75 en medio completo. 3-4 días después de sembrar (células confluentes a ~ 80%), se eliminó el medio y se cargaron las células mediante una disolución de colorante Screen Quest™ Fluo-8 NW (ABD Bioquest, Sunnyvale, CA, EE. UU.) en la oscuridad. Se incubaron los frascos de células cargadas con colorante durante 45 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad y entonces se retiró la disolución de Fluo-8 NW y se sembraron las células en las placas de ensayo 96 (placas de reacción de 96 pocillos MicroAmp™ Optical; Applied Biosystems, Life technologies) a 100.000 células/pocillo (20 µl/pocillo). Se añadió cada compuesto 1-26 y se incubó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se registró la señal durante 2 minutos a 25°C y luego se disminuyó la temperatura hasta niveles subfisiológicos (14°C) y se registró la señal durante 3 minutos mediante el sistema de detección de secuencias ABI Prism® 7900HT (Life Technologies). Se evaluó la diferencia de fluorescencia (ΔF = fluorescencia a 525 nm a 14°C - fluorescencia a 525 nm a 25°C). Se realizó el análisis calculando $\Delta F/F_0$, donde F_0 era la señal fluorescente a la temperatura inicial (25°C). Se generaron curvas de CI_{50} (mitad de la concentración máxima) ajustando los datos de fluorescencia con una ecuación de curva sigmoidea usando el software GraphPad PRISM® (versión 5, GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, EE. UU.). Todas las determinaciones de puntos de datos se realizaron por duplicado antes de que se calculara un valor medio, incluyendo barras de error que representan el error estándar de la media. Los resultados obtenidos con cada compuesto sometido a prueba se notifican en la tabla 1.

Ejemplo 35

Estabilidad metabólica en microsomas de rata

Protocolo del ensayo de fase I

Se disolvieron los compuestos 1, 2, 8 y 9 por duplicado en DMSO y se preincubaron, a la concentración final de 1 µM, durante 10 min a 37°C en tampón fosfato de potasio 50 mM pH 7,4, MgCl₂ 3 mM, con microsomas de hígado de rata (Xenotech) a la concentración final de 0,5 mg/ml.

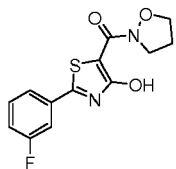
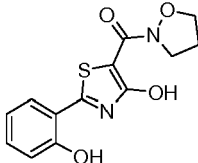
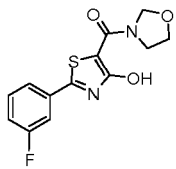
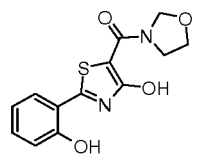
Tras el periodo de preincubación, se iniciaron las reacciones añadiendo la mezcla de cofactores (NADP, Glc6P, Glc6PDH en bicarbonato de sodio al 2%); se tomaron muestras (50 µl) a los tiempos de 0, 10, 20, 30 y 60 min, se añadieron 150 µl de acetonitrilo con verapamilo 0,02 µM como patrón interno (ES) para detener la reacción. Tras la centrifugación, se analizaron los sobrenadantes mediante CL-EM/EM.

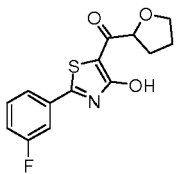
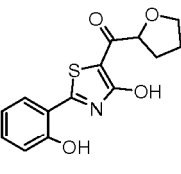
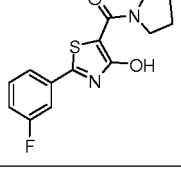
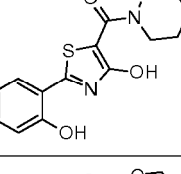
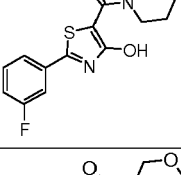
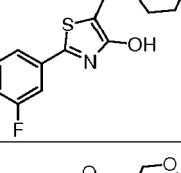
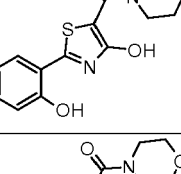
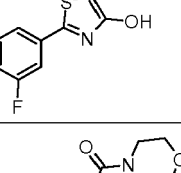
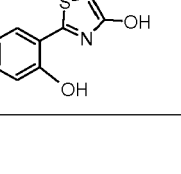
Se añadió una muestra de control sin cofactores con el fin de comprobar la estabilidad de los compuestos de prueba en la matriz después de 60 min. Se añadieron 7-etoxicumarina y propranolol como patrones de referencia. Los resultados obtenidos con cada compuesto se notifican en la tabla 1.

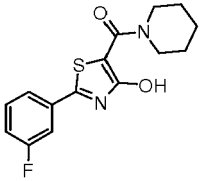
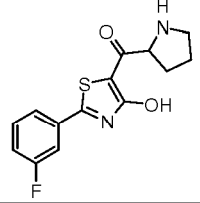
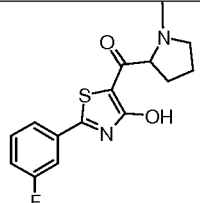
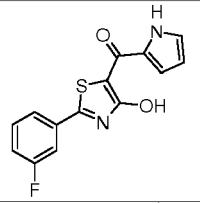
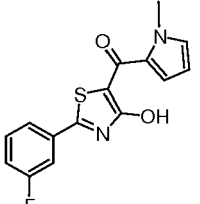
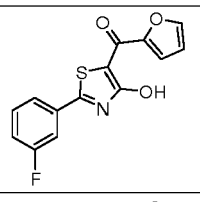
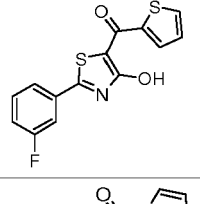
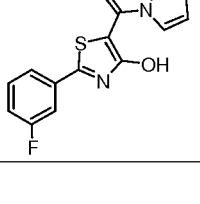
Protocolo de ensayo de fase II

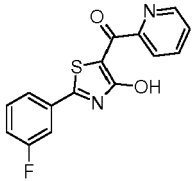
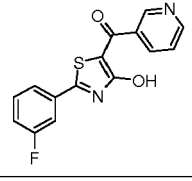
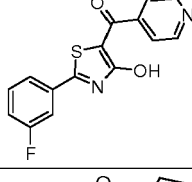
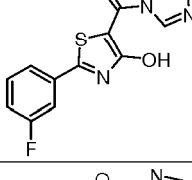
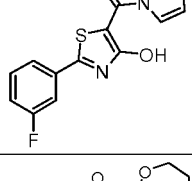
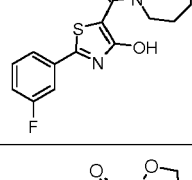
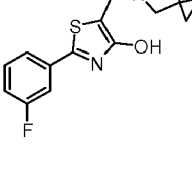
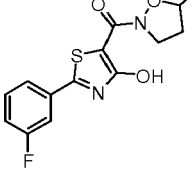
Se incubaron microsomas de hígado de rata (conc. final de 0,5 mg/ml) en hielo durante 15 min en tampón fosfato de potasio 50 mM pH 7,4, MgCl₂ 3 mM y se activaron con proteína microsomal alameticona 50 µg/mg. Se transfirieron las muestras a 37°C y se añadieron los compuestos 1, 2, 8 y 9, disueltos en DMSO, por duplicado a la concentración final de 1 µM. Después de 5 min, se inicia la reacción añadiendo 25 µl de UDPGA (16,15 mg/ml en bicarbonato de sodio al 0,2%). Se tomaron muestras a los tiempos de 0, 10, 20, 30 y 60 min, se añadieron 150 µl de acetonitrilo con verapamilo 0,02 µM como patrón interno (PI) para detener la reacción. Tras la centrifugación, se analizaron los sobrenadantes mediante CL-EM/EM. Se añadió 7-hidroxycumarina como patrón de referencia. El resultado obtenido con cada compuesto se notifica en la tabla 1.

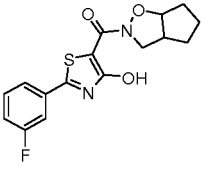
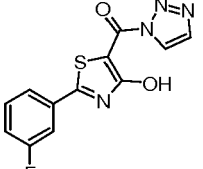
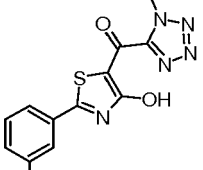
Tabla 1

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	Ca ²⁺ (Cl ₅₀ µM)		FRÍO (Cl ₅₀ µM)	Estabilidad metabólica (t _{1/2} min)	
			Icilina	Enfriamiento 10		Fase 1	Fase 2
1		[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazolidin-2-il) metanona	0,017	0,016	0,0045	185	120
2		[4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazolidin-2-il) metanona	0,012	0,011	0,0055	97	86
3		[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1,3-oxazolidin-3-il) metanona	0,112	0,115	0,043	78	55
4		[4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,3-oxazolidin-3-il) metanona	0,122	0,104	0,039	64	41

5		[2-(3-fluorofenil)- 4-hidroxi-1,3- tiazol-5-il] (oxolan-2-il) metanona	0,362	0,326	0,124	52	45
6		[4-hidroxi-2-(2- hidroxifenil)-1,3- tiazol-5-il](oxolan- 2-il)metanona	0,452	0,401	0,230	56	33
7		[2-(3-fluorofenil)- 4-hidroxi-1,3- tiazol-5-il] (pirrolidin-1-il) metanona	1,56	1,36	1,23	46	51
8		[4-hidroxi-2-(2- hidroxifenil)-1,3- tiazol-5-il](1,2- oxazinan-2-il) metanona	0,088	0,081	0,007	102	43
9		[2-(3-fluorofenil)- 4-hidroxi-1,3- tiazol-5-il](1,2- oxazinan-2-il) metanona	0,123	0,167	0,008	98	51
10		[2-(3-fluorofenil)- 4-hidroxi-1,3- tiazol-5-il](1,3- oxazinan-3-il) metanona	0,231	0,256	0,102	55	46
11		[4-hidroxi-2-(2- hidroxifenil)-1,3- tiazol-5-il](1,3- oxazinan-3-il) metanona	0,256	0,281	0,106	51	50
12		[2-(3-fluorofenil)- 4-hidroxi-1,3- tiazol-5-il] (morfolin-4-il) metanona	1,21	0,963	0,853	54	32
13		[4-hidroxi-2-(2- hidroxifenil)-1,3- tiazol-5-il] (morfolin-4-il) metanona	1,22	1,12	0,752	78	36

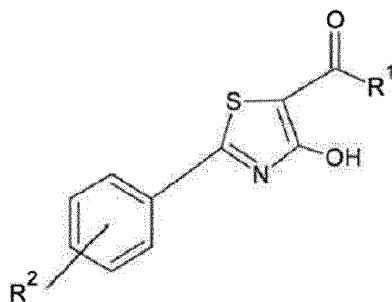
14		[2-(3-fluorofenil)- 4-hidroxi-1,3- tiazol-5-il] (piperidin-1-il) metanona	1,47	1,51	0,985	67	65
15		[2-(3-fluorofenil)- 4-hidroxi-1,3- tiazol-5-il] (pirrolidin-2-il) metanona	1,23	1,56	1,31	65	54
16		[2-(3-fluorofenil)- 4-hidroxi-1,3- tiazol-5-il](1- metilpirrolidin-2-il) metanona	1,36	1,34	1,01	32	34
17		[2-(3-fluorofenil)- 4-hidroxi-1,3- tiazol-5-il](1H- pirrol-2-il) metanona	0,564	0,482	0,124	90	82
18		[2-(3-fluorofenil)- 4-hidroxi-1,3- tiazol-5-il](1-metil- 1H-pirrol-2-il) metanona	1,09	1,08	1,45	78	55
19		[2-(3-fluorofenil)- 4-hidroxi-1,3- tiazol-5-il] (furan-2-il) metanona	1,15	1,17	1,78	42	21
20		[2-(3-fluorofenil)- 4-hidroxi-1,3- tiazol-5-il] (tiofen-2-il) metanona	1,11	0,96	1,38	68	59
21		[2-(3-fluorofenil)- 4-hidroxi-1,3- tiazol-5-il](1H- pirrol-1-il) metanona	0,745	0,651	0,657	32	35

22		[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](piridin-2-il)metanona	0,540	0,523	0,478	52	55
23		[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](piridin-3-il)metanona	0,695	0,621	0,578	52	51
24		[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](piridin-4-il)metanona	0,624	0,601	0,525	40	48
25		[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1H-imidazol-1-il)metanona	1,247	1,253	0,972	45	40
26		[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1H-pirazol-1-il)metanona	1,325	1,649	1,32	89	86
27		[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazepan-2-il)metanona	0,143	0,121	0,046	75	63
28		[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](5-oxa-6-azaspiro[2,4]heptan-6-il)metanona	0,143	0,086	0,054	73	61
29		[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](5-metil-1,2-oxazolidin-2-il)metanona	0,111	0,091	0,031	91	78

30		[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](hexahidro-2H-ciclopenta[d][1,2]oxazol-2-il) metanona	0,087	0,084	0,069	82	85
31		[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1H-1,2,3-triazol-1-il) metanona	0,082	0,94	0,050	85	67
32		[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1-metil-1H-tetrazol-5-il) metanona	0,101	0,098	0,063	81	69

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que

R¹ es un grupo heterocíclico alifático o aromático, de 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que, cuando está sustituido, dicho heterociclo alifático o aromático, de 5, 6 o 7 miembros está sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de cicloalquilo o alquilo C₁-C₃, Cl y F o está sustituido con R³ y R⁴ que tomados juntos forman un resto cíclico saturado; y

R² se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₂, F, Cl y OH;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en oxazolidinilo, oxolanilo, pirrolidinilo, oxazinanilo, morfolinilo, piperidinilo, metilpirrolidinilo, pirrolilo, metilpirrolilo, furanilo, tiofenilo, piridinilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo y oxazolilo.
3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en 1,2-oxazolidin-2-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, oxolan-2-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1,2-oxazinan-2-ilo, 1,3-oxazinan-3-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1-metil-1H-pirrol-2-ilo, furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, 1H-pirrol-1-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo y 1H-pirazol-1-ilo.
4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho heterociclo alifático o aromático, de 5, 6 o 7 miembros no está sustituido.
5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho resto cíclico saturado es ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano.
6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R² es F u OH.
7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que R² es 3-F o 2-OH.
8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que
R¹ es oxazolidinilo y R² es F u OH,
o
R¹ es oxolanilo y R² es F u OH,
o
R¹ es pirrolidinilo y R² es F u OH,
o
R¹ es oxazinanilo y R² es F u OH,

o

R¹ es morfolinilo y R² es F u OH,

5

o

R¹ es piperidinilo y R² es F u OH,

10

o

R¹ es metilpirrolidinilo y R² es F u OH,

o

15

R¹ es pirrolilo y R² es F u OH,

o

20

R¹ es metilpirrolilo y R² es F u OH,

o

R¹ es furanilo y R² es F u OH,

25

o

R¹ es tiofenilo y R² es F u OH,

o

30

R¹ es piridinilo y R² es F u OH,

o

35

R¹ es imidazolilo y R² es F u OH,

o

40

R¹ es pirazolilo y R² es F u OH.

9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 seleccionado de:

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazolidin-2-il)metanona (1)

45

[4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazolidin-2-il)metanona (2)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1,3-oxazolidin-3-il)metanona (3)

[4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,3-oxazolidin-3-il)metanona (4)

50

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](oxolan-2-il)metanona (5)

[4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](oxolan-2-il)metanona (6)

55

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](pirrolidin-1-il)metanona (7)

[4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazinan-2-il)metanona (8)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazinan-2-il)metanona (9)

60

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1,3-oxazinan-3-il)metanona (10)

[4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,3-oxazinan-3-il)metanona (11)

65

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](morfolin-4-il)metanona (12)

[4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](morfolin-4-il)metanona (13)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](piperidin-1-il)metanona (14)

5 [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](pirrolidin-2-il)metanona (15)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1-metilpirrolidin-2-il)metanona (16)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1H-pirrol-2-il)metanona (17)

10 [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1-metil-1H-pirrol-2-il)metanona (18)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](furan-2-il)metanona (19)

15 [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](tiofen-2-il)metanona (20)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1H-pirrol-1-il)metanona (21)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](piridin-2-il)metanona (22)

20 [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](piridin-3-il)metanona (23)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](piridin-4-il)metanona (24)

25 [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1H-imidazol-1-il)metanona (25)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1H-pirazol-1-il)metanona (26)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazepan-2-il)metanona (27)

30 [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](5-oxa-6-azaspiro[2,4]heptan-6-il)metanona (28)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](5-metil-1,2-oxazolidin-2-il)metanona (29)

35 [2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](hexahidro-2H-ciclopenta[d][1,2]oxazol-2-il)metanona (30)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1H-1,2,3-triazol-1-il)metanona (31) y

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1-metil-1H-tetrazol-5-il)metanona (32).

40 10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 seleccionado de:

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazolidin-2-il)metanona (1)

45 [4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazolidin-2-il)metanona (2)

[4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazinan-2-il)metanona (8) y

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il](1,2-oxazinan-2-il)metanona (9).

50 11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en dolor, prurito, enfermedades del intestino irritable, trastornos respiratorios exacerbados y/o inducidos por frío, isquemia, neurodegeneración, accidente cerebrovascular, trastornos urológicos, trastornos psiquiátricos y trastornos de la córnea asociados a alteraciones en la producción de las lágrimas y/o parpadeo alterado.

12. Compuesto para su uso según la reivindicación 11, en el que dicha enfermedad se selecciona de dolor crónico, dolor por cáncer, dolor neuropático, incluyendo alodinia al frío, dolor posoperatorio, neuralgia, neuropatías, incluyendo neuropatía diabética, fibromialgia, algesia, dolor asociado a lesión nerviosa, migraña, cefalea, dolor asociado a osteoartritis y artritis reumatoide, prurito, enfermedad irritable del intestino, síndrome de vejiga dolorosa, cistitis intersticial, sobreactividad del detrusor, incontinencia urinaria, sobreactividad del detrusor neurogénica, sobreactividad del detrusor idiopática, hiperplasia prostática benigna, trastornos del tracto urinario inferior y síntomas del tracto urinario inferior, ansiedad, depresión y asma, EPOC, hipertensión pulmonar exacerbados y/o inducidos por frío, epífora y enfermedad de ojo seco.

65 13. Composición farmacéutica que comprende como principio activo al menos un compuesto según una

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en combinación con excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.