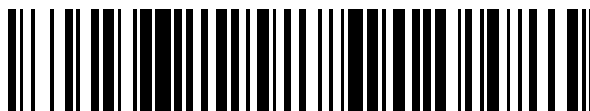


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 724 111**

51 Int. Cl.:

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 263/42 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.06.2015 PCT/EP2015/064146**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2015 WO15197640**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2015 E 15730801 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 3157918**

54 Título: **Derivados de 2-aril-4-hidroxi-1,3-tiazol útiles como inhibidores de TRPM8 en el tratamiento de neuralgia, dolor, EPOC y asma**

30 Prioridad:

23.06.2014 EP 14173502

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

06.09.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ARAMINI, ANDREA;
BIANCHINI, GIANLUCA;
BRANDOLINI, LAURA;
BECCARI, ANDREA;
LILLINI, SAMUELE y
NANO, GIUSEPPE**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 724 111 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-aril-4-hidroxi-1,3-tiazol útiles como inhibidores de TRPM8 en el tratamiento de neuralgia, dolor, EPOC y asma

5

Breve descripción de la invención

La presente invención se refiere a derivados de 2-aril-4-hidroxi-1,3-tiazol que son útiles para la prevención, reducción del riesgo de, mejora y/o tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad del miembro 8 de la subfamilia M de canal de catión de potencial de receptor transitorio (a continuación en el presente documento TRPM8) también conocido como receptor de frío y mentol 1 (CMR-1), y en particular para la prevención, la reducción del riesgo de, la mejora y/o el tratamiento de picor, enfermedades del intestino irritable, trastornos respiratorios inducidos y/o exacerbados por el frío, isquemia, dolor, neurodegeneración, trastornos psiquiátricos, accidente cerebrovascular y trastornos urológicos. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos anteriores.

15

Antecedentes de la invención

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

20

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

25

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

30

La expresión del canal en células del cerebro, pulmón, vejiga, tracto gastrointestinal, vasos sanguíneos, próstata e inmunitarias proporciona una posibilidad adicional de modulación terapéutica de la actividad de TRPM8 en una amplia gama de patologías. En particular, los trastornos o enfermedades que se ha demostrado que se ven afectados por la modulación de TRPM8 son dolor, tal como dolor crónico, dolor neuropático incluyendo alodinia por frío y neuropatía diabética, dolor posoperatorio, dolor osteoartítico, dolor por artritis reumatoide, dolor por cáncer, neuralgia, neuropatías, algesia, fibromialgia, lesión nerviosa, migrañas, cefaleas; isquemia, neurodegeneración, accidente cerebrovascular, trastornos psiquiátricos, incluyendo ansiedad y depresión, y picor, enfermedades del intestino irritable, trastornos respiratorios inducidos y/o exacerbados por el frío tales como hipertensión pulmonar inducida y/o exacerbada por el frío, asma y EPOC; trastornos urológicos tales como síndrome de la vejiga dolorosa, cistitis intersticial, hiperactividad del detrusor (vejiga hiperactiva), incontinencia urinaria, hiperactividad del detrusor neurogénica (hiperreflexia del detrusor), hiperactividad del detrusor idiopática (inestabilidad del detrusor), hiperplasia de próstata 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].

35

40

45

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

Un campo terapéutico en el que todavía hay una necesidad particularmente alta de desarrollo de antagonistas de TRPM8 es el de los trastornos urológicos y el dolor asociado. De hecho, los fármacos y medicamentos tradicionales actualmente disponibles para el tratamiento de la incontinencia urinaria y trastornos se caracterizan por varios efectos secundarios. Por ejemplo, en este momento, la terapia de síndrome de vejiga hiperactiva se basa en el uso de fármacos, especialmente agentes anticolinérgicos, que afectan a mecanismos de control neuronal periférico o la contracción del músculo liso detrusor de la vejiga. Estos fármacos inhiben que los nervios parasimpáticos ejerzan 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 reducción de la frecuencia de contracción de la vejiga. Sin embargo, el uso de agentes anticolinérgicos está asociado con graves efectos secundarios, tales como boca seca, visiones anómalas, estreñimiento y alteraciones del SNC, que afectan al cumplimiento global del paciente. Las insuficiencias de las terapias actuales destacan la necesidad de fármacos novedosos, eficaces y seguros con menos efectos secundarios.

Sumario de la invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar antagonistas de TRPM8 novedosos con alta selectividad por 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-4-hidroxi-1,3-tiazol que actúan como antagonistas selectivos del miembro 8 de la subfamilia M de canal de catión de potencial de receptor transitorio (denominado a continuación en el presente documento TRPM8), adecuados con una buena biodisponibilidad oral y que cumplen los requisitos deseados anteriores.

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

Descripción detallada de las figuras

Las figuras 1 y 2 muestran un gráfico con una respuesta típica obtenida en la prueba descrita en el ejemplo 47.

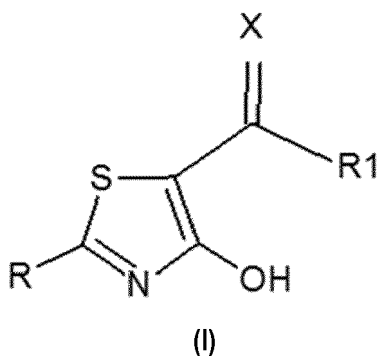
La figura 1 muestra el efecto antialodínico mecánico en ratas tratadas con compuesto 2 (DFL23693os), en el día 7 (figura 1a) y 14 (figura 1b) tras la ligadura, frente a ratas de tratamiento simulado (simulado) y ratas que recibieron vehículo (vehículo).

La figura 2 muestra el efecto antialodínico por frío en ratas tratadas con compuesto 2 (DFL23693os) en el día 7 (figura 2a) y 14 (figura 2b) tras la ligadura, frente a ratas de tratamiento simulado (simulado) y ratas que recibieron vehículo (vehículo).

En ambas figuras, el signo * significa $p < 0,05$; el signo ** significa $p < 0,01$; el signo *** significa $p < 0,001$ frente al vehículo según se mide mediante ANOVA de dos factores seguido por prueba de Dunnett.

Descripción detallada de la invención

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



en donde

5 X es oxígeno, azufre, NH, NOH, o NOME;

R es un grupo seleccionado de arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

10 - hidrógeno,

- halógeno,

- CF₃,

15

- alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

- OR₅ y

20 - NR₆R₇, en donde R₅, R₆ y R₇ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;

R₁ es un grupo seleccionado de

- alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

25

- (CH₂)_m-OR₂, en donde m es un número entero entre 1 y 3 y R₂ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₃ lineal,

- cicloalquilo C₃-C₆, y

30 - N(R₃)OR₄, en donde R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso como un medicamento.

Según una primera realización preferida de la invención en dichos compuestos de fórmula (I) R₁ se selecciona de:

35

- alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

- (CH₂)_m-OR₂ en donde m es 1 y R₂ es alquilo C₁-C₃ lineal,

40

- cicloalquilo C₃-C₆, o

- N(R₃)OR₄, en donde R₃ y R₄ son tal como se definieron anteriormente.

Compuestos particularmente preferidos de la invención según esta realización son compuestos de fórmula (I) en donde R₁ es

45

- alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

- (CH₂)_m-OR₂ en donde m es 1 y R₂ es CH₃,

50

- ciclopropilo,

- o

- N(R3)OR4, en donde R3 y R4 son independientemente alquilo C₁-C₃, preferiblemente CH₃.

Según una segunda realización preferida de la invención, también en combinación con la realización anterior, en los compuestos anteriores de fórmula (I), R1 no es metilo.

5 Compuestos particularmente preferidos según esta realización son compuestos en los que R1 se selecciona del grupo que consiste en etilo, isopropilo, isobutilo, CH₂OCH₃, ciclopropilo y N(CH₃)OCH₃.

10 Según una tercera realización preferida de la invención, también en combinación con la primera realización, R1 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, CH₂OCH₃, ciclopropilo y N(CH₃)OCH₃.

15 Un segundo objeto de la invención según la reivindicación 10, también en combinación con la realización primera y tercera, son los compuestos anteriores de fórmula (I), en donde cuando R1 es metilo, R no se selecciona de 3-piridilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-tiofenilo, 2-tiofenilo, 3-tiazolil-(2-metilo), fenilo, tiazol, 2-4-difluorofenilo, 4-metoxifenilo y 2-metiltiazol, con la condición de que R no sea 2-tiofenilo cuando X es oxígeno.

Según otra realización preferida de la invención, también en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores, X es oxígeno.

20 Según una realización adicional preferida de la invención, también en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores, dicho arilo es fenilo y dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S. Preferiblemente, dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros se selecciona del grupo que consiste en tiofenilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo y piridinilo.

25 Según una realización adicional preferida de la invención, también en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores, en dichos compuestos de fórmula (I), en donde R es arilo, el arilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de:

30 - halógeno, preferiblemente seleccionado de Br y F;

- alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, preferiblemente CH₃;

35 - OR5 y NR6R7, en donde R5, R6 y R7 son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃ lineal.

Identidades preferidas de OR5 y NR6R7 son OH, NH₂ y NHCH₃, respectivamente.

40 Según una realización adicional preferida de la invención, también en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores, en dichos compuestos de fórmula (I), en donde R es heteroarilo, este está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, preferiblemente con CH₃.

45 Compuestos particularmente preferidos de fórmula (I) de la invención son aquellos en donde R se selecciona del grupo que consiste en 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 3-metilaminofenilo, 4-metilaminofenilo, tiofen-2-ilo, furan-2-ilo, pirrol-2-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, 1-metil-imidazol-5-ilo, pirazol-4-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo.

Compuestos particularmente preferidos de fórmula (I) según la invención se seleccionan de:

50 1-[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 1)

2-(3-fluorofenil)-5-propanoil-1,3-tiazol-4-olato de sodio (compuesto n.º 2)

55 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-N-metoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto n.º 3)

1-(2-(3-fluorofenil)-4-hidroxitiazol-5-il)etanona (compuesto n.º 4)

1-[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]-2-metilpropan-1-ona (compuesto n.º 5)

60 4-hidroxi-N-metoxi-N-metil-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto n.º 6)

1-[4-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 7)

4-hidroxi-N-metoxi-N-metil-2-(2-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto n.º 8)

65 1-[4-hidroxi-2-(2-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 9)

- 2-(2-bromofenil)-4-hidroxi-N-metoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto n.º 10)
- 5 1-[2-(2-bromofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 11)
- 4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-N-metoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto n.º 12)
- 1-[2-(2-hidroxifenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 13)
- 10 1-[2-(3-bromofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 14)
- 1-[2-(furan-2-il)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 15)
- 15 1-[4-hidroxi-2-(1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 16)
- 1-[4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 17)
- 1-[4-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 18)
- 20 1-[4-hidroxi-2-(1H-imidazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 19)
- 1-[4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 20)
- 1-[4-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]butan-1-ona (compuesto n.º 21)
- 25 1-[4-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]-3-metilbutan-1-ona (compuesto n.º 22)
- 1-[4-hidroxi-2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 23)
- 30 1-[4-hidroxi-2-(1,2-oxazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 24)
- 1-[4-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 25)
- 1-[4-hidroxi-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 26)
- 35 1-[4-hidroxi-2-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 27)
- 1-[4-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 28)
- 40 1-[4-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 29)
- 1-[4-hidroxi-2-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 30)
- 1-[4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 31)
- 45 1-[2-(3-aminofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 32)
- 1-[2-(4-aminofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 33)
- 50 1-[4-hidroxi-2-[3-(metilamino)fenil]-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 34)
- 1-[4-hidroxi-2-[4-(metilamino)fenil]-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 35)
- 1-[2-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 36)
- 55 1-[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]butan-1-ona (compuesto n.º 37)
- 1-[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]-3-metilbutan-1-ona (compuesto n.º 38)
- 60 1-[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]-2-metoxietanona (compuesto n.º 39)
- 1-[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propano-1-tiona (compuesto n.º 40)
- 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-N-metoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carbotioamida (compuesto n.º 41)
- 65 2-(3-fluorofenil)-5-[(1E)-N-metoxipropanimidoil]-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n.º 42)

2-(3-fluorofenil)-5-propanimidoil-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n.º 43) y

2-(3-fluorofenil)-5-[(1E)-N-hidroxiopropanimidoil]-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n.º 44).

5

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

2-(3-fluorofenil)-5-propanoil-1,3-tiazol-4-olato de sodio (compuesto n.º 2)

10

2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-N-metoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto n.º 3)

4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-N-metoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto n.º 12) y

15

1-[4-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 28).

Tal como se describirá en detalle en el ejemplo 46, los presentes inventores han encontrado que los compuestos anteriores 1-45 son potentes antagonistas de TRPM8.

20

En detalle, todos los compuestos anteriores se han sometido a prueba en un ensayo basado en células de selección de alto rendimiento (HTS) para el TRPM8 humano y han mostrado una actividad antagonista con una CI_{50} inferior a 2 μ M.

Por tanto, en la presente invención se dan a conocer los compuestos anteriores de fórmula (I) para su uso como antagonistas de TRPM8, preferiblemente de TRPM8 humano.

25

La administración oral de un compuesto de fórmula (I) representativo de la presente invención atenuó significativamente la alodinia por frío y mecánica a las 3 horas y 5 horas tras la dosis. La actividad máxima se alcanzó a las 3 horas tras el tratamiento (aproximadamente el 50% de inhibición en ambos parámetros), véase el ejemplo 47 a continuación. Además, el mismo compuesto representativo mostró una alta selectividad frente a una amplia gama de GPCR seleccionados así como frente a TRPV1, TRPV4 y TRPA1 confirmando por tanto su mecanismo de acción selectivo, véase el ejemplo 48 a continuación.

30

Finalmente, tal como se notifica en el ejemplo 49 a continuación, el compuesto sometido a prueba no muestra ningún efecto frente a ninguna isoforma de citocromo humano, excluyendo por tanto una posible interacción entre fármacos. Además, no se observó ningún efecto frente al canal de hERG, excluyendo por tanto un posible efecto cardiotoxico durante el desarrollo clínico. Los bajos valores de logD del compuesto sometido a prueba hacen que sea particularmente adecuado cuando se requieren aplicaciones i.p., i.v. e i.ves., especialmente en el tratamiento de trastornos urológicos. Al mismo tiempo, la semivida en plasma relativamente alta y la alta biodisponibilidad oral pueden hacer que sea un candidato ideal para el tratamiento de enfermedades crónicas, tales como dolor inflamatorio y neuropático.

40

Por tanto, los compuestos anteriormente dados a conocer de la invención son particularmente adecuados para usarse en terapia.

45

Un tercer objeto de la presente invención son los compuestos anteriores de fórmula (I) para su uso en la prevención, reducción del riesgo de, mejora y/o tratamiento de una enfermedad asociada con actividad de TRPM8, preferiblemente una enfermedad que se deriva de la sobreexpresión y/o hiperactividad de receptor de TRPM8.

50

Según la presente invención, por "sobreexpresión y/o hiperactividad de receptor de TRPM8" quiere decirse una expresión y/o actividad de receptor de TRPM8 superior al nivel fisiológico.

Según la presente invención, por "enfermedad que está asociada con actividad de TRPM8" quiere decirse preferiblemente una enfermedad seleccionada de dolor, picor, enfermedades del intestino irritable, trastornos respiratorios inducidos y/o exacerbados por el frío, isquemia, neurodegeneración, accidente cerebrovascular, trastornos urológicos y trastornos psiquiátricos. Preferiblemente, dicho dolor se selecciona de dolor crónico, dolor por cáncer, dolor neuropático, que se pretende que incluya alodinia por frío y neuropatía diabética, dolor posoperatorio, dolor osteoartístico, dolor por artritis reumatoide, neuralgia, neuropatías, fibromialgia, algesia, lesión nerviosa, migrañas, cefaleas.

55

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

60

Preferiblemente, dichos trastornos urológicos se seleccionan de síndrome de la vejiga dolorosa, cistitis intersticial, hiperactividad del detrusor (también conocida como vejiga hiperactiva), incontinencia urinaria, hiperactividad del detrusor neurogénica (también conocida como hiperreflexia del detrusor), hiperactividad del detrusor idiopática (también conocida como inestabilidad del detrusor), hiperplasia de próstata benigna, trastornos del tracto urinario

65

inferior y síntomas del tracto urinario inferior.

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

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

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

15 Según una realización preferida, dicha composición farmacéutica contiene al menos uno de los compuestos anteriores de fórmula (I) como único(s) principio(s) activo(s). Según una realización alternativa preferida, dicha composición farmacéutica contiene al menos uno de los compuestos anteriores de fórmula (I) en asociación con al menos otro principio activo.

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

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

25 Los compuestos de la invención pueden administrarse como únicos principios activos o en combinación con otros compuestos terapéuticamente activos.

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

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

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

40 Ejemplos

Síntesis de compuestos preferidos

45 Los compuestos indicados en la tabla I se han sintetizado siguiendo los procedimientos descritos en los siguientes ejemplos.

Materiales y métodos

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

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

monitorizados con longitudes de onda de 220 y 254 nm, a menos que se indique lo contrario.

Procedimiento general

5 Ejemplo 1

Síntesis de 3-fluorobencenocarbotioamida (producto intermedio a)

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

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

20 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,80-7,55 (s.a., 1H, NH₂), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,30-7,00 (s.a., 1H, NH₂).

EM (ES¹⁺) *m/z*: 156,11 [M+H]⁺.

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

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

30 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 9,94 (s.a., 1H, OH), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,2-7,17 (m, 1H), 4,43 (q, 2H, J=7,1 Hz), 1,42 (t, 3H, J=7,1 Hz).

35 EM (ES¹⁺) *m/z*: 267,81 [M+H]⁺.

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

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

45 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,69-7,25 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 4,36 (q, 2H, J=7,2 Hz), 4,25 (s, 3H), 1,39 (t, 3H, J=7,2 Hz).

50 EM (ES¹⁺) *m/z*: 282,08 [M+H]⁺.

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

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

60 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,76-7,71 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 4,32 (s, 3H).

EM (ES¹⁻) *m/z*: 252,25 [M-H]⁻.

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

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

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

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

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,79-7,71 (m, 2H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,35 (s, 3H).

EM (ES^{1+}) m/z : 297,32 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

25 Síntesis de 1-[2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (producto intermedio g)

Se cargó un matraz de fondo redondo de 10 ml equipado con un agitador magnético con 2-(3-fluorofenil)-N,4-dimetoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (0,066 g, 0,223 mmol) y 2,5 ml de THF seco y se enfrió hasta -78°C. Se trató la disolución a la misma temperatura con cloruro de etil-magnesio (0,17 ml, 0,334 mmol) y después se agitó a -60°C durante 1,5 horas. Se retiró el sistema de enfriamiento y se extinguió la reacción a temperatura ambiente con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (20 ml x 2), se recogieron las fases orgánicas y se lavaron dos veces con agua (20 ml x 2) y una vez con salmuera (20 ml). Después se secó la fase orgánica y se eliminaron los disolventes a vacío. Se purificó el producto bruto sobre gel de sílice mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvo 1-[2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona como un sólido amarillo pálido (0,056 g, 0,211 mmol, Y = 95%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,75-7,70 (m, 2H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 4,25 (s, 3H), 2,95 (q, 2H, J= 7,3 Hz), 1,21 (t, 3H, J=7,3 Hz).

EM (ES^{1+}) m/z : 266,30 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

40 Síntesis de 1-[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (1)

Se cargó un matraz de fondo redondo de 10 ml equipado con un agitador magnético con 1-[2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (0,042 g, 0,158 mmol) y se disolvió a temperatura ambiente en DCM seco (4 ml), después se enfrió hasta 0°C con un baño de hielo. Se trató la disolución a esta temperatura con tribromuro de boro 1 M en diclorometano (0,39 ml, 0,390 mmol) y después se agitó durante 30 minutos. Se diluyó la reacción con DCM (20 ml) y se agitó con agua (10 ml) durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se destiló el disolvente y se purificó el producto bruto sobre gel de sílice. Se obtuvo 1-[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona como un sólido amarillo (0,029 g, 0,115 mmol, Y = 73%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 11,90 (s.a., 1H, OH), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 2,80 (q, 2H, J= 7,3 Hz), 1,30 (t, 3H, J=7,3 Hz).

EM (ES^{1+}) m/z : 252,12 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, EM (ES^{1-}) m/z : 250,11 [$\text{M}-1$] $^-$.

Ejemplo 2

60 Síntesis de 2-(3-fluorofenil)-5-propanoil-1,3-tiazol-4-olato de sodio (2)

Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético con 1-[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (0,034 g, 0,135 mmol) y se disolvió a temperatura ambiente en metanol (6 ml). Después se trató la disolución con un equivalente de NaOH (0,135 ml, 0,135 mmol, 1 M en metanol) y se agitó durante 30 minutos. Se destilaron los compuestos volátiles a vacío y se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino con rendimiento cuantitativo (0,037 g, 0,135 mmol).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ 7,69-7,66 (m, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 2,77 (q, 2H, $J=7,4$ Hz), 0,97 (t, 3H, $J=7,4$ Hz).

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

Ejemplo 3

Síntesis de 1-(2-(3-fluorofenil)-4-hidroxitiazol-5-il)etanona (4)

10 Partiendo de 3-fluorobencenocarbotioamida (0,110 g, 0,70 mmol) preparada tal como se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener 2-(3-fluorofenil)-N,4-dimetoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se sometió esta última a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de metil-magnesio para obtener 1-(2-(3-fluorofenil)-4-metoxitiazol-5-il)etanona, que después se desprotegió con tribromuro de boro para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,030 g, 0,13 mmol, $Y = 87\%$).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,85-7,71 (m, 2H), 7,55-7,40 (m, 1H), 7,30-7,19 (m, 1H), 2,50 (s, 3H).

20 EM (ES^{1+}) m/z : 238,0 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 4

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

25 Partiendo de 3-fluorobencenocarbotioamida (0,070 g, 0,45 mmol) preparada tal como se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener 2-(3-fluorofenil)-N,4-dimetoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se sometió esta última a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de isopropil-magnesio para obtener 1-[2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il]-2-metilpropan-1-ona, que después se desprotegió con tribromuro de boro para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,021 g, 0,08 mmol, $Y = 88\%$).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,85-7,71 (m, 2H), 7,55-7,40 (m, 1H), 7,30-7,19 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,30 (d, 6H, $J=7,0$ Hz).

35 EM (ES^{1+}) m/z : 266,0 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 5

Síntesis de 1-[4-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (7)

40 Partiendo de tiofeno-2-carbotioamida (0,074 g, 0,52 mmol) preparada tal como se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener N,4-dimetoxi-N-metil-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se sometió esta última a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de etil-magnesio para obtener 1-[4-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona que después se desprotegió con tribromuro de boro para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,022 g, 0,09 mmol, $Y = 88\%$).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,70 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 2,70 (q, 2H, $J=7,1$ Hz), 1,28 (t, 3H, $J=7,1$ Hz).

50 EM (ES^{1+}) m/z : 240,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 6

Síntesis de 1-[4-hidroxi-2-(2-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (9)

55 Partiendo de 2-metilbencenocarbotioamida (0,152 g, 1,0 mmol) preparada de manera análoga a lo que se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener N,4-dimetoxi-N-metil-2-(2-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se sometió esta última a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de etil-magnesio para obtener 1-[4-metoxi-2-(2-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona que después se desprotegió con tribromuro de boro para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (0,44 g, 0,18 mmol, $Y = 89\%$).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,95-7,83 (m, 1H), 7,48-7,21 (m, 3H), 2,78 (q, 2H, $J=7,1$ Hz), 1,28 (t, 3H, $J=7,1$ Hz).

65 EM (ES^{1+}) m/z : 248,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 7

Síntesis de 1-[2-(2-bromofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (11)

Partiendo de 2-bromobencenocarbotoamida (0,053 g, 0,15 mmol) preparada de manera análoga a lo que se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener 2-(2-bromofenil)-N,4-dimetoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se sometió esta última a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de etil-magnesio para obtener 1-[2-(2-bromofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona que después se desprotegió con tribromuro de boro para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,018 g, 0,06 mmol, Y = 87%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 8,35-8,28 (m, 1H), 7,75-7,65 (m, 1H), 7,50-7,37 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 2,80 (q, 2H, J=7,0 Hz), 1,28 (t, 3H, J=7,0).

EM (ES^{1+}) m/z : 312,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 8

Síntesis de 1-[2-(2-hidroxifenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (13)

Partiendo de 2-metoxibencenocarbotoamida (0,061 g, 0,35 mmol) preparada de manera análoga a lo que se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener N,4-dimetoxi-2-(2-metoxifenil)-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb).

Se sometió la amida de Weinreb a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de etil-magnesio para obtener 1-[4-metoxi-2-(2-metoxifenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona que después se desprotegió con tribromuro de boro (4 equivalentes) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,016 g, 0,07 mmol, Y = 95%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 12,27 (s, 1H, OH), 11,55 (s, 1H, OH), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,08-6,98 (m, 1H), 6,93-6,86 (m, 1H), 2,77 (q, 2H, J=7,0 Hz), 1,26 (t, 3H, J=7,0 Hz).

EM (ES^{1+}) m/z : 250,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 9

Síntesis de 1-[2-(3-bromofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (14)

Partiendo de 3-bromobencenocarbotoamida (0,20 g, 0,92 mmol) preparada de manera análoga a lo que se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener 2-(3-bromofenil)-N,4-dimetoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se sometió esta última a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de etil-magnesio para obtener 1-[2-(3-bromofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona que después se desprotegió con tribromuro de boro para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (0,055 g, 0,17 mmol, Y = 95%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 11,89 (s.a., 1H, OH), 8,23-8,18 (m, 1H), 7,89-7,91 (m, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 2,80 (q, 2H, J=7,0 Hz), 1,30 (t, 3H, J=7,0 Hz).

EM (ES^{1+}) m/z : 312,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 10

Síntesis de 1-[2-(furan-2-il)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (15)

Partiendo de furan-2-carbotoamida (0,101 g, 0,79 mmol) preparada de manera análoga a lo que se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener 2-(furan-2-il)-N,4-dimetoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se sometió esta última a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de etil-magnesio para obtener 1-[2-(furan-2-il)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona que después se desprotegió con tribromuro de boro para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,034 g, 0,15 mmol, Y = 90%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,60 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 6,52 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 2,95 (q, 2H, J = 7,3 Hz), 1,21 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

EM (ES^{1+}) m/z : 224,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 11

Síntesis de 1-[4-hidroxi-2-(1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (16)

Partiendo de 1H-pirrol-2-carbotioamida (0,103 g, 0,82) preparada de manera análoga a lo que se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener N,4-dimetoxi-N-metil-2-(1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se sometió esta última a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de etil-magnesio para obtener 1-[4-metoxi-2-(1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona que después se desprotegió con tribromuro de boro para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,034 g, 0,15 mmol, Y = 93%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 11,89 (s.a., 1H, OH), 8,10 (s.m.a., 1H, NH), 7,10-6,80 (m, 2H), 6,20-6,05 (m, 1H), 2,95 (q, 2H, J=7,3 Hz), 1,21 (t, 3H, J=7,3 Hz).

EM (ES^{1+}) m/z : 223,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 12

Síntesis de 1-[4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (17)

Partiendo de 1-metil-1H-pirrol-2-carbotioamida (0,105 g, 0,75 mmol) preparada de manera análoga a lo que se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener N,4-dimetoxi-N-metil-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se sometió esta última a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de etil-magnesio para obtener 1-[4-metoxi-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona que después se desprotegió con tribromuro de boro para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,034 g, 0,14 mmol, Y = 91%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 11,51 (s.a., 1H, OH), 7,10-6,95 (m, 1H), 6,95-6,75 (m, 1H), 6,19-6,05 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,95 (q, 2H, J=7,3 Hz), 1,21 (t, 3H, J=7,3 Hz).

EM (ES^{1+}) m/z : 237,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 13

Síntesis de 1-[4-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (18)

Partiendo de 1-metil-1H-imidazol-5-carbotioamida (0,203 g, 1,44 mmol) preparada de manera análoga a lo que se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener N,4-dimetoxi-N-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se sometió esta última a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de etil-magnesio para obtener 1-[4-metoxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona que después se desprotegió con tribromuro de boro para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,065 g, 0,27 mmol, Y = 94%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 11,65 (s.a., 1H, OH), 7,91-7,70 (m, 1H), 7,52-7,40 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,95 (q, 2H, J=7,3 Hz), 1,21 (t, 3H, J=7,3 Hz).

EM (ES^{1+}) m/z : 238,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 14

Síntesis de 1-[4-hidroxi-2-(1H-imidazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (19)

Partiendo de 1H-imidazol-5-carbotioamida (0,198 g, 1,56 mmol) preparada de manera análoga a lo que se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener 2-(1H-imidazol-5-il)-N,4-dimetoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se sometió esta última a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de etil-magnesio para obtener 1-[4-metoxi-2-(1H-imidazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona que después se desprotegió con tribromuro de boro para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,062 g, 0,28 mmol, Y = 89%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 8,20-8,10 (m, 1H); 7,40 -7,30 (m, 1H), 2,95 (q, 2H, J=7,3 Hz), 1,20 (t, 3H, J=7,3 Hz).

EM (ES^{1+}) m/z : 224,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 15

Síntesis de 1-[4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (20)

Partiendo de 1-metil-1H-pirazol-4-carbotioamida (0,211 g, 1,49 mmol) preparada de manera análoga a lo que se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener N,4-dimetoxi-N-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se sometió esta última a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de etil-magnesio para obtener 1-[4-metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona que después se desprotegió con tribromuro de boro para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,064 g, 0,27 mmol, Y = 92%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 11,51 (s.m.a., 1H, OH), 7,90-8,75 (m, 1H); 7,65-7,45 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,95 (q, 2H, J=7,3 Hz), 1,20 (t, 3H, J=7,3 Hz).

EM (ES^{1+}) m/z : 238,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 16

Síntesis de 1-[4-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]butan-1-ona (21)

Partiendo de tiofeno-2-carbotioamida (0,20 g, 1,39 mmol) preparada de manera análoga a lo que se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener N,4-dimetoxi-N-metil-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se sometió esta última a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de propil-magnesio para obtener 1-[4-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]butan-1-ona que después se desprotegió con tribromuro de boro para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,067 g, 0,26 mmol, Y = 95%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 11,37 (s.m.a., 1H, OH), 7,80-7,60 (m, 2H); 7,22-7,09 (m, 1H), 2,51 (t, 2H, J=7,5 Hz), 1,71 (m, 2H), 0,92 (t, 3H, J=7,4 Hz).

EM (ES^{1+}) m/z : 254,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 17

Síntesis de 1-[4-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]-3-metilbutan-1-ona (22)

Partiendo de tiofeno-2-carbotioamida (0,150 g, 1,04 mmol) preparada de manera análoga a lo que se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener N,4-dimetoxi-N-metil-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se sometió esta última a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de isobutil-magnesio para obtener 1-[4-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]-3-metilbutan-1-ona que después se desprotegió con tribromuro de boro para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,053 g, 0,20 mmol, Y = 95%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 11,45 (s.m.a., 1H, OH), 7,80-7,60 (m, 2H); 7,22-7,09 (m, 1H), 2,49 (d, 2H, J= 7,3 Hz), 1,90-1,70 (m, 1H), 0,89 (d, 6H, J=7,2 Hz).

EM (ES^{1+}) m/z : 268,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 18

Síntesis de 1-[4-hidroxi-2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (23)

Partiendo de 1,2,4-oxadiazol-3-carbotioamida (0,151 g, 1,16 mmol) preparada de manera análoga a lo que se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener N,4-dimetoxi-N-metil-2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se sometió esta última a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de etil-magnesio para obtener 1-[4-metoxi-2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona que después se desprotegió con tribromuro de boro para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,049 g, 0,22 mmol, Y = 88%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 11,62 (s.a., 1H, OH), 8,45 (s, 1H), 2,95 (q, 2H, J= 7,3 Hz), 1,20 (t, 3H, J=7,3 Hz).

EM (ES^{1+}) m/z : 226,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 19

Síntesis de 1-[4-hidroxi-2-(1,2-oxazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (24)

Partiendo de 1,2-oxazol-5-carbotioamida (0,148 g, 1,15 mmol) preparada de manera análoga a lo que se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener N,4-dimetoxi-N-metil-2-(1,2-oxazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se sometió esta última a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de etil-magnesio para obtener 1-[4-metoxi-2-(1,2-oxazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona que después se desprotegió con tribromuro de boro para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,048 g, 0,22 mmol, Y = 89%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 11,41 (s.a., 1H, OH), 7,51 (d, 1H, J=3,1 Hz), 6,80 (d, 1H, J=3,1 Hz), 2,96 (q, 2H, J=7,3 Hz), 1,22 (t, 3H, J=7,3 Hz).

EM (ES^{1+}) m/z : 225,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 20

Síntesis de 1-[4-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (25)

Partiendo de piridin-3-carbotioamida (0,186 g, 1,34 mmol) preparada de manera análoga a lo que se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener N,4-dimetoxi-N-metil-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se sometió esta última a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de etil-magnesio para obtener 1-[4-metoxi-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona que después se desprotegió con tribromuro de boro para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,060 g, 0,26 mmol, Y = 89%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 11,56 (s.a., 1H, OH), 9,15-9,00 (m, 1H), 8,75-8,65 (m, 1H), 8,35-8,25 (m, 1H), 7,66-7,56 (m, 1H), 2,94 (q, 2H, J= 7,3 Hz), 1,20 (t, 3H, J=7,3 Hz).

EM (ES^{1+}) m/z : 235,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 21

Síntesis de 1-[4-hidroxi-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (26)

Partiendo de piridin-4-carbotioamida (0,175 g, 1,27 mmol) preparada de manera análoga a lo que se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener N,4-dimetoxi-N-metil-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se sometió esta última a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de etil-magnesio para obtener 1-[4-metoxi-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona que después se desprotegió con tribromuro de boro para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,054 g, 0,23 mmol, Y = 92%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 11,56 (s.a., 1H, OH), 9,15-9,00 (m, 2H), 8,55-8,65 (m, 2H), 2,94 (q, 2H, J= 7,3 Hz), 1,20 (t, 3H, J=7,3 Hz).

EM (ES^{1+}) m/z : 235,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 22

Síntesis de 1-[4-hidroxi-2-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (27)

Partiendo de piridin-2-carbotioamida (0,214 g, 1,55 mmol) preparada de manera análoga a lo que se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener N,4-dimetoxi-N-metil-2-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se sometió esta última a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de etil-magnesio para obtener 1-[4-metoxi-2-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona que después se desprotegió con tribromuro de boro para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,065 g, 0,28 mmol, Y = 91%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 11,56 (s.a., 1H, OH), 8,75-8,65 (m, 1H), 8,15-8,05 (m, 1H), 7,95-7,85 (m, 1H), 7,66-7,56 (m, 1H), 2,94 (q, 2H, J= 7,3 Hz), 1,20 (t, 3H, J=7,3 Hz).

EM (ES^{1+}) m/z : 235,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 23

Síntesis de 1-[4-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (28)

Partiendo de 3-metoxibencenocarbotioamida (0,105 g, 0,63 mmol) preparada de manera análoga a lo que se

describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener N,4-dimetoxi-2-(3-metoxifenil)-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb).

5 Se sometió la amida de Weinreb a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de etil-magnesio para obtener 1-[4-metoxi-2-(3-metoxifenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona que después se desprotegió con tribromuro de boro (4 equivalentes) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,029 g, 0,12 mmol, Y = 91%).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 12,37 (s, 1H, OH), 11,45 (s, 1H, OH), 7,70-7,10 (m, 4H), 2,82 (q, 2H, J=7,3 Hz), 1,17 (t, 3H, J=7,3 Hz).

EM (ES^{1+}) m/z : 250,3 [M+H] $^+$.

Ejemplo 24

15 Síntesis de 1-[4-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (29)

Partiendo de 4-metoxibencenocarbotoamida (0206 g, 1,23 mmol) preparada de manera análoga a lo que se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener N,4-dimetoxi-2-(4-metoxifenil)-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb).

20 Se sometió la amida de Weinreb a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de etil-magnesio para obtener 1-[4-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona que después se desprotegió con tribromuro de boro (4 equivalentes) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,058 g, 0,23 mmol, Y = 90%).

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 12,41 (s, 1H, OH), 11,55 (s, 1H, OH), 7,75-7,10 (m, 4H), 2,82 (q, 2H, J=7,3 Hz), 1,17 (t, 3H, J=7,3 Hz).

30 EM (ES^{1+}) m/z : 250,3 [M+H] $^+$.

Ejemplo 25

35 Síntesis de 1-[4-hidroxi-2-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (30)

Partiendo de 3-metilbencenocarbotoamida (0,086 g, 0,57 mmol) preparada de manera análoga a lo que se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener N,4-dimetoxi-N-metil-2-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se sometió esta última a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de etil-magnesio para obtener 1-[4-metoxi-2-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona que después se desprotegió con tribromuro de boro para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,027 g, 0,10 mmol, Y = 96%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ , 11,55 (s, 1H, OH), 7,70-7,47 (m, 2H), 7,45-7,10 (m, 2H), 2,80 (q, 2H, J=7,3 Hz), 2,32 (s, 3H), 1,15 (t, 3H, J=7,3 Hz).

45 EM (ES^{1+}) m/z : 248,4 [M+H] $^+$.

Ejemplo 26

50 Síntesis de 1-[4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (31)

Partiendo de 4-metilbencenocarbotoamida (0,087 g, 0,58 mmol), preparada de manera análoga a lo que se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener N,4-dimetoxi-N-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se sometió esta última a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de etil-magnesio para obtener 1-[4-metoxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona que después se desprotegió con tribromuro de boro para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,027 g, 0,10 mmol, Y = 95%).

55 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ , 11,55 (s.a., 1H, OH), 7,85-7,70 (m, 2H), 7,35-7,05 (m, 2H), 2,80 (q, 2H, J=7,3 Hz), 2,32 (s, 3H), 1,15 (t, 3H, J=7,3 Hz).

60 EM (ES^{1+}) m/z : 248,2 [M+H] $^+$.

Ejemplo 27

65 Síntesis de 1-[2-(3-aminofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (32)

Partiendo de 3-nitrobenzenocarbotoamida (0,235 g, 1,35 mmol) preparada de manera análoga a lo que se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener N,4-dimetoxi-N-metil-2-(3-nitrofenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se sometió esta última a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de etil-magnesio para obtener 1-[4-metoxi-2-(3-nitrofenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona.

Después se disolvió el compuesto en metanol y se mezcló con 5 equivalentes de cloruro de estaño dihidratado y después se irradió en un aparato de microondas durante 30 minutos a 100°C.

Tras completarse la reducción del grupo nitro, la extracción con ácido-base y el tratamiento final, se obtuvo la 1-[2-(3-aminofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona pura. Se sometió esta última a condiciones de desprotección con tribromuro de boro proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (0,033 g, 0,13 mmol, últimas dos etapas Y = 51%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ , 11,72 (s.m.a., 1H, OH), 7,74 (s.a., 1H, NH_2), 7,22 (s.a., 1H, NH_2) 7,20-6,89 (m, 3H), 6,72-6,60 (m, 1H), 2,80 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz), 1,15 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

EM (ES^{1+}) m/z : 249,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 28

Síntesis de 1-[2-(4-aminofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (33)

Partiendo de 4-nitrobenzenocarbotoamida (0,234 g, 1,35 mmol) preparada de manera análoga a lo que se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener N,4-dimetoxi-N-metil-2-(4-nitrofenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se sometió esta última a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de etil-magnesio para obtener 1-[4-metoxi-2-(4-nitrofenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona.

Se disolvió el compuesto en metanol, se mezcló con 5 equivalentes de cloruro de estaño dihidratado y se irradió en un aparato de microondas durante 30 minutos a 100°C.

Tras completarse la reducción del grupo nitro, la extracción con ácido y el tratamiento final, se obtuvo la 1-[2-(4-aminofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona pura para su desprotección posterior con tribromuro de boro proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (0,032 g, 0,12 mmol, últimas dos etapas Y = 49%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ , 11,63 (s.a., 1H, OH), 7,75-7,45 (m, 2H; s.a. 1H, NH_2), 6,89 (s.m.a., 1H, NH_2) 6,65-6,40 (m, 2H), 2,80 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz), 1,15 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

EM (ES^{1+}) m/z : 249,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 29

Síntesis de 1-[4-hidroxi-2-[3-(metilamino)fenil]-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (34)

Partiendo de 3-(bromo)benzenocarbotoamida (0,429 g, 1,98 mmol) preparada de manera análoga a lo que se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener 2-(3-bromofenil)-N,4-dimetoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se sometió este último compuesto a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de etil-magnesio para obtener 1-[2-(3-bromofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona.

Después se disolvió el derivado de bromo-aril-tiazol en tolueno anhidro y se trató con 5 equivalentes de terc-butóxido de sodio, 1,5 equivalentes de metilamina, 0,1 equivalentes de 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo, 0,05 equivalentes de tris(dibencilideno-acetona)dipaladio (0) y se selló en un vial y después se irradió en un aparato de microondas a 100°C durante una hora. Tras la cromatografía, se obtuvo 1-[4-metoxi-2-[3-(metilamino)fenil]-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona y después se desprotegió con tribromuro de boro para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,020 g, 0,08 mmol, últimas dos etapas Y = 21%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ , 11,60 (s.a., 1H, OH), 7,25-6,90 (m, 3H), 6,75-6,65 (m, 1H), 4,35 (s.m.a., 1H, NH), 3,05 (s, 3H), 2,93 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz), 1,25 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

EM (ES^{1+}) m/z : 263,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 30

Síntesis de 1-[4-hidroxi-2-[4-(metilamino)fenil]-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (35)

Partiendo de 4-(bromo)benzenocarbotoamida (0,50 g, 2,32 mmol) preparada de manera análoga a lo que se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener 2-(4-bromofenil)-N,4-dimetoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se sometió esta última a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de etil-magnesio para obtener 1-[2-(4-bromofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona. Después se disolvió el derivado de bromo-aril-tiazol en tolueno anhidro y se trató con 5 equivalentes de terc-butóxido de sodio, 1,5 equivalentes de metilamina, 0,1 equivalentes de 2-(di-terc-butilfosfina)bifenilo, 0,05 equivalentes de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y se selló en un vial y después se irradió en un aparato de microondas a 100°C durante una hora. Tras la cromatografía se obtuvo 1-[4-metoxi-2-[4-(metilamino)fenil]-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona y después se O-desmetiló mediante la acción de tribromuro de boro proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (0,015 g, 0,06 mmol, últimas dos etapas Y = 13%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ , 11,60 (s.a., 1H, OH), 7,72-7,43 (m, 2H;), 6,63-6,39 (m, 2H), 4,35 (s.m.a., 1H, NH), 3,07 (s, 3H), 2,96 (q, 2H, J= 7,3 Hz), 1,23 (t, 3H, J=7,3 Hz).

EM (ES^{1+}) m/z : 263,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 31

Síntesis de 1-[2-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (36)

Partiendo de 4-fluorobencenocarbotoamida (0,122 g, 0,78 mmol) preparada de manera análoga a lo que se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener 2-(4-fluorofenil)-N,4-dimetoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se sometió esta última a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de etil-magnesio para obtener 1-(4-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona que después se desprotegió con tribromuro de boro para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,037 g, 0,15 mmol, Y = 91%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 11,85 (s.a., 1H, OH), 7,95-7,80 (m, 2H), 7,29-7,09 (m, 2H), 2,80 (q, 2H, J=7,3 Hz), 1,30 (t, 3H, J=7,3 Hz).

EM (ES^{1+}) m/z : 252,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$, EM (ES^{1-}) m/z : 250,11 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 32

Síntesis de 1-[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]butan-1-ona (37)

Partiendo de 3-fluorobencenocarbotoamida (0,124 g, 0,80 mmol) preparada tal como se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener 2-(3-fluorofenil)-N,4-dimetoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se sometió esta última a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de propil-magnesio para obtener 1-[2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il]butan-1-ona, que después se desprotegió con tribromuro de boro para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (0,028 g, 0,10 mmol, Y = 81%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 11,90 (s.a., 1H, OH), 7,85-7,71 (m, 2H), 7,50-7,40 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 1H), 2,72 (t, 2H, J=7,3 Hz), 1,83 (q, 2H, J=7,3 Hz), 1,05 (t, 3H, J=7,3 Hz).

EM (ES^{1+}) m/z : 266,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 33

Síntesis de 1-[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]-3-metilbutan-1-ona (38)

Partiendo de 3-fluorobencenocarbotoamida (0,112 g, 0,72 mmol) preparada tal como se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener 2-(3-fluorofenil)-N,4-dimetoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se sometió esta última a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando cloruro de isobutil-magnesio para obtener 1-[2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il]-3-metilbutan-1-ona, que después se desprotegió con tribromuro de boro para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,033 g, 0,12 mmol, Y = 73%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 12,10 (s.a., 1H, OH), 7,83-7,73 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 2,62 (d, 2H, J=7,3 Hz), 2,34 (m, 1H), 1,05 (d, 6H, J=7,3 Hz).

EM (ES^{1+}) m/z : 280,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 34

Síntesis de 1-[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]-2-metoxietanona (39)

5 Se disolvió 1-[2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il]etanona (0,200 g, 0,79 mmol), preparada tal como se describió en el ejemplo 3, en 10 ml de DCM seco y se añadió N-bromosuccinimida (0,142 g, 0,79 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 3 h a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente mediante destilación a vacío para obtener 2-bromo-1-[2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il]etanona que se usó sin purificación adicional. Después se disolvió el compuesto en 5 ml de ácido acético glacial, se añadió acetato de sodio (0,65 g, 7,9 mmol) y se calentó la mezcla a 120°C durante 2 h. Se diluyó la disolución con 30 ml de agua y se lavó con dietil éter (20 ml x 3). Se purificó 2-[2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il]-2-oxoacetato de etilo mediante cromatografía ultrarrápida (n-hexano : acetato de etilo 9:1 como eluyente). Se disolvió este último compuesto en 10 ml de 1,4-dioxano y se añadieron 2 ml de NaOH 2 M. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó la disolución con 10 ml de HCl 2 M y se extrajo el compuesto con acetato de etilo. Se obtuvo 1-[2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il]-2-hidroxietanona como aceite naranja con un rendimiento del 65%. Se disolvió este último compuesto (0,089 g, 0,33 mmol) en 5 ml de DMF seca y se añadieron 0,016 g (0,66 mmol) de NaH (al 60% p/p) a 0°C. Después se añadieron 41 µl (0,66 mmol) de yoduro de metilo y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 5 h. Se extinguió la mezcla con 10 ml de NH₄Cl saturado y se extrajo el compuesto con acetato de etilo. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida con n-hexano : acetato de etilo 9:1 como eluyente para obtener 1-[2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il]-2-metoxietanona con rendimiento cuantitativo. Se disolvió 1-[2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il]-2-metoxietanona a temperatura ambiente en DCM seco (4 ml), después se enfrió hasta 0°C con un baño de hielo. Se trató la disolución a esta temperatura con tribromuro de boro 1 M en diclorometano (0,66 ml, 0,66 mmol) y después se agitó durante 30 minutos. Se diluyó la reacción con DCM (10 ml) y se agitó con agua (10 ml) durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se destiló el disolvente y se purificó el producto bruto sobre gel de sílice. Se obtuvo 1-[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]-2-metoxietanona como un sólido amarillo (0,019 g, 0,071 mmol, Y = 43%).

30 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,83-7,71 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 2,85 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).

EM (ES¹⁺) m/z: 268,21 [M+H]⁺.

Ejemplo 35

Síntesis de 1-[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propano-1-tiona (40)

35 Se disolvió 1-[2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il]propano-1-ona (0,120 g, 0,45 mmol), preparada tal como se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio g, en 5 ml de THF seco. Se añadió reactivo de Lawesson (0,273 g, 0,675 mmol) y se calentó la mezcla resultante a 130°C en un tubo sellado durante 2 h. Se enfrió la disolución a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente mediante destilación a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (n-hexano : acetato de etilo 85:15 como eluyente) para obtener 1-[2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il]propano-1-tiona como un aceite amarillo (0,037 mg, 0,13 mmol, Y = 29%). Se desprotegió este último compuesto con tribromuro de boro tal como se describió para el compuesto 1 para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,030 g, 0,11 mmol, Y = 86%).

45 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 11,81 (s.a., 1H, OH), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,71-7,64 (m, 1H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 2,85 (q, 2H, J= 7,3 Hz), 1,51 (t, 3H, J=7,3 Hz).

50 EM (ES¹⁺) m/z: 268,35,12 [M+H]⁺.

Ejemplo 36

Síntesis de 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-N-metoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (3)

55 Partiendo de 3-fluorobencenocarbotoamida (0,055 g, 0,35 mmol), preparada tal como se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener 2-(3-fluorofenil)-N,4-dimetoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Después se desprotegió directamente esta última con tribromuro de boro para obtener la 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-N-metoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida como un sólido amarillo pálido (0,019 g, 0,07 mmol, Y = 95%).

60 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,85-7,70 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,37 (s, 3H).

EM (ES¹⁺) m/z: 283,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 37

Síntesis de 4-hidroxi-N-metoxi-N-metil-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (6)

Partiendo de tiofeno-2-carbotioamida (0,081 g, 0,57 mmol) preparada de manera análoga a lo que se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener N,4-dimetoxi-N-metil-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se desprotegió directamente esta última con tribromuro de boro para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,030 g, 0,11 mmol, Y = 95%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,68 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,35 (s, 3H).

EM (ES^{1+}) m/z: 271,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 38

Síntesis de 4-hidroxi-N-metoxi-N-metil-2-(2-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (8)

Partiendo de 2-metilbencenocarbotoamida (0,103 g, 0,68 mmol) preparada de manera análoga a lo que se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener N,4-dimetoxi-N-metil-2-(2-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se desprotegió directamente esta última con tribromuro de boro para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,037 g, 0,13 mmol, Y = 95%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 12,10 (s, 1H, OH), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,41-7,20 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

EM (ES^{1+}) m/z: 279,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 39

Síntesis de 2-(2-bromofenil)-4-hidroxi-N-metoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (10)

Partiendo de 2-bromobencenocarbotoamida (0,051 g, 0,15 mmol) preparada de manera análoga a lo que se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener 2-(2-bromofenil)-N,4-dimetoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se desprotegió directamente esta última con tribromuro de boro para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (0,021 g, 0,06 mmol, Y = 95%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 12,00 (s, 1H, OH), 8,35-8,21 (m, 1H), 7,78-7,68 (m, 1H), 7,50-7,37 (m, 1H), 7,37-7,22 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,39 (s, 3H).

EM (ES^{1+}) m/z: 343,04 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 40

Síntesis de 4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-N-metoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (12)

Partiendo de 2-metoxibencenocarbotoamida (0,120 g, 0,72 mmol) preparada de manera análoga a lo que se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener N,4-dimetoxi-2-(2-metoxifenil)-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb).

Se desprotegió directamente la amida de Weinreb con tribromuro de boro (4 equivalentes) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,040 g, 0,14 mmol, Y = 95%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 12,29 (s, 1H, OH), 11,60 (s, 1H, OH), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 1H), 6,95-6,89 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,38 (s, 3H).

EM (ES^{1+}) m/z: 281,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 41

Síntesis de 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-N-metoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (41)

Se disolvió 2-(3-fluorofenil)-N,4-dimetoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (0,100 g, 0,34 mmol), preparada tal como se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio f, en 5 ml de THF seco. Se añadió reactivo de Lawesson (0,361 g, 0,51 mmol) y se calentó la mezcla resultante a 70°C durante 2 h. Se enfrió la disolución a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente mediante destilación a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (n-hexano : acetato de etilo 85:15 como eluyente) para obtener 2-(3-fluorofenil)-N,4-dimetoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-

carbotoioamida como un aceite amarillo (0,072 g, 0,23 mmol, Y = 68%). Se desprotegió este último compuesto con tribromuro de boro tal como se describió para el compuesto 1 para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,057 g, 0,19 mmol, Y = 85%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,83-7,69 (m, 2H), 7,44-7,35 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,45 (s, 3H).

EM (ES^{1+}) m/z : 299,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 42

10

Síntesis de 2-(3-fluorofenil)-5-[(1E)-N-metoxipropanimidoil]-1,3-tiazol-4-ol (42)

A una disolución de 2-cloro-3-oxopentanoato de metilo (0,200 g, 1,215 mmol) en 5 ml de etanol, se le añadieron clorhidrato de metoxiamina (0,152 g, 1,823 mmol) y acetato de amonio (0,149 g, 1,823 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 h. Se diluyó la mezcla con agua (10 ml) y se extrajo con etil éter (20 ml). Después se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio seco y se eliminó el disolvente mediante destilación a vacío. Se disolvió el producto bruto en 5 ml de etanol y se transfirió a un vial de microondas; después se añadieron 0,093 g (0,60 mmol) de 3-fluorobencenocarbotioamida. Se selló el vial y se irradió a 100°C durante 60 minutos. Se enfrió la disolución a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente mediante destilación a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (n-hexano : acetato de etilo 90:10 como eluyente) para obtener 2-(3-fluorofenil)-5-[(1E)-N-metoxipropanimidoil]-1,3-tiazol-4-ol como un sólido amarillo (0,066 mg, 0,23 mmol, Y = 39%).

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 10,45 (s.a., 1H, OH), 7,75-7,65 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,68 (q, 2H, J= 7,3 Hz), 1,22 (t, 3H, J=7,3 Hz).

EM (ES^{1+}) m/z : 281,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 43

30

Síntesis de 2-(3-fluorofenil)-5-propanimidoil-1,3-tiazol-4-ol (43)

A una disolución de 2-cloro-3-oxopentanoato de metilo (0,107 g, 0,650 mmol) en 1,5 ml de etanol, se le añadieron O-(trimetilsilil)hidroxilamina (0,120 g, 0,975 mmol) y acetato de amonio (0,125 g, 1,625 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se transfirió el producto bruto a un vial de microondas y después se añadieron 0,052 g (0,650 mmol) de 3-fluorobencenocarbotioamida. Se selló el vial y se irradió a 120°C durante 50 minutos. Se enfrió la disolución a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente mediante destilación a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano : metanol 99:1 como eluyente) para obtener 2-(3-fluorofenil)-5-propanimidoil-1,3-tiazol-4-ol como un sólido amarillo (0,078 mg, 0,31 mmol, Y = 48%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 10,50 (s.a., 1H, OH), 7,87-7,79 (m, 2H), 7,51-7,43 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 2,60 (q, 2H, J= 7,3 Hz), 1,42 (t, 3H, J=7,3 Hz).

45 EM (ES^{1+}) m/z : 251,34 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 44

Síntesis de 2-(3-fluorofenil)-5-[(1E)-N-hidroxiopropanimidoil]-1,3-tiazol-4-ol (44)

50 Una disolución de 0,040 g (0,143 mmol) de 2-(3-fluorofenil)-5-[(1E)-N-metoxipropanimidoil]-1,3-tiazol-4-ol (ejemplo 42) en diclorometano seco (5 ml) se enfrió entonces hasta 0°C con un baño de hielo. Se trató la disolución a esta temperatura con tribromuro de boro 1 M en diclorometano (0,36 ml, 0,36 mmol) y después se agitó durante 30 minutos. Se diluyó la reacción con DCM (5 ml) y se agitó con agua (5 ml) durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se destiló el disolvente y se purificó el producto bruto sobre gel de sílice.

55 Se obtuvo 2-(3-fluorofenil)-5-[(1E)-N-hidroxiopropanimidoil]-1,3-tiazol-4-ol como un sólido naranja (0,031 g, 0,118 mmol, Y = 83%).

60 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 7,81-7,78 (m, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,50-7,22 (m, 2H), 2,81 (q, 2H, J= 7,3 Hz), 1,54 (t, 3H, J=7,3 Hz).

EM (ES^{1+}) m/z : 267,22 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

65 Ejemplo 45

Síntesis de ciclopropil[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]metanona (45)

Partiendo de 3-fluorobencenocarbotoamida (0,085 g, 0,55 mmol) preparada tal como se describió en el ejemplo 1 - producto intermedio a, se aplicó el procedimiento general para la síntesis de tiazoles para obtener 2-(3-fluorofenil)-N,4-dimetoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (amida de Weinreb). Se sometió esta última a las mismas condiciones de síntesis especificadas en el procedimiento general usando bromuro de ciclopropil-magnesio para obtener ciclopropil[2-(3-fluorofenil)-4-metoxi-1,3-tiazol-5-il]metanona que después se desprotegió con tribromuro de boro para obtener el compuesto del título como un sólido marrón claro (0,121 g, 0,46 mmol, Y = 81%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 11,50 (s.a., 1H, OH), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,53-7,41 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 0,95-0,88 (m, 2H), 0,63-0,55 (m, 2H).

EM (ES^{1+}) m/z : 264,40 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 46

Evaluación de la actividad in vitro

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

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

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

Se usaron los siguientes compuestos comerciales como compuesto de referencia de canal de TRPM8 para someter a prueba la línea celular HEK293/hTRPM8 para determinar actividad tanto agonista como antagonista:

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

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

Se realizaron las actividades experimentales usando instrumentos de FLIPR.

Se seleccionaron los clones funcionales en FLIPR³⁸⁴ basándose en la respuesta a 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.

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

También se obtuvieron registros de fijación de voltaje en configuración de fijación de voltaje en clones de HEK/TRPM8 con el fin de verificar la farmacología de receptor y determinar la curva de dosis-respuesta de agonista y el valor de CE_{50} . Se mantuvieron células HEK293 a temperatura ambiente en una pipeta de vidrio de borosilicato pulido con fuego que tenía una resistencia de 1,5-2,5 $\text{M}\Omega$ que se usaron para registrar corrientes tras la aplicación del fármaco. La aplicación de mentol indujo una corriente entrante dependiente de la dosis en un clon de HEK/hTRPM8 seleccionado (valor de CE_{50} calculado = 58 μM). No se registró ninguna corriente inducida por mentol células HEK293 no transfectadas.

Con el fin de determinar la actividad antagonista de capsazepina sobre la respuesta agonista de mentol y verificar la estabilidad de la respuesta antagonista a lo largo de diferentes días de experimentos, se analizó el clon seleccionado de TRPM8 tras 24 h en FLIPR³⁸⁴ en presencia de concentraciones variables de antagonista (desde 100 nM hasta 316 μM). El clon seleccionado mostró muy buena estabilidad y reproducibilidad de la actividad antagonista (valor de CI_{50} calculado = 20 μM).

En resumen, se caracterizó el mejor clon para:

1 - farmacología: determinación de CE_{50} de agonista y CI_{50} de antagonista a lo largo de diferentes experimentos;

2 - densidad celular y tiempo de sembrado óptimos;

3 - sensibilidad frente a DMSO;

5 4 - estabilidad de ligando;

5 - análisis de fijación de voltaje.

b. Configuración de selección para la identificación de antagonistas de TRPM8

10

Se usaron los siguientes compuestos comerciales como ligandos:

Activador: Agente de frío 10 (Takasago n.º CAS 87061-04-9)

15

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

Se realizaron las actividades experimentales usando instrumentos de FLIPR^{TETRA}.

20

Se mantuvieron células HEK293 transfectadas de manera estable con gen de TRPM8 en medio esencial mínimo.

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

25

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

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

30

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

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

35

Después se cargaron las células con 10 µl/pocillo de la disolución de colorante Fluo-4 NW mediante pipeteador CyBi®-Well. Se resuspendió cada botella de colorante Fluo4-NW (Molecular Probes n.º de cat. F36206, componente A) en 8 ml de tampón de ensayo de Tyrode y se suplementó con 100 µl de probenecid soluble en agua (Molecular Probes n.º de cat. F36206, componente B). Se incubaron placas de células cargadas con colorante durante 1 h a temperatura ambiente.

40

2. Placa de dilución de compuesto, que contiene compuestos de prueba diluidos, formulados de la siguiente manera:

Columna 1: pocillos que contienen tampón de ensayo más DMSO al 0,5% final

45

Columna 2: pocillos que alternan control de señal máx. en la primera inyección (respuesta máxima: agente de frío 10 a CE₁₀₀, 100 µM) y control de señal mín. en primera inyección (tampón de ensayo más DMSO al 0,5% final);

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

50

Columna 23: que alterna pocillos de control de señal máx. en segunda inyección (tampón de ensayo) y control de señal mín. en segunda inyección (antagonista capsazepina CI₁₀₀, 50 µM) en tampón de ensayo más DMSO al 0,5% final;

55

Columna 24: pocillos que contienen capsazepina (antagonista) a 8 concentraciones por duplicado a concentraciones finales de 50 µM, 25 µM, 6,25 QM, 3,15 µM, 1,56 µM, 780 nM, 309 nM en tampón de ensayo más DMSO al 0,5% final.

60

3. Placa de activador, que contiene agonista agente de frío 10 a CE₈₀, formulado de la siguiente manera:

Columna 1: Agente de frío 10 (agonista) a 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;

65

Columnas 2-24: Agente de frío 10 (agonista) a CE₈₀ (concentrado 3 veces, 20 µM final) en tampón de ensayo.

Se llevó a cabo la prueba según un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

5 1. Se añadieron las muestras contenidas en los pocillos de la placa de compuesto a los pocillos correspondientes de la placa de ensayo mediante FLIPR^{TETRA}, dando por tanto como resultado la adición en las columnas 3-22 de los compuestos de prueba a una concentración de 3x con respecto a las células de las placas de ensayo. No se realizó ningún mezclado en los pocillos de ensayo y la señal de la fluorescencia emitida se registró durante 300 segundos.

10 2. Se añadieron las muestras contenidas en los pocillos de la placa de activador a los pocillos correspondientes de la placa de ensayo mediante FLIPR^{TETRA}, dando por tanto como resultado la adición en las columnas 3-22 de la placa de ensayo del compuesto agonista además de los compuestos de prueba. La señal de la fluorescencia emitida se registró durante 180 segundos.

15 Se usaron las columnas 1, 2, 23 y 24 como control. En particular: el "control de señal máx. en la primera inyección" indica la respuesta de agonista agente de frío 10 a CE₁₀₀, el "control de señal máx. en la segunda inyección" indica el agonista a CE₈₀ (10 µM) en presencia de tampón de ensayo previamente inyectado, el "control de señal mín. en la primera inyección" corresponde a inyección de tampón de ensayo y el "control de señal mín. en la segunda inyección" indica el agonista a CE₈₀ (20 µM) en presencia de antagonista de referencia capazepina a CI₁₀₀ (50 µM) previamente inyectado.

20 Durante la fase de activación de diana (TA), la inyección del agonista de referencia a CE₈₀ dio un aumento de la señal fluorescente en los pocillos de control de señal máx. en los que se inyectó previamente el tampón de ensayo en CA, mientras que la respuesta se inhibió completamente en los pocillos de control de señal mín. debido a la inyección previa del inhibidor de referencia capsazepina.

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

30 Se calcularon y se analizaron varios parámetros (factor Z', variabilidad entre placas, variabilidad dentro de una placa, variabilidad de día a día, respuesta a la dosis de antagonista y determinación de CI₅₀, respuesta a la dosis de agonista y determinación de CE₅₀).

35 En cuanto a la respuesta a la dosis de antagonista y la determinación de CI₅₀, se incluyó capsazepina (antagonista de referencia) como control y se calcularon los valores de CI₅₀ de todos los compuestos sometidos a ensayo.

Se sometieron a prueba los compuestos 1-45 y todos mostraron un valor de CI₅₀ inferior a 2 µM; teniendo la mayoría de los compuestos una CI₅₀ inferior a 0,1 µM, teniendo algunos de ellos una CI₅₀ inferior a 0,03 µM.

40 Ejemplo 47

Evaluación de la actividad in vivo

Modelo de dolor de constricción crónica

45 Se inducirá comportamiento de dolor neuropático mediante ligadura del nervio ciático según el método descrito por Bennett GJ *et al.*, Pain. 33: 87-107, 1988. En resumen, se anestesiaron ratas Sprague-Dawley macho (ketamina 100 mg/kg y xilazina 10 mg/kg i.p.) y se expondrá el nervio ciático izquierdo al nivel del muslo mediante disección roma a través del bíceps femoral. De manera proximal a la trifurcación ciática, aproximadamente 12 mm de nervio se liberarán de tejido adherente y se atarán de manera floja cuatro ligaduras alrededor del mismo con
50 aproximadamente 1 mm de separación de modo que se conservará la circulación epineural. La longitud de nervio así afectado era de 6-8 mm de longitud. Se permitirá que se recuperen los animales y se usarán el día tras la cirugía. Los animales de simulación representan ratas operadas pero no sometidas a ligadura.

55 Se realizó el estudio con el fin de determinar efectos antialodínicos del compuesto 2. En los días 7 y 14 tras la ligadura, las ratas neuropáticas recibieron una única dosis de compuesto 2; 1, 3 y 5 h tras el tratamiento, se evaluaron la alodinia mecánica y por frío usando un estesiómetro plantar dinámico (DPA) y goteo de acetona.

60 Se presentaron todos los datos como la media ± EEM. Se realizó el análisis de datos usando GraphPad Prism 4.01. Se realizó el análisis estadístico mediante ANOVA de dos factores seguido por prueba de Dunnett para comparaciones múltiples, según fuera apropiado. Se estableció la significación estadística a p<0,05.

65 La administración oral de compuesto 2 a la dosis de 10 mg/kg en el día 7 y en el día 14 tras la lesión inducida por nervios atenuó significativamente la alodinia por frío y mecánica a las 3 horas y 5 horas tras la dosis. La actividad máxima se alcanzó a las 3 horas tras el tratamiento (aproximadamente el 50% de inhibición en ambos parámetros, figuras 1a, 1b, 2a y 2b) según su perfil farmacocinético.

Ejemplo 48

Análisis de selectividad

5 a. Selectividad de GPCR

Se sometió a prueba el compuesto 2 para evaluar la actividad frente a GPCR humanos clonados (receptores acoplados a proteína G) usando ensayos de unión a radioligando. Se sometió a prueba el compuesto a 10 μ M por duplicado y los resultados se resumen en la tabla 1.

10

Tabla 1

Receptor	Compuesto 2
Muscarínico M ₂ humano	<i>inactivo</i>
Muscarínico M ₃ humano	<i>inactivo</i>
Adrenérgico β_1 humano	<i>inactivo</i>
Adrenérgico β_2 humano	<i>inactivo</i>
Adrenérgico α_{1A} humano	<i>inactivo</i>
Adrenérgico α_{2A} humano	<i>inactivo</i>
Serotoninérgico 5-HT _{1A} humano	<i>inactivo</i>
Histamina H ₁ humano	<i>inactivo</i>
Histamina H ₂ humano	<i>inactivo</i>
Canabinoide CB ₁ humano	<i>inactivo</i>
Canabinoide CB ₂ humano	<i>inactivo</i>
Bradicinina B ₁ humano	<i>inactivo</i>
Bradicinina B ₂ humano	<i>inactivo</i>
Dopamina D _{2S} humano	<i>inactivo</i>
Dopamina D ₃ humano	<i>inactivo</i>
Opioide δ_2 (DOP) humano	<i>inactivo</i>
Opioide κ (KOP) humano	<i>inactivo</i>
Opioide μ (MOP) humano	<i>inactivo</i>
Opioide NOP (ORL1) humano	<i>inactivo</i>
NK1 humano	<i>inactivo</i>

15 Tal como puede observarse a partir de la tabla 1, el compuesto 2 muestra una alta selectividad frente a una amplia gama de GPCR seleccionados (incluyendo muscarínico M₃, CB₂, BK₁, alfa y beta-adrenérgico) que se conoce bien que están implicados en el control del dolor. Estos datos respaldan que la eficacia observada *in vivo* del compuesto 2 y en general de todos los compuestos de la invención posiblemente depende fuertemente del bloqueo de TRPM8.

20 b. Selectividad de canal de iones.

Con el fin de abordar más específicamente los posibles problemas de selectividad, se llevó a cabo un contranensayo para el compuesto 2 frente a canales de iones 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. junio de 2008; 134(7):2059-69) y frente a TRPA1. Los resultados se resumen en la tabla 2.

25 Se evaluó la capacidad del compuesto 2 para actuar como antagonista de TRPV1 con un ensayo de flujo entrante de calcio. La señal provocada en presencia del agonista de control positivo (capsaicina) se estableció al 100% y la señal en presencia del antagonista (rojo de rutenio) se estableció a 0. En paralelo, se evaluó la capacidad del compuesto 2 para actuar como antagonista de TRPV4 con un ensayo de flujo entrante de calcio. La señal provocada en presencia del agonista de control positivo (GSK1016790A) se estableció al 100% y la señal en presencia del antagonista (rojo de rutenio) se estableció a 0. Se evaluó la capacidad del compuesto 2 para actuar como antagonista de TRPA1 con un ensayo de flujo entrante de calcio. La señal provocada en presencia del agonista de control positivo (isotiocianato de alilo, AITC) se estableció al 100% y la señal en presencia del antagonista (rojo de rutenio) se estableció a 0.

35

Tabla 2

Compuesto	CI ₅₀ (TRPV1)	CI ₅₀ (TRPV4)	CI ₅₀ (TRPA1)
2	> 10 ⁵ M	> 10 ⁵ M	> 10 ⁵ M

40 Los datos destacan fuertemente la gran selectividad del compuesto 2 frente a TRPV1, TRPV4 y TRPA1 confirmando por tanto su mecanismo de acción selectivo.

Ejemplo 49

Evaluación de ADME y PK

- 5 Se evaluaron las propiedades de ADME y el perfil farmacocinético del compuesto 2. Los resultados se resumen en la tabla 3 y la tabla 4:

Tabla 3

Log D _{7,4}	0,440
pKa	4,18
hERG (CI ₅₀)	> 1 mM
Inhibición de CYP450 (CI ₅₀ a 10 μM)	CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 > 30 μM
Unión a proteína en plasma	ser humano 98,71% - rata 97,50%
CL _{int} (rata)	29,4 μl/min/mg
Estabilidad en plasma de rata (% restante)	98,2% a 30 min, 80,3 a 60 min

10

Tabla 4

Compuesto	Administración intravenosa			Administración oral					
	CL (ml/min/kg)	Vds (L/kg)	t _{1/2} (h)	C _{máx} (ng/ml)	AUC(ng·h/ml)	t _{máx} (h)	CL (ml/min/kg)	t _{1/2} (h)	F(%)
2 ^a	6,81	1,78	3,01	10295	26134	0,25	6,41	2,94	100

^ai.v. 5 mg/kg; v.o. 10 mg/kg

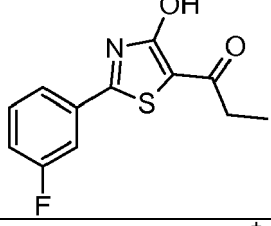
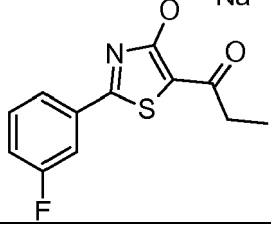
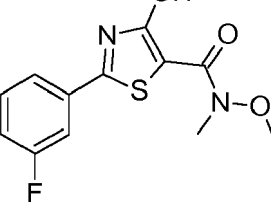
15

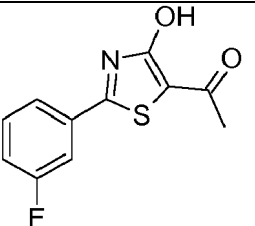
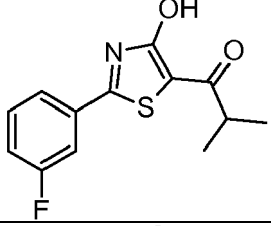
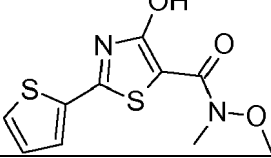
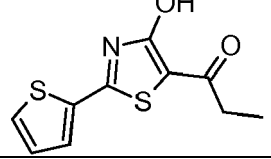
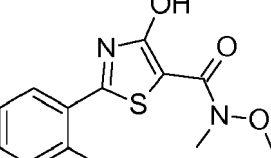
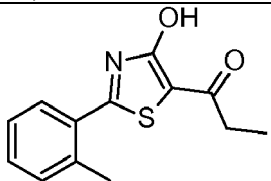
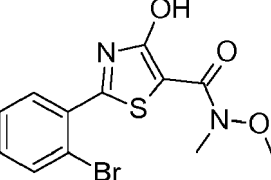
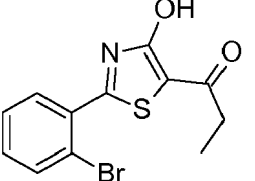
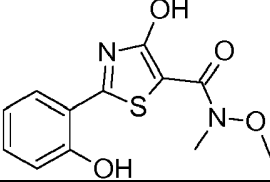
El compuesto 2 no muestra ningún efecto frente a ninguna isoforma de citocromo humano a la concentración máxima de 10 μM, excluyendo por tanto una posible interacción entre fármacos. Además, no se observó ningún efecto frente a canal de hERG, excluyendo por tanto un posible efecto cardiotoxico durante el desarrollo clínico.

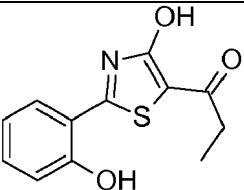
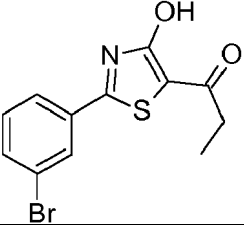
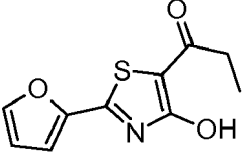
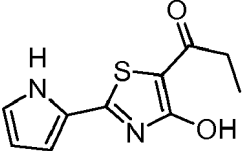
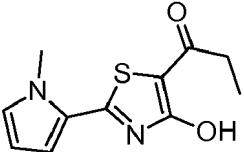
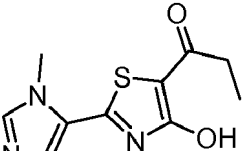
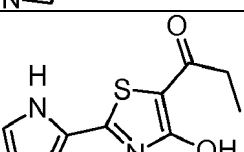
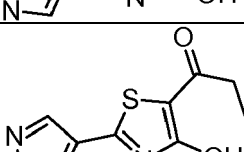
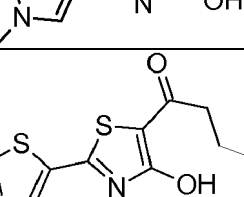
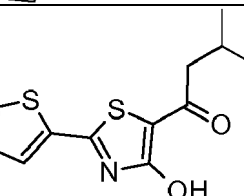
20

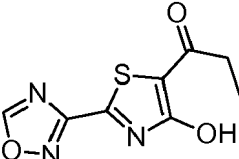
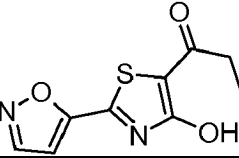
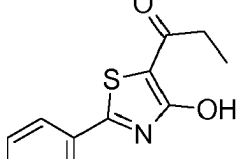
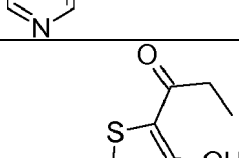
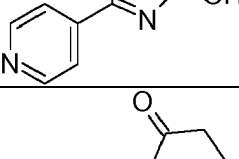
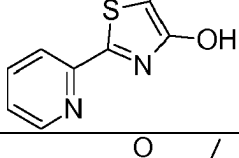
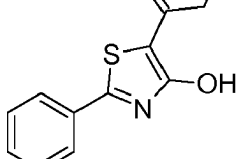
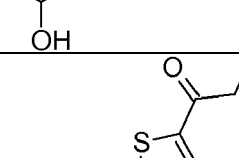
Los bajos valores de logD del compuesto 2 hacen que sea particularmente adecuado cuando se requieren aplicaciones i.p., i.v. e i.ves., especialmente en el tratamiento de trastornos urológicos. Al mismo tiempo, la semivida en plasma relativamente alta (2,94 h) y la alta biodisponibilidad oral (F= 100%) pueden hacer que sea el candidato ideal para el tratamiento de enfermedades crónicas, tales como dolor inflamatorio y neuropático.

Tabla 5

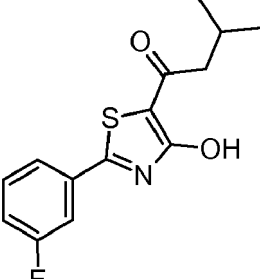
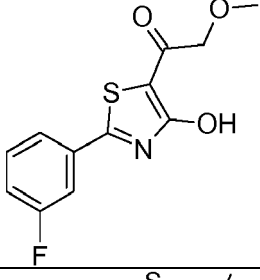
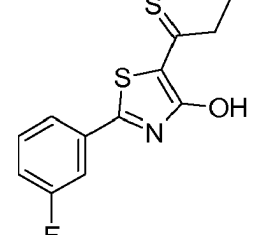
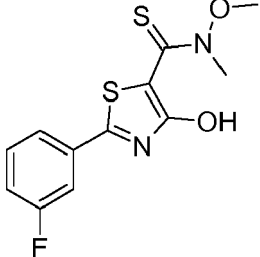
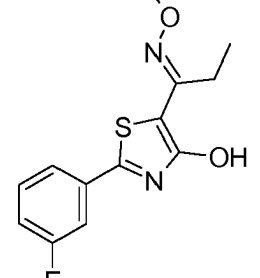
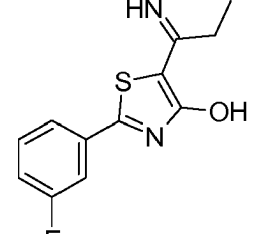
Número de compuesto	Estructura	Nombre químico	CI ₅₀ (μM)
1		1-[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona	0,032
2		2-(3-fluorofenil)-5-propanoil-1,3-tiazol-4-olato de sodio	0,028
3		2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-N-metoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida	0,018

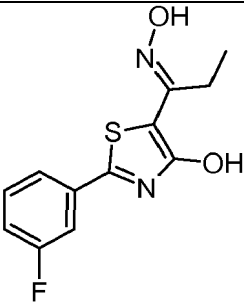
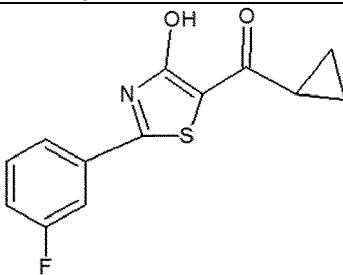
4		1-(2-(3-fluorofenil)-4-hidroxitiazol-5-il)etanona	0,958
5		1-[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]-2-metilpropan-1-ona	0,299
6		4-hidroxi-N-metoksi-N-metil-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida	0,156
7		1-[4-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona	0,596
8		4-hidroxi-N-metoksi-N-metil-2-(2-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida	0,086
9		1-[4-hidroxi-2-(2-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona	0,411
10		2-(2-bromofenil)-4-hidroxi-N-metoksi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida	0,435
11		1-[2-(2-bromofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona	0,912
12		4-hidroxi-2-(2-hidroxiifenil)-N-metoksi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida	0,006

13		1-[2-(2-hidroxifenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona	0,112
14		1-[2-(3-bromofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona	1,73
15		1-[2-(furan-2-il)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona	0,236
16		1-[4-hidroxi-2-(1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona	0,123
17		1-[4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona	0,323
18		1-[4-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona	0,112
19		1-[4-hidroxi-2-(1H-imidazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona	0,302
20		1-[4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona	0,089
21		1-[4-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]butan-1-ona	0,064
22		1-[4-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]-3-metilbutan-1-ona	0,085

23		1-[4-hidroxi-2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona	0,099
24		1-[4-hidroxi-2-(1,2-oxazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona	0,123
25		1-[4-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona	0,356
26		1-[4-hidroxi-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona	0,453
27		1-[4-hidroxi-2-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona	0,145
28		1-[4-hidroxi-2-(3-hidroksifenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona	0,023
29		1-[4-hidroxi-2-(4-hidroksifenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona	0,326
30		1-[4-hidroxi-2-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona	0,231

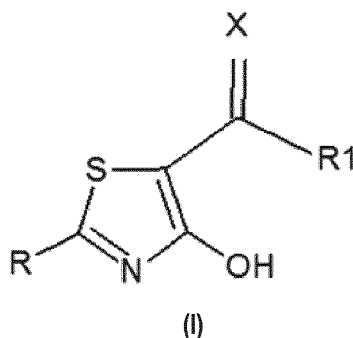
31		1-[4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona	0,236
32		1-[2-(3-aminofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona	0,450
33		1-[2-(4-aminofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona	0,632
34		1-[4-hidroxi-2-[3-(metilamino)fenil]-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona	0,233
35		1-[4-hidroxi-2-[4-(metilamino)fenil]-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona	0,789
36		1-[2-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona	0,050
37		1-(2-(3-fluorofenil)-4-hidroxitiazol-5-il)butan-1-ona	0,142

38		1-(2-(3-fluorofenil)-4-hidroxitiazol-5-il)isobutan-1-ona	0,331
39		1-[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]-2-metoxietanona	0,523
40		1-[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propano-1-tiona	0,236
41		2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-N-metoksi-N-metil-1,3-tiazol-5-carbotioamida	0,388
42		2-(3-fluorofenil)-5-[(1E)-N-metoxipropanimidoil]-1,3-tiazol-4-ol	0,986
43		2-(3-fluorofenil)-5-propanimidoil-1,3-tiazol-4-ol	1,21

<p>44</p>	 <p>The structure shows a 1,3-tiazole ring with a hydroxyl group at position 4 and a 3-fluorophenyl group at position 2. At position 5, there is an N-hydroxypropanimidoyl group in the (1E) configuration.</p>	<p>2-(3-fluorofenil)-5-[(1E)-N-hidroxiopropanimidoil]-1,3-tiazol-4-ol</p>	<p>1,36</p>
<p>45</p>	 <p>The structure shows a 1,3-tiazole ring with a hydroxyl group at position 4 and a 3-fluorophenyl group at position 2. At position 5, there is a cyclopropylmethanone group.</p>	<p>ciclopropil[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]metanona</p>	<p>0,287</p>

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



5

en donde

X es oxígeno, azufre, NH, NOH, o NOME;

10

R es un grupo seleccionado de arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

15

- hidrógeno,

- halógeno,

- CF₃,

20

- alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

- OR₅ y

25

- NR₆R₇, en donde R₅, R₆ y R₇ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;

R₁ es un grupo seleccionado de

- alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

30

- (CH₂)_m-OR₂, en donde m es un número entero entre 1 y 3 y R₂ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₃ lineal,

- cicloalquilo C₃-C₆, y

35

- N(R₃)OR₄, en donde R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso como un medicamento.

40

2. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en donde

X es oxígeno.

3. Compuesto para su uso según la reivindicación 1 o 2, en donde

45

R es fenilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, preferiblemente, dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros se selecciona del grupo que consiste en tiofenilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo y piridinilo.

50

4. Compuesto para su uso según las reivindicaciones 1 a 3, en donde

R es arilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de:

- halógeno, preferiblemente seleccionado de Br y F,

55

- alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, preferiblemente CH₃,

- OR5 y NR6R7, en donde R5, R6 y R7 son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃ lineal, preferiblemente OH, NH₂ o NHCH₃, respectivamente.

5 5. Compuesto para su uso según las reivindicaciones 1 a 4, en donde

R es heteroarilo y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, preferiblemente con CH₃.

10 6. Compuesto para su uso según las reivindicaciones 1 a 5, en donde

R se selecciona del grupo que consiste en 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 3-metilaminofenilo, 4-metilaminofenilo, tiofen-2-ilo, furan-2-ilo, pirrol-2-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, 1-metil-imidazol-5-ilo, pirazol-4-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo.

15

7. Compuesto para su uso según las reivindicaciones 1 a 6, en donde

20 R1 es

- alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

- (CH₂)_m-OR2 en donde m es 1 y R2 es alquilo C₁-C₃ lineal,

25

- cicloalquilo C₃-C₆, o

- N(R3)OR4, en donde R3 y R4 son tal como se definieron en la reivindicación 1.

30 8. Compuesto para su uso según las reivindicaciones 1 a 7, en donde

R1 es

- alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

35

- (CH₂)_m-OR2 en donde m es 1 y R2 es CH₃,

- ciclopropilo,

40

- o

- N(R3)OR4, en donde R3 y R4 son independientemente alquilo C₁-C₃, preferiblemente CH₃.

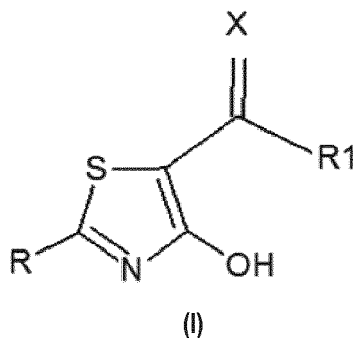
9. Compuesto para su uso según las reivindicaciones 1 a 8, en donde

45

R1 se selecciona del grupo que consiste en:

metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, CH₂OCH₃, ciclopropilo o -N(CH₃)OCH₃.

50 10. Compuesto de fórmula (I):



en donde

55

X es oxígeno, azufre, NH, NOH, o NOME;

R es un grupo seleccionado de arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

5

- hidrógeno,

- halógeno,

10

- CF₃,

- alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

- OR₅ y

15

- NR₆R₇, en donde R₅, R₆ y R₇ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;

R1 es un grupo seleccionado de

20

- alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

- (CH₂)_m-OR₂, en donde m es un número entero entre 1 y 3 y R₂ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₃ lineal,

25

- cicloalquilo C₃-C₆, y

- N(R₃)OR₄, en donde R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,

30

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, con la condición de que cuando R1 es metilo, R no se selecciona de 3-piridilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-tiofenilo, 3-tiazolil-(2-metilo), fenilo, tiazol, 2-4-difluorofenilo, 4-metoxifenilo y 2-metiltiazol, con la condición adicional de que se excluya 1-[4-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]etanona.

11.

Compuesto según la reivindicación 10, en donde R1 es diferente de metilo.

35

12. Compuesto según la reivindicación 10, seleccionado de:

1-[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 1)

40

2-(3-fluorofenil)-5-propanoil-1,3-tiazol-4-olato de sodio (compuesto n.º 2)

2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-N-metoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto n.º 3)

45

1-(2-(3-fluorofenil)-4-hidroxitiazol-5-il)etanona (compuesto n.º 4)

1-[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]-2-metilpropan-1-ona (compuesto n.º 5)

4-hidroxi-N-metoxi-N-metil-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto n.º 6)

50

1-[4-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 7)

4-hidroxi-N-metoxi-N-metil-2-(2-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto n.º 8)

1-[4-hidroxi-2-(2-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 9)

55

2-(2-bromofenil)-4-hidroxi-N-metoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto n.º 10)

1-[2-(2-bromofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 11)

60

4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-N-metoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto n.º 12)

1-[2-(2-hidroxifenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 13)

1-[2-(3-bromofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 14)

65

1-[2-(furan-2-il)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 15)

- 1-[4-hidroxi-2-(1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 16)
- 5 1-[4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 17)
- 1-[4-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 18)
- 1-[4-hidroxi-2-(1H-imidazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 19)
- 10 1-[4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 20)
- 1-[4-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]butan-1-ona (compuesto n.º 21)
- 15 1-[4-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]-3-metilbutan-1-ona (compuesto n.º 22)
- 1-[4-hidroxi-2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 23)
- 1-[4-hidroxi-2-(1,2-oxazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 24)
- 20 1-[4-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 25)
- 1-[4-hidroxi-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 26)
- 1-[4-hidroxi-2-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 27)
- 25 1-[4-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 28)
- 1-[4-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 29)
- 30 1-[4-hidroxi-2-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 30)
- 1-[4-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 31)
- 1-[2-(3-aminofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 32)
- 35 1-[2-(4-aminofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 33)
- 1-[4-hidroxi-2-[3-(metilamino)fenil]-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 34)
- 40 1-[4-hidroxi-2-[4-(metilamino)fenil]-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 35)
- 1-[2-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 36)
- 1-[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]butan-1-ona (compuesto n.º 37)
- 45 1-[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]-3-metilbutan-1-ona (compuesto n.º 38)
- 1-[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]-2-metoxietanona (compuesto n.º 39)
- 50 1-[2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]propano-1-tiona (compuesto n.º 40)
- 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-N-metoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carbotioamida (compuesto n.º 41)
- 2-(3-fluorofenil)-5-[(1E)-N-metoxipropanimidoil]-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n.º 42)
- 55 2-(3-fluorofenil)-5-propanimidoil-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n.º 43) y
- 2-(3-fluorofenil)-5-[(1E)-N-hidroxiopropanimidoil]-1,3-tiazol-4-ol (compuesto n.º 44).
- 60 13. Compuesto según la reivindicación 12, seleccionado de:
- 2-(3-fluorofenil)-5-propanoil-1,3-tiazol-4-olato de sodio (compuesto n.º 2)
- 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-N-metoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto n.º 3)
- 65 4-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-N-metoxi-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto n.º 12) y

1-[4-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)-1,3-tiazol-5-il]propan-1-ona (compuesto n.º 28).

- 5 14. Compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en picor, enfermedades del intestino irritable, trastornos respiratorios inducidos y/o exacerbados por el frío, isquemia, dolor, trastornos urológicos, accidente cerebrovascular, trastornos psiquiátricos y neurodegeneración.
- 10 15. Compuesto para su uso según la reivindicación 14, en donde dicha enfermedad se selecciona de dolor crónico, dolor neuropático, dolor posoperatorio, dolor por cáncer, dolor osteoartrítico, dolor por artritis reumatoide, neuralgia, fibromialgia, neuropatías, fibromialgia, algesia, lesión nerviosa, migrañas, cefalea, picor, enfermedad del intestino irritable, síndrome de la vejiga dolorosa, cistitis intersticial, hiperactividad del detrusor, incontinencia urinaria, hiperactividad del detrusor neurogénica, hiperactividad del detrusor idiopática, hiperplasia de próstata benigna, trastornos del tracto urinario inferior y síntomas del tracto urinario inferior, ansiedad, depresión e hipertensión pulmonar inducida o exacerbada por el frío, EPOC y asma.
- 15 16. Composición farmacéutica que comprende como principio activo al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en combinación con excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- 20

Fig. 1

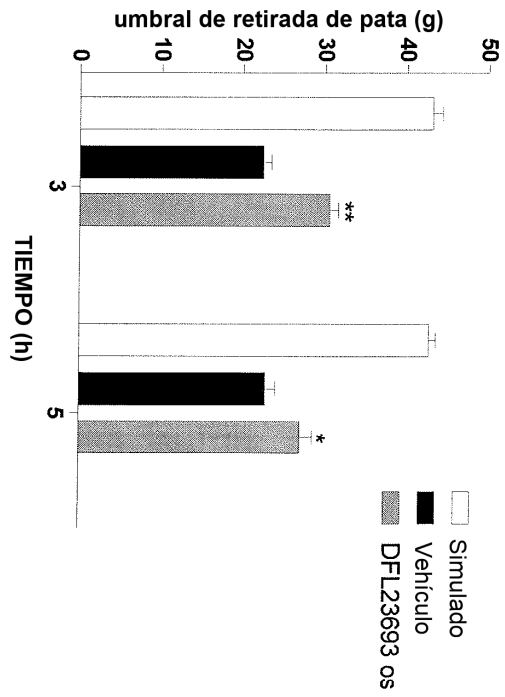


Fig. 1a

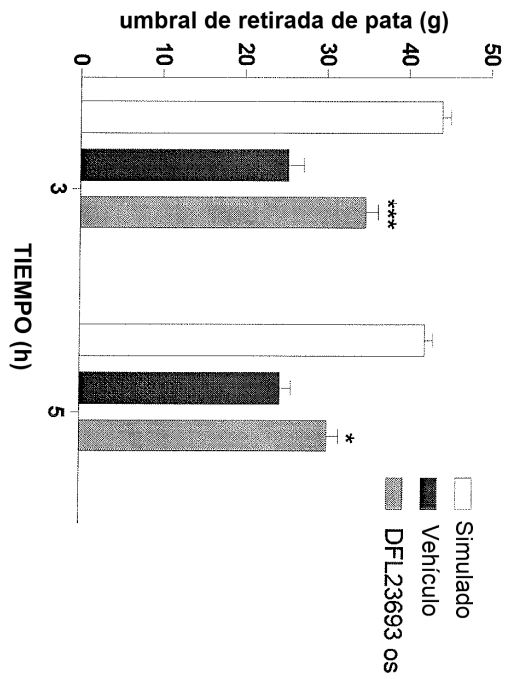


Fig. 1b

Fig. 2

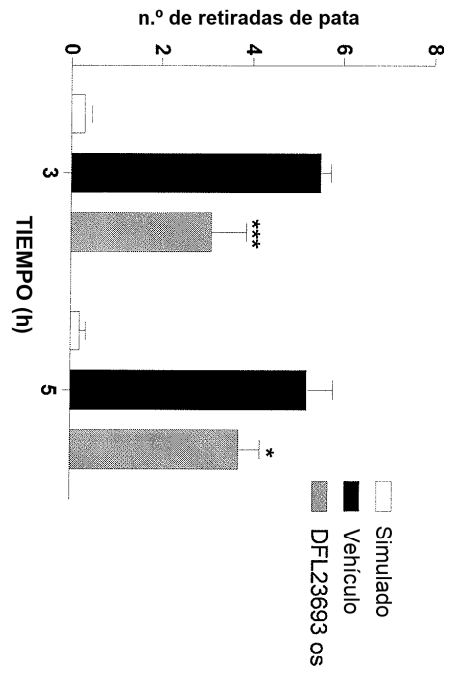


Fig. 2a

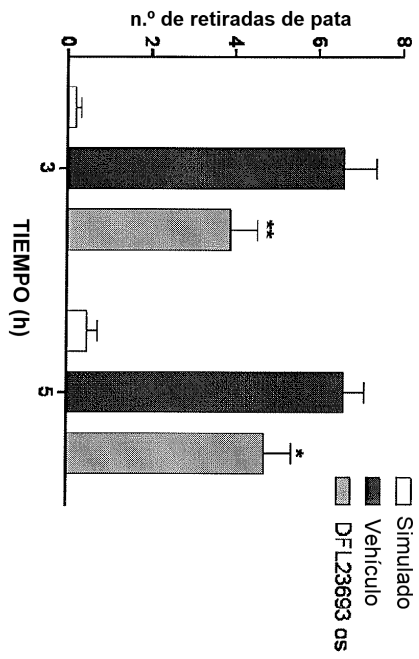


Fig. 2b