

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037845**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.05.27

(21) Номер заявки
201891503

(22) Дата подачи заявки
2016.12.16

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

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 4-ГИДРОКСИ-2-ФЕНИЛ-1,3-ТИАЗОЛ-5-ИЛ МЕТАНОНА КАК
АНТАГОНИСТЫ TRPM8**

(31) 15201788.5

(32) 2015.12.21

(33) EP

(43) 2019.01.31

(86) PCT/EP2016/081567

(87) WO 2017/108632 2017.06.29

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ДОМПЕ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А.
(IT)**

(72) Изобретатель:
**Арамини Андреа, Бианчини Жанлука,
Лиллини Самюэль (IT)**

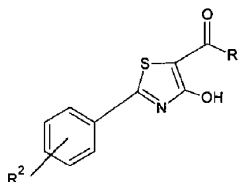
(74) Представитель:
Гончаров В.В. (BY)

(56) WO-A1-2013092711

O. TSUGE: "Studies of acyl and thioacylisocyanates-XII The reactions of benzoyl and thiobenzoylisocyanates with sulfoniumylides and with diazoalkanes", TETRAHEDRON, vol. 29, no. 14, 1 January 1973 (1973-01-01), pages 1983-1990, XP055026677, ISSN: 0040-4020, DOI: 10.1016/0040-4020(73)80134-6 compound 13

FRANCIS A. J. KERDESKY ET AL.: "4-Hydroxythiazole inhibitors of 5-Lipoxygenase", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 34, no. 7, 1 January 1991 (1991-01-01), pages 2158-2165, XP002423682, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM00111A035 table 1; compounds 1, 7, 23, 25, 26, 41, 42, 51, 60, 65-70, 72, 73
WO-A1-2015197640

(57) Изобретение относится к соединениям, действующим в качестве антагонистов 8 члена подсемейства М катионного канала транзитного рецепторного потенциала (TRPM8) и имеющим формулу



(I)

Упомянутые соединения применяют в лечении болезней, связанных с активностью TRPM8, таких как боль, ишемия, нейродегенерация, инсульт, психические расстройства, зуд, заболевания раздраженной толстой кишки, вызванные простудой и/или обострившиеся респираторные нарушения и урологические расстройства, корневальные расстройства, связанные с нарушением слезоотделения и/или моргания, как, например, эпифора и синдром сухих глаз.

B1**037845****037845 B1**

Краткое описание изобретения

Заявленное изобретение относится к производным 2-фенил-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил метанона, предназначенным для применения в профилактике, снижения риска возникновения, улучшения состояния пациентов и лечения заболеваний, связанных с активностью 8 члена, подсемейства М, катионного канала транзиторного рецепторного потенциала (далее по тексту, TRPM8), также известного как холодовой и ментоловый рецептор (CMR-1), и, в частности, для предупреждения, снижения риска, облегчения и/или лечения боли, заболеваний раздраженной толстой кишки, заболеваний, вызванных простудой и/или обострившимися респираторными нарушениями, ишемии, нейродегенерации, психических расстройств, инсульта, урологических расстройств, корнеальных расстройств, связанных с нарушением слезоотделения и/или моргания, как, например, эпифора и синдром сухих глаз. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения.

Предпосылки изобретения

Каналы транзиторного рецепторного потенциала (TRP) представляют одну из крупнейших групп ионных каналов, которая на основе гомологии их последовательности подразделяется на 6 подсемейств (TRPV, TRPM; TRPA, TRPC, TRPP и TRPML). TRP каналы являются катионселективными каналами, которые активируются некоторыми физическими (температура, осмотическое давление и механические стимулы) и химическими раздражителями. TRPM8, который был клонирован в 2002 году, является неселективным катионным каналом семейства TRP, экспрессируемым на субпопуляции соматических сенсорных нервов в дорсальном корешковом ганглии и ганглии тройничного нерва, что вызывает возбуждение сенсорных нервов. Он активируется умеренно низкими температурами и синтетическими охлаждающими соединениями, такими как ментол, эвкалиптол и ицилин [McKemy D.D. et al., *Nature* (2002) 416, 52-58; Peier A.M. et al. *Cell* (2002) 108, 705-715]. Подобно некоторым другим TRP-каналам, TRPM8 также управляется электрическим напряжением [Nilius B. et al., *J. Physiol.* (2005) 567, 35-44]. Зависимость TRPM8 от напряжения характеризуется сильной наружной ректификацией при деполяризованном трансмембранном потенциале и быстрым потенциалзависимым закрытием при отрицательных мембранных потенциалах. Применение охлаждающих агентов и ментола сдвигает кривую активации в сторону более отрицательных потенциалов, повышая возможность для открытия канала и увеличивая входящие токи при физиологических мембранных потенциалах. В регуляции каналов также участвуют другие эндогенные факторы, такие как продукты фосфолипазы A2 [Vanden Abeele F. et al., *J. Biol.Chem.* (2006) 281, 40174-40182], эндоканнабиноиды [De Petrocellis L. et al., *Exp.Cell. Res.* (2007) 313, 1911-1920] и PIP₂ [Rohacs T. et al., *Nat. Neurosci.* (2005) 8, 626-634].

Существует множество прямых и косвенных доказательств роли активности канала TRPM8 при таких заболеваниях, как боль, ишемия, зуд, заболевания раздраженной толстой кишки, заболевания, вызванные простудой, и/или обострившиеся респираторные нарушения. Также показано, что каналы TRP преобразовывают рефлекторные сигналы, которые вовлечены в гиперактивный мочевого пузыря у пациентов с нарушенными или аномальными путями спинномозговых рефлексов [De Groat W.C. et al., *Urology* (1997) 50, 36-52]. TRPM8 активируется температурой от 8 до 28°C и экспрессируется на первичных ноцицептивных нейронах, включая уротелий мочевого пузыря, ганглии задних корешков, А-дельта-волокна и С-волокна. Внутрипузырное введение ледяной воды или ментола также индуцируют опосредованный С-волокнами спинальный рефлекс мочеиспускания у пациентов со срочностью позывов и недержанием мочи [Everaerts W. et al., *Neurol. Urodyn.* (2008) 27, 264-73].

Кроме того, известно, что TRPM8 регулирует приток концентрации Ca²⁺ в ответ на низкую температуру или фармакологические раздражители. В заключение, в недавней работе предполагается потенциальная роль TRPM8 при индуцируемой холодом астме и обострении астмы, предлагается также TRPM8 в качестве соответствующего объекта для контроля этих патологий [Xing H. et al., *Molecular Pain* (2008), 4, 22-30].

Экспрессия канала в головном мозге, легких, мочевом пузыре, желудочно-кишечном тракте, кровеносных сосудах, предстательной железе и иммунных клетках обеспечивает дополнительную возможность для терапевтической модуляции активности TRPM8 в широком диапазоне. Расстройства или заболевания, на которые, как доказано, влияет модуляция TRPM8, представляют собой хроническую боль, невропатическую боль, включая холодовую аллодинию и диабетическую невропатию, послеоперационную боль, боль при остеоартрите, боль при ревматоидном артрите, раковую боль, невралгию, невропатии, повышенную чувствительность к боли, повреждение нерва, мигрень, головные боли, ишемию, нейродегенерацию, фибромиалгию, инсульт, психиатрические расстройства, включая чувство тревоги и депрессию; и воспалительные состояния, такие как зуд, синдром раздраженного кишечника; или респираторные заболевания, такие как астма, ХОБЛ и легочная гипертензия; урологические расстройства, такие как синдром болезненного мочевого пузыря, интерстициальный цистит, гиперактивность детрузора (гиперактивный мочевого пузыря), недержание мочи, нейрогенная детрузорная гиперактивность (гиперрефлексия детрузора), идиопатическая детрузорная гиперактивность (нестабильность детрузора), доброкачественная гиперплазия предстательной железы, расстройства нижних мочевых путей и симптомы нижних мочевых путей [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]. Также, было продемонстрировано, что ингибирование TRPM8 эффективно в лечении корнеальных расстройств, связанных с нарушением слезоотделения и/или моргания, как например, эпифора (US2015313854) и синдром сухих глаз (Quallo et al, Nature Communications (2015) 6: 7150, DOI:10.1038/ncomms8150, Belmonte et al, Curr Ophthalmol Rep (2015), 3:111-121).

За последние несколько лет раскрыто несколько классов непептидных антагонистов TRPM8. В WO 2006/040136, WO 2007/017092, WO 2007/017093, WO 2007/017094 и WO 2007/080109 описаны бензилоксипроизводные в качестве антагонистов TRPM8 для лечения урологических нарушений, в WO 2007/134107 описаны соединения, содержащие фосфор, в качестве антагонистов TRPM8 для лечения TRPM8-связанных расстройств, в WO 2009/012430 описаны сульфонамиды для лечения заболеваний, связанных с TRPM8, в WO 2010/103381 описано применение спироциклических производных пиперидина в качестве модуляторов TRPM8 для предупреждения или лечения TRPM8-связанных расстройств или заболеваний; и в WO 2010/125831 описаны производные сульфамойлбензойной кислоты в качестве модуляторов рецепторов TRPM8 и их применение при лечении воспалительных, болезненных и урологических расстройств, а WO 2013/092711 описывает производные 2-арил оксазола и тиазола в качестве модуляторов рецепторов TRPM8 и их применение в профилактике, уменьшении риска и интенсивности и/или лечении урологических расстройств. Терапевтической областью, в которой существует особенно высокая потребность в разработке дополнительных антагонистов TRPM8, является область расстройств, связанных с урологией. Фактически лекарственные средства и препараты, которые доступны для лечения недержания мочи и расстройств мочевого пузыря, характеризуются некоторыми побочными эффектами. Например, на данный момент терапия синдрома гиперактивного мочевого пузыря основана на препаратах, влияющих на механизмы периферического нейроконтроля или механизмы, действующие непосредственно на сокращение гладких мышц детрузора мочевого пузыря, при широком применении антихолинэргических агентов. Эти препараты ингибируют парасимпатические нервы, оказывая прямое спазмолитическое действие на мышцы мочевого пузыря. Результатом этого действия является уменьшение внутрипузырного давления, увеличение вместимости и снижение частоты сокращений мочевого пузыря. Однако использование антихолинэргических агентов связано с серьезными побочными эффектами, такими как сухость во рту, нарушение зрения, запор и расстройства ЦНС, что ухудшает общее соблюдение пациентом схемы лечения. Недостаточность фактического лечения подчеркивает потребность в новых, эффективных и безопасных препаратах с меньшим количеством побочных эффектов.

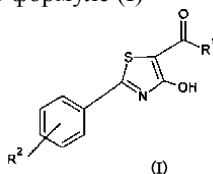
Краткое содержание изобретения

Целью заявленного изобретения является обеспечение наличия новаторских антагонистов TRPM8.

Авторы настоящего изобретения обнаружили класс соединений 2-арил-4-гидрокси-1,3-тиазола, действующих в качестве селективных антагонистов катионного канала транзитного рецепторного потенциала, подсемейство M, элемент 8 (далее называемого TRPM8), имеющие хорошую биодоступность для перорального введения и удовлетворяющие вышеупомянутым предпочтениям.

Данные соединения успешно применяют в лечении заболеваний, связанного с активностью TRPM8, предпочтительно заболевания, протекающего из гиперактивности и/или сверхэкспрессии рецептора TRPM8.

Достижению указанных целей служит соединение для профилактики и/или лечения заболеваний, связанных с активностью TRPM8, согласно формуле (I)



в котором R¹ представляет собой незамещенную или замещенную 5, 6 или 7-членную, алифатическую или ароматическую гетероциклическую группу, состоящую из 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, выбираемых из N, O и S;

R² выбраны из водорода, C₁-C₂-алкила, F, Cl и OH;

упомянутый 5, 6 или 7-членный, алифатический или ароматический гетероцикл замещен одной или более группами, независимо выбираемыми из C₁-C₃-алкила или циклоалкила, Cl и F или гетероцикл замещают R³ и R⁴, которые вместе формируют насыщенный циклический фрагмент, предпочтительно циклобутан, циклопентан или циклогексан, и их фармацевтически приемлемые соли.

При этом R¹ выбраны из группы, состоящей из оксазолидинила, оксоланила, пирролидинила, оксазинанила, морфолинила, пиперидинила, метилпирролидинила, пирролила, метилпирролила, фуранила, тиюфенила, пиридинила, имидазолила, пиазолила, оксадиазолила и оксазолила. Дополнительно R¹ выбраны из группы, состоящей из 1,2-оксазолидин-2-ила, 1,3-оксазолидин-3-ила, оксолан-2-ила, пирролидин-1-ила, 1,2-оксазинан-2-ила, 1,3-оксазинан-3-ила, морфолин-4-ила, пиперидин-1-ила, пирролидин-2-ила, 1-метилпирролидин-2-ила, 1Н-пиррол-2-ила, 1-метил-1Н-пиррол-2-ила, фуран-2-ила, тиюфен-2-ила,

1Н-пиррол-1-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, 1Н-имидазол-1-ила и 1Н-пиразол-1-ила.

В соединении упомянутый 5, 6 или 7-членный, алифатический или ароматический гетероцикл является незамещенным.

R^2 является F или OH.

Альтернативно R^2 является 3-F или 2-OH.

Более подробно R^1 является оксазолидинином и R^2 является F или OH, или R^1 является оксоланином и R^2 является F или OH, или R^1 является пирролидинином и R^2 является F или OH, или R является оксазинанином и R является F или OH, или R^1 является морфолинином и R^2 является F или OH, или R является пиперидинином и R является F или OH, или R^1 является метилпирролидинином и R^2 является F или OH, или R является пирролилом и R является F или OH, или R является метилпирролилом и R является F или OH, или R^1 является фуранилом и R^2 является F или OH, или R^1 является тиюфенилом и R^2 является F или OH, или R является пиридином и R является F или OH, или

R^1 является имидазолином и R^2 является F или OH, или

R^1 является пиразолином и R^2 является F или OH.

Соединение может быть выбрано из следующего перечня:

- [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазолидин-2-ил)метанон (1)
- [4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазолидин-2-ил)метанон (2)
- [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,3-оксазолидин-3-ил)метанон (3)
- [4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,3-оксазолидин-3-ил)метанон (4)
- [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](оксолан-2-ил)метанон (5)
- [4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](оксолан-2-ил)метанон (6)
- [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пирролидин-1-ил)метанон (7)
- [4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазинан-2-ил)метанон (8)
- [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазинан-2-ил)метанон (9)
- [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,3-оксазинан-3-ил)метанон (10)
- [4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,3-оксазинан-3-ил)метанон (11)
- [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](морфолин-4-ил)метанон (12)
- [4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](морфолин-4-ил)метанон (13)
- [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пиперидин-1-ил)метанон (14)
- [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пирролидин-2-ил)метанон (15)
- [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1-метилпирролидин-2-ил)метанон (16)
- [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1Н-пиррол-2-ил)метанон (17)
- [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1-метил-1Н-пиррол-2-ил)метанон (18)
- [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](фуран-2-ил)метанон (19)
- [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](тиофен-2-ил)метанон (20)
- [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1Н-пиррол-1-ил)метанон (21)
- [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пиридин-2-ил)метанон (22)
- [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пиридин-3-ил)метанон (23)
- [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пиридин-4-ил)метанон (24)
- [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1Н-имидазол-1-ил)метанон (25)
- [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1Н-пиразол-1-ил)метанон (26)
- [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазепан-2-ил)метанон (27)

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](5-окса-6-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)метанон (28)

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](5-метил-1,2-оксазолидин-2-ил)метанон (29)

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](гексагидро-2Н-циклопента[д][1,2]оксазол-2-ил)метанон (30)

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метанон (31)

и [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1-метил-1Н-тетразол-5-ил)метанон (32).

Соединение может быть также выбрано из:

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазолидин-2-ил)метанона

(1)

[4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазолидин-2-ил)метанона

(2)

[4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазинан-2-ил)метанона

(8) и

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазинан-2-ил)метанона (9).

Указанные цели достигаются применением указанного соединения в производстве лекарственного препарата для профилактики и/или лечения заболевания, входящего в перечень, включающий зуд, заболевание раздраженной толстой кишки, ишемию, вызванную холодом и/или респираторными нарушениями, боли, урологические расстройства, инсульт, психические расстройства и нейродегенерацию, корневые расстройства, связанные с нарушением слезоотделения и/или моргания.

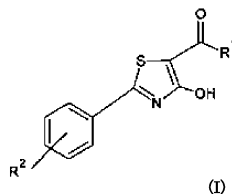
Более подробно указанное заболевание входит в перечень, включающий хроническую боль, невропатическую боль, послеоперационную боль, боли при раке, боль при остеоартрите, ревматическую подагрическую боль, невралгию, фибромиалгию, невропатию, повышенную чувствительность к боли, повреждение нерва, мигрень, головную боль, зуд, заболевание раздраженной толстой кишки, синдром раздраженного мочевого пузыря, интерстициальный цистит, гиперактивность детрузора, недержание мочи, нейрогенную гиперактивность детрузора, идиопатическую гиперактивность детрузора, доброкачественную гиперплазию простаты, расстройства и симптомы нижних мочевыводящих путей, беспокойство, депрессию и вызванную холодом или обострившуюся легочную гипертензию, хроническую обструктивную болезнь легких и астму, эпифору и синдром сухих глаз.

Достижению цели служит также фармацевтическая композиция для профилактики и / или лечения заболеваний, связанных с активностью TRPM8, содержащая в качестве активного ингредиента как минимум одно соединение из выше представленных вариантов реализации в сочетании с фармацевтически приемлемыми эксципиентами и/или растворителями.

Подробное описание изобретения

Первым объектом заявленного изобретения являются соединения, имеющие формулу (I).

Соединение согласно формуле (I)



в котором R¹ представляет собой незамещенную или замещенную 5, 6 или 7-членную, алифатическую или ароматическую гетероциклическую группу, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбираемых из N, O и S; R² представляет собой F, Cl и OH;

упомянутый 5, 6 или 7-членный, алифатический или ароматический гетероцикл замещен одной или двумя группами C₁-C₃-алкила или гетероцикл замещен R³ и R⁴, которые вместе образуют насыщенный циклический фрагмент, представляющий собой цикlopentan и его фармацевтически приемлемые соли. Термин "замещенный" здесь относится к моно- или полизамещению наименованным (или неопределенным) заместителем в той степени, в которой такая единственная или многократная замена химически возможна.

Согласно предпочтительному воплощению, гетероцикл заменяют R³ и R⁴, которые вместе могут

сформировать насыщенный циклический фрагмент, предпочтительно, пиклопентан и его фармацевтически приемлемые соли. Согласно еще одному предпочтительному воплощению, упомянутый 5, 6 или 7-членный, алифатический или ароматический гетероцикл является незамещенным. Предпочтительно, упомянутый 5, 6, или 7-членный, алифатический или ароматический гетероцикл не замещают или замещают одной или несколькими группами, независимо выбранными из C₁-C₃-алкила или циклоалкила, Cl и F. Предпочтительно, упомянутый C₁-C₃-является алкилированным метилом. Предпочтительно, R¹ выбирают из группы, состоящей из оксазолидинила, оксоланила, пирролидинила, оксазинанила, морфолинила, пиперидинила, метилпирролидинила, пирролила, метилпирролила, фуранила, тиофенила, пиридинила, имидазолила, пиазолила, оксадиазолила и оксазолила. Более предпочтительно, R¹ выбирают из группы, состоящей из 1,2-оксазолидин-2-ила, 1,3-оксазолидин-3-ила, оксолан-2-ила, пирролидин-1-ила, 1,2-оксазинан-2-ила, 1,3-оксазинан-3-ила, морфолин-4-ила, пиперидин-1-ила, пирролидин-2-ила, 1-метилпирролидин-2-ила, 1Н-пиррол-2-ила, 1-метил-1Н-пиррол-2-ила, фуран-2-ила, тиофен-2-ила, 1Н-пиррол-1-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, 1Н-имидазола-1-ила и 1Н-пиазола-1-ила. Предпочтительно, R² является F или OH. Более предпочтительно R² является 3-F или 2-OH.

В варианте практического воплощения согласно заявленному изобретению R¹ является оксазолидинилом и R² является F или OH.

В другом варианте воплощения согласно заявленному изобретению R¹ является оксоланилом и R² является F или OH.

В другом варианте воплощения согласно заявленному изобретению R¹ является пирролидинилом и R² является F или OH.

В другом варианте воплощения согласно заявленному изобретению R¹ является оксазинанилом и R² является F или OH.

В другом варианте воплощения согласно заявленному изобретению R¹ является морфолинилом и R² является F или OH.

В другом варианте воплощения согласно заявленному изобретению R¹ является пиперидинилом и R² является F или OH.

В другом варианте воплощения согласно заявленному изобретению R¹ является метилпирролидинилом и R² является F или OH.

В другом варианте воплощения согласно заявленному изобретению R¹ является пирролилом и R² является F или OH.

В другом варианте воплощения согласно заявленному изобретению R¹ является метилпирролилом и R² является F или OH.

В другом варианте воплощения согласно заявленному изобретению R¹ является фуранилом и R² является F или OH.

В другом варианте воплощения согласно заявленному изобретению R¹ является тиофенилом и R² является F или OH.

В другом варианте воплощения согласно заявленному изобретению R¹ является пиридинилом и R² является F или OH.

В другом варианте воплощения согласно заявленному изобретению R¹ является имидазолилом и R² является F или OH.

В другом варианте воплощения согласно заявленному изобретению R¹ является пиазолилом и R² является F или OH.

Предпочтительные соединения формулы (I) согласно заявленному изобретению выбирают из следующего перечня:

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазолидин-2-ил)метанон (1)

[4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазолидин-2-ил)метанон

(2)

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,3-оксазолидин-3-ил)метанон (3)

[4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,3-оксазолидин-3-ил)метанон

(4)

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](оксолан-2-ил)метанон (5)

[4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](оксолан-2-ил)метанон (6)

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пирролидин-1-ил)метанон (7)

[4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазинан-2-ил)метанон (8)

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазинан-2-ил)метанон (9)

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,3-оксазинан-3-ил)метанон (10)

[4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,3-оксазинан-3-ил)метанон (11)

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](морфолин-4-ил)метанон (12)

[4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](морфолин-4-ил)метанон (13)

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пиперидин-1-ил)метанон (14)

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пирролидин-2-ил)метанон (15)

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1-метилпирролидин-2-ил)метанон (16)

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1Н-пиррол-2-ил)метанон (17)

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1-метил-1Н-пиррол-2-ил)метанон (18)

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](фуран-2-ил)метанон (19)

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](тиофен-2-ил)метанон (20)

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1Н-пиррол-1-ил)метанон (21)

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пиридин-2-ил)метанон (22)

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пиридин-3-ил)метанон (23)

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пиридин-4-ил)метанон (24)

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1Н-имидазол-1-ил)метанон (25)

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1Н-пиразол-1-ил)метанон (26)

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазепан-2-ил)метанон (27)

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](5-окса-6-азаспиrol[2.4]гептан-6-ил)метанон (28)

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](5-метил-1,2-оксазолидин-2-ил)метанон (29)

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](гексагидро-2Н-циклопента[д][1,2]оксазол-2-ил)метанон (30)

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метанон (31)

и

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1-метил-1Н-тетразол-5-ил)метанон (32).

Наиболее предпочтительные соединения формулы (I) согласно заявленному изобретению выбирают из следующего перечня:

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазолидин-2-ил)метанон (1)

[4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазолидин-2-ил)метанон (2)

[4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазинан-2-ил)метанон (8) и

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазинан-2-ил)метанон (9).

Ещё одной целью изобретения является применение указанного выше соединения для производства лекарственного препарата для профилактики и/или лечения заболевания, представляющего собой зуд, заболевание раздраженной толстой кишки, ишемию, заболевания, вызванные холодом и/или респираторными нарушениями, боли, урологические расстройства, инсульт, психические расстройства и нейродегенерацию, корнеальные расстройства, связанные с нарушением слезоотделения и/или моргания.

При этом упомянутые заболевания представляют собой хроническую боль, невропатическую боль,

послеоперационную боль, боли при раке, боль при остеоартрите, ревматическую подагрическую боль, невралгию, фибромиалгию, невропатию, повышенную чувствительность к боли, повреждение нерва, мигрень, головную боль, зуд, заболевание раздраженной толстой кишки, синдром раздраженного мочевого пузыря, интерстициальный цистит, гиперактивность детрузора, недержание мочи, нейрогенную гиперактивность детрузора, идиопатическую гиперактивность детрузора, доброкачественную гиперплазию простаты, расстройства и симптомы нижних мочевыводящих путей, беспокойство, депрессию и вызванные холодом и/или обострившиеся легочную гипертензию, хроническую обструктивную болезнь легких и астму, эпифору и синдром сухих глаз.

Как показано в экспериментальном разделе, вышеуказанные 4 соединения характеризуются очень высокой эффективностью и высоким периодом полувыведения собственного клиренса.

Как будет описано детально в примере 33, авторами заявленного изобретения было обнаружено, что упомянутые соединения 1-32 являются потенциальными антагонистами TRPM8. Антагонистическая активность всех соединений в отношении TRPM8 была установлена в лабораторных условиях путем измерения изменений внутриклеточного уровня кальция с использованием Ca^{2+} чувствительного флуоресцентного красителя, как после инъекции ицилина, так и после инъекции охлаждающего средства Coolin Agent 10; все упомянутые соединения показали антагонистическую активность с IC_{50} ниже 2 мкМ в обоих тестах, как представлено в табл. 1.

Кроме того, как будет описано детально в Примере 34, все упомянутые соединения были протестированы в лабораторных условиях методом холодного стимулирования, с результатом IC_{50} ниже 2 мкМ, как представлено в табл. 1. Таким образом, целью настоящего изобретения являются применения описанных выше соединений формулы (I) в качестве антагонистов TRPM8, предпочтительно человеческих TRPM8.

Наконец, как будет описано детально в Примере 35, все соединения согласно заявленному изобретению были протестированы на метаболическую стабильность в микросомах крыс, и соединения (1), (2), (8) и (9) показали самый длительный (высокий) период полувыведения собственного клиренса. Соответственно, ещё одной целью настоящего изобретения являются применения указанных выше соединений в качестве лекарственных препаратов. Очередной целью настоящего изобретения являются применения указанных выше соединений при предупреждении, снижении риска, облегчении и/или лечении заболевания, связанного с активностью TRPM8, предпочтительно с заболеванием, связанным с сверхактивностью/гиперэкспрессией рецептора TRPM8. Согласно заявленному изобретению, термины "сверхэкспрессия/гиперактивность рецептора TRPM8" подразумевают экспрессию и/или активность рецептора TRPM8 на уровне, превышающем физиологический.

Согласно заявленному изобретению, термин "заболевание, связанное с активностью TRPM8" предпочтительно подразумевает заболевание, входящего в перечень, включающий боли, зуд, заболевание раздраженной толстой кишки, респираторные нарушения, вызванные холодом и/или обострениями, ишемией, нейродегенерацией, урологические расстройства, инсульт, психические расстройства и корневые расстройства, связанные с нарушением слезоотделения и/или моргания, как например, эпифора и синдром сухих глаз. Предпочтительно, упомянутая боль входит в перечень, включающий: хроническую боль, боли при раке, невропатическую боль, включая холодovou аллодинию, послеоперационную боль, невралгию, невропатию, включая диабетическую невропатию, фибромиалгию, повышенную чувствительность к боли, повреждение нерва, мигрень, головную боль. Более предпочтительно, упомянутая боль входит в перечень, включающий боль при остеоартрите и ревматоидном артрите.

Предпочтительно упомянутое респираторное нарушение, вызванное холодом и/или обострениями, входят в перечень, включающий вызванную холодом и/или обострившуюся легочную гипертензию, хроническую обструктивную болезнь легких и астму.

Предпочтительно, упомянутые урологические расстройства входят в перечень, включающий синдром раздраженного мочевого пузыря, интерстициальный цистит, гиперактивность детрузора (гиперактивный мочевой пузырь), недержание мочи, нейрогенную гиперактивность детрузора (гиперрефлексия детрузора), идиопатическую гиперактивность детрузора (нестабильность детрузора), доброкачественную гиперплазию простаты, расстройства и симптомы нижних мочевыводящих путей. Предпочтительно, упомянутые психические расстройства входят в перечень, включающий: беспокойство и депрессию.

Предпочтительно, упомянутые корневые расстройства связаны с нарушением слезоотделения и/или морганием и входят в перечень заболеваний, включающих эпифору и синдром сухих глаз.

В соответствии с предпочтительным вариантом воплощения заявленного изобретения, упомянутая фармацевтическая композиция содержит как минимум одно из вышеуказанных соединений формулы (I) в качестве единственного активного ингредиента(ов). В соответствии с альтернативным вариантом воплощения, упомянутая фармацевтическая композиция содержит как минимум одно из вышеуказанных соединений формулы (I) в сочетании с как минимум одним другим активным ингредиентом.

Пятой целью настоящего изобретения являются фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно из указанных выше соединений формулы (I) в комбинации с фармацевтически приемлемыми эксципиентами и/или разбавителями.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, указанная фармацевтическая композиция предназначена для предупреждения, снижения риска, облегчения и/или лечения заболевания, связанного

с активностью TRPM8, предпочтительно заболевания, связанного с сверхактивностью/гиперэкспрессией рецептора TRPM8.

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанная фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно из указанных выше соединений формулы (I) в качестве единственного активного ингредиента(ов). Согласно альтернативному варианту осуществления указанная фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно из указанных выше соединений формулы (I) в сочетании по меньшей мере с одним другим активным ингредиентом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления также в комбинации с предшествующими вариантами осуществления фармацевтические препараты по изобретению могут представлять собой препараты для внутривенного, внутримышечного, локального или перорального введения.

Соединения по изобретению формулы (I) легко составлять в фармацевтические композиции, применяя обычные методики и используя эксципиенты, такие как описано в "Remington Pharmaceutical Sciences Handbook" Mack Publishing, New York 18th ed., 1990.

Соединения по изобретению можно вводить в виде единственных активных ингредиентов или в комбинации с другими терапевтически активными соединениями.

Соединения по изобретению можно вводить посредством внутримышечной инстилляции, внутривенной инъекции, болюса, в виде дерматологических препаратов (кремов, лосьонов, спреев и мазей), посредством ингаляции, а также перорально в виде капсул, таблеток, сиропов, препаратов с регулируемым высвобождением и т.п.

Средняя суточная доза зависит от нескольких факторов, таких как тяжесть заболевания, состояние, возраст, пол и масса пациента. Обычно дозу варьируют от 1 до 1500 мг соединений формулы (I) в день, необязательно разделив на несколько введений.

Изобретение проиллюстрировано с помощью приведенных ниже примеров, которые не следует рассматривать как ограничивающие объем изобретения.

Примеры

Синтез предпочтительных соединений.

Соединения, перечисленные в табл. I, синтезированы по методикам, описанным в следующих примерах.

Материалы и способы.

Все реагенты закупили у компаний Sigma-Aldrich, Fluorochem и Alfa Aesar и использовали без дополнительной очистки. Спектры ЯМР регистрировали в указанном растворителе с тетраметилсиланом (TMS) в качестве внутреннего эталона на спектрометре Bruker Avance3 400 МГц. Химические сдвиги указали в ч./млн. относительно внутреннего эталона. Использовали аббревиатуры: s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квартет, m = мультиплет, dd = двойные дублеты, bs = уширенный сигнал. Постоянные взаимодействия (J значения) приведены в Гц. Аналитические ВЭЖХ-МС спектры регистрировали на приборе Surveyor (THERMO FINNIGAN) в сочетании с LCQ DECA XP-PLUS (THERMO FINNIGAN), оснащенный колонкой с обращенной фазой C18 (10 мкм, 4,6 мм X 150 мм) Phenomenex Gemini. Элюирующая смесь состояла из буфера формата аммония/муравьиной кислоты и ацетонитрила 10 mM с pH 4,2 и использовалась при градиенте от 90:10 до 10:90 со скоростью потока 0,200 мл/мин. Все эксперименты с МС проводили с использованием электрораспылительной ионизации в режиме детекции положительно и отрицательно заряженных ионов.

Все реакции были проверены тонкослойной хроматографией (ТСХ), выполненной на силикагелевых пластинах Grace Resolv Davisil, толщиной 250 мкм, 60 F254, визуализировали при помощи UV (254 нм) или окрасок, таких как KMnO₄, p-анисалдегид, и церий-аммониевый молибдат (CAM). Хроматографические очистки были выполнены на силикагелевых колонках с диоксидом кремния Grace Resolv Davisil silica 60. Все органические растворы были высушены на обезвоженном Na₂SO₄ или MgSO₄ и подвергнуты концентрации на ротационном испарителе. Все соединения, используемые для биологических испытаний, имеют по крайней мере 98%-ю чистоту на основе аналитических результатов ВЭЖХ с длинами волны 220 и 254 нм, если не указано иначе.

Общая методика. Синтез интермедиатов.

Синтез 3-фторбензолкарботиоамида (интермедиат а).

В круглодонную колбу объемом 100 мл с конденсатором и магнитным смесителем загрузили 3-фторбензоамид (2,0 г, 14,4 ммоль), который растворили в 30 мл ТГФ, затем к раствору добавили реагент Лоусона (3,5 г, 8,64 ммоль). Смесь подогрели до 60°C и перемешивали в течение ночи; превращение контролировали при помощи ТСХ (Элюент: n-гексан / EtOAc 7:3). Раствор охладили при комнатной температуре, а растворитель удалили вакуумной дистилляцией. Неочищенный продукт очистили флэш-хроматографией (Элюент: n-гексан/EtOAc 7:3), с получением 3-фторбензолкарботиоамида в виде желтого твердого вещества (2,0 г, 12,9 ммоль, выход = 89%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7.80-7.55 (bs, 1H, NH₂) 7.66-7.60 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.30-7.00 (bs, 1H, NH₂). МС (ES¹⁺) m/z: 156.11 [M+H]⁺.

Синтез этил 2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-карбоксилата (интермедиат b).

Во флакон для СВЧ печи с магнитным смесителем загрузили 3-фторбензолкарботиоамид (0,5 г, 3,22

ммоль), растворённый в сухом этаноле (8 мл), добавили диэтилбромомалонат (0,055 мл, 3,22 ммоль) и плотно закрыли пробкой флакон. Раствор подвергли облучению в микроволновом приборе при 100°C в течение 30 мин. В виде твердого вещества желтого цвета получили этил 2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-карбоксилат после кристаллизации из этанола (0,439 г, 1,64 ммоль, выход = 51%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 9.94 (bs, 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 Гц), 1.42 (t, 3H, J=7.1 Гц). МС (ES¹⁺) m/z: 267.81 [M+H]⁺.

Синтез этил 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбоксилата (интермедиат с).

В круглодонную колбу объёмом 25 мл с магнитным смесителем загрузили этил 2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-карбоксилат (0,100 г, 0,374 ммоль), который растворили в сухом ТГФ (3 мл) и ДМФ (2,5 мл), раствор обработали NaH (60-65% масляная дисперсия, 0,022 г, 1,5 экв.) и метил иодидом (0,140 мл, 7 экв.) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию остановили в воде и экстрагировали в этилацетате (20 мл, 3 раза), органику собрали и промыли с влажным кислым углекислым натрием и соевым раствором и затем просушили над сухим сернокислым натрием. Неочищенный продукт очистили на силикагеле (Элюент: n-гексан/этилацетат 9:1). В виде твердого вещества желтого цвета получили этил 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбоксилат (0,053 г, 0,19 ммоль, выход = 50%).

¹H-ЯМР (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 Гц), 4.25 (s, 3H), 1.39 (t, 3H, J=7.2 Гц). МС (ES¹⁺) m/z: 282.08 [M+H]⁺.

Синтез 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты (интермедиат d).

В круглодонную колбу объёмом 25 мл с магнитным смесителем загрузили этил 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбоксилат (0,097 г, 0,344 ммоль), который растворили в этаноле (3 мл) и воде (0,020 мл). Затем добавили KOH (0,193 г, 3,44 ммоль) и раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавили водой (15 мл), подкислили HCl 2N до pH 2 и экстрагировали в этилацетате (20 мл × 2). Собрали органические слои и промыли с водой и соевым раствором, и затем просушили над сухим сернокислым натрием. В виде твердого вещества желтого цвета получили 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту (0,077 г, 0,304 ммоль, выход = 88%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7.76-7.71 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 4.32 (s, 3H). МС (ES¹⁻) m/z: 252.25 [M-H]⁻.

Синтез 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-хлористого карбонила (интермедиат e).

В круглодонную колбу объёмом 25 мл с магнитным смесителем и конденсатором с водяным охлаждением загрузили 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту (0,049 г, 0,193 ммоль) и 5 мл сухого ДХМ при комнатной температуре. При этой же температуре, раствор обработали избытком тионилхлорида (0,028 мл, 0,387 ммоль) и каталитическим количеством ДМФ (0,002 мл), затем дефлегмировали в течение 2,5 ч. Раствор охладили, затем удалили летучие компоненты под пониженным давлением. Масляный остаток несколько раз отпарили для дополнительного удаления остаточного тионилхлорида. В виде масляного вещества светло-желтого цвета получили 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-хлористый карбонил (0,052 г, 0,0193 ммоль, выход = 95%) и использовали без дополнительной очистки.

Синтез 2-(3-фторфенил)-N,4-диметокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид (интермедиат f).

В круглодонной колбе объёмом 25 мл с магнитным смесителем, 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-хлористый карбонил (0,052 г, 0,193 ммоль) растворили в сухом ДХМ (5 мл) и охладили до 0°C в ледяной ванне. Данный раствор обработали смесью N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорида (0,038 г, 0,386 ммоль), триэтиламина (0,1 мл) и ДХМ (2 мл), и перемешивали при этой же температуре в течение 45 мин. Как показали результаты ЖХ-МС, реакция полностью завершена, со следующим продуктом: смесь разбавили ДХМ (50 мл) и промыли водой (10 мл × 2) и соевым раствором (10 мл), высушили над обезвоженным сульфатом натрия и вакуум-дистиллировали растворитель. В виде масляного вещества получили 2-(3-фторфенил)-N,4-диметокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид (0,060 г, 0,20 ммоль, выход = 95%) и использовали для синтеза последующих соединений.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7.79-7.71 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.35 (s, 3H). МС (ES¹⁺) m/z: 297.32 [M+H]⁺.

Синтез 4-метокси-2-(2-метоксифенил)-1,3-тиазол-5-карбонил хлорида (интермедиат g).

Начиная с 2-метоксибензол-1-карботиоамида (0,152 г, 1,0 ммоль), 4-метокси-2-(2-метоксифенил)-1,3-тиазол-5-карбонил хлорид приготовили аналогично описанному синтезу интермедиата e с выходом 27% в 4 этапа.

Синтез 2-арил-4-метокси-1,3-тиазола (интермедиат h).

Во флакон для СВЧ печи с магнитным смесителем загрузили 3-фторбензолкарботиоамид или 2-метоксибензол-1-карботиоамид (1 ммоль), растворённые в сухом этаноле (3 мл), добавили метилбром-ацетат (1 ммоль) и плотно закрыли пробкой флакон. Раствор подвергли облучению в микроволновом приборе при 100°C в течение 15 мин. В виде маслянистого вещества желтого цвета получили 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол (или 4-метокси-2-(2-метоксифенил)-1,3-тиазол) после очистки флэш-хроматографией (n-гексан:этилацетат 9:1).

Общая методика ацилирования ароматических соединений по Фриделю-Крафтсу.

К раствору ароматического реагента (4 ммоль) и 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбонил хлорида (6 ммоль) в нитрометане (5 мл), добавили $\text{Zn}(\text{OTf})_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночного времени суток. Затем реакционную смесь обработали насыщенным водным NaHCO_3 (10 мл) и экстрагировали с хлороформом (20 мл $\times 2$). Комбинированный органический раствор высушили над обезвоженным Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали под вакуумом. Готовый продукт получили после очистки флэш-хроматографией.

Пример 1. Синтез [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазолидин-2-ил)метанона (1).

Начиная с 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбонил хлорида (интермедиат e, 0,110 г, 0,40 ммоль), и 1,2-оксазолидин-2-ий хлорида (0,055 г, 0,50 ммоль), [2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазолидин-2-ил)метанон приготовили аналогично интермедиату f. Соединение затем обработали для снятия защиты 3 эквивалентами трибромида бора 1М в дихлорметане, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночного времени суток. Реакцию разбавили ДХМ (10 мл) и перемешивали с водой (10 мл) в течение 10 мин. Затем отделили органический слой и ангидрировали над безводным сульфатом натрия, растворитель дистиллировали и очистили продукт на силикагеле (n-гексан: этилацетат 7:3 в качестве элюента) для получения [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазолидин-2-ил)метанона в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (0,055 г, выход = 47% в два этапа).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 11.93 (s, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 4.12-4.08 (t, 2H), 3.94-3.89 (t, 2H), 2.47-2.40 (m, 2H). MS (ES^+) m/z: 294.99 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 2. Синтез [4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазолидин-2-ил)метанона (2).

Начиная с 4-метокси-2-(2-метоксифенил)-1,3-тиазол-5-карбонил хлорида (интермедиат g, 0,115 г, 0,40 ммоль) и 1,2-оксазолидин-2-ий хлорида (0,055 г, 0,50 ммоль), [4-метокси-2-(2-метоксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазолидин-2-ил)метанон приготовили аналогично интермедиату f. Соединение затем обработали для снятия защиты 4 эквивалентами трибромида бора 1М в дихлорметане, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночного времени суток. Реакцию разбавили ДХМ (10 мл) и перемешивали с водой (10 мл) в течение 10 мин. Затем отделили органический слой и ангидрировали над безводным сульфатом натрия, растворитель дистиллировали и очистили продукт на силикагеле (n-гексан: этилацетат 1:1 в качестве элюента) для получения [4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазолидин-2-ил)метанона в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (0,054 г, выход = 46% в два этапа).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 12.14 (br, 1H), 11.65 (s, 1H), 7.66-7.64 (d, 1H), 7.37-7.35 (t, 1H), 7.06-7.04 (d, 1H), 6.91-6.88 (t, 1H), 4.12-4.09 (t, 2H), 3.94-3.92 (t, 2H), 2.48-2.41 (m, 2H). MS (ES^+) m/z: 293.01 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 3. Синтез [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,3-оксазолидин-3-ил)метанона (3).

Начиная с 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбонил хлорида (интермедиат e, 0,110 г, 0,40 ммоль) и 1,3-оксазолидин-3-ий хлорида (0,055 г, 0,50 ммоль), [2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил](1,3-оксазолидин-3-ил)метанон приготовили аналогично интермедиату f. Соединение затем обработали для снятия защиты 3 эквивалентами трибромида бора 1М в дихлорметане, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночного времени суток. Реакцию разбавили ДХМ (10 мл) и перемешивали с водой (10 мл) в течение 10 мин. Затем отделили органический слой и ангидрировали над безводным сульфатом натрия, растворитель дистиллировали и очистили продукт на силикагеле (n-гексан: этилацетат 7:3 в качестве элюента) для получения [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,3-оксазолидин-3-ил)метанона в виде твердого вещества желтого цвета (0,049 г, выход = 42% в два этапа).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 11.91 (s, 1H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.10-4.05 (m, 2H), 3.93-3.89 (m, 2H). MS (ES^+) m/z: 295.09 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 4. Синтез [4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,3-оксазолидин-3-ил)метанона (4).

Начиная с 4-метокси-2-(2-метоксифенил)-1,3-тиазол-5-карбонил хлорида (интермедиат g, 0,115 г, 0,40 ммоль) и 1,3-оксазолидин-3-ий хлорида (0,055 г, 0,50 ммоль), [4-метокси-2-(2-метоксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,3-оксазолидин-3-ил)метанон приготовили аналогично интермедиату f. Соединение затем обработали для снятия защиты 4 эквивалентами трибромида бора 1М в дихлорметане, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночного времени суток. Реакцию разбавили ДХМ (10 мл) и перемешивали с водой (10 мл) в течение 10 мин. Затем отделили органический слой и ангидрировали над безводным сульфатом натрия, растворитель дистиллировали и очистили продукт на силикагеле (n-гексан: этилацетат 1:1 в качестве элюента) для получения [4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,3-оксазолидин-3-ил)метанона в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (0,049 г, выход = 42% в два этапа).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 12.11 (br, 1H), 11.62 (s, 1H), 7.61-7.58 (d, 1H), 7.37-7.35 (t, 1H), 7.05-7.04 (d, 1H), 6.93-6.89 (t, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.12-4.09 (m, 2H), 3.94-3.92 (m, 2H). MS (ES^+) m/z: 293.26 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 5. Синтез [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](оксолан-2-ил)метанона (5).

К раствору тетрагидропирозлиевой кислоты (0,135 мл, 1,4 ммоль) в сухом диоксане (2 мл), доба-

вили 1,1'-карбонилдимидазол (КДИ, 0,454 г, 28 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 3 ч. Одновременно, к раствору 0,209 г (1 ммоль) 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазола (интермедиат h) в 2 мл сухого диоксана, добавили 0,296 г (4 ммоль) $\text{Ca}(\text{OH})_2$ и готовый шламовый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К этому раствору добавили раствор активированной тетрагидропироксизево́й кислоты и готовую смесь подогрели при 100°C в течение 3 часов. Реакцию разбавили водой (10 мл) и экстрагировали в этилацетате (10 мл $\times$ 2). Затем отделили органический слой и ангидрировали над безводным сульфатом натрия, растворитель дистиллировали и очистили продукт на силикагеле (дихлорметан:метанол 98:2 в качестве элюента) для получения [2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил](оксолан-2-ил)метанона в виде легкого масла (0,117 г, выход = 38%), которое затем обработали для снятия защиты 3 эквивалентами трибромида бора 1М в дихлорметане, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночного времени суток. Реакцию разбавили ДХМ (10 мл) и перемешивали с водой (10 мл) в течение 10 мин. Отделили органический слой и ангидрировали над безводным сульфатом натрия, растворитель дистиллировали и очистили продукт на силикагеле (дихлорметан:метанол 95:5 в качестве элюента) для получения [2-(3-фторфенил)-4-гидроксид-1,3-тиазол-5-ил](оксолан-2-ил)метанон в виде легкого масла (0,088 г, выход = 79%).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 11.90 (s, 1H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 4.12-4.08 (m, 2H), 3.91-3.88 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 2H). MS (ES1+) m/z: 294.33 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 6. Синтез [4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](оксолан-2-ил)метанона (6).

[4-Гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](оксолан-2-ил)метанон синтезировали согласно методике, описанной для соединения 5. Начиная с 4-метокси-2-(2-метоксифенил)-1,3-тиазола (интермедиат h). Соединение получили в виде масла коричневого цвета (0,054 г, выход = 33% в два этапа).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 12.10 (br, 1H), 11.66 (s, 1H), 7.65-7.64 (d, 1H), 7.36-7.35 (t, 1H), 7.07-7.04 (d, 1H), 6.91-6.87 (t, 1H), 4.55-4.52 (m, 1H), 4.13-4.10 (m, 2H), 3.92-3.90 (m, 2H), 2.51-2.48 (m, 2H). MS (ES1+) m/z: 292.29 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 7. Синтез [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пирролидин-1-ил)метанона (7).

Начиная с 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбонил хлорида (интермедиат e, 0,100 г, 0,37 ммоль) и пирролидина (0,046 мл, 0,55 ммоль), [2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил](пирролидин-1-ил)метанон приготовили аналогично интермедиату f. Соединение обработали для снятия защиты 3 эквивалентами трибромида бора 1М в дихлорметане, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночного времени суток. Реакцию разбавили ДХМ (10 мл) и перемешивали с водой (10 мл) в течение 10 мин. Затем отделили органический слой и ангидрировали над безводным сульфатом натрия, растворитель дистиллировали и очистили продукт на силикагеле (n-гексан: этилацетат 9:1 в качестве элюента) для получения [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пирролидин-1-ил)метанона в виде масла оранжевого цвета (0,066 г, выход = 61% в два этапа).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 11.91 (s, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.19-7.18 (m, 1H), 3.56-3.52 (m, 2H), 3.51-3.48 (m, 2H), 2.51-2.48 (m, 2H), 2.46-2.41 (m, 2H). MS (ES1+) m/z: 292.99 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 8. Синтез [4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазинан-2-ил)метанона (8).

Начиная с 4-метокси-2-(2-метоксифенил)-1,3-тиазол-5-карбонил хлорида (интермедиат g, 0,105 г, 0,37 ммоль) и 1,2-оксазинан-2-ий хлорида (0,061 г, 0,50 ммоль), [4-метокси-2-(2-метоксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазинан-2-ил)метанон приготовили аналогично интермедиату f. Соединение обработали для снятия защиты 4 эквивалентами трибромида бора 1М в дихлорметане, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночного времени суток. Реакцию разбавили ДХМ (10 мл) и перемешивали с водой (10 мл) в течение 10 мин. Отделили органический слой и ангидрировали над безводным сульфатом натрия, растворитель дистиллировали и очистили продукт на силикагеле (n-гексан: этилацетат 1:1 в качестве элюента) для получения [4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазинан-2-ил)метанона в виде воскообразного твердого вещества (0,039 г, выход = 34% в два этапа).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 12.33 (br, 1H), 11.62 (s, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 4.13-4.11 (t, 2H), 3.96-3.93 (t, 2H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.87-1.82 (m, 2H). MS (ES1+) m/z: 307.04 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 9. Синтез [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазинан-2-ил)метанона (9).

Начиная с 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбонил хлорида (интермедиат e, 0,110 г, 0,40 ммоль) и 1,2-оксазинан-2-ий хлорида (0,062 г, 0,50 ммоль), [2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазинан-2-ил)метанон приготовили аналогично интермедиату f. Соединение обработали для снятия защиты 3 эквивалентами трибромида бора 1М в дихлорметане, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночного времени суток. Реакцию разбавили ДХМ (10 мл) и перемешивали с водой (10 мл) в течение 10 мин. Отделили органический слой и ангидрировали над безводным сульфатом натрия, растворитель дистиллировали и очистили продукт на силикагеле (n-гексан: этилацетат 7:3 в качестве элюента) для получения [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазинан-2-ил)метанона в виде твердого вещества оранжевого цвета (0,060 г, выход = 49% в два этапа).

^1H -ЯМР (CD_3OD): δ 7.81-7.80 (m, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 4.16-

4.13 (t, 2H), 3.94-3.91 (t, 2H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 2H). MS (ESI+) m/z: 309.26 [M+H]⁺.

Пример 10. Синтез [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,3-оксазинан-3-ил)метанона (10).

Начиная с 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбонил хлорида (интермедиат e, 0,110 г, 0,40 ммоль) и 1,3-оксазинан-3-ий хлорида (0,061 г, 0,50 ммоль), [2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил](1,3-оксазинан-3-ил)метанон приготовили аналогично интермедиату f. Соединение обработали для снятия защиты 3 эквивалентами трибромид бора 1М в дихлорметане, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночного времени суток. Реакцию разбавили ДХМ (10 мл) и перемешивали с водой (10 мл) в течение 10 мин. Отделили органический слой и ангидрировали над безводным сульфатом натрия, растворитель дистиллировали и очистили продукт на силикагеле (n-гексан: этилацетат 8:2 в качестве элюента) для получения [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,3-оксазинан-3-ил)метанон в виде твердого вещества оранжевого цвета (0,063 г, выход = 51% в два этапа).

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 7.80-7.75 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.15-4.13 (m, 2H), 3.94-3.90 (m, 2H), 1.95-1.91 (m, 2H). MS (ESI+) m/z: 309.31 [M+H]⁺.

Пример 11. Синтез [4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,3-оксазинан-3-ил)метанона (11).

Начиная с 4-метокси-2-(2-метоксифенил)-1,3-тиазол-5-карбонил хлорида (интермедиат g, 0,105 г, 0,37 ммоль) и 1,3-оксазинан-3-ий хлорида (0,061 г, 0,50 ммоль), [4-метокси-2-(2-метоксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,3-оксазинан-3-ил)метанон приготовили аналогично интермедиату f. Соединение обработали для снятия защиты 4 эквивалентами трибромид бора 1М в дихлорметане, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночного времени суток. Реакцию разбавили ДХМ (10 мл) и перемешивали с водой (10 мл) в течение 10 мин. Отделили органический слой и ангидрировали над безводным сульфатом натрия, растворитель дистиллировали и очистили продукт на силикагеле (n-гексан: этилацетат 1:1 в качестве элюента) для получения [4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,3-оксазинан-3-ил)метанона в виде воскообразного твердого вещества (0,043 г, выход = 38% в два этапа).

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 7.81-7.73 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.29-7.28 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.16-4.15 (m, 2H), 3.95-3.93 (m, 2H), 1.92-1.90 (m, 2H). MS (ESI+) m/z: 307.14 [M+H]⁺.

Пример 12. Синтез [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](морфолин-4-ил)метанона (12).

Начиная с 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбонил хлорид (интермедиат e, 0,110 г, 0,40 ммоль) и морфолина (0,044 мл, 0,50 ммоль), [2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил](морфолин-4-ил)метанон приготовили аналогично интермедиату f. Соединение обработали для снятия защиты 3 эквивалентами трибромид бора 1М в дихлорметане, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночного времени суток. Реакцию разбавили ДХМ (10 мл) и перемешивали с водой (10 мл) в течение 10 мин. Отделили органический слой и ангидрировали над безводным сульфатом натрия, растворитель дистиллировали и очистили продукт на силикагеле (n-гексан: этилацетат 8:2 в качестве элюента) для получения [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](морфолин-4-ил)метанона в виде твердого вещества оранжевого цвета (0,063 г, выход = 51% в два этапа).

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 7.81-7.78 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 4H), 2.94-2.90 (m, 4H). MS (ESI+) m/z: 309.18 [M+H]⁺.

Пример 13. Синтез [4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](морфолин-4-ил)метанона (13).

Начиная с 4-метокси-2-(2-метоксифенил)-1,3-тиазол-5-карбонил хлорида (интермедиат g, 0,105 г, 0,37 ммоль) и морфолин (0,044 мл, 0,50 ммоль), [4-метокси-2-(2-метоксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](морфолин-4-ил)метанон приготовили аналогично интермедиату f. Соединение обработали для снятия защиты 4 эквивалентами трибромид бора 1М в дихлорметане, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночного времени суток. Реакцию разбавили ДХМ (10 мл) и перемешивали с водой (10 мл) в течение 10 мин. Отделили органический слой и ангидрировали над безводным сульфатом натрия, растворитель дистиллировали и очистили продукт на силикагеле (n-гексан: этилацетат 1:1 в качестве элюента) для получения [4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](морфолин-4-ил)метанона в виде воскообразного твердого вещества (0,043 г, выход = 38% в два этапа).

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 7.80-7.76 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 4H), 2.93-2.91 (m, 4H). MS (ESI+) m/z: 307.14 [M+H]⁺.

Пример 14. Синтез [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пиперидин-1-ил)метанона (14).

Начиная с 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбонил хлорида (интермедиат e, 0,100 г, 0,37 ммоль) и пиперидина гидрохлорида (0,067 г, 0,55 ммоль), [2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил](пиперидин-1-ил)метанон приготовили аналогично интермедиату f. Соединение обработали для снятия защиты 3 эквивалентами трибромид бора 1М в дихлорметане, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночного времени суток. Реакцию разбавили ДХМ (10 мл) и перемешивали с водой (10 мл) в течение 10 мин. Отделили органический слой и ангидрировали над безводным сульфатом натрия, растворитель дистиллировали и очистили продукт на силикагеле (n-гексан: этилацетат 9:1 в качестве элюента) для получения [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пиперидин-1-ил)метанона в виде масла оранжевого цвета (0,065 г, выход = 58% в два этапа).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 11.91 (s, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 3.55-3.53 (m, 2H), 3.52-3.50 (m, 2H), 2.21-2.18 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 4H). MS (ES1+) m/z: 307.41 [M+H]⁺.

Пример 15. Синтез [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пирролидин-2-ил)метанона (15).

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пирролидин-2-ил)метанон синтезировали по методике, аналогичной описанной для соединения 5, но с использованием DL-пролина. Получили соединение в виде масла светло-красного цвета (0.043 г, выход = 31% в два этапа).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 11.91 (s, 1H), 7.81-7.72 (m, 2H), 7.44-7.43 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 2H), 2.26-1.80 (m, 4H). MS (ES1+) m/z: 293.33 [M+H]⁺.

Пример 16. Синтез [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1-метилпирролидин-2-ил)метанона (16).

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1-метилпирролидин-2-ил)метанон синтезировали по методике, аналогичной описанной для соединения 5, но с использованием N-метил пролина. Получили соединение в виде масла оранжевого цвета (0,047 г, выход = 41% в два этапа).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 11.90 (s, 1H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.55-3.43 (m, 5H), 2.29-2.07 (m, 4H). MS (ES1+) m/z: 307.36 [M+H]⁺.

Пример 17. Синтез [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1H-пиррол-2-ил)метанона (17).

Соединение 17 получили, следуя общей методике ацилирования по Фриделю-Крафтсу. Начиная с 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбонил хлорида (0,145 г, 0,53 ммоль) и пиррола (0,055 мл, 0,79 ммоль). Снятие защиты метоксигруппы осуществили 3 эквивалентами трибромида бора 1M в дихлорметане, как описано для соединения 1, и получили [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1H-пиррол-2-ил)метанон в виде твердого вещества коричневого цвета (0.088 г, выход = 58%).

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 7.85-7.70 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 6.23-6.22 (m, 1H). MS (ES1+) m/z: 289.03 [M+H]⁺.

Пример 18. Синтез [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1-метил-1H-пиррол-2-ил)метанона (18).

Соединение 18 получили, следуя общей методике ацилирования по Фриделю-Крафтсу. Начиная с 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбонил хлорида (0,145 г, 0,53 ммоль) и N-метил пиррола (0,070 мл, 0,79 ммоль). Снятие защиты метоксигруппы осуществили 3 эквивалентами трибромида бора 1M в дихлорметане, как описано для соединения 1, и получили [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1-метил-1H-пиррол-2-ил)метанон в виде масла желтого цвета (0,109 г, выход = 68%).

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 7.83-7.74 (m, 2H), 7.45-7.33 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.82-6.81 (m, 1H), 6.20-6.19 (m, 1H), 3.8 (s, 3H). MS (ES1+) m/z: 303.43 [M+H]⁺.

Пример 19. Синтез [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](фуран-2-ил)метанона (19).

Соединение 19 получили, следуя общей методике ацилирования по Фриделю-Крафтсу. Начиная с 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбонил хлорида (0,145 г, 0,53 ммоль) и фурана (0,058 мл, 0,79 ммоль). Снятие защиты метоксигруппы осуществили 3 эквивалентами трибромида бора 1M в дихлорметане, как описано для соединения 1, и получили [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](фуран-2-ил)метанон в виде твердого вещества светло-зеленого цвета (0,079 г, выход = 52%).

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 7.81-7.62 (m, 3H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.25-7.10 (m, 2H), 6.82-6.80 (m, 1H). MS (ES1+) m/z: 290.31 [M+H]⁺.

Пример 20. Синтез [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](тиофен-2-ил)метанона (20).

Соединение 20 получили, следуя общей методике ацилирования по Фриделю-Крафтсу. Начиная с 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбонил хлорида (0,145 г, 0,53 ммоль) и тиофена (0,063 мл, 0,79 ммоль). Снятие защиты метоксигруппы осуществили 3 эквивалентами трибромида бора 1M в дихлорметане, как описано для соединения 1, и получили [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](тиофен-2-ил)метанон в виде твердого вещества коричневого цвета (0,079 г, выход = 49%).

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 7.80-7.79 (m, 1H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 2H), 6.83-6.81 (m, 1H). MS (ES1+) m/z: 306.23 [M+H]⁺.

Пример 21. Синтез [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1H-пиррол-1-ил)метанона (21).

К раствору пиррола (0,066 мл, 0,95 ммоль) и NaN (0,025 г, 1,05 ммоль) в 4 мл сухого ДМФА, добавили разбавлением по капле 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбонил хлорид (0,171 г, 0,63 ммоль) в 3 мл сухого ДМФА.

Полученную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночного времени суток. Смесь затем погасили насыщенным раствором NH₄Cl (10 мл) и экстрагировали в этилацетате (10 мл × 2). Отделили органический слой и ангидрировали над безводным сульфатом натрия, растворитель дистиллировали и очистили продукт на силикагеле (n-гексан: этилацетат 9:1 в качестве элюента) для получения [2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил](1H-пиррол-1-ил)метанона (0,157 г, 0,52 ммоль, выход = 82%), который обработали для снятия защиты 3 эквивалентами трибромида бора 1M в дихлорметане, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночного времени суток. Реакцию разбавили ДХМ (10 мл) и перемешивали с водой (10 мл) в течение 10 мин. Отделили органический слой и ангидрировали над безводным сульфатом натрия, растворитель дистиллировали и очистили продукт на

силикагеле (n-гексан: этилацетат 8:2 в качестве элюента) для получения [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1H-пиррол-1-ил)метанона в виде легкого масла (0,132 г, выход = 88%).

^1H -ЯМР (CD_3OD): δ 7.85-7.70 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.85-6.83 (m, 2H). MS (ES1^+) m/z: 289.41 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Пример 22. Синтез [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пиридин-2-ил)метанона (22).

В круглодонную колбу объемом 10 мл с магнитным смесителем загрузили 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбонил хлорид (0,060 г, 0,221 ммоль) и 5 мл сухого ТГФ и заморозили при -78°C . Раствор обработали при этой же температуре с использованием пиридин-2-ил-магний бромида 0,25 М в ТГФ (0,88 мл, 0,221 ммоль), затем перемешивали при -60°C в течение 1 ч. Охлаждающую систему убрали и реакцию остановили при комнатной температуре с использованием насыщенного водного раствора аммония хлорида (10 мл). Смесь экстрагировали в этилацетате (10 мл $\times$ 2), органику собрали и промыли дважды водой (10 мл $\times$ 2) и один раз с соевым раствором (10 мл) и затем просушили над сухим серно-кислым натрием и удалили вакуумом растворители. Неочищенный продукт очистили на силикагеле при помощи флэш-хроматографии для получения [2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил](пиридин-2-ил)метанона с выходом 54% (0,037 г), который обработали для снятия защиты 3 эквивалентами трибромида бора 1М в дихлорметане, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночного времени суток. Реакцию разбавили ДХМ (10 мл) и перемешивали с водой (10 мл) в течение 10 мин. Отделили органический слой и ангидрировали над безводным сульфатом натрия, растворитель дистиллировали и очистили продукт на силикагеле (дихлорметан:метанол 95:5 в качестве элюента) для получения [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пиридин-2-ил)метанона в виде легкого масла зеленого цвета (0,024 г, выход = 68%).

^1H -ЯМР (CD_3OD): δ 8.80-8.75 (m, 1H), 8.06-8.02 (m, 1H), 7.80-7.71 (m, 3H), 7.54-7.39 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 1H). MS (ES1^+) m/z: 301.02 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Пример 23. Синтез [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пиридин-3-ил)метанона (23).

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пиридин-3-ил)метанон синтезировали по методике, аналогичной описанной для соединения 22, и начиная с пиридин-3-ил-магния хлорида. Получили соединение в виде твердого вещества оранжевого цвета (0,055 г, выход = 62%).

^1H -ЯМР (CD_3OD): δ 9.1 (s, 1H), 8.81-8.79 (m, 1H), 8.36-8.32 (m, 1H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.64-7.39 (m, 2H), 7.29-7.18 (m, 1H). MS (ES1^+) m/z: 301.03 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Пример 24. Синтез [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пиридин-4-ил)метанона (24).

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пиридин-4-ил)метанон синтезировали по методике, аналогичной описанной для соединения 22 и начиная с пиридин-4-ил-магния хлорида. Получили соединение в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (0,046 г, выход = 68%).

^1H -ЯМР (CD_3OD): δ 9.05-9.03 (m, 2H), 8.71-8.69 (m, 2H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H). MS (ES1^+) m/z: 301.02 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Пример 25. Синтез [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1H-имидазол-1-ил)метанона (25).

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1H-имидазол-1-ил)метанон синтезировали по методике, аналогичной описанной для соединения 21 и начиная с 1H-имидазола. Получили соединение в виде твердого вещества коричневого цвета (0,088 г, выход = 67%).

^1H -ЯМР (CD_3OD): δ 7.79-7.73 (m, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.03-7.01 (m, 2H). MS (ES1^+) m/z: 290.31 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Пример 26. Синтез [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1H-пиразол-1-ил)метанона (26).

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1H-пиразол-1-ил)метанон синтезировали по методике, аналогичной описанной для соединения 21 и начиная с 1H-пиразола. Получили соединение в виде твердого вещества коричневого цвета (0,095 г, выход = 69%).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 11.91 (s, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.34-6.31 (m, 1H). MS (ES1^+) m/z: 290.35 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Пример 27. Синтез [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазепан-2-ил)метанона (27).

Начиная с 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбонил хлорида (интермедиат е, 0,110 г, 0,40 ммоль) и 1,2-оксазепан-2-ия хлорида (0,069 г, 0,50 ммоль), [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазепан-2-ил)метанон синтезировали по методике, аналогичной описанной для соединения 1. Получили соединение в виде твердого вещества желтого цвета (0,102 г, выход = 79%).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 12.22 (s, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 4.18-4.15 (m, 2H), 3.93-3.89 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 6). MS (ES1^+) m/z: 323.37 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Пример 28. Синтез [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](5-окса-6-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)метанона (28).

Начиная с 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбонил хлорида (интермедиат е, 0,100 г, 0,37 ммоль) и 5-окса-6-азаспиро[2.4]гептана (0,039 г, 0,40 ммоль), [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](5-окса-6-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)метанон синтезировали по методике, аналогичной описанной для соединения 1. Получили соединение в виде твердого вещества желтого цвета (0,084 г, выход = 71%).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 11.92 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.17-7.16 (m, 1H), 3.81-3.73 (m,

2H), 3.68-3.59 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 4H). MS (ES1+) m/z: 321.35 [M+H]⁺.

Пример 29. Синтез [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](5-метил-1,2-оксазолидин-2-ил)метанона (29).

Начиная с 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбонил хлорида (интермедиат е, 0,100 г, 0,37 ммоль) и 5-метил-1,2-оксазолидина (0,035 г, 0,40 ммоль), [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](5-метил-1,2-оксазолидин-2-ил)метанон синтезировали по методике, аналогичной описанной для соединения 1. Получили соединение в виде твердого вещества желтого цвета (0,083 г, выход = 73%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 11.90 (s, 1H), 7.79-7.74 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 1H), 2.47-2.23 (m, 2H), 1.87 (d, 3H). MS (ES1+) m/z: 309.31 [M+H]⁺.

Пример 30. Синтез [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](гексагидро-2H-циклопента[д][1,2]оксазол-2-ил)метанона (30).

Начиная с 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбонил хлорида (интермедиат е, 0,100 г, 0,37 ммоль) и гексагидро-2H-циклопента[д][1,2]оксазола (0,047 г, 0,42 ммоль), [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](гексагидро-2H-пиклопента[д][1,2]оксазол-2-ил)метанон синтезировали по методике, аналогичной описанной для соединения 1. Получили соединение в виде твердого вещества желтого цвета (0,094 г, выход = 67%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 11.97 (s, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.71-3.66 (m, 2H), 2.98-2.79 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.67-1.41 (m, 4H). MS (ES1+) m/z: 335.35 [M+H]⁺.

Пример 31. Синтез [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1H-1,2,3-триазол-1-ил)метанона (31).

Начиная с 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбонил хлорида (интермедиат е, 0,120 г, 0,44 ммоль) и 1H-1,2,3-триазола (0,035 г, 0,50 ммоль), [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1H-1,2,3-триазол-1-ил)метанон синтезировали по методике, аналогичной описанной для соединения 1. Получили соединение в виде твердого вещества коричневого цвета (0,088 г, выход = 69%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 11.77 (s, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H). MS (ES1+) m/z: 291.27 [M+H]⁺.

Пример 32. Синтез [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1-метил-1H-тетразол-5-ил)метанона (32).

При комнатной температуре, к 0,230 г 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбонил хлорида (0,84 ммоль) добавили 0,035 г (0,84 ммоль) метил изоцианида. Затем смесь подогрели до 60°C в течение 3 ч. К смеси подмешали 5 мл ацетонитрила и охладили до 0°C. Реакционную смесь добавили к 0,055 г азид натрия (0,84 ммоль) в 0,105 мл 2,6-диметилпиридина (0,90 ммоль) в 5 мл ацетонитрила при 0°C. Смесь затем подогрели до 60°C и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. При комнатной температуре, к смеси добавили 10 мл воды и 10 мл этилацетата. Отделили органическую фазу и экстрагировали водную фазу в 10 мл этилацетата. Собранные вместе органические фазы высушили над безводным сульфатом натрия и удалили растворитель под вакуумом. Очистили продукт на силикагеле (дихлорметан:метанол 95:5 в качестве элюента) для получения [2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил](1-метил-1H-тетразол-5-ил)метанона с выходом 82% в виде порошка коричневого цвета. [2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил](1-метил-1H-тетразол-5-ил)метанон обработали для снятия защиты 3 эквивалентами трибромида бора 1M в дихлорметане, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночного времени суток. Реакцию разбавили ДХМ (10 мл) и перемешивали с водой (10 мл) в течение 10 мин. Отделили органический слой и ангидрировали над безводным сульфатом натрия, растворитель дистиллировали и очистили продукт на силикагеле (дихлорметан:метанол 90:10 в качестве элюента) для получения [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1-метил-1H-тетразол-5-ил)метанона в виде порошка желтого цвета (0,122 г, выход 47% в два этапа).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 11.80 (s, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 4.23 (s, 3H). MS (ES1+) m/z: 306.28 [M+H]⁺.

Пример 33. Анализ TRPM8, проведенный in vitro.

Определили антагонистическую активность в отношении TRPM8 всех 26 соединений путем регистрации изменений межклеточного уровня кальция с использованием Ca⁺² - чувствительного флуоресцентного красителя. Эксперименты провели с использованием НЕК-293 клеток (эмбриональных клеток почки человека), стабильно экспрессирующих TRPM8 человека. Клетки высеяли в планшеты с 10000 клетками в 384 лунках, покрытых поли-D-лизиновым MATRIX черно/прозрачным дном (Thermo Scientific, Waltham, MA USA) в полной среде и выращивали в течение ночного времени суток при 37°C, 5% CO₂. Через 24 ч после посева, клеточные культуральные среды удалили, клетки промыли аналитическим буфером Тирод и затем загрузили с флуоресцентным Ca⁺² индикаторным Fluo-4 NW красителем (Molecular Probes, Life Technologies, Paisley, UK), с добавлением водорастворимого пробенецида (Molecular Probes). Планшеты с загруженными в клетки красителем инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавили соединения или носитель и регистрировали кинетический ответ при помощи флуориметрического спектрометра для визуализации (FLIPRTETRA; Molecular Devices, Sunnyvale, CA,

USA) в течение периода длительностью пять минут (300 секунд). Вторую инъекцию референтного агониста Cooling Agent 10 или Icilin при концентрации EC80 осуществили 5 мин позднее. Зарегистрировали сигнал излучаемой флуоресценции в течение дополнительных 3 мин. Данные анализировали с использованием Spotfire DecisionSite версия 9.1.1. Биоактивность соединений или носителя выразили как процентное ингибирование и затем рассчитали показатели IC₅₀. Процентную шкалу определили как 100% ингибирование, при котором относительные единицы флуоресценции (ОЕФ) теста были идентичны MIN контролям во второй инъекции (капсазепин при IC100, 50 мкМ) и 0% ингибирования, при которой ОЕФ теста были идентичны MAX контролям во второй инъекции (Cooling Agent 10 при EC80, 20-30 мкМ). Полученные по каждому из тестируемых соединений результаты приведены в табл. 1.

Пример 34. Испытания на стимулирование холодом, проведенные *in vitro*.

Определили антагонистическую активность в отношении TRPM8 всех 26 соединений при помощи испытания на стимулирование холодом, проведенного *in vitro*.

Подробно, клетки НЕК-293, стабильно экспрессирующие TRPM8 человека, выселили (1.5-1.8×10⁶) в колбу T75 в полной среде. Через 3-4 дня после посева (~ 80% сливающихся клеток) среду удалили и клетки загрузили раствором красителя Screen Quest™ Fluo-8 NW (ABD Bioquest, Sunnyvale, CA, USA) в темноте. Колбы с загруженными растворителем клетками инкубировали в течение 45 минут при комнатной температуре в темноте, затем удалили раствор Fluo-8 NW и вселили клетки в 96-луночный аналитический планшет (MicroAmp™ Optical 96-Well Reaction Plates; Applied Biosystems, Life technologies) при 100,000 клеток/луноку (20 мкл/луноку). Каждое соединение 1-26 добавили и инкубировали при комнатной температуре в течение 5 мин. Сигнал регистрировали в течение 2 мин при 25°C, затем понизили температуру до субфизиологического уровня (14°C) и регистрировали сигнал в течение 3 мин при помощи ABI Prism® 7900HT Sequence Detection System (Life Technologies). Перепады флуоресценции (ΔF = флуоресценция при 525 нм при 14°C - флуоресценция при 525 нм при 25°C) проанализировали при помощи обработки данных $\Delta F/F_0$, где F₀ - сигнал флуоресценции при начальной температуре (25°C). Кривые IC₅₀ (полумаксимальной концентрации) построили путем совмещения данных с уравнением сигмоидальной кривой с использованием программного обеспечения GraphPad PRISM® (version 5, GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA). Все результаты обработки данных осуществили в двух повторностях до момента расчета среднего значения, включая планки погрешностей, представляющие среднее квадратическое отклонение среднего арифметического. Полученные по каждому из тестируемых соединений результаты приведены в табл. 1.

Пример 35. Метаболическая стабильность в микросомах крыс.

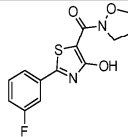
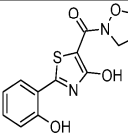
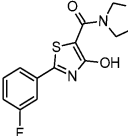
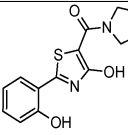
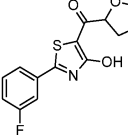
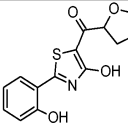
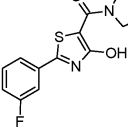
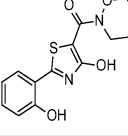
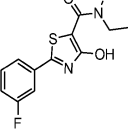
Протокол испытаний Фазы I.

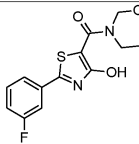
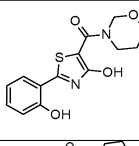
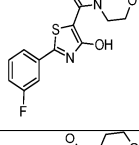
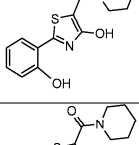
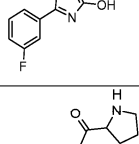
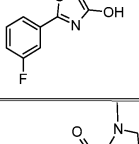
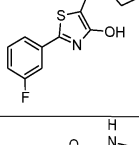
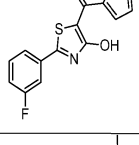
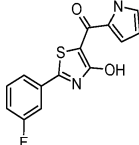
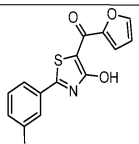
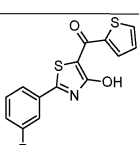
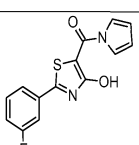
Соединения 1, 2, 8 и 9 в двух повторностях растворили в ДМСО и предварительно инкубировали, в конечной концентрации 1 мкМ, в течение 10 мин при 37°C в калий-фосфатном буфере 50 mM pH 7,4, 3 mM MgCl₂, с микросомами печени крыс (Xenotech) в конечной концентрации 0,5 мг/мл. После периода предварительного инкубирования, реакции инициировали путем добавления смеси кофакторов (NADP, Glc6P, Glc6P-DH в 2% бикарбонате натрия); пробы (50 мкл), взятые в промежутках 0, 10, 20, 30 и 60 мин, добавили к 150 мкл ацетонитрила с верапамилом 0,02 мкМ как внутренний стандарт (ВС) для остановки реакции. После центрифугирования супернатанты проанализировали ЖХ-МС/МС (жидкостная хроматография с tandemной масс-спектрометрией). Контрольную пробу без кофакторов добавили для контроля стабильности тестируемых соединений в матрице через 60 мин. Добавили 7-этоксикумарин и пропранолол в качестве стандартных образцов. Полученные по каждому из тестируемых соединений результаты приведены в табл. 1.

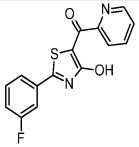
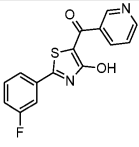
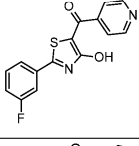
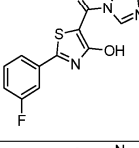
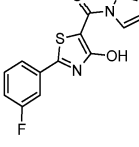
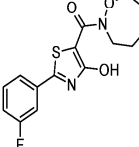
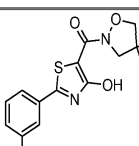
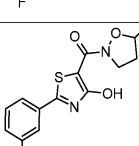
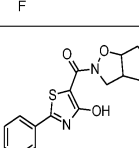
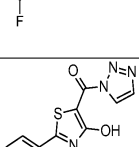
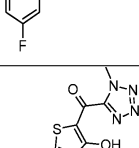
Протокол испытаний Фазы II.

Микросомы печени крыс (0,5 мг/мл конечная концентрация) инкубировали на льду в течение 15 мин в 50 mM калий-фосфатного буфера pH 7,4, 3 mM MgCl₂ и активировали аламетицином 50 мкг/мг микросомального белка. Образцы перенесли при 37°C и соединения 1, 2, 8 и 9, растворили в ДМСО, добавили в двух повторностях в конечной концентрации 1 мкМ. Через 5 мин, реакцию инициировали путем добавления 25 мкл УДФ-глюкуроновой кислоты (16,15 мг/мл в 0,2% бикарбонате натрия). Пробы взяли в промежутках 0, 10, 20, 30 и 60 мин, добавили к 150 мкл ацетонитрила с верапамилом 0,02 мкМ как внутренний стандарт (ВС) для остановки реакции. После центрифугирования супернатанты проанализировали ЖХ-МС/МС (жидкостная хроматография с tandemной масс-спектрометрией). Добавили 7-этоксикумарин в качестве стандартных образцов. Полученные по каждому из тестируемых соединений результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1

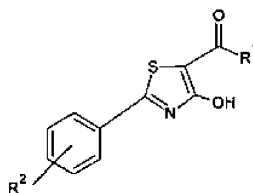
Номер пример а	Структура	Наименование	Ca ²⁺ (IC ₅₀ мкМ)		COLD (IC ₅₀ мкМ)	Метаболическая стабильность (t _{1/2} , мин)	
			Ициллин	Cool 10		Фаза1	Фаза2
1		[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазолидин-2-ил)метанон	0.017	0.016	0.0045	185	120
2		[4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазолидин-2-ил)метанон	0.012	0.011	0.0055	97	86
3		[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,3-оксазолидин-3-ил)метанон	0.112	0.115	0.043	78	55
4		[4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,3-оксазолидин-3-ил)метанон	0.122	0.104	0.039	64	41
5		[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](оксолан-2-ил)метанон	0.362	0.326	0.124	52	45
6		[4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](оксолан-2-ил)метанон	0.452	0.401	0.230	56	33
7		[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пирролидин-1-ил)метанон	1.56	1.36	1.23	46	51
8		[4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазинан-2-ил)метанон	0.088	0.081	0.007	102	43
9		[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазинан-2-ил)метанон	0.123	0.167	0.008	98	51

10		[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,3-оксазинан-3-ил)метанон	0.231	0.256	0.102	55	46
11		[4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,3-оксазинан-3-ил)метанон	0.256	0.281	0.106	51	50
12		[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](морфолин-4-ил)метанон	1.21	0.963	0.853	54	32
13		[4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](морфолин-4-ил)метанон	1.22	1.12	0.752	78	36
14		[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пиперидин-1-ил)метанон	1.47	1.51	0.985	67	65
15		[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пирролидин-2-ил)метанон	1.23	1.56	1.31	65	54
16		[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1-метилпирролидин-2-ил)метанон	1.36	1.34	1.01	32	34
17		[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1Н-пиррол-2-ил)метанон	0.564	0.482	0.124	90	82
18		[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1-метил-1Н-пиррол-2-ил)метанон	1.09	1.08	1.45	78	55
19		[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](фуран-2-ил)метанон	1.15	1.17	1.78	42	21
20		[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](тиофен-2-ил)метанон	1.11	0.96	1.38	68	59
21		[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1Н-пиррол-1-ил)метанон	0.745	0.651	0.657	32	35

22		[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пиридин-2-ил)метанон	0.540	0.523	0.478	52	55
23		[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пиридин-3-ил)метанон	0.695	0.621	0.578	52	51
24		[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пиридин-4-ил)метанон	0.624	0.601	0.525	40	48
25		[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1H-имидазол-1-ил)метанон	1.247	1.253	0.972	45	40
26		[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1H-пиразол-1-ил)метанон	1.325	1.649	1.32	89	86
27		[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазепан-2-ил)метанон	0.143	0.121	0.046	75	63
28		[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](5-окса-6-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)метанон	0.143	0.086	0.054	73	61
29		[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](5-метил-1,2-оксазолидин-2-ил)метанон	0.111	0.091	0.031	91	78
30		[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](гексагидро-2H-циклопента[д][1,2]оксазол-2-ил)метанон	0.087	0.084	0.069	82	85
31		[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1H-1,2,3-триазол-1-ил)метанон	0.082	0.94	0.050	85	67
32		[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1-метил-1H-тетразол-5-ил)метанон	0.101	0.098	0.063	81	69

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение согласно формуле (I)



(I)

в котором R^1 представляет собой незамещенную или замещенную 5-, 6- или 7-членную алифатическую или ароматическую гетероциклическую группу, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбираемых из N, O и S;

R^2 представляет собой F, Cl и OH;

упомянутый 5-, 6- или 7-членный, алифатический или ароматический гетероцикл замещен одной или двумя группами C_1 - C_3 -алкила или гетероцикл замещен R^3 и R^4 , которые вместе образуют насыщенный циклический фрагмент, представляющий собой цикlopentan и его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, в котором R^1 выбраны из группы, состоящей из оксазолидинила, оксоланила, пирролидинила, оксазинанила, морфолинила, пиперидинила, метилпирролидинила, пирролила, метилпирролила, фуранила, тиофенила, пиридинила, имидазолила, пиазолила, оксадиазолила и оксазолила.

3. Соединение по любому из пп.1 или 2, в котором R^1 выбраны из группы, состоящей из 1,2-оксазолидин-2-ила, 1,3-оксазолидин-3-ила, оксолан-2-ила, пирролидин-1-ила, 1,2-оксазинан-2-ила, 1,3-оксазинан-3-ила, морфолин-4-ила, пиперидин-1-ила, пирролидин-2-ила, 1-метилпирролидин-2-ила, 1Н-пиррол-2-ила, 1-метил-1Н-пиррол-2-ила, фуран-2-ила, тиофен-2-ила, 1Н-пиррол-1-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, 1Н-имидазол-1-ила и 1Н-пиазол-1-ила.

4. Соединение по п.1, в котором упомянутый 5-, 6- или 7-членный алифатический или ароматический гетероцикл является незамещенным.

5. Соединение по любому из пп.1-4, в котором R^2 является F или OH.

6. Соединение по п.5, в котором R^2 является 3-F или 2-OH.

7. Соединение по любому из пп.1-6, в котором

R^1 является оксазолидинином и R^2 является F или OH, или

R^1 является оксоланином и R^2 является F или OH, или

R^1 является пирролидинином и R^2 является F или OH, или

R^1 является оксазинанином и R^2 является F или OH, или

R^1 является морфолинином и R^2 является F или OH, или

R^1 является пиперидинином и R^2 является F или OH, или

R^1 является метилпирролидинином и R^2 является F или OH, или

R^1 является пирролилом и R^2 является F или OH, или

R^1 является метилпирролилом и R^2 является F или OH, или

R^1 является фуранином и R^2 является F или OH, или

R^1 является тиофенином и R^2 является F или OH, или

R^1 является пиридинином и R^2 является F или OH, или

R^1 является имидазолином и R^2 является F или OH, или

R^1 является пиазолином и R^2 является F или OH.

8. Соединение по любому из пп.1-7, выбираемое из следующего перечня:

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазолидин-2-ил)метанон (1),

[4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазолидин-2-ил)метанон (2),

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,3-оксазолидин-3-ил)метанон (3),

[4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,3-оксазолидин-3-ил)метанон (4),

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](оксолан-2-ил)метанон (5),

[4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](оксолан-2-ил)метанон (6),

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пирролидин-1-ил)метанон (7),

[4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазинан-2-ил)метанон (8),

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазинан-2-ил)метанон (9),

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,3-оксазинан-3-ил)метанон (10),

[4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,3-оксазинан-3-ил)метанон (11),

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](морфолин-4-ил)метанон (12),

[4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](морфолин-4-ил)метанон (13),

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пиперидин-1-ил)метанон (14),

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пирролидин-2-ил)метанон (15),

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1-метилпирролидин-2-ил)метанон (16),

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1Н-пиррол-2-ил)метанон (17),
 [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1-метил-1Н-пиррол-2-ил)метанон (18),
 [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](фуран-2-ил)метанон (19),
 [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](тиофен-2-ил)метанон (20),
 [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1Н-пиррол-1-ил)метанон (21),
 [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пиридин-2-ил)метанон (22),
 [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пиридин-3-ил)метанон (23),
 [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](пиридин-4-ил)метанон (24),
 [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1Н-имидазол-1-ил)метанон (25),
 [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1Н-пиразол-1-ил)метанон (26),
 [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазепан-2-ил)метанон (27),
 [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](5-метил-1,2-оксазолидин-2-ил)метанон (29)
 [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](гексагидро-2Н-циклопента[д][1,2]оксазол-2-ил)метанон (30),

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метанон (31) и
 [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1-метил-1Н-тетразол-5-ил)метанон (32).

9. Соединение по любому из пп. 1-8, выбираемое из

[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазолидин-2-ил)метанона (1),
 [4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазолидин-2-ил)метанона (2),
 [4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазинан-2-ил)метанона (8) и
 [2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил](1,2-оксазинан-2-ил)метанона (9).

10. Применение соединения по любому из пп. 1-9 для производства лекарственного препарата для профилактики и/или лечения заболевания, представляющего собой зуд, заболевание раздраженной толстой кишки, ишемию, заболевания, вызванные холодом и/или респираторными нарушениями, боли, урологические расстройства, инсульт, психические расстройства и нейродегенерацию, корнеальные расстройства, связанные с нарушением слезоотделения и/или моргания.

11. Применение по п. 10, для которого упомянутое заболевание представляет собой хроническую боль, невропатическую боль, послеоперационную боль, боли при раке, боль при остеоартрите, ревматическую подагрическую боль, невралгию, фибромиалгию, невропатию, повышенную чувствительность к боли, повреждение нерва, мигрень, головную боль, зуд, заболевание раздраженной толстой кишки, синдром раздраженного мочевого пузыря, интерстициальный цистит, гиперактивность детрузора, недержание мочи, нейрогенную гиперактивность детрузора, идиопатическую гиперактивность детрузора, доброкачественную гиперплазию простаты, расстройства нижних мочевыводящих путей, беспокойство, депрессию и вызванные холодом и/или обострившиеся легочную гипертензию, хроническую обструктивную болезнь легких и астму, эпифору и синдром сухих глаз.

12. Фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения заболеваний, связанных с активностью члена 8 подсемейства М катионного канала транзитного рецепторного потенциала (TRPM8), содержащая в качестве активного ингредиента как минимум одно соединение по любому из пп. 1-9 в сочетании с фармацевтически приемлемыми эксципиентами и/или растворителями.

