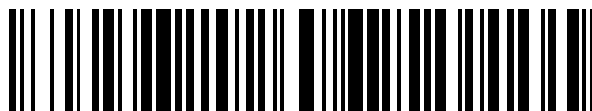


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 884**

51 Int. Cl.:

A61K 31/421	(2006.01)	C07D 413/02	(2006.01)	C07D 413/04	(2006.01)
A61K 31/422	(2006.01)	C07D 403/02	(2006.01)		
A61K 31/426	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)		
A61K 31/427	(2006.01)	A61K 31/4245	(2006.01)		
C07D 263/40	(2006.01)	A61K 31/4439	(2006.01)		
C07D 263/48	(2006.01)	A61K 31/472	(2006.01)		
C07D 277/34	(2006.01)	C07D 417/04	(2006.01)		
C07D 277/42	(2006.01)	C07D 417/10	(2006.01)		
C07D 277/56	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)		
C07D 417/02	(2006.01)	C07D 263/42	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2012 PCT/EP2012/076147**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13092711**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2012 E 12812229 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 2793883**

54 Título: **Antagonistas de TRPM8**

30 Prioridad:

19.12.2011 EP 11194365
27.07.2012 EP 12178327

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

25.07.2018

73 Titular/es:

DOMPÉ FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via S. Martino Della Battaglia 12
20122 Milano, IT

72 Inventor/es:

MORICONI, ALESSIO;
BIANCHINI, GIANLUCA;
COLAGIOIA, SANDRO;
BRANDOLINI, LAURA;
ARAMINI, ANDREA;
LIBERATI, CHIARA y
BOVOLENTA, SILVIA

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 676 884 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

Antagonistas de TRPM8

5 **Breve descripción de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de 2-aril oxazol y tiazol que son útiles para la prevención, reducción del riesgo de, mejora y/o tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad del miembro M de la subfamilia de canales catiónicos del receptor de potencial transitorio 8 (en lo sucesivo en el presente documento TRPM8) también conocido como receptor 1 sensible al frío y al mentol (CMR-1), y en particular para la prevención, reducción del riesgo de, mejora y/o tratamiento de picazón, enfermedades del intestino irritable, trastornos respiratorios inducidos y/exacerbados por frío, isquemia, dolor, neurodegeneración, trastornos psiquiátricos, ictus y trastornos urológicos. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos anteriores.

15 **Antecedentes de la invención**

Los canales del receptor de potencial transitorio (TRP) son uno de los grupos de canales iónicos más grandes y, según su homología de secuencia, se clasifican en 6 subfamilias (TRPV, TRPM; TRPA, TRPC, TRPP y TRPML). Los canales TRP son canales selectivos de cationes activados por varios estímulos físicos (tal como la temperatura, la osmolaridad y los estímulos mecánicos) y químicos. TRPM8, que se clonó en 2002, es un canal catiónico no selectivo de la familia TRP expresado en una subpoblación de nervios sensoriales somáticos en el ganglio de la raíz dorsal y los ganglios del trigémino que causa la excitación del nervio sensorial. Se activa mediante temperaturas frías suaves y compuestos sintéticos de mimetismo 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 muchos otros canales TRP, TRPM8 también está bloqueado 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 afuera en el potencial transmembrana despolarizado y un cierre rápido y dependiente del potencial en potenciales de membrana negativos. Los agentes de enfriamiento y la aplicación de mentol desplazan la curva de activación hacia potenciales más negativos, aumentando la posibilidad de apertura del canal y potenciando las corrientes hacia dentro en los potenciales de membrana fisiológicos. Otros factores endógenos, tales como los 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 del canal.

Existe una gran cantidad de evidencia directa e indirecta de un papel fundamental de la actividad del canal TRPM8 en enfermedades tales como dolor, isquemia y picazón, enfermedades del intestino irritable, trastornos respiratorios inducidos y/exacerbados por frío. Además, se ha demostrado que los canales de TRP transducen las señales reflejas que están involucradas en la vejiga hiperactiva de los pacientes con vías reflejas espinales dañadas o anormales [De Groat W.C. et al., *Urology* (1997) **50**, 36-52]. TRPM8 se activa con temperaturas entre 8 °C y 28 °C y se expresa en las neuronas nociceptivas primarias, incluyendo el urotelio vesical, ganglios de raíz dorsal, A-delta y fibras C. El agua helada intravesical o el mentol también inducen el reflejo de micción espinal mediado por fibra C en pacientes con urgencia e incontinencia urinaria [Everaerts W. et al., *Neurol. Urodyn.* (2008) **27**, 264-73].

Además, se sabe que TRPM8 regula las afluencias de concentración de Ca²⁺ en respuesta a la temperatura fría o a estímulos farmacológicos. Finalmente, en un documento reciente, se ha propuesto el papel potencial de TRPM8 en el asma inducido por frío y en la exacerbación del asma, lo que sugiere que TRPM8 también es un objetivo relevante para el manejo 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 inmunes proporciona una posibilidad adicional para la modulación terapéutica de la actividad de TRPM8 en una amplia gama de patologías. En particular, los trastornos o enfermedades que se ven afectados por la modulación de TRPM8 son dolor tal como dolor crónico, dolor neuropático incluyendo alodinia fría y neuropatía diabética, dolor postoperatorio, dolor osteoartítico, dolor artrítico reumatoide, dolor por cáncer, neuralgia, neuropatías, algesia, fibromialgia, lesión nerviosa, migraña, dolores de cabeza; isquemia, neurodegeneración, ictus, trastornos psiquiátricos, incluyendo ansiedad y depresión, y picazón, enfermedades del intestino irritable, trastornos respiratorios inducidos y/o exacerbados por el frío tales como hipertensión pulmonar inducida y/o exacerbada por frío, hipertensión, asma y EPOC; trastornos urológicos tal como síndrome de la vejiga dolorosa, cistitis intersticial, hiperactividad del detrusor (vejiga hiperactiva), incontinencia urinaria, hiperactividad del detrusor neurogénica (hiperflexia del detrusor), hiperactividad 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].

A lo largo de los últimos años, se han descrito varias clases de antagonistas de TRPM8 no peptídicos. WO 2006/040136, WO 2007/017092, WO 2007/017093, WO 2007/017094, y WO 2007/080109 describen derivados de

benciloxi 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
 5 espirocíclicos como moduladores de TRPM8 en la prevención o el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionadas con TRPM8; y, el documento WO 2010/125831 describe derivados de ácido sulfámico benzoico como moduladores del receptor TRPM8 y su uso en el tratamiento de trastornos inflamatorios, dolorosos y urológicos. El documento US 2010/160289 describe compuestos de sulfonamida activos como inhibidores de TRPM8 y su uso en
 10 terapia.

Un área terapéutica en la que existe una necesidad particularmente alta del desarrollo de antagonistas de TRPM8 es la de trastornos relacionados con la urología. De hecho, los fármacos y medicamentos tradicionales actualmente disponibles para el tratamiento de la incontinencia urinaria y los trastornos se caracterizan por varios efectos secundarios. Por ejemplo, en este momento, la terapia del síndrome de vejiga hiperactiva se basa en el uso de
 15 fármacos, especialmente agentes anticolinérgicos que afectan a los mecanismos de control neural periférico o la contracción del músculo liso del detrusor de la vejiga. Estos fármacos inhiben los 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 de la capacidad y una
 20 reducción en la frecuencia de la contracción de la vejiga. Sin embargo, el uso de agentes anticolinérgicos se asocia con efectos secundarios graves, tal como sequedad de boca, visión anormal, estreñimiento y alteraciones del SNC, que perjudican el cumplimiento general del paciente. Las insuficiencias de las terapias actuales ponen de relieve la necesidad de fármacos novedosos, eficaces y seguros con menos efectos secundarios.

Se han descrito en la técnica compuestos de 2-ariltiazol. El documento US5614520 describe compuestos de 2-
 25 ariltiazol como agentes terapéuticos para el tratamiento de hiperuricemia por gota y enfermedades asociadas con la producción de IL-1. Francis et al, J. Med Chem. Vol 34 (7) páginas 2158-2165 describen inhibidores de derivados de 2-ariltiazol de lipoxigenasa. Los documentos US 4153607, EP1321463, Ronkins et al, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, vol. 20(9), páginas 2828-2831, Ilyin et al, Tetrahedron Letters, Vol 47(15), páginas 2649-2653 y
 30 Hertzog et al, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, vol 16(189), páginas 4723-4727 describen compuestos de 2-aril tiazol y oxazol y su uso para aplicaciones no médicas.

Sumario de la invención

35 El objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos antagonistas de TRPM8 con alta selectividad para este receptor específico y un perfil farmacocinético adecuado para su uso en terapia.

Los presentes inventores han encontrado ahora una clase de compuestos de 2-aril oxazol y tiazol que actúan como
 40 antagonistas selectivos del miembro M 8 de la subfamilia del canal catiónico del receptor de potencial transitorio (en lo sucesivo en el presente documento denominado TRPM8) y que satisfacen los deseos anteriores.

Estos compuestos son útiles en el tratamiento de patologías asociadas con la actividad de TRPM8.

Descripción detallada de las figuras

45 La figura 1 muestra una representación gráfica de una disposición de placas de dilución de compuestos de 384 pocillos usada para la evaluación biológica de los compuestos de la invención como se describe en el Ejemplo 119, en la que: en la Columna 1, los pocillos contienen tampón de ensayo más DMSO al 0,5 %; en la Columna 2: los pocillos alternan el control de la señal máxima en la primera inyección (agente de enfriamiento 10 a 100 μM , correspondiente a EC_{100}) y control de señal mínima en la primera inyección (tampón de ensayo más DMSO final al
 50 0,5 %); en las columnas 3-22: los pocillos contienen tampón de ensayo más DMSO final al 0,5 % y a cada uno de estos pocillos se le añade un compuesto a ensayar, a concentraciones 3x; en la Columna 23: los pocillos alternan el control de señal máxima en la segunda inyección (Tampón de Ensayo) y el control de señal mínima en la segunda inyección (Capsazepina a 50 μM , correspondiente a IC_{100}); en la Columna 24: los pocillos contienen capsazepina en
 55 8 concentraciones diferentes por duplicado como se indica en el Ejemplo 119.

La figura 2 muestra una representación gráfica de la disposición de placas de activador de 384 pocillos utilizada para
 la evaluación biológica de los compuestos de la invención como se describe en el Ejemplo 119 en donde los pocillos
 60 de la Columna 1 contienen el agente de enfriamiento 10 a 8 concentraciones dosis-respuesta por duplicado a diferentes concentraciones que se indica en el Ejemplo 119; en las Columnas, 2-24, los pocillos contienen el agente de enfriamiento 10 a EC_{80} (concentraciones 3x, siendo la más alta final de 20 μM).

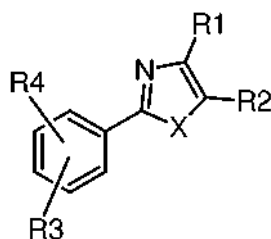
La figura 3 muestra un gráfico con una respuesta cinética típica obtenida en el ensayo descrito en el Ejemplo 119(b)
 para los compuestos de la Tabla 1. La señal expresada como Unidades de Luz Relativa (eje y) se indica frente al
 65 tiempo (s (eje x) después de la inyección de una cantidad definida de control/los compuestos de ensayo. CA se refiere a la fase de Adición de compuesto, mientras que TA a la Fase de activación objetivo realizada en presencia

del agonista, para aumentar el control de la señal MÁX, seguido de la inyección de un inhibidor de referencia para la abolición completa de la señal y el registro del control de señal MÍN.

La figura 4 muestra el valor del Efecto máximo posible, medido como se describe en el Ejemplo 120(b), observado después de 2 horas desde el tratamiento con Control (1), Compuesto 10 (2) o Compuesto 45 (3).

Descripción detallada de la invención

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



10

(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

X se selecciona de S u O;

15 **R₁** se selecciona del grupo que consiste en:

-**OR₅** en la que R₅ se selecciona de H; alquilo C₁-C₄, trifluorometanosulfonilo, bencilo, (trifluorometil)bencilo, (halo)bencilo, (trifluorometil)benzoílo, N-bencilcarbamoílo, ciclohexiloxiacetoílo sustituido con al menos un grupo alquilo C₁-C₃, (alcoxi C₁-C₃)metilo, alcanoílo C₁-C₃ y CH₂CH₂NHR₆, en la que

R₆ se selecciona de H y (furan-2-il)metilo; y

20 -**NHR₇** en la que R₇ se selecciona de H, terc-butoxicarbonilo, alcanoílo C₁-C₃, (4-trifluorometil)benzoílo, N-fenilaminoacarbonilo, CH₂R₈, en la que

R₈ se selecciona de fenilo, benzo[d][1,3]dioxol, piridin-3-ilo, (pirrolidin-1-il)metilo, -CH₂NHR₉ en la que

R₉ se selecciona de H, alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en

25 -**COOR₁₀** en la que

R₁₀ se selecciona de H, alquilo C₁-C₃ y ciclohexilo, opcionalmente sustituido con al menos un grupo alquilo C₁-C₃; -OH; -CONH₂; CN; -tetrazol-5-ilo, 1-(alquil C₁-C₃)tetrazol-5-ilo, 2-(alquil C₁-C₃)tetrazol-5-ilo, 5-(alquil C₁-C₃)1,2,4-triazol-3-ilo, 5-(alquil C₁-C₃) 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 5-(alquil C₁-C₃) 1,3,4-oxadiazol-2-ilo;

R₃ se selecciona de F o H,

30 **R₄** se selecciona de H; CH₃; halógeno; dimetilamino; piridin-4-ilo; fenilo; 2- o 4-(halo)fenilo; 2- o 4-(trifluorometil)fenilo; 2- y/o 4-halobenciloxi para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad de TRPM8 seleccionada del grupo que consiste en dolor, picazón, trastornos respiratorios inducidos por frío, isquemia, síndrome de vejiga dolorosa, cistitis intersticial, hiperactividad del detrusor, incontinencia urinaria, hiperactividad neurogénica del detrusor, hiperactividad idiopática del detrusor, hiperplasia prostática benigna, ictus, neurodegeneración y trastornos psiquiátricos.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, dicha enfermedad se selecciona de dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, dolor por cáncer, dolor osteoartrítico, dolor artrítico reumatoide, neuralgia, fibromialgia, neuropatías, fibromialgia, algia, lesión nerviosa, migraña, cefalea, picazón, síndrome de vejiga dolorosa, cistitis intersticial, hiperactividad del detrusor, incontinencia urinaria, hiperactividad neurogénica del detrusor, hiperactividad idiopática del detrusor, hiperplasia prostática benigna, ansiedad, depresión e hipertensión pulmonar inducida por frío, EPOC y asma.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, en dichos compuestos de fórmula I, R⁵ puede seleccionarse de H, alquilo C₁-C₄, trifluorometanosulfonilo, bencilo, (trifluorometil)bencilo, (cloro)bencilo, (trifluorometil)benzoílo, N-bencilcarbamoílo, ciclohexiloxiacetoílo sustituido con al menos un grupo alquilo C₁-C₃, (metoxi)metilo, propanoílo y CH₂CH₂NHR₆ en la que R₆ es como anteriormente. Se prefieren particularmente entre estos compuestos aquellos en los que R₅ se selecciona de H, metilo, isobutilo, trifluorometanosulfonilo, bencilo, 4-(trifluorometil)bencilo, (cloro)bencilo, 4-(trifluorometil)benzoílo, N-bencilcarbamoílo, 2-isopropil-5-metilciclohexiloxiacetoílo, (metoxi)metilo, propanoílo y CH₂CH₂NHR₆ en la que R₆ es como anteriormente. De acuerdo con una realización preferida adicional de la invención, también junto con cualquier realización anterior, en dichos compuestos de fórmula I, R₇ puede seleccionarse de H, terc-butoxicarbonilo, acetilo, 4-(trifluorometil)benzoílo, N-fenilaminoacarbonilo, CH₂R₈, en la que

R₈ se selecciona de fenilo, benzo[d][1,3]dioxol, piridin-3-ilo, (pirrolidin-1-il)metilo, -CH₂NHR₉ en la que

55 R₉ se selecciona de H, alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo.

De acuerdo con una realización preferida adicional de la invención, también junto con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en dichos compuestos de fórmula I, R₁₀ puede seleccionarse de H, alquilo C₁-C₃ y 2-isopropil-5-ciclohexilo.

5 De acuerdo con una realización preferida adicional de la invención, también junto con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en dichos compuestos de fórmula I, R₄ puede seleccionarse de H, CH₃, F, Cl, dimetilamino, preferiblemente en posición para, piridin-4ilo, fenilo, 2-F-fenilo, 2-trifluorometilfenilo y 2- o 4-halobenciloxi, en donde dicho halo es preferiblemente F o Cl.

10 Un segundo objeto de la presente invención son compuestos de fórmula I, en la que X se selecciona de S u O;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en:

-OR₅ en la que R₅ se selecciona de trifluorometanosulfonilo, bencilo, (trifluorometil)bencilo, (halo)bencilo, (trifluorometil)benzoílo, N-bencilcarbamoílo, ciclohexiloxiacetoílo sustituido con al menos un grupo alquilo C₁-C₃, alcoxi (C₁-C₃)metilo, alcanolilo C₁-C₃ y -CH₂CH₂NHR₆, en la que

R₆ se selecciona de H y (furan-2-il)metilo

-NHR₇ en la que R₇ se selecciona de H, terc-butoxicarbonilo, alcanolilo C₁-C₃, (4-trifluorometil)benzoílo, N-fenilaminocarbonilo, CH₂R₈, en la que

R₈ se selecciona de fenilo, benzo[d][1,3]dioxol, piridin-3-ilo, (pirrolidin-1-il)metilo, -CH₂NHR₉ en la que

20 R₉ se selecciona de H, alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo

R₂ se selecciona del grupo que consiste en

-COOR₁₀ en la que

R₁₀ se selecciona de H, alquilo C₁-C₃ y ciclohexilo, opcionalmente sustituido con al menos un grupo alquilo C₁-C₃, -OH; -CONH₂; CN; tetrazol-5-ilo o 1-(alquil C₁-C₃)tetrazol-5-ilo; 2-(alquil C₁-C₃)tetrazol-5-ilo; 5-(alquil C₁-C₃)1,2,4 triazol-3-ilo; -5-(alquil C₁-C₃) 1,2,4-oxadiazol-3ilo; -5-(alquil C₁-C₃) 1,3,4-oxadiazol-2-ilo;

25 R₃ se selecciona de F o H,

R₄ se selecciona de H; CH₃; halógeno; dimetilamino; piridin-4ilo; fenilo; 2- o 4-(halo)fenilo; 2- o 4-(trifluorometil)fenilo; 2- y/o 4-halobenciloxi; para su uso como un medicamento.

30 Un tercer objeto de la presente invención son compuestos de fórmula I, en la que

X se selecciona de S u O;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en:

-OR₅ en la que R₅ se selecciona de H, alquilo C₁-C₄, trifluorometanosulfonilo, bencilo, (trifluorometil)bencilo, (halo)bencilo, (trifluorometil)benzoílo, N-bencilcarbamoílo, ciclohexiloxiacetoílo sustituido con al menos un grupo alquilo C₁-C₃, (alcoxi C₁-C₃)metilo, alcanolilo C₁-C₃ y -CH₂CH₂NHR₆, en la que

35 R₆ se selecciona de H y (furan-2-il)metilo

-NHR₇ en la que R₇ se selecciona de H, terc-butoxicarbonilo, alcanolilo C₁-C₃, (4-trifluorometil)benzoílo, N-fenilaminocarbonilo, CH₂R₈, en la que

R₈ se selecciona de fenilo, benzo[d][1,3]dioxol, piridin-3-ilo, (pirrolidin-1-il)metilo, -CH₂NHR₉ en la que

40 R₉ se selecciona de H, alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo

R₂ se selecciona del grupo que consiste en -COOR₁₀, en la que

R₁₀ se selecciona de ciclohexilo, opcionalmente sustituido con al menos un grupo alquilo C₁-C₃,

-OH;

CN;

45 tetrazol-5-ilo o 1-(alquil C₁-C₃)tetrazol-5-ilo;

2-(alquil C₁-C₃)tetrazol-5-ilo; 5-(alquil C₁-C₃)1,2,4 triazol-3-ilo; -5-(alquil C₁-C₃) 1,2,4-oxadiazol-3ilo; -5-(alquil C₁-C₃) 1,3,4-oxadiazol-2-ilo;

R₃ se selecciona de F o H,

R₄ se selecciona de H; CH₃; halógeno; dimetilamino; piridin-4ilo; fenilo; 2- o 4-(halo)fenilo; 2- o 4-(trifluorometil)fenilo; 2- y/o 4-halobenciloxi; para su uso como un medicamento.

55 Se prefieren particularmente entre los compuestos de la invención también los compuestos de fórmula I en la que R₃ es H. De acuerdo con una realización preferida adicional de la invención, también junto con cualquier realización anterior, en dichos compuestos de fórmula I cuando R₃ es F, R₃ está en la posición orto del anillo aromático, y R₄ es F en la posición para del anillo aromático, y cuando R₃ es H, R₄ está en la posición para o meta en el anillo aromático. De acuerdo con una realización preferida adicional de la invención, los compuestos de fórmula I se seleccionan de:

60 ácido 2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 1)

ácido 4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 2)

ácido 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 3)

ácido 2-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 4)

4-hidroxi-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (compuesto n. ° 5)

2-(2,4-difluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (compuesto n. ° 6)

65 4-hidroxi-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 7)

2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 8)

- 4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 9)
 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 10)
 2-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 11)
 4-hidroxi-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 12)
 5 2-[4-(dimetilamino)fenil]-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 13)
 2-(3-clorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 14)
 4-hidroxi-2-[2'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 15)
 2-(2'-fluorobifenil-3-il)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 16)
 4-hidroxi-2-[2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 17)
 10 2-(2'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 18)
 2-{4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 19)
 2-{4-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 20)
 2-(4-fluorofenil)-4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 21)
 4-metoxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 22)
 15 2-(4-metilfenil)-4-(2-metilpropoxi)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 23)
 4-(benciloxi)-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 24)
 4-[(3-clorobencil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 25)
 4-[(3-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 26)
 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 27)
 20 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 28)
 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 29)
 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 30)
 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 31)
 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 32)
 25 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 33)
 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 34)
 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 35)
 2-fenil-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 36)
 2-(3-fluorofenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 37)
 30 2-(4-metilfenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 38)
 4-(2-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexiloxi)acetiloxi)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 39)
 4-[(bencilcarbamoil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 40)
 4-(2-aminoetoxi)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 41)
 35 2-(4-clorofenil)-4-{2-[(furan-2-ilmetil)amino]etoxi}-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 42)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 43)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 44)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 45)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 46)
 40 ácido 4-(benciloxi)-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 47)
 ácido 4-[(3-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 48)
 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 49)
 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 50)
 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 51)
 45 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 52)
 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 53)
 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 54)
 ácido 2-fenil-4-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 55)
 ácido 2-(3-fluorofenil)-4-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 56)
 50 ácido 2-fenil-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 57)
 ácido 2-(3-fluorofenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 58)
 ácido 2-(4-metilfenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 59)
 ácido 4-metoxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 60)
 ácido 2-(4-metilfenil)-4-(2-metilpropoxi)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 61)
 55 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 62)
 clorhidrato de 4-amino-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 63)
 4-(acetilamino)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 64)
 2-(4-metilfenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 65)
 2-(4-metilfenil)-4-[(fenilcarbamoil)amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 66)
 60 4-[(2-aminoetil)amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 67)
 2-(4-clorofenil)-4-[[2-(metilamino)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 68)
 2-(4-clorofenil)-4-[[2-(propilamino)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 69)
 4-[(2-aminoetil)amino]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 70)
 4-[[2-(metilamino)etil]amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 71)
 65 4-[(2-aminoetil)amino]-2-[2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 72)
 4-[(2-aminoetil)amino]-2-[2'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 73)

- 2-(4-clorofenil)-4-[[2-(ciclopentilamino)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 74)
 2-fenil-4-[[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 75)
 4-(bencilamino)-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 76)
 4-[[1,3-benzodioxol-5-ilmetil]amino]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 77)
 5 2-(3-fluorofenil)-4-[[piridin-3-ilmetil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 78)
 ácido 4-[[2-aminoetil]amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 79)
 ácido 4-[[2-(metilamino)etil]amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 80)
 ácido 4-[[2-aminoetil]amino]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 81)
 4-[[3-clorobencil]oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (compuesto n. ° 82)
 10 4-[[4-clorobencil]oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (compuesto n. ° 83)
 4-(4-clorobenciloxi)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (compuesto n. ° 84)
 4-(2-clorobenciloxi)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (compuesto n. ° 85)
 4-(2-clorobenciloxi)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (compuesto n. ° 86)
 4-(2-clorobenciloxi)-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (compuesto n. ° 87)
 15 4-(4-clorobenciloxi)-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (compuesto n. ° 88)
 (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil-4-(benciloxi)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato (compuesto n. ° 89)
 (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil-4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato (compuesto n. ° 90)
 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 91)
 ácido 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 92)
 20 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto n. ° 93)
 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (compuesto n. ° 94)
 2-(4-clorofenil)-5-(1H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 95)
 2-(4-clorofenil)-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 96)
 2-(3-fluorofenil)-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 97)
 25 2-(4-clorofenil)-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 98)
 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 99)
 2-(4-clorofenil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 100)
 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 101)
 3-[[4-[[4-clorobencil]oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-il]-5-metil-1,2,4-oxadiazol (compuesto n. ° 102)
 30 2-(4-clorofenil)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 103)
 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 104)
 4-hidroxi-2-fenil-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 105)
 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 106)
 4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 107)
 35 4-[[4-clorobencil]oxi]-2-fenil-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 108)
 4-[[4-clorobencil]oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 109)
 4-[[4-clorobencil]oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 110)
 2-fenil-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 111)
 ácido 4-[[4-clorobencil]oxi]-2-fenil-1,3-oxazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 112)
 40 ácido 4-[[4-clorobencil]oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 113)
 ácido 4-[[4-clorobencil]oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 114)
 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-oxazol-4-ol (compuesto n. ° 115)
 3-[[4-[[4-clorobencil]oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-5-il]-5-metil-1,2,4-oxadiazol (compuesto n. ° 116)
 2-(3-fluorofenil)-5-hidroxi-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 117)
 45 2-(3-fluorofenil)-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 118).

Un cuarto objeto de la presente invención son los siguientes compuestos para su uso como medicamentos:

- ácido 2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 1)
 50 ácido 4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 2)
 ácido 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 3)
 ácido 2-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 4)
 4-hidroxi-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (compuesto n. ° 5)
 2-(2,4-difluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (compuesto n. ° 6)
 55 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 10)
 2-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 11)
 4-hidroxi-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 12)
 2-[4-(dimetilamino)fenil]-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 13)
 4-hidroxi-2-[2'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 15)
 60 2-(2'-fluorobifenil-3-il)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 16)
 4-hidroxi-2-[2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 17)
 2-(2'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 18)
 2-{4-[[2-fluorobencil]oxi]fenil}-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 19)
 2-{4-[[4-fluorobencil]oxi]fenil}-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 20)
 65 2-(4-fluorofenil)-4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 21)
 4-metoxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 22)

- 2-(4-metilfenil)-4-(2-metilpropoxi)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 23)
 4-(benciloxi)-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 24)
 4-[(3-clorobencil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 25)
 4-[(3-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 26)
 5 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 29)
 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 30)
 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 32)
 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 33)
 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 34)
 10 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 35)
 2-fenil-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 36)
 2-(3-fluorofenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 37)
 2-(4-metilfenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 38)
 4-(2-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexiloxi)acetiloxi)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-
 15 carboxilato de etilo (compuesto n. ° 39)
 4-[(bencilcarbamoil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 40)
 4-(2-aminoetoxi)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 41)
 2-(4-clorofenil)-4-{2-[(furan-2-ilmetil)amino]etoxi}-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 42)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 43)
 20 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 44)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 45)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 46)
 ácido 4-(benciloxi)-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 47)
 ácido 4-[(3-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 48)
 25 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 49)
 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 50)
 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 51)
 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 52)
 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 53)
 30 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 54)
 ácido 2-fenil-4-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 55)
 ácido 2-(3-fluorofenil)-4-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 56)
 ácido 2-fenil-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 57)
 ácido 2-(3-fluorofenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 58)
 35 ácido 2-(4-metilfenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 59)
 ácido 4-metoxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 60)
 ácido 2-(4-metilfenil)-4-(2-metilpropoxi)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 61)
 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 62)
 clorhidrato de 4-amino-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 63)
 40 4-(acetilamino)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 64)
 2-(4-metilfenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 65)
 2-(4-metilfenil)-4-[(fencilcarbamoil)amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 66)
 4-[(2-aminoetil)amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 67)
 2-(4-clorofenil)-4-[[2-(metilamino)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 68)
 45 2-(4-clorofenil)-4-[[2-(propilamino)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 69)
 4-[(2-aminoetil)amino]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 70)
 4-[[2-(metilamino)etil]amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 71)
 4-[(2-aminoetil)amino]-2-[2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 72)
 4-[(2-aminoetil)amino]-2-[2'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 73)
 50 2-(4-clorofenil)-4-[[2-(ciclopentilamino)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 74)
 2-fenil-4-[[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 75)
 4-(bencilamino)-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 76)
 4-[[1,3-benzodioxol-5-ilmetil]amino]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 77)
 2-(3-fluorofenil)-4-[[piridin-3-ilmetil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 78)
 55 ácido 4-[(2-aminoetil)amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 79)
 ácido 4-[[2-(metilamino)etil]amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 80)
 ácido 4-[(2-aminoetil)amino]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 81)
 4-[(3-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (compuesto n. ° 82)
 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (compuesto n. ° 83)
 60 4-(4-clorobenciloxi)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (compuesto n. ° 84)
 4-(2-clorobenciloxi)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (compuesto n. ° 85)
 4-(2-clorobenciloxi)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (compuesto n. ° 86)
 4-(2-clorobenciloxi)-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (compuesto n. ° 87)
 4-(4-clorobenciloxi)-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (compuesto n. ° 88)
 65 (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil-4-(benciloxi)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato (compuesto n. ° 89)
 (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil-4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato (compuesto n. ° 90)

- 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 91)
 ácido 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 92)
 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto n. ° 93)
 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (compuesto n. ° 94)
- 5 2-(4-clorofenil)-5-(1H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 95)
 2-(4-clorofenil)-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 96)
 2-(3-fluorofenil)-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 97)
 2-(4-clorofenil)-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 98)
 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 99)
- 10 2-(4-clorofenil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 100)
 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 101)
 3-{4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-il}-5-metil-1,2,4-oxadiazol (compuesto n. ° 102)
 2-(4-clorofenil)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 103)
 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 104)
- 15 4-hidroxi-2-fenil-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 105)
 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 106)
 4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 107)
 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-fenil-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 108)
 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 109)
- 20 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 110)
 2-fenil-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 111)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-fenil-1,3-oxazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 112)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 113)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 114)
- 25 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-oxazol-4-ol (compuesto n. ° 115)
 3-{4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-5-il}-5-metil-1,2,4-oxadiazol (compuesto n. ° 116)
 2-(3-fluorofenil)-5-hidroxi-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 117)
 2-(3-fluorofenil)-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 118).
- 30 De acuerdo con un quinto objeto de la invención, los compuestos de fórmula I se seleccionan de:
- ácido 2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 1)
 ácido 4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 2)
 ácido 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 3)
 ácido 2-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 4)
- 35 2-(2,4-difluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 6)
 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 10)
 2-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 11)
 4-hidroxi-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 12)
- 40 2-[4-(dimetilamino)fenil]-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 13)
 4-hidroxi-2-[2'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 15)
 2-(2'-fluorobifenil-3-il)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 16)
 4-hidroxi-2-[2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 17)
 2-(2'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 18)
- 45 2-{4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 19)
 2-{4-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 20)
 2-(4-fluorofenil)-4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 21)
 4-metoxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 22)
 2-(4-metilfenil)-4-(2-metilpropoxi)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 23)
- 50 4-(benciloxi)-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 24)
 4-[(3-clorobencil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 25)
 4-[(3-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 26)
 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 29)
 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 30)
- 55 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 32)
 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 33)
 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 34)
 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 35)
 2-fenil-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 36)
- 60 2-(3-fluorofenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 37)
 2-(4-metilfenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 38)
 4-(2-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexiloxi)acetiloxi)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 39)
- 65 4-[(bencilcarbamoil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 40)
 4-(2-aminoetoxi)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 41)
 2-(4-clorofenil)-4-{2-[(furan-2-ilmetil)amino]etoxi}-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 42)

- ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 43)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 44)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 45)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 46)
 5 ácido 4-(benciloxi)-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 47)
 ácido 4-[(3-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 48)
 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 49)
 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 50)
 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 51)
 10 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 52)
 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 53)
 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 54)
 ácido 2-fenil-4-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 55)
 15 ácido 2-fluorofenil-4-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 56)
 ácido 2-fenil-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 57)
 ácido 2-(3-fluorofenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 58)
 ácido 2-(4-metilfenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 59)
 ácido 4-metoxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 60)
 ácido 2-(4-metilfenil)-4-(2-metilpropoxi)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 61)
 20 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 62)
 clorhidrato de 4-amino-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 63)
 4-(acetilamino)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 64)
 2-(4-metilfenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 65)
 2-(4-metilfenil)-4-[[fenilcarbamoil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 66)
 25 4-[(2-aminoetil)amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 67)
 2-(4-clorofenil)-4-[[2-(metilamino)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 68)
 2-(4-clorofenil)-4-[[2-(propilamino)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 69)
 4-[(2-aminoetil)amino]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 70)
 4-[[2-(metilamino)etil]amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 71)
 30 4-[(2-aminoetil)amino]-2-[2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 72)
 4-[(2-aminoetil)amino]-2-[2'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 73)
 2-(4-clorofenil)-4-[[2-(ciclopentilamino)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 74)
 2-fenil-4-[[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 75)
 4-(bencilamino)-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 76)
 35 4-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 77)
 2-(3-fluorofenil)-4-[[piridin-3-ilmetil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 78)
 ácido 4-[(2-aminoetil)amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 79)
 ácido 4-[[2-(metilamino)etil]amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 80)
 40 ácido 4-[(2-aminoetil)amino]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 81)
 4-[(3-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (compuesto n. ° 82)
 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (compuesto n. ° 83)
 4-(4-clorobenciloxi)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (compuesto n. ° 84)
 4-(2-clorobenciloxi)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (compuesto n. ° 85)
 4-(2-clorobenciloxi)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (compuesto n. ° 86)
 45 4-(2-clorobenciloxi)-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (compuesto n. ° 87)
 4-(4-clorobenciloxi)-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (compuesto n. ° 88)
 (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil-4-(benciloxi)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato (compuesto n. ° 89)
 (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil-4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato (compuesto n. ° 90)
 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 91)
 50 ácido 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 92)
 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto n. ° 93)
 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (compuesto n. ° 94)
 2-(4-clorofenil)-5-(1H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 95)
 2-(4-clorofenil)-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 96)
 55 2-(3-fluorofenil)-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 97)
 2-(4-clorofenil)-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 98)
 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 99)
 2-(4-clorofenil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 100)
 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 101)
 60 3-{4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-il}-5-metil-1,2,4-oxadiazol (compuesto n. ° 102)
 2-(4-clorofenil)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 103)
 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 104)
 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 106)
 4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 107)
 65 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-fenil-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 108)
 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 109)

4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 110)
 2-fenil-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 111)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-fenil-1,3-oxazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 112)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 113)
 5 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-5-carboxílico (compuesto n. ° 114)
 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-oxazol-4-ol (compuesto n. ° 115)
 3-{4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-5-il}-5-metil-1,2,4-oxadiazol (compuesto n. ° 116)
 2-(3-fluorofenil)-5-hidroxi-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (compuesto n. ° 117)
 2-(3-fluorofenil)-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 118).

10 Como se describirá en detalle en el Ejemplo 119, los presentes inventores han encontrado que los compuestos 1-118 anteriores son antagonistas potentes de TRPM8.

15 En detalle, todos los compuestos anteriores se han probado en un ensayo basado en células de cribado de alto rendimiento (HTS) para el TRPM8 humano y han mostrado una actividad antagonista con una IC₅₀ por debajo de 30 µM. Los compuestos 10, 45 y 118 también se han probado en un ensayo de afluencia de calcio, que ha confirmado la actividad antagonista de los compuestos probados.

20 Para obtener la confirmación de los datos obtenidos *in vitro*, los compuestos 10, 45 y 118 también se han ensayado en dos modelos *in vivo*.

25 En detalle, como se describirá en el Ejemplo 120 y 121, los compuestos 10 y 45 se han ensayado en un modelo de vejiga isovolumétrica, un modelo animal para la evaluación de fármacos activos sobre el dolor inducido por contracciones de la vejiga, y los compuestos 10, 45 y 118 en una lesión por constricción crónica del nervio ciático (CCI), un modelo animal de dolor neuropático.

30 En el primer modelo, los compuestos mostraron una eficacia significativa para inhibir las contracciones rítmicas de la vejiga y la frecuencia de micción. Además, ninguno de los compuestos modificó la amplitud de la micción (AM) en comparación con los valores iniciales, lo que sugiere que son selectivos para el brazo aferente del reflejo miccional sin efecto sobre la vía eferente.

En el segundo modelo, los compuestos ensayados mostraron una actividad antialodínica significativa tanto en alodinia mecánica como fría.

35 Como se demostrará en el Ejemplo 122, los compuestos de la invención muestran una alta selectividad para TRPM8 y, por lo tanto, carecen de efectos secundarios debido a la interferencia con otros canales iónicos y GPCR. De hecho, se ha demostrado que tanto 10, 45 como 118 son selectivos en una amplia gama de canales de iones y GPCR.

40 Además, como se muestra en el Ejemplo 123, los compuestos de la invención tienen un perfil farmacocinético óptimo.

Por lo tanto, los compuestos de la invención son particularmente adecuados para ser utilizados en terapia.

45 Por consiguiente, se describen en la presente solicitud los compuestos anteriores para su uso como medicamentos.

También se describen los compuestos anteriores para su uso en la prevención, reducción del riesgo de, mejora y/o tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad de TRPM8.

50 De acuerdo con la presente solicitud, por "enfermedad que está asociada con la actividad de TRPM8" se entiende preferiblemente una enfermedad seleccionada de dolor, picazón, enfermedades del intestino irritable, trastornos respiratorios inducidos y/exacerbados por frío, isquemia, neurodegeneración, ictus, trastornos urológicos, y trastornos psiquiátricos. Preferiblemente, dicho dolor se selecciona de dolor crónico, dolor por cáncer, dolor neuropático, que se supone que incluye alodinia fría y neuropatía diabética, dolor postoperatorio, dolor osteoartítico, dolor artrítico reumatoide, neuralgia, neuropatías, fibromialgia, algasia, lesión nerviosa, migraña, cefaleas.

55 Preferiblemente, dicho trastorno respiratorio inducido y/o exacerbado por frío se selecciona de hipertensión pulmonar inducida y/o exacerbada por frío, EPOC y asma.

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

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

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

- 5 De acuerdo con una realización preferida, dicha composición farmacéutica es para la prevención, reducción del riesgo de, mejora y/o tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad de TRPM8.

De acuerdo con una realización, dicha composición farmacéutica contiene al menos uno de los compuestos anteriores de fórmula I como único principio(s) activo(s). De acuerdo con una realización alternativa, dicha
10 composición farmacéutica contiene al menos uno de los compuestos anteriores de fórmula I junto con al menos otro principio activo.

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

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

20 Los compuestos de la invención se pueden administrar como principios activos únicos o junto con otros compuestos terapéuticamente activos.

La administración de los compuestos de la invención puede realizarse mediante instilación intravesical, mediante inyección intravenosa, como un bolo, en preparaciones dermatológicas (cremas, lociones, aerosoles y ungüentos),
25 por 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, la afección, la edad, el sexo y el peso del paciente. La dosis variará generalmente de 1 a 1500 mg de compuestos de fórmula (I) al día,
30 opcionalmente dividida en múltiples administraciones.

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

35 Ejemplos

Síntesis de compuestos preferidos

Los compuestos enumerados en la Tabla IV se han sintetizado siguiendo los procedimientos descritos en los
40 siguientes ejemplos.

Materiales y métodos

Todos los reactivos se adquirieron en Sigma-Aldrich, Fluorochem y Alfa Aesar y se usaron sin purificación adicional.
45 Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se registraron en el disolvente indicado con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en un instrumento Bruker Avance3 de 400 MHz. Los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (ppm) en relación con el patrón interno. Las abreviaturas se usan de la siguiente manera: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuádruplete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, a = ancho. Las constantes de acoplamiento (valores J) se dan en hercios (Hz). Los espectros analíticos de HPLC-MS se
50 registraron en un Thermo Finnigan Surveyor acoplado con un aparato Thermo Finnigan LCQ DECA XP-PLUS y equipado con una columna de fase inversa Phenomenex Gemini C18 (10 µM, 4,6 mm x 150 mm). La mezcla de eluyente consistió en tampón de formiato de amonio 10 mM (pH 4,2)/ácido fórmico y acetonitrilo usado de acuerdo con el gradiente de 90:10 a 10:90 a un caudal de 0,200 ml/min. Todos los experimentos con MS se realizaron usando ionización por electronebulización (ESI) en modo de ión positivo.

55 Todas las reacciones se controlaron mediante cromatografía de capa fina (TLC) realizada sobre placas de gel de sílice Grace Resolv Davisil de 250 µm de espesor, 60 F254, visualizadas mediante UV (254 nm) o tinciones tales como KMnO₄, p-anisaldehído y molibdato de amonio cérico (CAM). Las purificaciones cromatográficas se realizaron en columnas de gel de sílice con sílice Grace Resolv Davisil 60. Todas las soluciones orgánicas se secaron sobre
60 Na₂SO₄ anhidro o MgSO₄ y se concentraron en un evaporador rotatorio. Todos los compuestos usados para ensayos biológicos tienen al menos un 98 % de pureza en base a los resultados analíticos de HPLC monitorizados con longitudes de onda de 220 y 254 nm, a menos que se indique otra cosa.

Procedimiento general A

65 Ejemplo 1

Síntesis de ácido 2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxílico (1)

5 Se disolvió 2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **8** (0,5 g, 1,8 mmol) (preparado de acuerdo con el Procedimiento general B, véase a continuación) en dioxano (3 ml) y se añadió ácido clorhídrico acuoso (37 %) (0,3 ml). La mezcla se irradió por microondas (250 W, 150 °C) durante 10 min, después de lo cual el disolvente se eliminó al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC para producir el ácido (0,34 g, 74 %) en forma de un sólido de color blanco.

10 ¹H RMN (CD₃OD) δ (ppm): 8,01 (d, 2H, *J* = 8,6), 7,50 (d, 2H, *J* = 8,6).

Ejemplo 2**Síntesis de ácido 4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (2)**

15 Siguiendo el procedimiento **A** y partiendo de 4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **9** (0,25 g, 0,94 mmol) (preparado de acuerdo con el Procedimiento general B, véase a continuación), el compuesto **2** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco tras la purificación por HPLC (154 mg, 70 %). ¹H RMN (Acetona-*d*₆) δ (ppm): 7,94 (d, 2H, *J* = 7,0), 7,33 (d, 2H, *J* = 7,0), 2,42 (s, 3H).

20

Ejemplo 3**Síntesis de ácido 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxílico (3)**

25 Siguiendo el procedimiento general **A** y partiendo de 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **10** (0,2 g, 0,738 mmol) (preparado de acuerdo con el Procedimiento general B, véase a continuación), el compuesto **3** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco tras la purificación por HPLC (120 mg, 68 %). ¹H RMN (CD₃OD) δ (ppm): 13,29 (s a, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,71-7,46 (m, 2H).

30 **Ejemplo 4**

Síntesis de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxílico (4)

35 Siguiendo el procedimiento general **A** y partiendo de 2-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **11** (123 mg, 0,46 mmol) (preparado de acuerdo con el Procedimiento general B, véase a continuación), el compuesto **4** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo tras la purificación por HPLC (78 mg, 71 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,93 (d, 2H, *J* = 7,2), 7,59 (d, 2H, *J* = 7,1), 2,62 (s, 3H).

Procedimiento general B

40

Ejemplo 5**Síntesis de 4-hidroxi-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (5)**

45 Se disolvieron bencenocarbotioamida (0,29 g, 2,09 mmol) y 2-cloromalonato de dimetilo (447 μl, 3,5 mmol) en dioxano (50 ml). La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante una noche, después de lo cual el disolvente se eliminó al vacío. **5** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación del producto en bruto por trituración en acetonitrilo (345 mg, 70 %). ¹H RMN (dmso-*d*₆) δ (ppm): 12,3 (s a, 1H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 3H), 3,75 (s, 3H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 236,53 (M+1).

50

Ejemplo 6**Síntesis de 2-(2,4-difluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (6)**

55 Siguiendo el procedimiento general B y partiendo de 2,4-difluorobencenocarbotioamida disponible en el mercado (80 mg, 0,46 mmol) y 2-cloromalonato de dimetilo (0,75 ml, 5,86 mmol), **6** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido después de la purificación del producto en bruto por trituración en acetonitrilo (85 mg, 68 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8,41-8,34 (m, 1H), 7,05-6,93 (m, 2H), 3,94 (s, 3H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 272,69 (M+1).

60 **Ejemplo 7**

Síntesis de 4-hidroxi-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (7)

65 Siguiendo el procedimiento general B y partiendo de bencenocarbotioamida disponible en el mercado (0,2 g, 1,45 mmol) y cloropropanodioato de dietilo (0,3 ml, 1,82 mmol), **7** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación del producto en bruto por trituración en acetonitrilo (253 mg, 70 %). ¹H RMN (dmso-*d*₆) δ

(ppm): 12,3 (s a, 1H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 3H), 4,43 (c, 2H, $J = 7,03$), 1,42 (t, 3H, $J = 7,03$); MS (ES^{1+}) m/z : 250,53 (M+1); 222,42 (M-28).

Ejemplo 8

5

Síntesis de 2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (8)

10 Siguiendo el procedimiento general B y partiendo de 4-clorobencenocarbotoamida disponible en el mercado (2,04 g, 11,93 mmol) y la cantidad correspondiente de cloropropanodioato de dietilo, **8** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (2,42 g, 71 %) por trituración en acetonitrilo. 1H RMN ($CDCl_3$, TMS) δ (ppm) 9,96 (s a, 1H), 7,94 (d, 2H, $J = 8,6$), 7,45 (d, 2H, $J = 8,6$), 4,43 (c, 2H, $J = 7,0$), 1,42 (t, 3H, $J = 7,0$); MS (ES^{1+}) m/z : 298,36 (M-28+41), 285,42 (M+1), 257,64 (M-28).

Ejemplo 9

15

Síntesis de 4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (9)

20 Siguiendo el procedimiento general B y partiendo de 4-metilbencenocarbotoamida disponible en el mercado (123 mg, 0,81 mmol) y la cantidad correspondiente de cloropropanodioato de dietilo, **9** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación del producto en bruto por trituración en acetonitrilo (146 mg, 68 %). 1H RMN ($CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 9,94 (s a, 1H), 7,88 (d, 2H, $J = 8,1$), 7,26 (d, 2H, $J = 8,1$), 4,62 (c, 2H, $J = 7,0$), 2,41 (s, 3H), 1,39 (t, 3H, $J = 7,0$); MS (ES^{1+}) m/z : 264,30 (M+1).

Ejemplo 10

25

Síntesis de 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (10)

30 Siguiendo el procedimiento general B y partiendo de 3-fluorobencenocarbotoamida disponible en el mercado (223 mg, 1,44 mmol) y la cantidad correspondiente de cloropropanodioato de dietilo, **10** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación del producto en bruto por trituración en acetonitrilo (250 mg, 65 %). 1H RMN ($CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 9,93 (s a), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 4,40 (c, 2H, $J = 7,5$), 1,40 (t, 3H, $J = 7,5$); MS (ES^{1+}) m/z : 240,13 (M-27), 282,66 (M-27+41).

Ejemplo 11

35

40 **Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (11)** Siguiendo el procedimiento general B y partiendo de 4-fluorobencenocarbotoamida disponible en el mercado (243 mg, 1,57 mmol) y la cantidad correspondiente de cloropropanodioato de dietilo, **11** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación del producto en bruto por trituración en acetonitrilo (280 mg, 67 %). 1H RMN ($CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 9,94 (s, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 2H), 4,39 (c, 2H, $J = 7,0$), 1,40 (t, 3H, $J = 7,0$); MS (ES^{1+}) m/z : 240,23 (M-27).

Ejemplo 12

45

Síntesis de 4-hidroxi-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (12)

50 Siguiendo el procedimiento general B y partiendo de piridin-4-carbotoamida disponible en el mercado (217 mg, 1,57 mmol) y la cantidad correspondiente de cloropropanodioato de dietilo, **12** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación del producto en bruto por trituración en acetonitrilo (275 mg, 70 %). 1H RMN ($MeOD-d_4$) δ (ppm): 9,91 (s a, 1H), 8,70 (d, 2H, $J = 5,9$), 7,81 (d, 2H, $J = 5,9$), 4,36 (c, 2H, $J = 7,0$), 1,35 (t, 3H, $J = 7,0$); MS (ES^{1+}) m/z : 251,81 (M+1).

Ejemplo 13

55

Síntesis de 2-(4-(dimetilamino)fenil)-4-hidroxitiazol-5-carboxilato de etilo (13)

60 Siguiendo el procedimiento general B y partiendo de 4-(dimetilamino)bencenocarbotoamida disponible en el mercado (88 mg, 0,48 mmol) y la cantidad correspondiente de cloropropanodioato de dietilo, **13** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación del producto en bruto por trituración en acetonitrilo (117 mg, 82 %). 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ (ppm): 11,82 (s a, 1H), 7,76 (d, 2H, $J = 8,6$), 6,77 (d, 2H, $J = 9,2$), 4,28 (c, 2H, $J = 7,03$), 3,02 (s, 6H), 1,26 (t, 3H, $J = 7,03$); MS (ES^{1+}) m/z : 293,88 (M+1); 265,83 (M-28); 306,83 (M-28+41).

Ejemplo 14

65

Síntesis de 2-(3-clorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (14)

5 Siguiendo el procedimiento general B y partiendo de 3-clorobencenocarbotoamida disponible en el mercado (1,47 g, 8,54 mmol) y la cantidad correspondiente de cloropropanodioato de dietilo, **14** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación del producto en bruto por trituración en acetonitrilo (1,7 g, 71 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 9,98 (s a, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, *J* = 7,57), 7,49-7,33 (m, 2H), 4,43 (c, 2H, *J* = 7,03), 1,42 (t, 3H, *J* = 7,03); MS (ES¹⁺) *m/z*: 297,79 (M-28+41); 284,81 (M+1); 256,76 (M-28).

Ejemplo 15

Síntesis de 4-hidroxi-2-[2'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (15)

10 Se disolvieron 3-bromobencenocarbotoamida (1,00 g, 4,62 mmol) y cloropropanodioato de dietilo (1,0 ml, 6,0 mmol) en dioxano (35 ml). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche, después de lo cual el disolvente se eliminó al vacío. Se obtuvo 2-(3-bromofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color amarillo (1,09 g, 72 %) por trituración en acetonitrilo. Un tubo Schlenk secado en estufa equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 1,5 ml de una solución acuosa de K₂CO₃ (2 M, 3,0 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (140 mg, 0,121 mmol) y tolueno (3 ml). El tubo se tapó con un tapón de goma y se sumergió en un baño de aceite a 80 °C durante 30 min. Después, se añadieron 2-(3'-bromofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (188 mg, 0,575 mmol) y ácido 2-trifluorometil-fenilborónico (218 mg, 1,15 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C. Después del consumo completo del material de partida (12 h), según se determinó por el análisis de cromatografía de capa fina, la mezcla de reacción se filtró sobre una capa de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y se extrajo con agua. Las capas orgánicas se lavaron adicionalmente con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El producto se aisló por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc) en forma de un sólido de color amarillo (56 mg, 25 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,82 (s a, 1H), 7,96 (d, 2H, *J* = 8,11), 7,86 (d, 2H, *J* = 7,57), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 4,16 (c, 2H, *J* = 7,03), 1,24 (t, 3H, *J* = 7,03).

Ejemplo 16

Síntesis de 2-(2'-fluorobifenil-3-il)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (16)

30 El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito para el compuesto **15** y partiendo de 2-(3'-bromofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,14 g, 0,43 mmol) y ácido 2 fluorofenilborónico (0,12 g, 0,86 mmol). El compuesto **16** se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por HPLC (106 mg, 72 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10,98 (s a, 1H), 8,00 (d, 2H, *J* = 7,58), 7,71 (d, 2H, *J* = 7,58), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,28-7,17 (m, 1H), 4,41 (c, 2H, *J* = 6,49), 1,41 (t, 3H, *J* = 6,49).

Ejemplo 17

Síntesis de 4-hidroxi-2-[2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (17)

40 El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito para el compuesto **15** y partiendo de etil 2-(4-bromofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,12 g, 0,36 mmol) y ácido 2-trifluorometilfenilborónico (136 mg, 0,72 mmol). El compuesto **17** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación del producto en bruto por trituración con acetonitrilo (106 mg, 75 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,23 (s a, 1H), 7,96 (d, 2H, *J* = 8,11), 7,86 (d, 2H, *J* = 7,57), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 4,16 (c, 2H, *J* = 7,03), 1,24 (t, 3H, *J* = 7,03).

Ejemplo 18

Síntesis de 2-(2'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (18)

50 El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito para el compuesto **15** y partiendo de etil 2-(4-bromofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,12 mg, 0,36 mmol) y ácido 2-fluorofenilborónico (0,1 mg, 0,72 mmol). El compuesto **18** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación del producto en bruto por trituración con acetonitrilo (105 mg, 85 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,27 (s a, 1H), 8,06 (d, 2H, *J* = 7,57), 7,74 (d, 2H, *J* = 7,57), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 4,25 (c, 2H, *J* = 7,03), 1,28 (t, 3H, *J* = 7,03).

Ejemplo 19

Síntesis de 2-[4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil]-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (19)

60 Siguiendo el procedimiento general B y partiendo de 4-(2'-fluorobenciloxi)fenil)-bencenocarbotoamida (0,4 g, 1,53 mmol) y cloropropanodioato de dietilo (0,45 g, 2,29 mmol), el compuesto **19** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación del producto en bruto por trituración en acetonitrilo (446 mg, 78 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,10 (s a, 1H), 7,94 (d, 2H, *J* = 8,70), 7,63-7,55 (m, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 7,33-7,15 (m, 4H), 5,26 (s, 2H), 4,24 (c, 2H, *J* = 7,05), 1,29 (t, 3H, *J* = 7,05).

Ejemplo 20**Síntesis de 2-{4-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (20)**

5 Siguiendo el procedimiento general B y partiendo de 4-(4'-fluorobenciloxi)fenil)-bencenocarbotioamida (0,31 g, 1,19 mmol) y cloropropanodioato de dietilo (0,35 g, 1,78 mmol), el compuesto **20** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación del producto en bruto por trituración en acetonitrilo (359 mg, 81 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,06 (s a, 1H), 7,90 (d, 2H, *J* = 8,65), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 2H), 7,14 (d, 2H, *J* = 8,65), 5,18 (s, 2H), 4,22 (c, 2H, *J* = 7,03), 1,25 (t, 3H, *J* = 7,03).

Ejemplo 21**Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-4-[(trifluorometil)sulfonyl]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (21)**

15 A una solución de 2-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **11** (2,3 g, 8,6 mmol) en CH₂Cl₂ seco (50 ml), se le añadió Et₃N (1,4 ml, 10,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 40 min a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se enfrió a -10 °C y se añadió gota a gota anhídrido trifluometanosulfónico (1,7 ml, 10,1 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de -5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Tras el consumo completo del compuesto de partida, la mezcla se lavó con una solución saturada de NH₄Cl (80 ml). Después, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron adicionalmente con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ seco. El compuesto **21** se aisló por cromatografía (hexano/EtOAc) en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,0 g, 87 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,97-7,92 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 4,43 (c, 2H, *J* = 7,0), 1,41 (t, 3H, *J* = 7,0).

Ejemplo 22**Síntesis de 4-metoxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (22)**

30 Se disolvió 4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **9**, (0,1 g, 0,379 mmol) en DMF (4 ml). Se añadió K₂CO₃ (0,11 g, 0,802 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C mientras se agitaba. Después de 15 min, se añadió yodometano (59 µl, 0,95 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a la misma temperatura. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (15 ml) y la mezcla se lavó con agua (2 x 15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ seco y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por HPLC para producir el compuesto **22** en forma de un sólido de color blanco (0,080 g, 76 %). ¹H RMN (acetona-*d*₆) δ (ppm): 7,90 (d, 2H, *J* = 7,6), 7,35 (d, 2H, *J* = 7,6), 4,30-4,19 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,36-1,24 (m, 3H); MS (ES⁺) *m/z*: 278,55 (M+1).

Ejemplo 23**Síntesis de 2-(4-metilfenil)-4-(2-metilpropoxi)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (23)**

45 El compuesto **23** se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito para **22** y partiendo de 4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **9** (85 mg, 0,32 mmol) y 1-yodo-2-metilpropano (147 mg, 0,80 mmol). El compuesto **23** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC (89 mg, 87 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,87 (d, 2H, *J* = 8,1), 7,29 (d, 2H, *J* = 8,1), 4,35 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,80 (d, 6H, *J* = 6,5), 1,38 (t, 3H, *J* = 7,0); MS (ES⁺) *m/z*: 320,96 (M+1), 264,79 (M-57), 236,77 (M-57-28).

Procedimiento general C**Ejemplo 24****Síntesis de 4-(benciloxi)-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (24)**

55 Se disolvió 4-hidroxi-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **7**, (0,2 g, 0,80 mmol) en DMF (2 ml). Se añadió K₂CO₃ (0,22 g, 1,604 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C mientras se agitaba. Después de 15 min, se añadió 1-(bromometil)benceno (164 mg, 0,96 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a la misma temperatura. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (10 ml) y la mezcla se lavó con agua (2 x 15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ seco y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por HPLC para producir el compuesto **24** en forma de un sólido de color blanco (241 mg, 89 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8,0-7,9 (m, 4H), 7,87 (d, 1H, *J* = 7,0), 7,48-7,28 (m, 5H), 5,37 (s, 2H), 4,37 (c, 2H, *J* = 7,0), 1,42 (t, 3H, *J* = 7,0); MS (ES⁺) *m/z*: 340,19 (M+1).

Ejemplo 25**Síntesis de 4-[(3-clorobencil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (25)**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general C partiendo de 2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **8** (111 mg, 0,39 mmol) y 1-(bromometil)-3-clorobenceno (96 mg, 0,47 mmol). El compuesto **25** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido después de la purificación por HPLC (138 mg, 87 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,79 (d, 2H, J = 7,1), 7,71 (d, 1H, J = 7,0), 7,42-7,27 (m, 5H), 5,73 (s, 2H), 4,29 (c, 2H), 1,38 (t, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 409,03 (M+1).

Ejemplo 26

10 Síntesis de 4-[(3-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (26)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general C y partiendo de 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **10** (0,1 g, 0,37 mmol) y 1-(bromometil)-3-clorobenceno (91 mg, 0,44 mmol). El compuesto **26** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC (113 mg, 78 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,97 (m, 1H), 7,84-7,71 (m, 3H), 7,58-7,27 (m, 4H), 5,69 (s, 2H), 4,38 (c, 2H), 1,41 (t, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 392,71 (M+1).

Ejemplo 27

20 Síntesis de 4-(4-clorobenciloxi)-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (27)

Siguiendo el procedimiento general C y partiendo de 4-hidroxi-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **7**, (58 mg, 0,23 mmol), 1-cloro-4-(clorometil)benceno (92,6 mg, 0,57 mmol), el compuesto **27** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC (75 mg, 86 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,94-7,92 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 5H), 7,35-7,33 (m, 2H), 5,60 (s, 2H), 4,33 (c, 2H, J = 7,0), 1,36 (t, 2H, J = 7,0); MS (ES¹⁺) m/z: 374,89 (M+1).

Ejemplo 28

30 Síntesis de 4-(4-clorobenciloxi)-2-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (28)

Siguiendo el procedimiento general C y partiendo de 2-(3-clorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **14** (0,3 g, 1,06 mmol) y 1-cloro-4-(clorometil)benceno (426,7 mg, 2,65 mmol), el compuesto **28** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC del producto en bruto (302 mg, 70 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,96 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 7,5), 7,51-7,36 (m, 6H), 5,62 (s, 2H), 4,35 (c, 2H, J = 5,6), 1,39 (t, 3H, J = 5,6); MS (ES¹⁺) m/z: 409,03 (M+1).

Ejemplo 29

40 Síntesis de 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (29)

Siguiendo el procedimiento general C y partiendo de 4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **9**, (0,1 g, 0,401 mmol) y 1-cloro-4-(clorometil)benceno (0,161 g, 1,00 mmol), el compuesto **29** se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,112 g, 72 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,85 (d, 2H, J = 8,1), 7,51 (d, 2H, J = 8,6), 7,36 (d, 2H, J = 8,1), 7,27 (d, 2H, J = 7,6), 5,62 (s, 2H), 4,35 (c, 2H, J = 7,03), 2,42 (s, 3H), 1,38 (t, 3H, J = 7,03); MS (ES¹⁺) m/z: 389,02 (M+1).

Ejemplo 30

50 Síntesis de 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (30)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general C y partiendo de 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **10** (0,105 g, 0,39 mmol) y 1-(bromometil)-4-clorobenceno (96 mg, 0,47 mmol). El compuesto **30** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por HPLC (119 mg, 78 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,89 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 7,8), 7,62-7,59 (m, 3H), 7,55-7,41 (m, 3H), 5,62 (s, 2H), 4,35 (c, 2H, J = 5,6), 1,39 (t, 3H, J = 5,6); MS (ES¹⁺) m/z: 392,6 (M+1).

Ejemplo 31

60 Síntesis de 4-(2-clorobenciloxi)-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (31)

Siguiendo el procedimiento general C y partiendo de 2-fenil-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **7**, (0,12 g, 0,48 mmol) y 1-cloro-2-(clorometil)benceno (0,2 g, 1,2 mmol), el compuesto **31** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC del producto en bruto (117 mg, 65 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8,0-7,9 (m, 3H), 7,87 (d, 1H, J = 7,0), 7,48-7,28 (m, 5H), 5,77 (s, 2H), 4,37 (c, 2H, J = 7,0), 1,42 (t, 3H, J = 7,0); MS (ES¹⁺) m/z: 374,99 (M+1).

Ejemplo 32**Síntesis de 4-(2-clorobenciloxi)-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (32)**

5 Siguiendo el procedimiento general C y partiendo de 2-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **11**, (0,27 g, 1,01 mmol) y 1-cloro-2-(clorometil)benceno (0,41 g, 2,52 mmol), el compuesto **32** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC del producto en bruto (261 mg, 66 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,99-7,95 (m, 2H), 7,78 (d, 1H, J = 7,5), 7,41 (d, 1H, J = 9,0), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,20-7,12 (m, 2H), 10 5,74 (s, 2H), 4,37 (c, 2H, J = 7,3), 1,42 (t, 3H, J = 7,0); MS (ES¹⁺) m/z: 392,97 (M+1).

Ejemplo 33**Síntesis de 4-(2-clorobenciloxi)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (33)**

15 Siguiendo el procedimiento general C y partiendo de 2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **8** (37 mg, 0,13 mmol) y 1-cloro-2-(clorometil)benceno (52 mg, 0,32 mmol), el compuesto **33** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC (40 mg, 75 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,91 (d, 2H, J = 8,6), 7,76 (d, 1H, J = 7,0), 7,46-7,29 (m, 5H), 5,75 (s, 2H), 4,37 (c, 2H, J = 5,6), 1,40 (t, 3H, J = 5,6); MS (ES¹⁺) m/z: 409,03 (M+1).

20

Ejemplo 34**Síntesis de 4-(2-clorobenciloxi)-2-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (34)**

25 Siguiendo el procedimiento general C y partiendo de 2-(3-clorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **14**, (0,18 g, 0,63 mmol) y 1-cloro-2-(clorometil)benceno (254 mg, 1,57 mmol), el compuesto **34** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC del producto en bruto (167 mg, 65 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,99 (s, 1H), 7,85-7,76 (m, 2H), 7,48-7,28 (m, 5H), 5,76 (s, 2H), 4,38 (c, 2H, J = 5,6), 1,41 (t, 3H, J = 5,6); MS (ES¹⁺) m/z: 409,31 (M+1).

30

Ejemplo 35**Síntesis de 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (35)**

35 Siguiendo el procedimiento general C y partiendo de 2-p-tolil-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **9**, (0,18 g, 0,68 mmol) y 1-cloro-2-(clorometil)benceno (273 mg, 1,69 mmol), el compuesto **35** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC del producto en bruto (181 mg, 74 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,87 (d, 2H, J = 8,6), 7,78 (d, 1H, J = 7,0), 7,45-7,32 (m, 5H), 5,75 (s, 2H), 4,37 (c, 2H, J = 7,3), 2,42 (s, 3H), 40 1,42 (t, 3H, J = 7,0); MS (ES¹⁺) m/z: 389,00 (M+H).

Ejemplo 36**Síntesis de 2-fenil-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (36)**

45 Se disolvieron 4-hidroxi-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **7** (0,1 g, 0,401 mmol) y piridina (0,036 ml, 0,48 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml). Se añadió lentamente cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo (0,154 g, 0,802 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el producto en bruto se purificó por HPLC produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,126 g, 74 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8,37 (d, 2H, J = 8,1), 7,99-7,96 (m, 2H), 7,81 (d, 2H, J = 8,1), 7,52-7,45 (m, 3H), 4,26 (c, 2H, J = 7,6), 1,21 (t, 3H, J = 7,6); MS (ES¹⁺) m/z: 422,99 (M+1).

50

Ejemplo 37**Síntesis de 2-(3-fluorofenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (37)**

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto **36** y partiendo de 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **10** (83 mg, 0,31 mmol). El compuesto **37** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por HPLC (110 mg, 81 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,96-7,79 (m, 2H), 7,51-7,36 (m, 6H), 4,35 (c, 2H, J = 6,8), 1,39 (t, 3H, J = 6,6); MS (ES¹⁺) m/z: 440,33 (M+1).

60

Ejemplo 38**Síntesis de 2-(4-metilfenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (38)**

65

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto **36** y partiendo de 4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **9** (72 mg, 0,27 mmol). El compuesto **38** se obtuvo en forma de un sólido de color rojo después de la purificación por HPLC (99 mg, 83 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,83 (d, 2H, J = 8,1), 7,50 (d, 2H, J = 8,1), 7,36 (d, 2H, J = 8,1), 7,30 (d, 2H, J = 7,6), 4,31 (c, 2H, J = 7,03), 2,39 (s, 3H), 1,38 (t, 3H, J = 7,03); MS (ES¹⁺) m/z: 436,4 (M+1).

Ejemplo 39

Síntesis de 4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexiloxi)acetiloxi)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (**39**)

Siguiendo el procedimiento adoptado para la preparación del compuesto **36** y partiendo de 4-hidroxi-2-p-tolil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **9** (0,15 g, 0,57 mmol) y cloruro de 2-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexiloxi)acetilo (265 mg, 1,14 mmol), el compuesto **39** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC del producto en bruto (196 mg, 75 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,85 (d, 2H, J = 8,1), 7,27 (d, 2H, J = 7,0), 4,53 (s, 2H), 4,35 (c, 2H, J = 7,0), 3,38 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,20-1,97 (m, 1H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,75 (m, 3H), 1,67-1,57 (m, 2H), 1,43 (m, 1H), 1,40 (m, 3H), 1,38 (t, 3H, J = 7,0), 1,09-1,07 (m, 6H); MS (ES¹⁺) m/z: 461,28 (M+1), 433,22 (M-28), 264,79 (M-196).

Ejemplo 40

Síntesis de 4-[(bencilcarbamoil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (**40**)

Se añadió 1-(isocianatometil)benceno (28,7 mg, 0,21 mmol) a una solución de 2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **8** (50 mg, 0,18 mmol) en tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 12 h y después se concentró a presión reducida. El producto en bruto se trituró en acetato de etilo para dar el compuesto **40** en forma de un sólido de color blanco (57 mg, 65 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8,00-7,90 (m, 2H), 7,54-7,30 (m, 6H), 5,65 (s a, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 1,38 (t, 3H, J = 7,03 Hz); MS (ES¹⁺) m/z: 418,09 (M+1), 325,91 (M-92); 284,75 (M-134).

Ejemplo 41

Síntesis de 4-(2-aminoetoxi)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (**41**)

Siguiendo el procedimiento adoptado para la preparación del compuesto **36** y partiendo de 2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **8**, (0,2 g, 0,704 mmol) y 2-bromoetanamina (218 mg, 1,76 mmol), el compuesto **41** se obtuvo en forma de un sólido de color parduzco (178 mg, 77 %). ¹H RMN (MeOD-d₄) δ (ppm): 7,98 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,54 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 4,82 (m, 2H), 4,38 (c, 2H, J = 7,0 Hz), 3,48 (m, 2H), 1,38 (t, 3H, J = 7,0 Hz); MS (ES¹⁺) m/z: 327,90 (M+1), 368,96 (M+41), 297,78 (M-43); 284,77 (M-44); 256,73 (M-44-27).

Ejemplo 42

Síntesis de 2-(4-clorofenil)-4-{2-[(furan-2-ilmetil)amino]etoxi}-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (**42**)

Se mezclaron 4-(2-aminoetoxi)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **41** (0,15 g, 0,46 mmol) y furan-2-carbaldehído (48 mg, 0,51 mmol) en MeOH seco (15 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, hasta que se completó la formación de aldimina (determinado por HPLC analítica). La solución de aldimina en MeOH se trató cuidadosamente con NaBH₄ sólido (0,6 g, 16 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h más y se inactivó con una solución saturada acuosa de NH₄Cl. El pH de la capa acuosa se ajustó a 7 con NaHCO₃ acuoso saturado. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos se lavaron con NaCl acuoso saturado y se secaron (MgSO₄). El disolvente se evaporó para dar el compuesto **42** en forma de un sólido de color blanco (175 mg, 98 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,84 (d, 2H, J = 8,6), 7,39 (d, 2H, J = 8,6), 7,35 (s, 1H), 6,29-6,31 (m, 1H), 6,21-6,22 (m, 1H), 4,66 (t, 2H, J = 5,4), 4,31 (c, 2H, J = 7,0), 3,89 (s, 2H), 3,07 (t, 2H, J = 5,4), 1,34 (t, 3H, J = 7,0); MS (ES¹⁺) m/z: 407,96 (M+1).

Procedimiento general D

Ejemplo 43

Síntesis de ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (**43**)

Se disolvió 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **29** (0,50 g, 1,3 mmol) en dioxano (3 ml) y se añadió NaOH 1 M (1,3 ml, 1,0 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras el consumo completo del material de partida, según se determinó por el análisis de cromatografía de capa fina, se añadió H₂O (5 ml) a la mezcla de reacción. Después de la extracción por CH₂Cl₂ (3 x 5 ml), la fase acuosa se

acidificó con HCl diluido a pH 3-4, y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se lavaron adicionalmente con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ seco. El disolvente se retiró al vacío para producir el ácido **43** (0,43 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CD₃OD) δ (ppm): 7,87 (d, 2H, J = 7,0), 7,55 (d, 2H, J = 7,6), 7,38 (d, 2H, J = 7,0), 7,32 (d, 2H, J = 7,6), 5,61 (s, 2H), 2,42 (s, 3H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 360,90 (M+1).

5

Ejemplo 44**Síntesis de ácido 4-(4-clorobenciloxi)-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxílico (44)**

10 Siguiendo el procedimiento general D y partiendo de 4-(4-clorobenciloxi)-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **27** (0,15 g, 0,40 mmol), el compuesto **44** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (135 mg, 98 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,95 (s a, 1H), 8,00-7,98 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 5H), 7,49-7,46 (m, 2H), 5,59 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 346,59 (M+1), 302,66 (M-44).

15 **Ejemplo 45****Síntesis de ácido 4-(4-clorobenciloxi)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (45)**

20 Siguiendo el procedimiento general D y partiendo de 4-(4-clorobenciloxi)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,11 g, 0,27 mmol), el compuesto **45** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (99 mg, 96 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13,02 (s a, 1H), 8,06-8,00 (m, 2H), 7,67-7,47 (m, 6H), 5,60 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*: ausente.

Ejemplo 4625 **Síntesis de ácido 4-(4-clorobenciloxi)-2-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (46)**

30 Siguiendo el procedimiento general D y partiendo de 4-(4-clorobenciloxi)-2-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **28** (0,1 g, 0,24 mmol), el compuesto **46** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (87 mg, 94 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13,04 (s a, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (d, 2H, J = 7,57), 7,66-7,54 (m, 3H), 7,47 (d, 2H, J = 7,57), 5,60 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*: ausente.

Ejemplo 4735 **Síntesis de ácido 4-(benciloxi)-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxílico (47)**

Siguiendo el procedimiento D y partiendo de 4-(benciloxi)-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **24** (0,15 g, 0,48 mmol), el compuesto **47** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (134 mg, 90 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,99-7,94 (m, 3H), 7,55-7,37 (m, 6H), 6,96 (s a, 1H), 5,65 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 312,86 (M+1).

40 **Ejemplo 48****Síntesis de ácido 4-[(3-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (48)**

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general D y partiendo de 4-[(3-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **26** (58 mg, 0,14 mmol). El compuesto **48** se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (46 mg, 91 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13,12 (s a, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,68-7,49 (m, 4H), 7,41-7,38 (m, 2H), 5,66 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 364,7 (M+1).

50 **Ejemplo 49****Síntesis de ácido 4-(2-clorobenciloxi)-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxílico (49)**

55 Siguiendo el procedimiento general D y partiendo de 4-(2-clorobenciloxi)-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **31** (90 mg, 0,24 mmol), el compuesto **49** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (81 mg, 98 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,97 (s a, 1H), 8,00-7,97 (m, 2H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 4H), 7,41-7,38 (m, 2H), 5,67 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 346,6 (M+1), 263,5 (M-125+1 +41), 222,5 (M-125+1).

Ejemplo 5060 **Síntesis de ácido 4-(2-clorobenciloxi)-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (50)**

65 Siguiendo el procedimiento general D y partiendo de 4-(2-clorobenciloxi)-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **32** (0,11 g, 0,28 mmol), el compuesto **50** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (97 mg, 95 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,97 (s a, 1H), 8,07-8,02 (m, 2H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 4H), 5,66 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*: ausente.

Ejemplo 51**Síntesis de ácido 4-(2-clorobenciloxi)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (51)**

5 Siguiendo el procedimiento general D y partiendo de 4-(2-clorobenciloxi)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **33** (50 mg, 0,12 mmol), el compuesto **51** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (43 mg, 92 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13,00 (s a, 1H), 8,01 (d, 2H, *J* = 8,1), 7,74-7,66 (m, 1H), 7,62 (d, 2H, *J* = 8,1), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,41-7,39 (m, 2H), 5,66 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*: ausente.

Ejemplo 52**Síntesis de ácido 4-(2-clorobenciloxi)-2-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (52)**

15 Siguiendo el procedimiento general D y partiendo de 4-(2-clorobenciloxi)-2-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **34** (105 mg, 0,26 mmol), el compuesto **52** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (96 mg, 98 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13,02 (s a, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,70-7,50 (m, 4H), 7,42-7,39 (m, 2H), 5,67 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*: ausente.

Ejemplo 53

20

Síntesis de ácido 4-(2-clorobenciloxi)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (53)

25 Siguiendo el procedimiento general D y partiendo de 4-(2-clorobenciloxi)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **35** (80 mg, 0,21 mmol), el compuesto **53** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (72 mg, 97 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,92 (s a, 1H), 7,90-7,87 (m, 2H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 4H), 5,67 (s, 2H), 2,38 (s, 3H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 360,73 (M+1).

Ejemplo 54**Síntesis de ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (54)**

30 Siguiendo el procedimiento general D y partiendo de 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (89 mg, 0,22 mmol), el compuesto **54** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (76 mg, 92 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,11 (s a, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,96-7,93 (m, 2H), 7,70-7,50 (m, 3H), 7,42-7,39 (m, 1H), 5,59 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 364,7 (M+1).

Ejemplo 55**Síntesis de ácido 2-fenil-4-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (55)**

40

Siguiendo el procedimiento general D y partiendo de 2-fenil-4-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (91 mg, 0,22 mmol), el compuesto **55** se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (77 mg, 93 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,93 (s a, 1H), 8,05-7,96 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 5H), 7,49-7,46 (m, 2H), 5,59 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 380,49 (M+1).

45

Ejemplo 56**Síntesis de ácido 2-(3-fluorofenil)-4-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (56)**

50 Siguiendo el procedimiento general D y partiendo de 2-(3-fluorofenil)-4-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (101 mg, 0,23 mmol), el compuesto **56** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (82 mg, 90 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,83 (s a, 1H), 8,05-7,96 (d, 2H, *J* = 8,0), 7,76 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 3H), 7,49-7,46 (d, 2H, *J* = 8,1), 5,59 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 398,4 (M+1).

Ejemplo 57**Síntesis de ácido 2-fenil-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (57)**

60 Siguiendo el procedimiento general descrito para el compuesto **36** y partiendo de ácido 4-hidroxi-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxílico (89 mg, 0,40 mmol) y cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo (158 mg, 0,76 mmol), el compuesto **57** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC (124 mg, 79 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8,36 (d, 2H, *J* = 8,1), 7,99-7,96 (m, 2H), 7,81 (d, 2H, *J* = 8,1), 7,52-7,45 (m, 3H), MS (ES¹⁺) *m/z*: 394,11 (M+1).

Ejemplo 58

Síntesis de ácido 2-(3-fluorofenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (58)

5 Siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto **57** y partiendo de ácido 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxílico **3** (91 mg, 0,38 mmol), el compuesto **58** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por HPLC (136 mg, 87 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8,29 (d, 2H, *J* = 8,1), 7,91 (d, 2H, *J* = 8,1), 7,88-7,96 (m, 3H), 7,52-7,45 (m, 1H), MS (ES¹⁺) *m/z*: 412,3 (M+1).

Ejemplo 59**10 Síntesis de ácido 2-(4-metilfenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (59)**

15 Siguiendo el procedimiento general descrito para el compuesto **57** y partiendo de 4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **2** (0,1 g, 0,42 mmol) y cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo (158 mg, 0,76 mmol), el compuesto **59** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC del producto en bruto (110 mg, 71 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8,28 (d, 2H, *J* = 7,6), 8,03 (d, 2H, *J* = 8,1), 7,80 (d, 2H, *J* = 8,1), 7,34 (d, 2H, *J* = 7,6), 2,47 (s, 3H); MS (ES¹⁺) *m/z*: ausente.

Ejemplo 60**20 Síntesis de ácido 4-metoxi-2-(4-metilfenil) -1,3-tiazol-5-carboxílico (60)**

25 Siguiendo el procedimiento general D y partiendo de 4-metoxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **22** (47 mg, 0,17 mmol), el compuesto **60** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 94 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ (ppm): 12,81 (s a, 1H), 7,88 (d, 2H, *J* = 7,8), 7,35 (d, 2H, *J* = 7,8), 4,11 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 250,71 (M+1), 291,84 (M+41), 232,76 (M-18).

Ejemplo 61**30 Síntesis de ácido 2-(4-metilfenil)-4-(2-metilpropoxi)-1,3-tiazol-5-carboxílico (61)**

35 Siguiendo el procedimiento general D y partiendo de 2-(4-metilfenil)-4-(2-metilpropoxi)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **23** (0,85 g, 2,67 mmol), el compuesto **61** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (731 mg, 94 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,86 (d, 2H, *J* = 7,6), 7,28 (d, 2H, *J* = 7,6), 4,46 (d, 2H, *J* = 6,5), 2,43 (s, 3H), 2,15-2,30 (m, 1H), 1,09 (d, 6H, *J* = 6,5); MS (ES¹⁺) *m/z*: 292,86 (M+1), 277,83 (M-15), 236,76 (M-56).

Procedimiento general E**Ejemplo 62****40 Síntesis de 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (62)**

45 Se disolvieron Pd₂(dba)₃ (15 mg, 0,015 mmol) y Xantphos (27 mg, 0,046 mmol) en THF seco (6 ml) en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Después se añadieron 0,100 g (0,240 mmol) de 2-(4-fluorofenil)-4-[[4-(trifluorometil)sulfonyl]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **21** (0,2 g, 0,5 mmol), y después de 5 minutos, se añadió carbamato de terc-butilo (70,4 mg, 0,6 mmol). La mezcla se irradió por microondas (250 W, 135 °C) durante 1 h, después de lo cual la mezcla se filtró sobre una capa de celite y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente de mezcla de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente) para producir el compuesto **62** en forma de un sólido de color amarillo (157 mg, 86 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 9,26 (s a, 1H), 8,06-8,01 (m, 2H), 7,16-7,10 (m, 2H), 4,36 (c, 2H, *J* = 7,0), 1,56 (s, 9H), 1,39 (t, 3H, *J* = 7,0); MS (ES¹⁺) *m/z*: 311 (M-55).

Ejemplo 63**55 Síntesis de clorhidrato de 4-amino-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (63)**

60 Se disolvió 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **62** (157 mg, 0,43 mmol) en una solución de HCl 1,25 M en CH₃OH y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el compuesto **63** se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (121 mg, 93 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 8,01-7,96 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,08 (s a, 2H), 4,27 (c, 2H, *J* = 7,0 Hz), 1,27 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz); MS (ES¹⁺) *m/z*: 267,82 (M+1), 308,91 (M+41).

Ejemplo 64**65 Síntesis de 4-acetamido-2-(4-metilfenil) -1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (64)**

Siguiendo el procedimiento general E y partiendo de 2-(4-metilfenil)-4-[[4-(trifluorometil)sulfonyl]oxi]-1,3-tiazol-5-

carboxilato de etilo (0,1 g, 0,25 mmol) y acetamida (18 mg, 0,30 mmol), el compuesto **64** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC del producto en bruto (56 mg, 73 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,86 (d, 2H, J = 8,1), 7,28 (d, 2H, J = 8,1), 4,39 (c, 2H, J = 7,0), 2,55 (s a, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,40 (t, 3H, J = 7,0); MS (ES¹⁺) m/z: 305,4 (M+1), 263,8 (M-42).

5

Ejemplo 65**Síntesis de 2-(4-metilfenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (65)**

10 Siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto **36** y partiendo de 4-amino-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,1 g, 0,38 mmol) y cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo (158 mg, 0,76 mmol), el compuesto **65** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC del producto en bruto (117 mg, 71 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 11,03 (s a, 1H), 8,19 (d, 2H, J = 8,11 Hz), 8,03 (d, 2H, J = 8,11 Hz), 7,84 (d, 2H, J = 8,11 Hz), 7,28 (d, 2H, J = 8,11 Hz), 4,39 (c, 1H, J = 7,03 Hz), 2,44 (s, 3H), 1,40 (t, 3H, J = 7,03 Hz); MS (ES¹⁺) m/z: 435,10 (M+1).

15

Ejemplo 66**Síntesis de 2-(4-metilfenil)-4-[[fenilcarbamoil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (66)**

20

Siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto **40** y partiendo de 4-amino-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (1,23 g, 4,68 mmol) y fenilisocianato (557 mg, 4,68 mmol), el compuesto **66** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (1,63 g, 88 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10,97 (s a, 1H), 9,11 (s a, 1H), 7,86 (d, 2H, J = 8,1), 7,63 (d, 2H, J = 8,1), 7,41-7,34 (m, 4H), 7,13 (t, 1H, J = 7,0), 4,41 (c, 2H, J = 7,0), 2,47 (s, 3H), 1,42 (t, 3H, J = 7,0); MS (ES¹⁺) m/z: 382,44 (M+1).

25

Ejemplo 67**Síntesis de 4-[(2-aminoetil)amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (67)**

30

Siguiendo el procedimiento general E y partiendo de 2-(4-metilfenil)-4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (150 mg, 0,38 mmol) y etano-1,2-diamina (27,4 mg, 0,45 mmol), el compuesto **67** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido después de la purificación por cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente mezcla de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente) del producto en bruto (84,7 mg, 73 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,83-7,78 (d, 2H, J = 8,1), 7,25-7,19 (d, 2H, J = 8,1), 4,25 (c, 2H, J = 7,0), 3,70 (t, 2H, J = 5,9), 2,39 (s, 3H), 1,90 (s a, 2H), 1,38 (t, 3H, J = 7,0); MS (ES¹⁺) m/z: = 306,2 (M+1).

35

Ejemplo 68**Síntesis de 2-(4-clorofenil)-4-[[2-(metilamino)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (68)**

40

Siguiendo el procedimiento general E y partiendo de 2-(4-clorofenil)-4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,1 g, 0,240 mmol) y *N*-metiletano-1,2-diamina, el compuesto **68** se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (60 mg, 74 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,90 (d, 2H, J = 8,6), 7,41 (d, 2H, J = 8,6), 4,30 (c, 2H, J = 7,3), 3,84 (c, 2H, J = 5,9), 2,99 (t, 2H, J = 2,9), 2,57 (s, 3H), 1,36 (t, 3H, J = 7,0); MS (ES¹⁺) m/z: 381,96 (M+41), 340,92 (M+1), 309,81 (M-30), 294,73 (M-45).

45

Ejemplo 69**Síntesis de 2-(4-clorofenil)-4-[[2-(propilamino)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (69)**

50

Siguiendo el procedimiento general E y partiendo de 2-(4-clorobenzen)-4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo, (0,12 g, 0,29 mmol) y *N*-etiletano-1,2-diamina (25,4 mg, 0,35 mmol), el compuesto **69** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido después de la purificación por cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente mezcla de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente) del producto en bruto (75 mg, 70 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,90 (d, 2H, J = 8,6), 7,41 (d, 2H, J = 8,6), 5,08 (s a, 1H), 4,30 (c, 2H, J = 7,0), 3,93 (c, 2H, J = 5,9), 3,02 (t, 2H, J = 5,9), 2,89 (t, 2H, J = 7,3), 1,78-1,66 (m, 2H), 1,34 (t, 3H, J = 7,0), 0,96 (t, 3H, J = 7,0); MS (ES¹⁺) m/z: 368,95 (M+1).

55

Ejemplo 70**Síntesis de 4-[(2-aminoetil)amino]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (70)**

60

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general E y partiendo de 2-(4-clorofenil)-4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (220 mg, 0,53 mmol). El compuesto **70** se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo pálido después de la purificación por HPLC (124 mg, 72 %). MS (ES¹⁺) m/z:

65

326,78 (M+1).

Ejemplo 71

5 Síntesis de 4-[[2-(metilamino)etil]amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (71)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general E y partiendo de 2-(4-metilfenil)-4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (203 mg, 0,51 mmol). El compuesto **71** se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino después de la purificación por HPLC con un rendimiento del 81 % (132 mg).

10 MS (ES¹⁺) *m/z*: 320,55 (M+1).

Ejemplo 72

15 Síntesis de 4-[(2-aminoetil)amino]-2-[2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (72)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general E y partiendo de 2-[2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (188 mg, 0,35 mmol). El compuesto **72** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC con un rendimiento del 61 % (95 mg). MS (ES¹⁺) *m/z*: 436,41 (M+1).

20

Ejemplo 73

25 Síntesis de 4-[(2-aminoetil)amino]-2-[2'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (73)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general E y partiendo de 2-[2'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (156 mg, 0,29 mmol). El compuesto **73** se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo oscuro después de la purificación por HPLC (72 mg, 56 %). MS (ES¹⁺) *m/z*: 436,37 (M+1).

30 Ejemplo 74

Síntesis de 2-(4-clorofenil)-4-[[2-(ciclopentilamino)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (74)

35 Siguiendo el procedimiento general descrito para el compuesto **42** y partiendo de 4-(2-aminoetilamino)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,5 g, 1,53 mmol) y ciclopentanocarbaldehído (166 mg, 1,69 mmol), el compuesto **74** se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (447 mg, 74 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,91 (d, 2H, *J* = 8,12), 7,42 (d, 2H, *J* = 8,12), 6,99 (s a, 1H), 4,31 (c, 2H, *J* = 7,03), 3,84-3,79 (m, 2H), 3,25-3,17 (m, 2H), 3,01-2,97 (m, 2H), 2,70 (s a, 1H), 1,93-1,86 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,61-1,31 (m, 2H), 1,37 (t, 3H, *J* = 7,03); MS (ES¹⁺) *m/z* 394,95 (M+1).

40

Ejemplo 75

Síntesis de 2-fenil-4-[[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (75)

45 Siguiendo el procedimiento general E y partiendo de trifluorometanosulfonato de 5-(etoxicarbonil)-2-feniltiazol-4-ilo (145 mg, 0,38 mmol) y 2-(pirrolidin-1-il)etanamina (51,4 mg, 0,45 mmol), el compuesto **75** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente mezcla de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente) del producto en bruto (83 mg, 63 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,72-7,64 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 6,98 (s a, 1H), 4,31 (c, 2H, *J* = 7,03), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,16-3,12 (m, 2H), 3,12-3,01 (m, 4H), 2,05-1,96 (m, 4H), 1,35 (t, 3H, *J* = 7,03); MS (ES¹⁺) *m/z*: 346,41 (M+1).

50

Ejemplo 76

55 Síntesis de 4-(bencilamino)-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (76)

60 Siguiendo el procedimiento general E y partiendo de trifluorometanosulfonato de 5-(etoxicarbonil)-2-(3-fluorofenil)tiazol-4-ilo (0,15 g, 0,33 mmol) y fenilmetanamina (43 mg, 0,40 mmol), el compuesto **76** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente mezcla de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente) del producto en bruto (96 mg, 76 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,74-7,64 (m, 2H), 7,43-7,25 (m, 6H), 7,19-7,12 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,29 (c, 2H, *J* = 7,03), 1,34 (t, 3H, *J* = 7,03); MS (ES¹⁺) *m/z*: 357,41 (M+1).

60

Ejemplo 77

65 Síntesis de 4-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (77)

65

5 Siguiendo el procedimiento general E y partiendo de trifluorometanosulfonato de 5-(etoxicarbonil)-2-(3-fluorofenil)tiazol-4-ilo (0,15 g, 0,33 mmol) y (benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metanamina (60 mg, 0,40 mmol), el compuesto **77** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente mezcla de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente) del producto en bruto (82 mg, 62 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,75-7,70 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,21-7,11 (m, 2H), 6,91-6,78 (m, 2H), 5,96 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,31 (c, 2H, *J* = 7,03), 1,46 (s, 1H), 1,38 (t, 3H, *J* = 7,03); MS (ES¹⁺) *m/z*: 401,61 (M+1).

Ejemplo 78

10 Síntesis de 2-(3-fluorofenil)-4-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (78)

15 Siguiendo el procedimiento general E y partiendo de trifluorometanosulfonato de 5-(etoxicarbonil)-2-(3-fluorofenil)tiazol-4-ilo (0,15 g, 0,33 mmol) y (piridin-3-il)metanamina (43 mg, 0,40 mmol), el compuesto **78** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente mezcla de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente) del producto en bruto (81 mg, 69 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8,67 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,74-7,65 (m, 2H), 7,48-7,36 (m, 1H), 7,32-7,12 (m, 4H), 4,85 (s, 2H), 4,30 (c, 2H, *J* = 7,03), 1,36 (t, 3H, *J* = 7,03); MS (ES¹⁺) *m/z*: 358,53 (M+1).

Ejemplo 79

20 Síntesis de ácido 4-[(2-aminoetil)amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (79)

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general D y partiendo de 4-[(2-aminoetil)amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **67** (93 mg, 0,30 mmol). El compuesto **79** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (68 mg, 81 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,83 (d, 2H, *J* = 8,1), 7,22 (d, 2H, *J* = 8,1), 3,20 (t, 2H, *J* = 6,9), 2,80 (t, 2H, *J* = 6,9), 2,39 (s, 3H). MS (ES¹⁺) *m/z*: 277,8 (M+1).

Ejemplo 80

30 Síntesis de ácido 4-[[2-(metilamino)etil]amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (80)

35 Siguiendo el procedimiento general D y partiendo de 4-[[2-(metilamino)etil]amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **71** (89 mg, 0,27 mmol), el compuesto **80** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (74 mg, 91 %). MS (ES¹⁺) *m/z*: 292,8 (M+1).

Ejemplo 81

40 Síntesis de ácido 4-[(2-aminoetil)amino]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (81)

45 Siguiendo el procedimiento general D y partiendo de 4-[(2-aminoetil)amino]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (100 mg, 0,32 mmol), el compuesto **81** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 88 %). MS (ES¹⁺) *m/z*: 282,4 (M+1).

Procedimiento general F

45 Ejemplo 82

Síntesis de 4-[(3-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (82)

50 Se añadió 1 equiv. de NaOH a una solución 30 mM de ácido 5-[(3-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-4-carboxílico **48** y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después de la evaporación a presión reducida, el compuesto **82** se aisló en forma de la sal sódica (19 mg, 95 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,89-7,82 (m, 2H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 4H), 7,42 (m, 2H), 5,42 (s, 2H).

55 Ejemplo 83

Síntesis de 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (83)

60 Siguiendo el procedimiento F y partiendo de ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico **43**, el compuesto **83** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (54 mg, 95 %). ¹H RMN (CD₃OD) δ (ppm): 7,83 (d, 2H, *J* = 7,0), 7,52 (d, 2H, *J* = 7,6), 7,41 (d, 2H, *J* = 7,0), 7,33 (d, 2H, *J* = 7,6), 5,59 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).

Ejemplo 84

65 Síntesis de 4-(4-clorobenciloxi)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (84)

Siguiendo el procedimiento general F y partiendo de ácido 4-(4-clorobenciloxi)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico **45** (0,2 g, 0,526 mmol), el compuesto **84** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (212 mg, 95 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,89 (d, 2H, *J* = 8,65), 7,57-7,53 (m, 4H), 7,42 (d, 2H, *J* = 8,65), 5,47 (s, 2H).

5 Ejemplo 85

Síntesis de 4-(2-clorobenciloxi)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (85)

10 Siguiendo el procedimiento general F y partiendo de ácido 4-(2-clorobenciloxi)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico **51** (0,16 g, 0,421 mmol), el compuesto **85** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (170 mg, 96 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,89-7,78 (m, 3H, *J* = 8,65), 7,61 (d, 2H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,42 (d, 2H, *J* = 8,65), 5,47 (s, 2H).

Ejemplo 86

15 Síntesis de 4-(2-clorobenciloxi)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (86)

20 Siguiendo el procedimiento general F y partiendo de ácido 4-(2-clorobenciloxi)-2-(4-metilfenil) -1,3-tiazol-5-carboxílico **53** (0,4 g, 1,11 mmol), el compuesto **86** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (421 mg, 89 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,85-7,82 (m, 1H), 7,74 (d, 2H, *J* = 8,11), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,28 (d, 2H, *J* = 8,11), 5,55 (s, 2H), 2,34 (s, 3H).

Ejemplo 87

25 Síntesis de 4-(2-clorobenciloxi)-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (87)

25 Siguiendo el procedimiento general F y partiendo de 4-(2-clorobenciloxi)-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **54** (70 mg, 0,179 mmol), el compuesto **87** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (69 mg, 92 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,80-7,67 (m, 3H), 7,58-7,47 (m, 2H), 7,41-7,30 (m, 3H), 5,59 (s, 2H).

30 Ejemplo 88

Síntesis de 4-(4-clorobenciloxi)-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (88)

35 Siguiendo el procedimiento general F y partiendo de 4-(4-clorobenciloxi)-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,1 g, 0,255 mmol), el compuesto **88** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (100 mg, 98 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,69-7,40 (m, 7H), 7,31-7,24 (m, 1H), 5,44 (s, 2H).

Ejemplo 89

40 Síntesis de (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil-4-(benciloxi)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato (89)

45 Siguiendo el procedimiento general descrito para el compuesto **36** y partiendo de (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexanol (91 mg, 0,58 mmol) y cloruro de 4-(benciloxi)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carbonilo (0,1 g, 0,29 mmol) (obtenido por tratamiento del ácido correspondiente con SOCl₂, 3,0 equiv., en tolueno), el compuesto **89** se obtuvo en forma de un aceite transparente después de la purificación por HPLC (116 mg, 87 %). ¹H RMN (acetona-*d*₆) δ (ppm): 7,94-7,91 (d, 2H, *J* = 7,8), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,44-7,31 (m, 5H), 5,69-5,58 (s, 2H), 4,84 (dt, 1H, *J*¹=10,8, *J*²=4,3), 2,41 (s, 3H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,77-1,69 (m, 2H), 1,56-1,47 (m, 2H), 1,31-1,27 (m, 1H), 1,17-1,07 (m, 1H), 0,95-0,89 (m, 7H), 0,80 (d, 3H, *J* = 7,0); MS (ES¹⁺) *m/z*: 465,34 (M+1).

50 Ejemplo 90

Síntesis de (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil-4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato (90)

55 Una solución de 4-(benciloxi)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexilo **89** (0,1 g, 0,21 mmol) en THF seco se hidrogenó a presión atmosférica en presencia de Pd/C durante 1 h. Después, la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto **90** en forma de un aceite transparente (75 mg, 95 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10,02 (s, 1H), 7,90 (d, 2H, *J* = 8,1), 7,34-7,26 (m, 2H), 5,02-4,87 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,65-1,44 (m, 2H), 1,31-1,28 (m, 1H), 1,22-1,09 (m, 1H), 0,97-0,82 (m, 10H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 375,09 (M+1); 236,76 (M-136).

60 Ejemplo 91

Síntesis de 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (91)

65 Siguiendo el procedimiento general C y partiendo de 4-hidroxi-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **8** (0,1 g, 0,35 mmol), y cloro(metoxi)metano (56 mg, 0,70 mmol), el compuesto **91** se obtuvo en forma de un sólido de color

blanco (110 mg, 96 %). ^1H RMN (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 7,94 (d, 2H, $J = 8,6$), 7,45 (d, 2H, $J = 8,6$), 5,67 (s, 2H), 4,43 (c, 2H, $J = 7,0$), 3,6 (s, 3H), 1,42 (t, 3H, $J = 7,0$); MS (ES^{1+}) m/z : 328,85 (M+1), 256,67 (M-72), 297,74 (M-72+41).

Ejemplo 92

5

Síntesis de ácido 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carboxílico (92)

10 Siguiendo el procedimiento general D partiendo de 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **91** (0,1 g, 0,3 mmol), el compuesto **92** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (86 mg, 95 %). ^1H RMN (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 7,92 (d, 2H, $J = 8,6$), 7,43 (d, 2H, $J = 8,6$), 5,42 (s, 2H), 3,71 (s, 3H); MS (ES^{1+}) m/z : 299,74 (M+1).

Ejemplo 93

15 Síntesis de 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carboxamida (93)

Se disolvió ácido 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carboxílico **92** (80 mg, 0,28 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 ml) a 0 °C, en una atmósfera de N_2 , se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,41 mmol, 68 mg) a la misma temperatura. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 40 min. Se burbujó NH_3 gaseoso en la mezcla y el transcurso de la reacción se controló por análisis por LC-MS. Al final de la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida y el producto en bruto se trituró con acetona. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: mezcla de diclorometano/metanol de polaridad creciente). El compuesto **93** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (77 mg, 78 %). ^1H RMN (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 7,86 (d, 2H, $J = 8,1$), 7,41 (d, 2H, $J = 8,6$), 6,98 (s a, 1H), 5,85 (s a, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,59 (s, 3H); MS (ES^{1+}) m/z : (ESI+) = 300 (M+1), 282 (M-18), 252 (M-48).

Ejemplo 94

30 Síntesis de 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (94)

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml se equipó con un termómetro, se secó a la llama, y se cargó con N_2 y una solución de 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carboxamida **93** (450 mg, 1,5 mmol) en CH_2Cl_2 seco (8 ml). A esta solución se le añadió DMSO (284 μl , 4,0 mmol) y la solución de color amarillo pálido resultante se enfrió a -78 °C. Después, se añadió gota a gota una solución de $(\text{COCl})_2$ (270 μl , 3,2 mmol) en CH_2Cl_2 seco (2 ml). Después de 15 min de agitación a -78 °C, se añadió gota a gota Et_3N (892 μl , 6,4 mmol) a la mezcla. La siguiente adición de DMSO (284 μl , 4,0 mmol), $(\text{COCl})_2$ (270 μl , 3,2 mmol) y Et_3N (500 μl , 3,5 mmol) a intervalos de 1 h fue necesaria para completar el consumo del material de partida. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (20 ml), calentamiento de la mezcla a temperatura ambiente, y extracción de la capa acuosa con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 seco y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (9/1 a 1/1 de hexano/acetato) dio **94** en forma de un sólido de color amarillo pálido (270 mg, 74 %). ^1H RMN (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 7,86 (d, 2H, $J = 7,6$), 7,45 (d, 2H, $J = 7,6$), 5,59 (s, 2H), 3,58 (s, 3H).

Ejemplo 95

45

Síntesis de 2-(4-clorofenil)-5-(1H-tetrazol-5-il)tiazol-4-ol (95)

Se mezclaron 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo **94** (55 mg, 0,14 mmol), azida sódica (10 mg, 0,16 mmol), cloruro de cinc (19 mg, 0,14 mmol) y 8 ml de agua en un matraz de fondo redondo de 25 ml. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 100 °C durante 72 h. Después del consumo del material de partida, se añadieron HCl 6 N (100 μl) y acetato de etilo (7 ml), y la agitación continuó hasta que no quedó sólido y la capa acuosa alcanzó un pH de 1. Se añadió más cantidad de acetato de etilo; la capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 seco y se concentraron al vacío. El compuesto **95** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (28 mg, 75 %) después de la purificación por HPLC preparativa. ^1H RMN ($\text{dms}-d_6$) δ (ppm): 16,2 (s a, 1H), 13,0 (s a, 1H), 7,99 (d, 2H, $J = 8,6$), 7,62 (d, 2H, $J = 8,6$); MS (ES^{1+}) m/z : 278,8 (M+1), 231,8 (M+41), 235,6 (M-28).

Ejemplo 96

60 Síntesis de 2-(4-clorofenil)-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiazol-4-ol (96)

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 25 ml se equipó con un termómetro, se secó a la llama, y se cargó con N_2 y una solución de 2-(4-clorofenil)-5-(1H-tetrazol-5-il)tiazol-4-ol **95** (40 mg, 0,14 mmol) en THF (10 ml). A esta solución se le añadió piridina (12 μl , 0,14 mmol) mediante una jeringa. La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (34 μl , 0,17 mmol) mediante una jeringa, mientras se mantuvo la temperatura por debajo de 5 °C. Después de la adición, el baño de hielo se retiró, y la solución se agitó a

temperatura ambiente hasta que todo el material de partida se consumió. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y la reacción se interrumpió cuidadosamente con HCl 0,5 N (10 ml) a 0 °C. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente, la capa orgánica se separó, y la acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Mg₂SO₄ seco y se concentraron al vacío. El sólido de color amarillo resultante se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **96** en forma de un sólido de color amarillo pálido (27 mg, 65 %). ¹H RMN (dmsó-d₆) δ (ppm): 11,98 (s a, 1H), 7,99 (d, 2H, *J* = 8,6), 7,62 (d, 2H, *J* = 8,6), 3,91 (s, 3H); MS (ES⁺) *m/z*: 294,75 (M+1).

Ejemplo 97

Síntesis de 2-(3-fluorofenil)-5-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-4-ol (97)

Siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto **96** y partiendo de 2-(3-fluorofenil)-5-(1*H*-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-4-ol, el compuesto **97** se aisló en forma de un aceite de color amarillo oscuro (73 mg, 47 %). ¹H RMN (dmsó-d₆) δ (ppm): 11,79 (s a, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 1H), 3,82 (s, 3H); MS (ES⁺) *m/z*: 278,18 (M+1).

Ejemplo 98

Síntesis de 2-(4-clorofenil)-5-(5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-ol (98)

A una solución de 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo **94** (0,25 g, 0,890 mmol) en tolueno seco (10 ml), se le añadió gota a gota una solución de Et₃Al (122 µl, 0,89 mmol) en tolueno seco y la mezcla resultante se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Se añadió acetohidrazida (0,165 g, 2,22 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 6 h hasta que los materiales de partida se habían consumido por completo (según se comprobó por análisis por TLC y LC-MS). La mezcla se diluyó con tolueno (10 ml) y se transfirió a un embudo de decantación; la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El aceite se disolvió en tolueno (10 ml), se añadió a un vial para microondas y se irradió por microondas a 170 °C durante 20 min. Después del consumo del material de partida, se añadieron 2 ml de HCl 6 N y la agitación vigorosa continuó durante 1 h. La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo, 90:10 a 70:30) para proporcionar **98** en forma de un aceite transparente (125 mg, 48 %). ¹H RMN (dmsó-d₆) δ (ppm): 12,11 (s a, 1H), 12,98 (s a, 1H), 7,99 (d, 2H, *J* = 7,6), 7,62 (d, 2H, *J* = 7,6), 2,25 (s, 3H); MS (ES⁺) *m/z*: 293,74 (M+1).

Ejemplo 99

Síntesis de 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-ol (99)

Siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto **98** y partiendo de 2-(3-fluorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo, el compuesto **99** se aisló tras la cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/CH₃OH, 90:10) en forma de un aceite ligeramente rojo (97 mg, 31 %). ¹H RMN (dmsó-d₆) δ (ppm): 11,93 (s a, 1H), 12,80 (s a, 1H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 2,21 (s, 3H); MS (ES⁺) *m/z*: 277,27 (M+1).

Ejemplo 100

Síntesis de 2-(4-clorofenil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-tiazol-4-ol (100)

Un vial para microondas se cargó con 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo **94** (250 mg, 0,89 mmol), ácido acético (5 ml), hidroxilamina (117 mg, 3,56 mmol) y 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (ácido de Meldrum) (131 mg, 0,91 mmol). La mezcla se irradió por microondas durante 10 min a 130 °C, después se inactivó con 10 ml de agua y el precipitado se filtró y se secó al vacío a 50 °C. El sólido obtenido se disolvió en una mezcla de HCl 6 N (5 ml) y acetato de etilo (10 ml) y se agitó durante 1 h. Las dos fases se separaron en un embudo de decantación; la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **100** en forma de un sólido de color amarillo oscuro (107 mg, 41 %). ¹H RMN (dmsó-d₆) δ (ppm): 11,98 (s a, 1H), 7,89 (d, 2H, *J* = 7,5), 7,51 (d, 2H, *J* = 7,6), 2,55 (s, 3H); MS (ES⁺) *m/z*: 294,50 (M+1), 316,7 (M+Na).

Ejemplo 101

Síntesis de 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-tiazol-4-ol (101)

Siguiendo el procedimiento experimental descrito para el compuesto **100** y partiendo de 2-(3-fluorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo, el compuesto **101** se aisló en forma de un sólido de color blanco (177 mg, 52 %). ¹H RMN (dmsó-d₆) δ (ppm): 11,81 (s a, 1H), 7,76-7,69 (m, 3H), 7,22-7,17 (m, 1H), 2,33 (s, 3H); MS (ES⁺) *m/z*: 278,27 (M+1).

Ejemplo 102**Síntesis de 3-{4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-il}-5-metil-1,2,4-oxadiazol (102)**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general C y partiendo de 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-tiazol-4-ol **101** (221 mg, 0,8 mmol) y 1 -cloro-4-(clorometil)benzeno (0,16 g, 1,00 mmol). El compuesto **102** se obtuvo en forma de un aceite de color rojo oscuro (234 mg, 73 %). ¹H RMN (dms_o-d₆) δ (ppm): 7,83-7,79 (d, 2H, J = 7,6), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,51 (d, 2H, J = 7,4), 7,22-7,17 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,33 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 402,8 (M+1).

Ejemplo 103**Síntesis de 2-(4-clorofenil)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-4-ol (103)**

15 A una solución enfriada (0 °C) de ácido 2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxílico **1** (0,43 g, 1,68 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml), se le añadió 1,1 -carbonildiimidazol (CDI, 275 mg, 1,70 mmol). Después de agitar 1 h a 0 °C, se añadieron acetohidrazida (124 mg, 1,68 mmol) y diazobiciclo-[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 260 μl, 1,68 mmol), y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió AcOH glacial (200 μl, 3,5 mmol) y la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml). La capa orgánica se lavó con NH₄Cl saturado (2 x 10 ml) y agua (2 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo en bruto que, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5) proporcionó N'-acetil-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carbohidrazida en forma de un aceite de color amarillo pálido. El compuesto se disolvió en ácido polifosfórico (5 ml) en un vial para microondas y se irradió por microondas durante 40 min a 150 °C. La solución se añadió a una mezcla de hielo/agua y el precipitado se filtró y se lavó con agua. El sólido precipitado se secó al vacío a 50 °C para proporcionar el compuesto **103** en forma de un sólido de color blanquecino (182 mg, 37 %). ¹H RMN (dms_o-d₆) δ (ppm): 11,89 (s a, 1H), 7,89 (d, 2H, J = 7,6), 7,51 (d, 2H, J = 7,4), 2,65 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 294,50 (M+1), 316,7 (M+Na).

Ejemplo 104**Síntesis de 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-4-ol (104)**

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito para el compuesto **103** y partiendo de ácido 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxílico **3**. El compuesto **104** se aisló en forma de un aceite de color amarillo (109 mg, 59 %). ¹H RMN (dms_o-d₆) δ (ppm): 11,79 (s a, 1H), 7,63-7,79 (m, 3H), 7,11-7,18 (m, 1H), 2,61 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 278,27 (M+1).

Ejemplo 105**Síntesis de 4-hidroxi-2-fenil-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (105)**

45 Un vial para microondas secado en estufa se evacuó, se cargó de nuevo con argón y finalmente se cargó con benzamida (0,3 g, 2,48 mmol), bromopropanoato de dietilo (1,27 μl, 7,44 mmol) y DMSO seco (3 ml). La vial de reacción se cerró herméticamente y se puso en el reactor de microondas y se irradió durante 2 h a 250 °C hasta el consumo completo de los materiales de partida (según se comprobó por análisis TLC y GC). El producto en bruto se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/CH₃OH, 95:5) para proporcionar el compuesto **105** en forma de un aceite incoloro (83 %). ¹H RMN (dms_o-d₆) δ (ppm): 12,3 (s a, 1H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 3H), 4,43 (c, 2H, J = 7,03), 1,42 (t, 3H, J = 7,03); MS (ES¹⁺) m/z: 234,33 (M+1).

Ejemplo 106**Síntesis de 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (106)**

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito para el compuesto **105** y partiendo de 3-fluorobenzamida. El compuesto **106** se aisló en forma de un aceite de color amarillo (99 mg, 59 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 11,98 (s a, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 7,57), 7,49-7,30 (m, 2H), 4,40 (c, 2H, J = 7,03), 1,52 (t, 3H, J = 7,03); MS (ES¹⁺) m/z: 252,18 (M+1).

Ejemplo 107**Síntesis de 4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (107)**

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito para el compuesto **105** y

partiendo de *p*-tolilbenzamida. El compuesto **107** se aisló en forma de un aceite blanquecino (39 mg, 79 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 11,94 (s a, 1H), 7,88 (d, 2H, *J* = 7,6), 7,26 (d, 2H, *J* = 7,6), 4,62 (c, 2H, *J* = 7,0), 2,41 (s, 3H), 1,39 (t, 3H, *J* = 7,0); MS (ES¹⁺) *m/z*: 248,25.

5 Ejemplo 108

Síntesis de 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-fenil-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (108)

10 Siguiendo el procedimiento general C y partiendo de 4-hidroxi-2-fenil-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo **105** (055 g, 2,67 mmol) y 1-cloro-4-(clorometil)benceno (1,074 g, 6,67 mmol), el compuesto **108** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,8 g, 81 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,83-7,48 (m, 5H), 7,35 (d, 2H, *J* = 7,5), 7,27 (d, 2H, *J* = 7,6), 5,31 (s, 2H), 4,35 (c, 2H, *J* = 7,03), 1,38 (t, 3H, *J* = 7,03); MS (ES¹⁺) *m/z*: 358,80 (M+1), 380,77 (M+Na).

15 Ejemplo 109

Síntesis de 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (109)

20 Siguiendo el procedimiento general C y partiendo de 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo **106** (110 mg, 0,43 mmol), el compuesto **109** se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (114 mg, 71 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,85 - 7,51 (m, 3H), 7,47 (m, 1H), 7,36 (d, 2H, *J* = 7,6), 7,26 (d, 2H, *J* = 7,6), 5,53 (s, 2H), 4,33 (c, 2H, *J* = 7,03), 1,38 (t, 3H, *J* = 7,03); MS (ES¹⁺) *m/z*: 376,66 (M+1).

Ejemplo 110

25 Síntesis de 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (110)

30 Siguiendo el procedimiento general C y partiendo de 4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo **107** (98 mg, 0,39 mmol) el compuesto **110** se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (114 mg, 79 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,82 (d, 2H, *J* = 7,6), 7,49 (d, 2H, *J* = 7,6), 7,23 (d, 2H, *J* = 7,6), 7,19 (d, 2H, *J* = 7,6), 5,32 (s, 2H), 4,30 (c, 2H, *J* = 7,03), 2,39 (s, 3H), 1,28 (t, 3H, *J* = 7,03); MS (ES¹⁺) *m/z*: 372,72 (M+1).

Ejemplo 111

35 Síntesis de 2-fenil-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (111)

40 Siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto **36** y partiendo de 4-hidroxi-2-fenil-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo **105** (67 mg, 0,28 mmol) el compuesto **111** se obtuvo en forma de un aceite incoloro (77 mg, 67 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,73 - 7,51 (m, 5H), 7,47 (d, 2H, *J* = 7,5), 7,35 (d, 2H, *J* = 7,6), 4,37 (c, 2H, *J* = 7,13), 1,48 (t, 3H, *J* = 7,11); MS (ES¹⁺) *m/z*: 406,28 (M+1).

Ejemplo 112

Síntesis de ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-fenil-1,3-oxazol-5-carboxílico (112)

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general D y partiendo de 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-fenil-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo **108** (123 mg, 0,34 mmol). El compuesto **112** se obtuvo en forma de un aceite de color ligeramente oscuro (99 mg, 88 %). ¹H RMN (dms-*d*₆) δ (ppm): 12,12 (s a, 1H), 7,71 - 7,49 (m, 5H), 7,41 (d, 2H, *J* = 8), 7,34 (d, 2H, *J* = 7,6), 5,61 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 330,68 (M+1).

50 Ejemplo 113

Síntesis de ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-5-carboxílico (113)

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general D y partiendo de 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo **109** (88 mg, 0,23 mmol). El compuesto **113** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (70 mg, 86 %). ¹H RMN (dms-*d*₆) δ (ppm): 11,91 (s a, 1H), 7,81 - 7,50 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 7,31 (d, 2H, *J* = 7,6), 7,26 (d, 2H, *J* = 7,6), 5,63 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 348,62 (M+1).

Ejemplo 114

60 Síntesis de ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-5-carboxílico (114)

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general D y partiendo de 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo **110** (0,12 g, 0,32 mmol). El compuesto **114** se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (98 mg, 89 %). ¹H RMN (CD₃OD) δ (ppm): 7,89 (d, 2H, *J* = 7,6), 7,53 (d, 2H, *J* = 7,6), 7,41 (d, 2H, *J* = 7,5), 7,33 (d, 2H, *J* = 7,6), 5,43 (s, 2H), 2,39 (s, 3H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 344,66 (M+1).

Ejemplo 115**Síntesis de 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-oxazol-4-ol (115)**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito para el compuesto **100** y partiendo de 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-oxazol-5-carbonitrilo (76 mg, 0,25 mmol). El compuesto **115** se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo pálido (54 mg, 79 %). ¹H RMN (dmso-*d*₆) δ (ppm): 12,1 (s a, 1H), 7,83-7,74 (m, 3H), 7,11-7,18 (m, 1H), 2,51 (s, 3H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 262,21 (M+1).

Ejemplo 116**Síntesis de 3-{4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-5-il}-5-metil-1,2,4-oxadiazol (116)**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental B y partiendo de 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-oxazol-4-ol **115** (98 mg, 0,37 mmol). El compuesto **116** se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (88 mg, 61 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,77 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 2,45 (s, 3H); MS (ES¹⁺) *m/z* 386,78 (M+1).

Ejemplo 117**Síntesis de 2-(3-fluorofenil)-5-hidroxi-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (117)**

Se añadieron trietilamina (3,4 ml, 24 mmol) y cloruro de 4-metilbenzoilo (1,59 ml, 12,0 mmol) a una solución de clorhidrato de 2-aminomalonato de dietilo (2,28 g, 10,8 mmol en CH₂Cl₂ (40 ml) y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso (20 ml), HCl 1 M (20 ml), y agua (20 ml); la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y el disolvente se evaporó al vacío para producir el intermedio [(4-metilbenzoil)amino]propanodioato de dietilo en forma de un sólido de color amarillo (96 %).

Se disolvió [(4-metilbenzoil)amino]propanodioato de dietilo (3,08 g, 10,5 mmol) en THF (50 ml). Se añadió reactivo de Lawesson (3,0 g, 7,4 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: mezcla de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente) para dar el intermedio {(4-metilfenil)carbonotioil}amino]propanodioato de dietilo (85 %).

Se disolvió {(4-metilfenil)carbonotioil}amino]propanodioato de dietilo (2,47 g, 8,00 mmol) en dioxano (35 ml) y se añadió cloruro de fosforilo (0,5 ml, 5 mmol). La mezcla se irradió por microondas (250 W, 100 °C) durante 15 min, después de lo cual el disolvente se eliminó al vacío. El compuesto **117** se obtuvo por trituración con acetonitrilo (1,67 g, 84 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 9,93 (s a, 1H), 7,81 (d, 2H, *J* = 7,3), 7,21 (d, 2H, *J* = 7,3), 4,58 (c, 2H, *J* = 7,0), 2,37 (s, 3H), 1,39 (t, 3H, *J* = 7,0); MS (ES¹⁺) *m/z*: 264,30 (M+1).

Ejemplo 118**Síntesis de 2-(3-fluorofenil)-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n. ° 118)**

El compuesto se sintetizó siguiendo los procedimientos descritos a continuación en el presente documento:

1. Preparación de 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (intermedio 1)

Se disolvieron 3-fluorobencenocarbotoamida comercial (395 mg, 2,55 mmol) y bromopropanodioato de dietilo (435 µl, 2,55 mmol) en etanol (8 ml) en un vial para microondas. La mezcla se irradió a 100 °C durante 30 min. El disolvente se retiró a presión reducida. Se obtuvo 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color amarillo después de la trituración en acetonitrilo (476 mg, 70 %). ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 9,93 (s a), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 4,40 (c, 2H, *J* = 7,5), 1,40 (t, 3H, *J* = 7,5); MS (ES¹⁺) *m/z*: 268 (M+1).

2. Preparación de ácido 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxílico (intermedio 2)

El intermedio 1 (476 mg, 1,78 mmol) se disolvió en dioxano (5 ml) y se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico acuoso (37 %). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. Después de la eliminación del disolvente al vacío, el producto en bruto se purificó por HPLC para producir ácido 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (0,315 g, 74 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,2 (s a, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,71-7,58 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 238 (M-1).

3. Preparación de 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxamida (intermedio 3)

El intermedio 2 (130 mg, 0,54 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ seco (10 ml) y se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (135 mg, 0,81 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se burbujeó NH₃ gaseoso en la mezcla y el transcurso de la reacción se controló por análisis LC-MS. Al final de la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida y el producto en bruto se trituró con acetona. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5, como eluyente). Se obtuvo 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (101 mg, 78 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,25 (s a, 1H), 9,15 (s a, 2H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,69-7,60 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 239 (M+1).

4. Preparación de 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (intermedio 4)

Un matraz de fondo redondo de una boca de 50 ml se cargó con una solución del intermedio 3 (101 mg, 0,42 mmol) en CH₂Cl₂ seco (8 ml) y se añadió cloruro de tricloroacetilo (94 µl, 0,84 mmol). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (8 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 90:10 como eluyente) dio el intermedio 4 en forma de un sólido de color amarillo pálido (60 mg, 65 %). ¹H RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 1H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 10,05 (s a), 7,74-7,64 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 221 (M+1).

5. Preparación de 2-(3-fluorofenil)-5-(1H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-4-ol (intermedio 5)

Un vial para microondas se cargó con el intermedio 4 (60 mg, 0,27 mmol) y 2 ml de una solución de N-metilpirrolidona/AcOH, 5:2 v/v. Después, se añadió una solución 5,2 M de azida sódica (130 µl, 0,68 mmol) y la mezcla resultante se irradió a 220 °C durante 5 minutos. La reacción se interrumpió con 10 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo de nuevo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ seco y se concentraron al vacío. Se obtuvo 2-(3-fluorofenil)-5-(1H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-4-ol en forma de un sólido de color blanco (61 mg, 86 %) después de la purificación por HPLC preparativa. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13,30 (s a, 1H), 12,10 (s a, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 1H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 264 (M+1).

6. Preparación de 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-4-ol (compuesto 118)

Un matraz de fondo redondo de una boca de 25 ml se cargó con el intermedio 5 (150 mg, 0,57 mmol) disuelto en 10 ml de acetonitrilo. Se añadieron trietilamina (79 µl, 0,56 mmol) y yoduro de etilo (91 µl, 1,14 mmol) a la solución y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El acetonitrilo se evaporó y el producto en bruto se diluyó con agua y se lavó con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Mg₂SO₄ seco y se concentraron al vacío. Los dos regioisómeros de N-etilo resultantes se separaron por HPLC preparativa. El compuesto **1** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (66 mg, 40 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,00 (s a, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 1H), 4,75 (c, 2H, *J* = 7,5), 1,50 (t, 3H, *J* = 7,5); MS (ES¹⁺) *m/z*: 292 (M+1).

Ejemplo 119

Evaluación de la actividad in vitro

a. Clonación, secuenciación, transfección y selección de clones positivos que expresan TRPM8 humano

Se desarrolló un ensayo funcional basado en células para la identificación de antagonistas del receptor TRPM8, optimizado para permitir el cribado de alto rendimiento en FLIPR^{TETRA}, en células HEK293 mediante selección de clones puros estables y caracterización funcional con un colorante fluorescente sensible al calcio.

TRPM8 se clonó en el sitio de clonación múltiple del vector de expresión de mamífero pcDNA3; la construcción obtenida pcDNA3/hTRPM8 se verificó completamente en secuencia y se usó para la transfección de la línea celular HEK293. Las células HEK293 transfectadas de manera estable con el gen TRPM8 se mantuvieron en medio mínimo esencial. Las células se transfectaron con el vector pcDNA3/hTRPM8 por electroporación y luego se seleccionaron con medio que contenía 0,8 mg/ml de G418 durante 10-15 días.

Los siguientes compuestos comerciales se usaron como compuesto de referencia del canal TRPM8 para someter a ensayo la línea celular HEK293/hTRPM8 tanto para la actividad agonista como antagonista:

Activadores: Mentol (SIGMA cat. n.º M2772) WS-3, (N-Etil-5-metil-2-(1-metiletil) ciclohexanocarboxamida) (SIGMA cat. n.º W345501)

Bloqueador: Capsazepina (SIGMA cat. n.º C191)

Las actividades experimentales se realizaron usando instrumentos FLIPR.

Los clones funcionales se seleccionaron en FLIPR³⁸⁴ sobre la base de la respuesta de mentol 1 mM. Se seleccionaron dos clones con mejor respuesta, se diluyeron a una densidad celular de 1 célula/pocillo y se analizaron en FLIPR³⁸⁴ con mentol 1 mM.

5 Se analizó el receptor TRPM8 para la respuesta al agonista de referencia, mentol, usando una señal de fluorescencia dependiente de calcio.

10 También se obtuvieron registros de fijación de parche en la configuración de fijación de voltaje en clones HEK/TRPM8 con el fin de verificar la farmacología del receptor y determinar la curva dosis-respuesta del agonista y el valor de EC₅₀. Las células HEK293 se mantuvieron a temperatura ambiente en unas pipetas de vidrio de borosilicato pulidas al fuego que tenían una resistencia de 1,5-2,5 MΩ para registrar las corrientes después de la aplicación del fármaco. La aplicación de mentol indujo una corriente interna dependiente de la dosis en un clon HEK/hTRPM8 seleccionado (valor de EC₅₀ calculado = 58 μM). No se registraron corrientes inducidas por mentol en células HEK293 no transfectadas.

20 Para determinar la actividad antagonista de capsazepina sobre la respuesta del agonista del mentol y verificar la estabilidad de la respuesta del antagonista a lo largo de diferentes días de experimentos, se analizó el clon seleccionado de TRPM8 después de 24 h en FLIPR³⁸⁴ en presencia de concentraciones variables de antagonista (de 100 nM a 316 μM). El clon seleccionado mostró muy buena estabilidad y reproducibilidad de la actividad antagonista (valor de IC₅₀ calculado = 20 μM).

25 Resumiendo, el mejor clon se caracterizó por: 1-farmacología: determinación EC₅₀ agonista e IC₅₀ antagonista sobre diferentes experimentos;
2-densidad celular y tiempo de siembra óptimos;
3-sensibilidad a DMSO;
4-estabilidad del ligando;
5-análisis de fijación de parche.

30 b. Configurar cribado para la identificación de antagonistas de TRPM8

Los siguientes compuestos comerciales se usaron como ligandos:

35 Activador: Agente de enfriamiento 10 (Takasago CAS N. 87061-04-9)

Bloqueador: Capsazepina (SIGMA cat. n.º D_5879)

Las actividades experimentales se realizaron usando instrumentos FLIPR^{TETRA}.

40 Las células HEK293 transfectadas de manera estable con el gen TRPM8 se mantuvieron en medio mínimo esencial.

Se analizó la línea celular TRPM8 para determinar la respuesta a una biblioteca de compuestos usando una señal de fluorescencia dependiente de movilización de Ca²⁺ en un formato de placa de microtitulación de 384 pocillos. El análisis se realizó usando el FLIPR^{TETRA} (MDC) con la cámara ICCD.

45 La ejecución del ensayo implicó el uso de tres placas de microtitulación:

1. Placa de ensayo, que contenía células cargadas con colorante y preparadas de la siguiente manera:

50 Las células se sembraron a 15000 c/pocillo en placas de microtitulación de 384 pocillos recubiertas con poli-D-lisina en medio completo (25 μl/pocillo).

24 h después de la siembra, las placas de células se lavaron con tampón de ensayo Tyrode mediante el lavador de microplacas y se dejaron 10 μl de tampón de ensayo Tyrode en cada pocillo.

55 A continuación, las células se cargaron con 10 μl/pocillo de la solución de colorante Fluo-4 NW mediante un pipeteador CyBi®-Well. Cada botella de colorante Fluo4-NW (Molecular Probes cat. n.º F36206, componente A) se volvió a suspender en 8 ml de tampón de ensayo Tyrode y se complementó con 100 μl de probenecid soluble en agua (MolecularProbes cat. n.º F36206, componente B).

60 Las placas de células cargadas con colorante se incubaron durante 1 h a temperatura ambiente.

2. Placa de dilución de compuestos (Figura 1), que contenía compuestos de ensayo diluidos, formulada de la siguiente manera:

65 Columna 1: Pocillos que contenían tampón de ensayo más DMSO final al 0,5 %

Columna 2: Pocillos que alternan el control de señal máxima en la primera inyección (respuesta máxima: Agente de enfriamiento 10 a EC₁₀₀, 100 µM) y control de señal mínima en primera inyección (Tampón de ensayo más DMSO final al 0,5 %);

5 Columnas 3-22: Pocillos que contenían tampón de ensayo más DMSO final al 0,5 %. A estos pocillos se les añadieron los compuestos a ensayar a una concentración 3x.

10 Columna 23: Pocillos alternados de control de señal máxima en la segunda inyección (tampón de ensayo) y control de señal mínima en la segunda inyección (Capsazepina antagonista IC₁₀₀, 50 µM) en tampón de ensayo más DMSO final al 0,5 %;

15 Columna 24: Pocillos que contenían Capsazepina (Antagonista) a 8 concentraciones en concentraciones finales por duplicado de 50 µM, 25 µM, 6,25 µM, 3,15 µM, 1,56 µM, 780 nM, 309 nM en Tampón de ensayo más DMSO final al 0,5 %.

3. **Placa de activador** (Figura 2), que contenía Agente de enfriamiento de agonista 10 a EC₈₀, formulada de la siguiente manera:

20 Columna 1: Agente de enfriamiento 10 (Agonista) en 8 concentraciones de respuesta a la dosis por duplicado a concentraciones finales de 100 µM, 31,6 µM, 10 µM, 3,16 µM, 1 µM, 316 nM, 100 nM, 31,6 nM en Tampón de ensayo;

25 Columnas 2-24: Agente de enfriamiento 10 (Agonista) a EC₈₀ (concentrado 3 veces, 20 µM final) en Tampón de ensayo.

El ensayo se realizó de acuerdo con un procedimiento que comprendía las siguientes etapas:

30 1. Las muestras contenidas en los pocillos de la Placa de compuesto se añadieron a los pocillos correspondientes de la Placa de Ensayo mediante FLIPR^{TETRA}, dando como resultado así la adición en las Columnas 3-22 de los compuestos de ensayo a una concentración 3x con respecto a las células de las placas de ensayo. No se realizó mezcla en los pocillos de ensayo y la señal de la fluorescencia emitida se registró durante 300 segundos.

35 2. Las muestras contenidas en los pocillos de la Placa de activador se añadieron a los pocillos correspondientes de la Placa de Ensayo mediante FLIPR^{TETRA}, dando como resultado así la adición en las Columnas 3-22 de la Placa de ensayo del compuesto agonista además de los compuestos de ensayo. La señal de la fluorescencia emitida se registró durante 180 segundos.

40 Las columnas 1, 2, 23 y 24 se usaron como control. En particular: el "Control de señal máxima en la primera inyección" indica la respuesta del agonista al Agente de enfriamiento 10 a EC₁₀₀, "Control de señal máxima en la segunda inyección" indica el agonista a EC₈₀ (10 µM) en presencia de tampón de ensayo preinyectado, el Control de señal mínima en la primera inyección" corresponde a la inyección de tampón de ensayo y "Control de señal mínima en la segunda inyección" indica el agonista a EC₈₀ (20 µM) en presencia del antagonista de referencia preinyectado Capsazepina a IC₁₀₀ (50 µM).

45 La figura 3 representa un gráfico de respuesta cinética típico obtenido con todos los compuestos de la Tabla IV.

50 Durante la fase de activación objetivo (TA), la inyección del agonista de referencia a EC₈₀ produjo un aumento de la señal fluorescente en los pocillos de control de señal MÁX en los que se preinyectó el tampón de ensayo en CA, mientras que la respuesta se inhibió completamente en los pocillos de control de señal MÍN debido a la preinyección del inhibidor de referencia Capsazepina.

El objetivo del ensayo era encontrar antagonistas de la actividad de TRPM8; para este fin, se midió el cambio de la señal fluorescente durante la fase TA.

55 Se calcularon y se analizaron varios parámetros (factor Z', variabilidad entre placas, variabilidad intraplaca, variabilidad de día a día, respuesta a la dosis de antagonista y determinación de IC₅₀, respuesta a la dosis de agonista y determinación de EC₅₀).

60 En cuanto a la respuesta a la dosis del antagonista y la determinación de IC₅₀, se incluyó capsazepina (antagonista de referencia) como control y se calcularon los valores de IC₅₀ de todos los compuestos ensayados.

Los compuestos 1-118 se ensayaron y todos mostraron un valor de IC₅₀ <30 µM; en particular, los compuestos n.º 1, 2, 5, 8, 9, 27, 36, 41, 43, 67, 68, 70, 83, 84 se caracterizaron por un valor de IC₅₀ <10 µM; los compuestos n.º 10 y 45 mostraron un valor de IC₅₀ = 1 µM y 0,0002 µM, respectivamente.

65 c. Ensayo de afluencia de calcio

La capacidad de los compuestos n.º 10 y 45 para actuar como antagonistas de TRPM8 también se evaluó con un ensayo de afluencia de calcio. Los efectos de 7 concentraciones (0,00001, 0,0001, 0,001, 0,01, 0,1, 1 y 10 µM) de los compuestos 10, 45 y 118 se evaluaron en TRPM8 usando el siguiente procedimiento experimental.

Los canales se activaron con mentol, ya que el agonista de control positivo, y la capacidad del compuesto de ensayo para inhibir esta señal se examinó y se comparó con el antagonista de control positivo, 2-APB. La señal provocada en presencia del agonista de control positivo (mentol 10 µM) se ajustó al 100 % y la señal en presencia del antagonista de control positivo (2-APB 200 µM) se ajustó a 0. Los valores de pIC₅₀ del compuesto 10 45 y 118 fueron 9,7, 6 y 7,7 respectivamente. Los valores se consideraron significativos cuando la media del compuesto de ensayo fue tres o más desviaciones estándar de la media del agonista de control positivo.

Ejemplo 120

Evaluación de la actividad in vivo

a. Modelo de vejiga isovolumétrica

Se anestesiaron ratas hembra con uretano. Los uréteres se ligaron y se seccionaron. Se insertó un catéter a través del meato urinario en la vejiga antes de la ligadura uretral. La vejiga se llenó primero 3 veces cada 5 minutos con 100 µl de una solución de soluto/NMP (2:1 p/p) que contenía 0,1 mg de los compuestos n.º 10 o 45 o con 100 µl de vehículo, luego con 100 µl de solución salina cada 5 min hasta que ocurrió la contracción rítmica de la vejiga (RBC). Se infundió un volumen máximo de 3 ml. La presión intravesical se siguió durante 1 h 30 después de la aparición de RBC. Para cada grupo, el volumen umbral (TV), frecuencia miccional (MF) y la amplitud de la micción (AM) se midieron durante todo el periodo. En el grupo tratado con el compuesto 10, el volumen umbral (TV) aumentó significativamente en comparación con el grupo tratado con el disolvente que alcanzó 1,5 ml de volumen, mientras que en el grupo vehículo, se produjo RBC en todas las ratas con un volumen medio de 0,7 ± 0,09 ml. El compuesto 10 no cambió la AM. No se observó ningún efecto sobre la MF total (medido durante 90 min).

Ambas moléculas mostraron una eficacia significativa en el modelo isovolumétrico para inhibir las contracciones rítmicas de la vejiga y la frecuencia de micción. En particular, el tratamiento sistémico con el compuesto 10 (10 mg/kg i.v.) redujo significativamente la frecuencia miccional (MF) en aproximadamente el 36 % en los primeros 30 minutos del experimento. Por otro lado, cuando se administra por vía intravesical a 2,3 mg/rata, el compuesto 10 suprimió por completo la RBC continua inducida por el llenado de la vejiga con solución salina. Además, el compuesto 10 (2,3 mg/rata) y el compuesto 45 (0,3 mg/rata) aumentaron significativamente el volumen umbral (equivalente a la capacidad de la vejiga), alcanzando un volumen mayor de 1,5-3,0 ml si se compara con el de 0,7 ± 0,9 ml del grupo de vehículo. Ninguno de los compuestos modificó la amplitud de la micción (AM) en comparación con los valores iniciales, lo que sugiere que son selectivos para el brazo aferente del reflejo miccional sin efecto sobre la vía eferente.

b. Modelo de constricción crónica de dolor-Compuestos 10 y 45

Se usaron ratas macho Sprague-Dawley. Bajo anestesia con pentobarbital, se expuso el nervio ciático a la mitad del muslo (Bennett GJ et al., Pain. 33: 87-107, 1988). Cuatro ligaduras se unieron holgadamente alrededor del nervio ciático de la extremidad posterior izquierda para inducir la mejora del dolor causado por la lesión del nervio. La alodinia mecánica se evaluó utilizando un conjunto de 8 monofilamentos manuales de von Frey (0,4, 0,6, 1, 2, 4, 6, 8 y 15 g) 18 días después de la cirugía y se registró la respuesta inicial.

El día 19 se registró el peso corporal y los compuestos 10 y 45 se administraron por la ruta i.v. a la dosis de 10 mg/kg. 60, 120 y 180 min después de la dosis, la alodinia mecánica se ensayó mediante la evaluación del umbral de retirada de la pata (PWT) y el % del efecto máximo posible (MPE) se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de MPE} = \frac{(\text{Log PWT de Log PWT prom.en ensayo de prefármaco inicial}) * 100}{(\text{Log (15)} - \text{log PWT prom.de prefármaco inicial})}$$

La alodinia mecánica se ensayó 1 día antes del tratamiento y 2 horas después de la dosificación. El ANOVA de una vía seguido por la prueba de Dunnett se aplicó para la comparación entre el control del vehículo y los grupos tratados con el compuesto de ensayo. *p <0,05 se considera significativo.

Los compuestos 10 y 45 mostraron una actividad anti-alodinia significativa 2 horas después de la dosificación en ratas CCI (véase la figura 4).

Ejemplo 121

Evaluación de la actividad in vivo para el compuesto 118

Modelo de constricción crónica de dolor**Animales**

5 Se usaron ratas macho Wistar (220-250 g, Harlan Italy) (n = 60). Los animales se alojaron en una habitación con temperatura (22 ± 1 °C), humedad (60 ± 10 %) y luz (12 h al día) controladas durante al menos una semana antes de ser utilizados.

10 Las ratas se dividieron aleatoriamente en grupos simulados, control y tratamiento; se usaron diez animales por grupo. Todos los experimentos con animales cumplieron las directrices italianas (D.L. n.º 116 de 27 de enero de 1992) y las asociadas en el European Communities Council (Directive of November 24, 1986, 86/609/ECC).

Tratamiento farmacológico

15 El compuesto 118 (10 mg/kg; 5 mg/ml; 0,5 ml/iv/rata) se disolvió en solutol-HS15 al 10 % y N-Metilpirrolidona (NMP) (SOLUTOL:NMP, 2:1 p/v) y solución salina tamponada con fosfato al 90 % (PBS) 1X, y se administró el día 3, 7 y 14 después de la ligadura del nervio ciático. Los efectos antialodínicos se evaluaron 1 y 3 horas después de la dosis. Los animales de control recibieron vehículo solo (0,5 ml/iv/rata; solutol-NMP al 10 % y PBS al 90 %).

20 Modelo de lesión por constricción crónica (CCI) de dolor neuropático

El comportamiento del dolor neuropático se indujo por ligadura del nervio ciático de acuerdo con el método descrito por Bennett y Xie [Bennett G.J. y Xie Y.K. Una mononeuropatía periférica en la rata que produce trastornos de la sensación de dolor como los observados en el hombre, Pain, (1988) 33:87-107]. Brevemente, las ratas se
 25 anestesiaron (100 mg/kg de ketamina y 10 mg/kg de xilazina i.p.) y el nervio ciático izquierdo se expuso a nivel del muslo mediante disección roma a través del biceps femoral. Proximal a la trifurcación del ciático, se liberaron aproximadamente 12 mm de nervio del tejido adherido y cuatro ligaduras se unieron holgadamente alrededor de éste con un espacio de aproximadamente 1 mm para que se preservara la circulación epineural. La longitud del nervio afectado de este modo fue de 6-8 mm de largo. Se dejó que los animales se recuperaran y se usaron el día después
 30 de la cirugía. Los animales simulados representan ratas operadas pero sin ligadura.

Alodinia mecánica

Para evaluar los cambios en la sensación o en el desarrollo de alodinia mecánica, se midió la sensibilidad a la
 35 estimulación táctil usando el Aestesiómetro Plantar Dinámico (DPA, Ugo Basile, Italia). Los animales ligados se colocaron en una cámara con un suelo metálico de malla cubierto por una cúpula de plástico que permitía al animal caminar libremente, pero no para saltar. El estímulo mecánico se administró entonces en la piel medio plantar de la pata trasera. El punto de corte se fijó en 50 g, mientras que la velocidad de fuerza creciente (duración de la rampa) se estableció en 20 s. El DPA registra automáticamente la fuerza a la que se retiró el pie y la latencia de retirada.
 40 Cada pata fue probada dos veces por sesión. Esta prueba no requirió ningún preentrenamiento especial, solo un periodo de aclimatación al entorno y al procedimiento de prueba. Las pruebas se realizaron tanto en la pata isosilateral (ligada) como contralateral (no ligada) antes de la ligadura (día 0) y luego los días 3, 7 y 14 después de la ligadura.

45 Alodinia fría

Se midió la sensibilidad al frío como el número de respuestas de retirada de la pata después de la aplicación de acetona a la superficie dorsal de la pata. Se aplicó una gota de acetona ($15-20$ °C) a la superficie dorsal de la pata ligada con una jeringa conectada a un tubo delgado de polietileno mientras las ratas estaban sobre una malla de
 50 metal. Una respuesta enérgica de retirada de la pata, después de la propagación de la acetona sobre la superficie dorsal de la pata, se consideró como un signo de alodinia fría. La respuesta inicial se midió los días antes del tratamiento (2° , 6° y 13°). Los datos representan la media \pm SEM de 3 mediciones realizadas en un intervalo de aproximadamente 5 minutos.

55 Análisis estadístico

Todos los datos se presentaron como la media \pm SEM. El análisis de los datos se realizó usando GraphPad Prism 4.01. El análisis estadístico se realizó por ANOVA bidireccional seguido de la prueba de Bonferroni para comparaciones múltiples, según sea adecuado. La significancia estadística se estableció en $p < 0,05$.

60

Resultados

La administración intravenosa del Compuesto 118 (10 mg/kg) el día 7 después de la lesión inducida al nervio atenuó
 65 significativamente la alodinia mecánica y fría 1 hora después de la dosis. Los resultados obtenidos reflejaron, tal como se esperaba, una mayor actividad del Compuesto 1 frente al estímulo frío en comparación con el estímulo mecánico (39 % de inhibición y 26 % de inhibición, respectivamente).

El día 14 después de la cirugía, la actividad inhibitora del Compuesto 118 aún era estadísticamente significativa 1 h después de la dosis en el estímulo frío (52 % de inhibición), incluso si no se podía observar inhibición sobre el estímulo mecánico; por el contrario, el compuesto de referencia mantuvo un efecto inhibitor estadísticamente significativo tanto en alodinia fría como mecánica (51 % y 26 % respectivamente 1 h después de la administración).

Ejemplo 122

Análisis de selectividad

El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos *in vitro* de los compuestos 10 y 45 en GPCR (receptores acoplados a proteína G) humanos clonados expresados en células HEK293 o CHO utilizando ensayos de unión a radioligando (concentración de compuesto = 10 μ M).

Se realizaron tres réplicas para cada experimento.

Para cada ensayo, se realizó una curva de concentración-respuesta del compuesto de referencia apropiado en cada experimento. El contenido de radioactividad de la muestra se midió después de la adición del cóctel de centelleo Microscint 20 (PerkinElmer), mediante un contador beta de centelleo de microplacas TopCount NXT (PerkinElmer). Las desintegraciones atómicas por minutos evaluadas con el contador beta fueron aproximadamente 15 veces más altas que las encontradas usando el contador gamma. Los datos se expresan como porcentaje del valor de unión de control (% de B) y la inhibición del compuesto de ensayo se consideró significativa cuando el % de B era <75 % a 10 μ M.

Tabla I

Receptor	Comp. 10 (% de B)	Comp. 45 (% de B)
Receptor muscarínico M ₂ humano	90	96
Receptor muscarínico M ₃ humano	98	95
Receptor adrenérgico β_1 humano	82	90,53
Receptor adrenérgico β_2 humano	88	93
Receptor adrenérgico α_{1A} humano	100	96
Receptor adrenérgico α_{2A} humano	100	100
Receptor serotoninérgico 5-HT _{1A} humano	100	100
Receptor de histamina H ₁ humano	99,3	100
Receptor de histamina H ₂ humano	90	93,2
Receptor cannabinoide CB ₂ humano	102	86,7
Receptor de bradiquinina B ₁ humano	91	99,6
Receptor de dopamina D _{2S} humano	100	100
Receptor de dopamina D ₃ humano	87	97,2

Como es posible observar a partir de la Tabla I, ningún compuesto muestra unión frente a una amplia gama de GPCR seleccionados (incluidos el muscarínico M₃, CB₂, BK₁, alfa e beta adrenérgico) que se sabe que están implicados en el control del dolor. Estos datos respaldan que la eficacia *in vivo* observada de los compuestos 10, 45 y 118, y en general de todos los compuestos de la invención es fuertemente dependiente del bloqueo de TRPM8.

Para abordar más específicamente los posibles problemas de selectividad, se realizó una contraensayo para 10, 45 y 118 contra los canales iónicos TRPV1 y TRPV4, ambos implicados en la nocicepción (Jhaveri MD, et al 2005. *Eur. J. Neurosci.* 22 (2): 361-70, Brierley SM et al, 2008, *Gastroenterology*. 2008 Jun;134(7):2059-69.).

La capacidad de cada compuesto de prueba para actuar como un antagonista de TRPV1 se evaluó con un ensayo de afluencia de calcio. La señal provocada en presencia del agonista de control positivo (capsaicina 0,1 μ M) se ajustó al 100 % y la señal en presencia del antagonista de control positivo (rojo de rutenio 5 μ M) se ajustó a 0. El % de inhibición normalizada de los artículos de ensayo se muestra en la Tabla a continuación. Los valores se consideraron significativos cuando la media del artículo de ensayo fue tres o más desviaciones estándar de la media del agonista de control positivo.

En paralelo, la capacidad de cada compuesto de prueba para actuar como un antagonista de TRPV4 se evaluó con un ensayo de afluencia de calcio. La señal provocada en presencia del agonista de control positivo (GSK1016790A 10 μ M) se ajustó al 100 % y la señal en presencia del antagonista de control positivo (rojo de rutenio 5 μ M) se ajustó a 0. El % de inhibición normalizada de los artículos de ensayo se muestra en la Tabla a continuación. Los valores se consideraron significativos si la media del compuesto de ensayo fue de tres o más desviaciones estándar de la media del agonista de control positivo (es decir, más del 31,70 % de inhibición para la placa 1 y del 24,60 % de inhibición para la placa 2).

Tabla II

Comp. (10 y 1 μ M)	Conc. de ensayo	% de inhibición normalizada (TRPV1)	% de inhibición normalizada (TRPV4)
10	1	1,2	2,0
	10	2,3	8,9
45	1	3,1	5,1
	10	6,3	3,1
118	1	1,2	2,0
	10	2,3	8,9

5 Los datos destacan fuertemente la gran selectividad de las moléculas 10, 45 y 118 tanto hacia TRPV1 como hacia TRPV4, confirmando de este modo su mecanismo de acción selectivo.

Ejemplo 123

Evaluación ADME

10

Se evaluaron los perfiles farmacocinéticos de los compuestos 10 y 45. El resultado se resume en la Tabla III:

Tabla III

Compuesto 10								
Log D	CYP (% de inhibición) a 10 μ M		Unión a hERG a 10 μ M	Estabilidad del microsoma (% restante) a 1 μ M		$t_{1/2}$ i.v. rata (min)	Unión a proteínas plasmáticas (% a 10 μ M)	
1,59	1A2	<5	Sin efecto	rata	4	50	rata	98
	2C9	<5			5			
	2C19	<5		humano	5		humano	97
	2D6	<5			5			
	3A4	<5						
Compuesto 45								
Log D	CYP (% de inhibición) a 10 μ M		Unión a hERG a 10 μ M	Estabilidad en plasma (% restante) a 10 μ M		$t_{1/2}$ i.v. rata (min), F (%)	Unión a proteínas plasmáticas (% a 10 μ M)	
2,7	1A2	<5	Sin efecto	rata	9	240, 60	rata	99
	2C9	<5			5			
	2C19	<5		humano	1		humano	99
	2D6	<5			0			
	3A4	<5			0			

15

Ninguna de las tres moléculas mostró ningún efecto hacia ninguna isoforma de citocromo humano a la concentración máxima de 10 μ M, lo que excluye así la interacción fármaco-fármaco potencial.

20



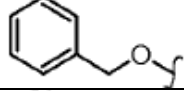
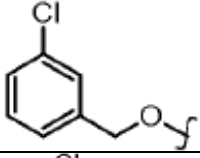
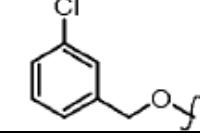
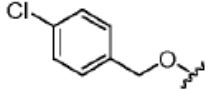
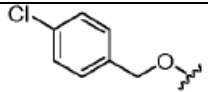
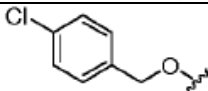
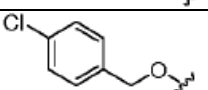
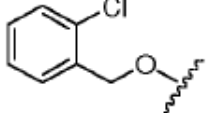
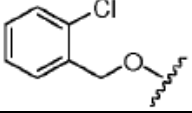
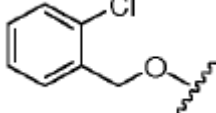
Además, no se observó ningún efecto hacia el canal de hERG, excluyendo así el efecto cardiotoxico potencial durante el desarrollo clínico.

25

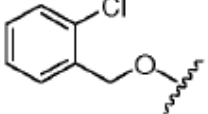
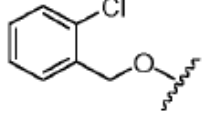
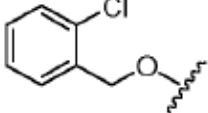
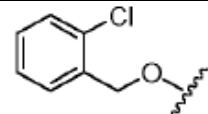
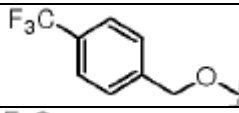
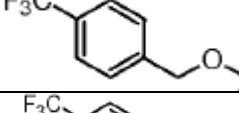
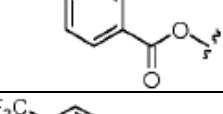
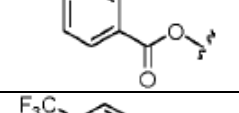
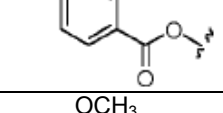
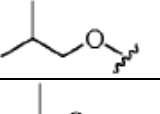
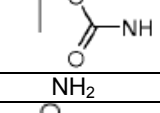
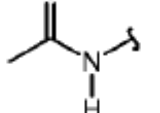
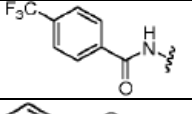
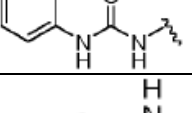
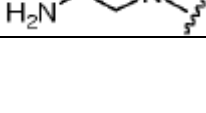
Los bajos valores de logD de los compuestos 10 y 118 los hacen particularmente adecuados cuando se requieren aplicaciones ip, iv e iv, especialmente en el tratamiento de trastornos urológicos. Al mismo tiempo, la semivida en plasma relativamente alta (4 h) y la alta biodisponibilidad oral (F = 60 %) podrían hacer que sea el candidato ideal para el tratamiento de enfermedades crónicas, como el dolor inflamatorio y neuropático.

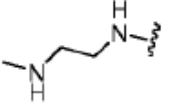
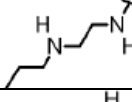
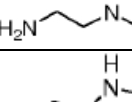
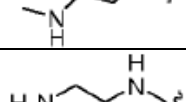
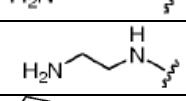
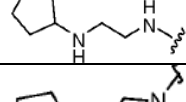
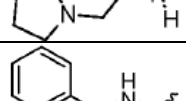
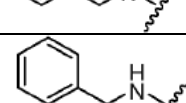
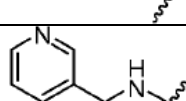
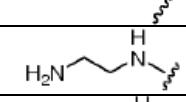
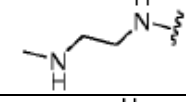
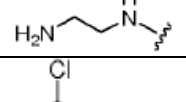
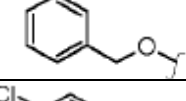
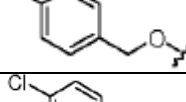
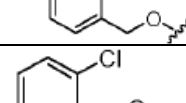
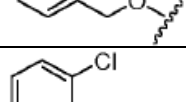
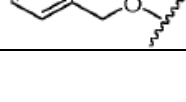


Tabla IV

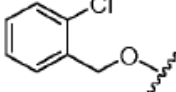
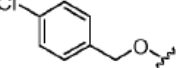
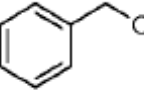
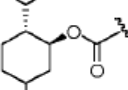
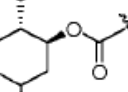
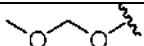
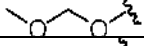
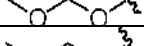
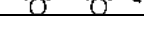
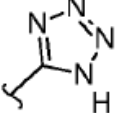
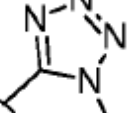
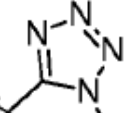
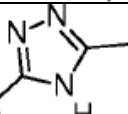
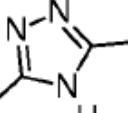
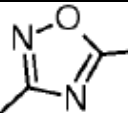
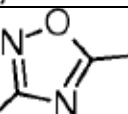
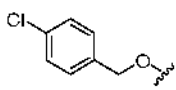
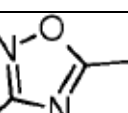
Compuesto	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	S	OH	COOH	H	<i>p</i> -Cl
2	S	OH	COOH	H	<i>p</i> -CH ₃
3	S	OH	COOH	H	<i>m</i> -F
4	S	OH	COOH	H	<i>p</i> -F
5	S	OH	COOCH ₃	H	H
6	S	OH	COOCH ₃	2-F	4-F
7	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	H
8	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -Cl

Compuesto	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
9	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
10	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -F
11	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -F
12	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	
13	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -N(CH ₃) ₂
14	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -Cl
15	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -(2-CF ₃ -C ₆ H ₅)
16	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -(2-F-C ₆ H ₅)
17	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -(2-CF ₃ -C ₆ H ₅)
18	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -(2-F-C ₆ H ₅)
19	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -(2-F-OCH ₂ C ₆ H ₅)
20	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -(4-F-OCH ₂ C ₆ H ₅)
21	S	F ₃ CSO ₂ O	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -F
22	S	OCH ₃	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
23	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
24	S		COOCH ₂ CH ₃	H	H
25	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -Cl
26	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -F
27	S		COOCH ₂ CH ₃	H	H
28	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -Cl
29	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
30	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -F
31	S		COOCH ₂ CH ₃	H	H
32	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -F
33	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -Cl

Compuesto	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
34	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -Cl
35	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
36	S		COOCH ₂ CH ₃	H	H
37	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -F
38	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
39	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
40	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -Cl
41	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -Cl
42	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -Cl
43	S		COOH	H	<i>p</i> -CH ₃
44	S		COOH	H	H
45	S		COOH	H	<i>p</i> -Cl
46	S		COOH	H	<i>m</i> -Cl
47	S		COOH	H	H
48	S		COOH	H	<i>m</i> -F
49	S		COOH	H	H
50	S		COOH	H	<i>p</i> -F

Compuesto	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
51	S		COOH	H	<i>p</i> -Cl
52	S		COOH	H	<i>m</i> -Cl
53	S		COOH	H	<i>p</i> -CH ₃
54	S		COOH	H	<i>m</i> -F
55	S		COOH	H	H
56	S		COOH	H	<i>m</i> -F
57	S		COOH	H	H
58	S		COOH	H	<i>m</i> -F
59	S		COOH	H	<i>p</i> -CH ₃
60	S	OCH ₃	COOH	H	<i>p</i> -CH ₃
61	S		COOH	H	<i>p</i> -CH ₃
62	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -F
63	S	NH ₂	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -F
64	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
65	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
66	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
67	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃

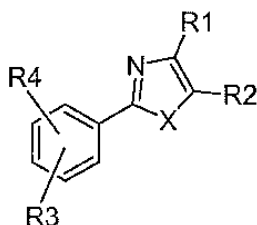
Compuesto	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
68	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -Cl
69	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -Cl
70	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -Cl
71	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
72	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -(2-CF ₃ -C ₆ H ₅)
73	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -(2-CF ₃ -C ₆ H ₅)
74	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -Cl
75	S		COOCH ₂ CH ₃	H	H
76	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -F
77	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -F
78	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -F
79	S		COOH	H	<i>p</i> -CH ₃
80	S		COOH	H	<i>p</i> -CH ₃
81	S		COOH	H	<i>m</i> -F
82	S		COONa	H	<i>m</i> -F
83	S		COONa	H	<i>p</i> -CH ₃
84	S		COONa	H	<i>p</i> -Cl
85	S		COONa	H	<i>p</i> -Cl
86	S		COONa	H	<i>p</i> -CH ₃

Compuesto	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
87	S		COONa	H	<i>m</i> -F
88	S		COONa	H	<i>m</i> -F
89	S			H	<i>p</i> -CH ₃
90	S	OH		H	<i>p</i> -CH ₃
91	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -Cl
92	S		COOH	H	<i>p</i> -Cl
93	S		C(O)NH ₂	H	<i>p</i> -Cl
94	S		CN	H	<i>p</i> -Cl
95	S	OH		H	<i>p</i> -Cl
96	S	OH		H	<i>p</i> -Cl
97	S	OH		H	<i>m</i> -F
98	S	OH		H	<i>p</i> -Cl
99	S	OH		H	<i>m</i> -F
100	S	OH		H	<i>p</i> -Cl
101	S	OH		H	<i>m</i> -F
102	S			H	<i>m</i> -F

Compuesto	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
103	S	OH		H	<i>p</i> -Cl
104	S	OH		H	<i>m</i> -F
105	O	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	H
106	O	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -F
107	O	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
108	O		COOCH ₂ CH ₃	H	H
109	O		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -F
110	O		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
111	O		COOCH ₂ CH ₃	H	H
112	O		COOH	H	H
113	O		COOH	H	<i>m</i> -F
114	O		COOH	H	<i>p</i> -CH ₃
115	O	OH		H	<i>m</i> -F
116	O			H	<i>m</i> -F
117	s	OCOCH ₂ CH ₃	OH	H	<i>p</i> -CH ₃
118	s	OH		H	<i>m</i> -F

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula I:



5

(I)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
en la que:

X se selecciona de S u O;

10 **R₁** se selecciona del grupo que consiste en:

-**OR₅** en la que R₅ se selecciona de H; alquilo C₁-C₄, trifluorometanosulfonilo, bencilo, (trifluorometil)bencilo, (halo)bencilo, (trifluorometil)benzoílo, N-bencilcarbamoílo, ciclohexiloxiacetoílo sustituido con al menos un grupo alquilo C₁-C₃, (alcoxi C₁-C₃)metilo, alcanolilo C₁-C₃ y CH₂CH₂NHR₆, en la que

R₆ se selecciona de H y (furan-2-il)metilo;

15 -**NHR₇** en la que R₇ se selecciona de H, terc-butoxicarbonilo, alcanolilo C₁-C₃, (4-trifluorometil)benzoílo, N-fenilaminoacarbonilo, CH₂R₈, en la que

R₈ se selecciona de fenilo, benzo[d][1,3]dioxol, piridin-3-ilo, (pirrolidin-1-il)metilo, -CH₂NHR₉ en la que

R₉ se selecciona de H, alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en

20 -COOR₁₀ en la que

R₁₀ se selecciona de H, alquilo C₁-C₃ y ciclohexilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo alquilo C₁-C₃; -OH; -CONH₂; CN

-tetrazol-5-ilo o 1-(alquil C₁-C₃)tetrazol-5-ilo,

-5-(alquil C₁-C₃)1,2,4 triazol-3-ilo,

25 -5-(alquil C₁-C₃) 1,2,4-oxadiazol-3-ilo,

-5-(alquil C₁-C₃) 1,3,4-oxadiazol-2-ilo;

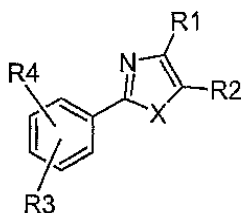
R₃ se selecciona de F o H,

R₄ se selecciona de H, CH₃, halógeno, dimetilamino, piridin-4-ilo, fenilo, 2- o 4-(halo)fenilo, 2- o 4-(trifluorometil)fenilo y 2- y/o 4-halobenciloxi para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad de TRPM8 seleccionada del grupo que consiste en dolor, picazón, trastornos respiratorios inducidos por frío, isquemia, síndrome de vejiga dolorosa, cistitis intersticial, hiperactividad del detrusor, hiperactividad neurogénica del detrusor, hiperactividad idiopática del detrusor, hiperplasia prostática benigna, ictus, neurodegeneración y trastornos psiquiátricos.

35 2. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha enfermedad se selecciona de dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, dolor por cáncer, dolor osteoartítico, dolor artrítico reumatoide, neuralgia, fibromialgia, neuropatías, fibromialgia, algesia, lesión nerviosa, migraña, cefalea, picazón, síndrome de vejiga dolorosa, cistitis intersticial, hiperactividad del detrusor, incontinencia urinaria, hiperactividad neurogénica del detrusor, hiperactividad idiopática del detrusor, hiperplasia prostática benigna, ansiedad, depresión e hipertensión pulmonar inducida por frío, EPOC y asma.

40

3. El compuesto de fórmula I:



(II)

45

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
en la que:

X se selecciona de S u O;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en:

5 **-OR₅** en la que R₅ se selecciona de trifluorometanosulfonilo, bencilo, (trifluorometil)bencilo, (halo)bencilo, (trifluorometil)benzoílo, N-bencilcarbamoílo, ciclohexiloxiacetoílo sustituido con al menos un grupo alquilo C₁-C₃, (alcoxi C₁-C₃)metilo, alcanóilo C₁-C₃ y CH₂CH₂NHR₆, en la que

R₆ se selecciona de H y (furan-2-il)metilo;

10 **-NHR₇** en la que R₇ se selecciona de H, terc-butoxicarbonilo, alcanóilo C₁-C₃, (4-trifluorometil)benzoílo, N-fenilaminoacarbonilo, CH₂R₈, en la que

R₈ se selecciona de fenilo, benzo[d][1,3]dioxol, piridin-3-ilo, (pirrolidin-1-il)metilo, -CH₂NHR₉ en la que

R₉ se selecciona de H, alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en

-COOR₁₀ en la que

15 R₁₀ se selecciona de H, alquilo C₁-C₃ y ciclohexilo, opcionalmente sustituido con al menos un grupo alquilo C₁-C₃;

-OH; -CONH₂; CN

-tetrazol-5-ilo o 1-(alquil C₁-C₃)tetrazol-5-ilo,

2-(alquil C₁-C₃)tetrazol-5-ilo

20 5-(alquil C₁-C₃)1,2,4 triazol-3-ilo,

-5-(alquil C₁-C₃) 1,2,4-oxadiazol-3-ilo,

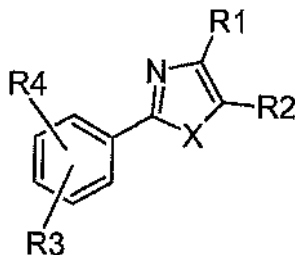
5-(alquil C₁-C₃) 1,3,4-oxadiazol-2-ilo;

R₃ se selecciona de F o H,

R₄ se selecciona de H, CH₃, halógeno, dimetilamino, piridin-4-ilo, fenilo, 2- o 4-(halo)fenilo, 2- o 4-(trifluorometil)fenilo, 2- y/o 4-halobenciloxi; para su uso como un medicamento.

25

4. El compuesto de fórmula I:



(I)

30 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
en la que;

X se selecciona de S u O;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en;

35 **-OR₅** en la que R₅ se selecciona de H; alquilo C₁-C₄, trifluorometanosulfonilo, bencilo, (trifluorometil)bencilo, (halo)bencilo, (trifluorometil)benzoílo, N-bencilcarbamoílo, ciclohexiloxiacetoílo sustituido con al menos un grupo alquilo C₁-C₃, (alcoxi C₁-C₃)metilo, alcanóilo C₁-C₃ y CH₂CH₂NHR₆, en la que

R₆ se selecciona de H y (furan-2-il)metilo;

-NHR₇ en la que R₇ se selecciona de H, terc-butoxicarbonilo, alcanóilo C₁-C₃, (4-trifluorometil)benzoílo, N-fenilaminoacarbonilo, CH₂R₈, en la que

40 R₈ se selecciona de fenilo, benzo[d][1,3]dioxol, piridin-3-ilo, (pirrolidin-1-il)metilo, -CH₂NHR₉ en la que

R₉ se selecciona de H, alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en

-COOR₁₀ en la que R₁₀ se selecciona de ciclohexilo, opcionalmente sustituido con al menos un grupo alquilo C₁-C₃;

-OH;

45 -CN;

-tetrazol-5-ilo o 1-(alquil C₁-C₃)tetrazol-5-ilo,

2-(alquil C₁-C₃)tetrazol-5-ilo

5-(alquil C₁-C₃)1,2,4 triazol-3-ilo,

50 -5-(alquil C₁-C₃) 1,2,4-oxadiazol-3-ilo,

5-(alquil C₁-C₃) 1,3,4-oxadiazol-2-ilo;

R₃ se selecciona de F o H,

R₄ se selecciona de H, CH₃, halógeno, dimetilamino, piridin-4-ilo, fenilo, 2- o 4-(halo)fenilo, 2- o 4-(trifluorometil)fenilo, 2- y/o 4-halobenciloxi; para su uso como un medicamento.

5. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 a 4 en el que cuando R₃ es F, R₃ está en la posición orto del anillo aromático y R₄ es F en la posición para del anillo aromático.
- 5 6. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, a 4 en el que cuando R₃ es H, R₄ está en la posición para o meta en el anillo aromático.
7. Un compuesto para su uso según las reivindicaciones 1, 2 o 4, en el que R₅ se selecciona de H; alquilo C₁-C₄; trifluorometanosulfonilo; bencilo; (trifluorometil)bencilo, (cloro)bencilo; (trifluorometil)benzoílo, N-bencilcarbamoílo, ciclohexiloxiacetoílo sustituido con al menos un grupo alquilo C₁-C₃, (metoxi)metilo, propanoílo y -CH₂CH₂NHR₆; en la que R₆ se selecciona de H y (furan-2-il)metilo.
- 10 8. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 a 7, en el que R₇ se selecciona de H, terc-butoxicarbonilo, acetilo, (4-trifluorometil)benzoílo; N-fenilaminoacarbonilo, CH₂R₈, en la que R₈ se selecciona de fenilo, benzo[d][1,3]dioxol, piridin-3-ilo, (pirrolidin-1-il)metilo, -CH₂NHR₉ en la que R₉ se selecciona de H, alquilo C₁-C₃ y ciclopentilo.
- 15 9. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, en el que: R₁₀ se selecciona de H; alquilo C₁-C₃ y 2-isopropil-5-metil-ciclohexilo.
10. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 a 9, en el que: R₄ se selecciona de H; CH₃; F; Cl; dimetilamino; piridin-4ilo; fenilo, 2-F-fenilo, 2-trifluorometilfenilo; 2- o 4-halobenciloxi.
- 25 11. Un compuesto para su uso según las reivindicaciones 1 a 10, en el que R₃ es H.
12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 seleccionado de:
- 30 ácido 2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxílico (1)
 ácido 4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (2)
 ácido 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxílico (3)
 ácido 2-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxílico (4)
- 35 4-hidroxi-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (5)
 2-(2,4-difluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (6)
 4-hidroxi-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (7)
 2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (8)
 4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (9)
- 40 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (10)
 2-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (11)
 4-hidroxi-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (12)
 2-[4-(dimetilamino)fenil]-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (13)
 2-(3-clorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (14)
- 45 4-hidroxi-2-[2'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (15)
 2-(2'-fluorobifenil-3-il)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (16)
 4-hidroxi-2-[2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (17)
 2-(2'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (18)
 2-{4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (19)
- 50 2-{4-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (20)
 2-(4-fluorofenil)-4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (21)
 4-metoxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (22)
 2-(4-metilfenil)-4-(2-metilpropoxi)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (23)
 4-(benciloxi)-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (24)
- 55 4-[(3-clorobencil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (25)
 4-[(3-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (26)
 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (27)
 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (28)
 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (29)
- 60 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (30)
 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (31)
 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (32)
 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (33)
 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (34)
- 65 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (35)
 2-fenil-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (36)

- 2-(3-fluorofenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (37)
 2-(4-metilfenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (38)
 4-(2-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexiloxi)acetiloxi)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (39)
 4-[(bencilcarbamoil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (40)
 5 4-(2-aminoetoxi)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (41)
 2-(4-clorofenil)-4-{2-[(furan-2-ilmetil)amino]etoxi}-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (42)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (43)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxílico (44)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (45)
 10 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (46)
 ácido 4-(benciloxi)-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxílico (47)
 ácido 4-[(3-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (48)
 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxílico (49)
 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (50)
 15 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (51)
 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (52)
 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (53)
 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (54)
 ácido 2-fenil-4-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (55)
 20 ácido 2-(3-fluorofenil)-4-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (56)
 ácido 2-fenil-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (57)
 ácido 2-(3-fluorofenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (58)
 ácido 2-(4-metilfenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (59)
 ácido 4-metoxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (60)
 25 ácido 2-(4-metilfenil)-4-(2-metilpropoxi)-1,3-tiazol-5-carboxílico (61)
 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (62)
 clorhidrato de 4-amino-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (63)
 4-(acetilamino)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (64)
 2-(4-metilfenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (65)
 30 2-(4-metilfenil)-4-[(fenilcarbamoil)amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (66)
 4-[(2-aminoetil)amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (67)
 2-(4-clorofenil)-4-[[2-(metilamino)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (68)
 2-(4-clorofenil)-4-[[2-(propilamino)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (69)
 4-[(2-aminoetil)amino]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (70)
 35 4-[[2-(metilamino)etil]amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (71)
 4-[[2-aminoetil]amino]-2-[2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (72)
 4-[(2-aminoetil)amino]-2-[2'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (73)
 2-(4-clorofenil)-4-[[2-(ciclopentilamino)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (74)
 2-fenil-4-[[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (75)
 40 4-(bencilamino)-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (76)
 4-[[1,3-benzodioxol-5-ilmetil]amino]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (77)
 2-(3-fluorofenil)-4-[[piridin-3-ilmetil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (78)
 ácido 4-[(2-aminoetil)amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (79)
 ácido 4-[[2-(metilamino)etil]amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (80)
 45 ácido 4-[(2-aminoetil)amino]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (81)
 4-[(3-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (82)
 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (83)
 4-(4-clorobenciloxi)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (84)
 4-(2-clorobenciloxi)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (85)
 50 4-(2-clorobenciloxi)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (86)
 4-(2-clorobenciloxi)-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (87)
 4-(4-clorobenciloxi)-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (88)
 (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil-4-(benciloxi)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato (89)
 (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil-4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato (90)
 55 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (91)
 ácido 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carboxílico (92)
 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carboxamida (93)
 2-(4-cloro fenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (94)
 2-(4-clorofenil)-5-(1H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-4-ol (95)
 60 2-(4-clorofenil)-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-4-ol (96)
 2-(3-fluorofenil)-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-4-ol (97)
 2-(4-clorofenil)-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-ol (98)
 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-ol (99)
 2-(4-clorofenil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-tiazol-4-ol (100)
 65 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-tiazol-4-ol (101)
 3-{4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-il}-5-metil-1,2,4-oxadiazol (102)

- 2-(4-clorofenil)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-4-ol (103)
 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-4-ol (104)
 4-hidroxi-2-fenil-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (105)
 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (106)
 5 4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (107)
 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-fenil-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (108)
 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (109)
 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (110)
 2-fenil-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (111)
 10 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-fenil-1,3-oxazol-5-carboxílico (112)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-5-carboxílico (113)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-5-carboxílico (114)
 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-oxazol-4-ol (115)
 3-{4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-5-il}-5-metil-1,2,4-oxadiazol (116)
 15 2-(3-fluorofenil)-5-hidroxi-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (117).
 2-(3-fluorofenil)-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-4-ol (118).

13. Un compuesto seleccionado de:

- 20 ácido 2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxílico (1)
 ácido 4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (2)
 ácido 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxílico (3)
 ácido 2-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxílico (4)
 4-hidroxi-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (5)
 25 2-(2,4-difluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (6)
 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (10)
 2-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (11)
 4-hidroxi-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (12)
 2-[4-(dimetilamino)fenil]-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (13)
 30 4-hidroxi-2-[2'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (15)
 2-(2'-fluorobifenil-3-il)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (16)
 4-hidroxi-2-[2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (17)
 2-(2'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (18)
 2-{4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (19)
 35 2-{4-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (20)
 2-(4-fluorofenil)-4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (21)
 4-metoxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (22)
 2-(4-metilfenil)-4-(2-metilpropoxi)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (23)
 4-(benciloxi)-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (24)
 40 4-[(3-clorobencil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (25)
 4-[(3-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (26)
 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (29)
 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (30)
 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (32)
 45 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (33)
 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (34)
 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (35)
 2-fenil-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (36)
 2-(3-fluorofenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (37)
 50 2-(4-metilfenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (38)
 4-(2-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexiloxi)acetiloxi)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (39)
 4-[(bencilcarbamoil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (40)
 4-(2-aminoetoxi)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (41)
 2-(4-clorofenil)-4-{2-[(furan-2-ilmetil)amino]etoxi}-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (42)
 55 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (43)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxílico (44)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (45)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (46)
 ácido 4-(benciloxi)-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxílico (47)
 60 ácido 4-[(3-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (48)
 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxílico (49)
 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (50)
 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (51)
 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (52)
 65 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (53)
 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (54)

- ácido 2-fenil-4-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (55)
 ácido 2-(3-fluorofenil)-4-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (56)
 ácido 2-fenil-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (57)
 ácido 2-(3-fluorofenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (58)
 5 ácido 2-(4-metilfenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (59)
 ácido 4-metoxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (60)
 ácido 2-(4-metilfenil)-4-(2-metilpropoxi)-1,3-tiazol-5-carboxílico (61)
 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (62)
 clorhidrato de 4-amino-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (63)
 10 4-(acetilamino)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (64)
 2-(4-metilfenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (65)
 2-(4-metilfenil)-4-[[fenilcarbamoil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (66)
 4-[(2-aminoetil)amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (67)
 2-(4-clorofenil)-4-[[2-(metilamino)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (68)
 15 2-(4-clorofenil)-4-[[2-(propilamino)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (69)
 4-[(2-aminoetil)amino]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (70)
 4-[[2-(metilamino)etil]amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (71)
 4-[(2-aminoetil)amino]-2-[2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (72)
 4-[(2-aminoetil)amino]-2-[2'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (73)
 20 2-(4-clorofenil)-4-[[2-(ciclopentilamino)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (74)
 2-fenil-4-[[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (75)
 4-(bencilamino)-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (76)
 4-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (77)
 2-(3-fluorofenil)-4-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (78)
 25 ácido 4-[(2-aminoetil)amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (79)
 ácido 4-[[2-(metilamino)etil]amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (80)
 ácido 4-[(2-aminoetil)amino]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (81)
 4-[(3-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (82)
 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (83)
 30 4-(4-clorobenciloxi)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (84)
 4-(2-clorobenciloxi)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (85)
 4-(2-clorobenciloxi)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (86)
 4-(2-clorobenciloxi)-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (87)
 4-(4-clorobenciloxi)-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (88)
 35 (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil-4-(benciloxi)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato (89)
 (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil-4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato (90)
 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (91)
 ácido 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carboxílico (92)
 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carboxamida (93)
 40 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (94)
 2-(4-clorofenil)-5-(1H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-4-ol (95)
 2-(4-clorofenil)-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-4-ol (96)
 2-(3-fluorofenil)-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-4-ol (97)
 2-(4-clorofenil)-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-ol (98)
 45 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-ol (99)
 2-(4-clorofenil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-tiazol-4-ol (100)
 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-tiazol-4-ol (101)
 3-{4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-il}-5-metil-1,2,4-oxadiazol (102)
 2-(4-clorofenil)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-4-ol (103)
 50 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-4-ol (104)
 4-hidroxi-2-fenil-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (105)
 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (106)
 4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (107)
 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-fenil-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (108)
 55 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (109)
 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (110)
 2-fenil-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (111)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-fenil-1,3-oxazol-5-carboxílico (112)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-5-carboxílico (113)
 60 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-5-carboxílico (114)
 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-oxazol-4-ol (115)
 3-{4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-5-il}-5-metil-1,2,4-oxadiazol (116)
 2-(3-fluorofenil)-5-hidroxi-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (117)
 2-(3-fluorofenil)-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-4-ol (118)
 65 para su uso como un medicamento.

14. Un compuesto seleccionado de:

- ácido 2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxílico (1)
 ácido 4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (2)
 5 ácido 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxílico (3)
 ácido 2-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxílico (4)
 2-(2,4-difluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (6)
 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (10)
 2-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (11)
 10 4-hidroxi-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (12)
 2-[4-(dimetilamino)fenil]-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (13)
 4-hidroxi-2-[2'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (15)
 2-(2'-fluorobifenil-3-il)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (16)
 4-hidroxi-2-[2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (17)
 15 2-(2'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (18)
 2-{4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (19)
 2-{4-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (20)
 2-(4-fluorofenil)-4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (21)
 4-metoxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (22)
 20 2-(4-metilfenil)-4-(2-metilpropoxi)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (23)
 4-(benciloxi)-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (24)
 4-[(3-clorobencil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (25)
 4-[(3-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (26)
 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (29)
 25 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (30)
 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (32)
 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (33)
 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (34)
 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (35)
 30 2-fenil-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (36)
 2-(3-fluorofenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (37)
 2-(4-metilfenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (38)
 4-(2-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexiloxi)acetiloxi)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (39)
 4-[(bencilcarbamoil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (40)
 35 4-(2-aminoetoxi)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (41)
 2-(4-clorofenil)-4-{2-[[furan-2-ilmetil]amino]etoxi}-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (42)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (43)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxílico (44)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (45)
 40 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (46)
 ácido 4-(benciloxi)-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxílico (47)
 ácido 4-[(3-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (48)
 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxílico (49)
 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (50)
 45 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (51)
 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (52)
 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (53)
 ácido 4-[(2-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (54)
 ácido 2-fenil-4-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (55)
 50 ácido 2-(3-fluorofenil)-4-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (56)
 ácido 2-fenil-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (57)
 ácido 2-(3-fluorofenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (58)
 ácido 2-(4-metilfenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-tiazol-5-carboxílico (59)
 ácido 4-metoxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (60)
 55 ácido 2-(4-metilfenil)-4-(2-metilpropoxi)-1,3-tiazol-5-carboxílico (61)
 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (62)
 clorhidrato de 4-amino-2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (63)
 4-(acetilamino)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (64)
 2-(4-metilfenil)-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (65)
 60 2-(4-metilfenil)-4-[[feniilcarbamoil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (66)
 4-[(2-aminoetil)amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (67)
 2-(4-clorofenil)-4-[[2-(metilamino)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (68)
 2-(4-clorofenil)-4-[[2-(propilamino)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (69)
 4-[(2-aminoetil)amino]-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (70)
 65 4-[[2-(metilamino)etil]amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (71)
 4-[(2-aminoetil)amino]-2-[2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (72)

- 4-[(2-aminoetil)amino]-2-[2'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (73)
 2-(4-clorofenil)-4-[[2-(ciclopentilamino)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (74)
 2-fenil-4-[[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (75)
 4-(bencilamino)-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (76)
 5 4-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (77)
 2-(3-fluorofenil)-4-[[piridin-3-ilmetil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (78)
 ácido 4-[(2-aminoetil)amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (79)
 ácido 4-[[2-(metilamino)etil]amino]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (80)
 ácido 4-[(2-aminoetil)amino]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (81)
 10 4-[(3-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (82)
 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (83)
 4-(4-clorobenciloxi)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (84)
 4-(2-clorobenciloxi)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (85)
 4-(2-clorobenciloxi)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (86)
 15 4-(2-clorobenciloxi)-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (87)
 4-(4-clorobenciloxi)-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato sódico (88)
 (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil-4-(benciloxi)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato (89)
 (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil-4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato (90)
 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (91)
 20 ácido 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carboxílico (92)
 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carboxamida (93)
 2-(4-clorofenil)-4-(metoximetoxi)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (94)
 2-(4-clorofenil)-5-(1H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-4-ol (95)
 2-(4-clorofenil)-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-4-ol (96)
 25 2-(3-fluorofenil)-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-4-ol (97)
 2-(4-clorofenil)-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-ol (98)
 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-ol (99)
 2-(4-clorofenil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-tiazol-4-ol (100)
 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-tiazol-4-ol (101)
 30 3-{4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-il}-5-metil-1,2,4-oxadiazol (102)
 2-(4-clorofenil)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-4-ol (103)
 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-4-ol (104)
 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (106)
 4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (107)
 35 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-fenil-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (108)
 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (109)
 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (110)
 2-fenil-4-[[4-(trifluorometil)benzoil]oxi]-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (111)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-fenil-1,3-oxazol-5-carboxílico (112)
 40 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-5-carboxílico (113)
 ácido 4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-5-carboxílico (114)
 2-(3-fluorofenil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-oxazol-4-ol (115)
 3-{4-[(4-clorobencil)oxi]-2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-5-il}-5-metil-1,2,4-oxadiazol (116)
 2-(3-fluorofenil)-5-hidroxi-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (117)
 45 2-(3-fluorofenil)-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-4-ol (118)

15. Una composición farmacéutica que comprende como el principio activo al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3, 4, 13 o 14 junto con excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
A	TYR	EC ₁₀₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
B	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	IC ₁₀₀	ANT
C	TYR	EC ₁₀₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
D	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	IC ₁₀₀	ANT
E	TYR	EC ₁₀₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
F	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	IC ₁₀₀	ANT
G	TYR	EC ₁₀₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
H	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	IC ₁₀₀	ANT
I	TYR	EC ₁₀₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
J	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
K	TYR	EC ₁₀₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
L	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	IC ₁₀₀	ANT
M	TYR	EC ₁₀₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
N	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	IC ₁₀₀	ANT
O	TYR	EC ₁₀₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
P	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	IC ₁₀₀	ANT

Figura 1

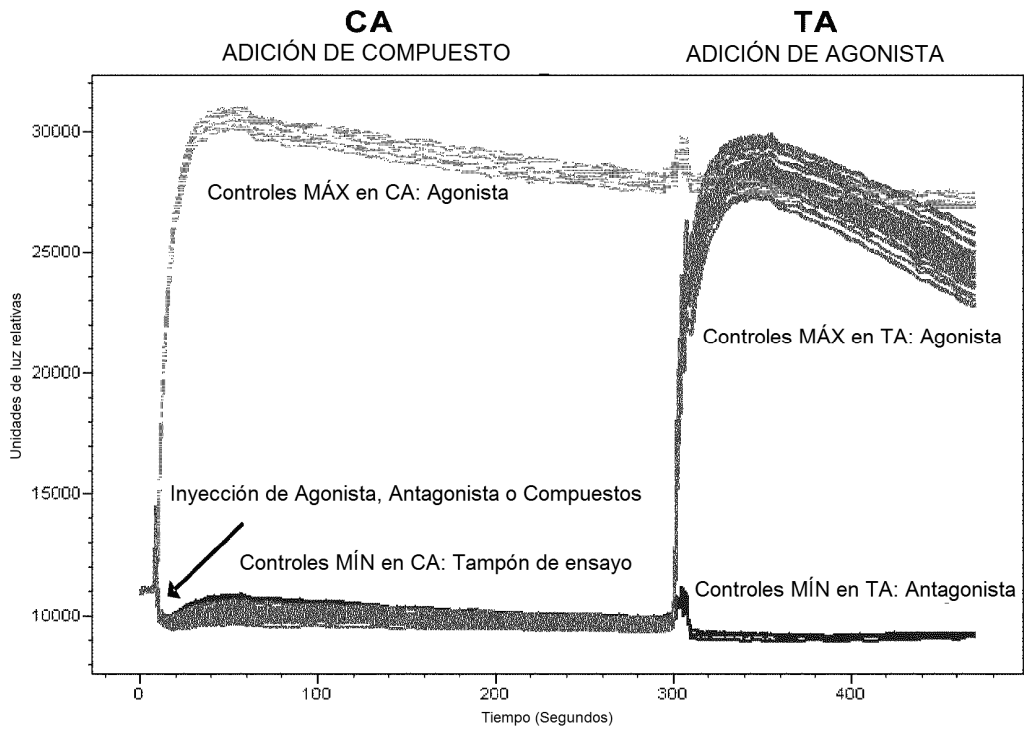


Figura 3

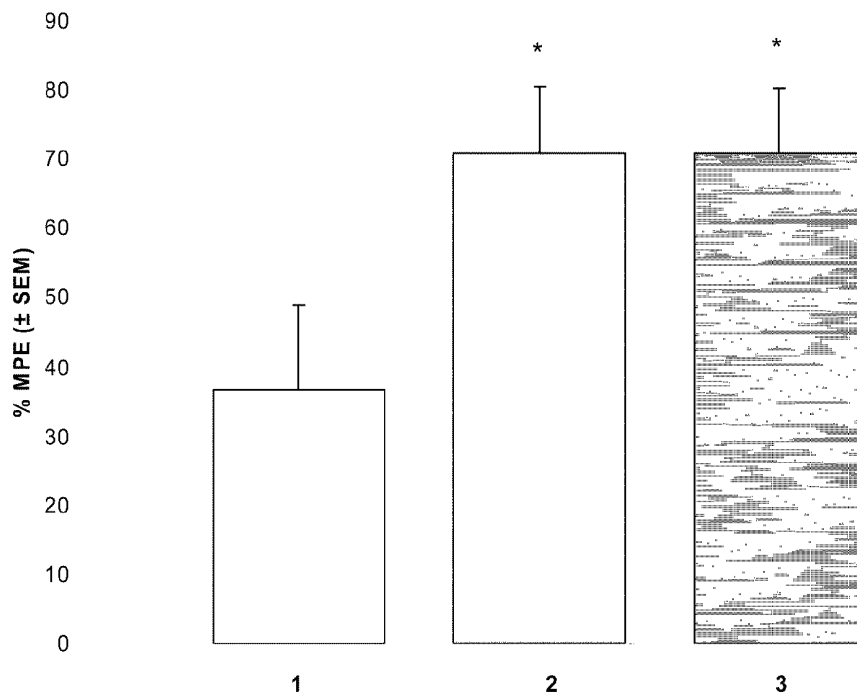


Figura 4