

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 393**

21 Número de solicitud: 201630052

51 Int. Cl.:

C07D 249/04 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

19.01.2016

43 Fecha de publicación de la solicitud:

19.07.2017

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

04.05.2018

Fecha de concesión:

09.05.2018

45 Fecha de publicación de la concesión:

17.05.2018

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ DE ELCHE
(100.0%)
AVDA DE LA UNIVERSIDAD S/N EDIF.
RECTORADO Y CONSEJO SOCIAL
03202 ELCHE (Alicante) ES**

72 Inventor/es:

**FERRER MONTIEL, Antonio Vicente;
FERNANDEZ CARVAJAL, Asia;
BELMONTE MARTÍNEZ, Carlos;
GALLAR MARTÍNEZ, Juana;
DE LA TORRE, Roberto;
GENAZZANI, Armando;
TRON, Giancesare y
MERCALLI, Valentina**

74 Agente/Representante:

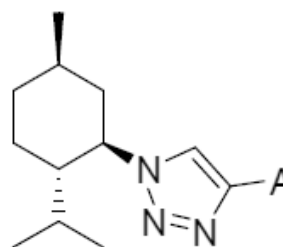
ZEА CHECA, Bernabé

54 Título: **COMPUESTOS AGONISTAS DEL RECEPTOR TRPM8 Y SUS APLICACIONES**

57 Resumen:

Compuestos agonistas del receptor TRPM8 y sus aplicaciones.

La invención se refiere compuestos de fórmula (I) donde A se selecciona del grupo que consiste en: a) (C₁-C₈)alquilo opcionalmente sustituido; b) (C₃-C₆)cicloalquilo opcionalmente sustituido; c) (C₆-C₁₄)arilo opcionalmente sustituido; d) (C₆-C₁₄)heteroarilo opcionalmente sustituido; e) C(O)-(C₆-C₁₄)arilo, donde el grupo (C₆-C₁₄)arilo está opcionalmente sustituido; f) C(O)-(C₆-C₁₄)heteroarilo, donde el grupo (C₆-C₁₄)heteroarilo está opcionalmente sustituido; g) CH(OH)-(C₆-C₁₄)arilo, donde el grupo (C₆-C₁₄)arilo está opcionalmente sustituido; y h) CH(OH)-(C₆-C₁₄)heteroarilo, donde el grupo (C₆-C₁₄)heteroarilo está opcionalmente sustituido. También se refiere a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas y veterinarias que comprenden dichos compuestos y a sus usos terapéuticos tal como la prevención y/o el tratamiento del síndrome del ojo seco, la sequedad vaginal y/o el síndrome de boca ardiente



(I)

ES 2 625 393 B1

DESCRIPCIÓN

Compuestos agonistas del receptor TRPM8 y sus aplicaciones

5 La invención se refiere a compuestos agonistas del receptor TRPM8, a procedimientos para su preparación y a composiciones farmacéuticas y veterinarias que comprenden dichos compuestos. También se refiere a las aplicaciones de estos compuestos, en particular, sus usos terapéuticos como por ejemplo la prevención y/o el tratamiento del síndrome del ojo seco, la sequedad vaginal y/o el síndrome de boca ardiente.

10

ESTADO DE LA TÉCNICA

El receptor TRPM8 o "*Transient receptor potential cation channel subfamily M member 8*", también conocido como el receptor de frío y mentol 1 ("*cold and menthol receptor 1*" o "CMR14"), es una proteína que, en humanos, está codificada por el gen *TRPM8*. El receptor TRPM8 es un canal iónico que, tras ser activado, permite la entrada de iones sodio (Na⁺) y calcio (Ca²⁺) a la célula de manera que se genera una depolarización de la misma que lleva a la generación de un cambio en el potencial de membrana.

20

La proteína TRPM8 se expresa en neuronas sensoriales y es activada por temperaturas bajas (por debajo de aproximadamente 26 °C), por agentes químicos, tales como mentol e icilina, y por el voltaje. TRPM8 también se expresa en próstata, pulmones y vejiga y se sobreexpresa en diversas líneas celulares cancerígenas.

25

El síndrome del ojo seco o xerofthalmia es una condición dolorosa causada por una película lagrimal inadecuada o por una alteración en la superficie ocular. Se trata de un problema oftalmológico común, particularmente en población de edad avanzada, que conduce a una incomodidad ocular persistente y también puede disminuir la función visual. La etiología y mecanismos implicados en la enfermedad del ojo seco son inciertos, pero en última instancia convergen en alteraciones en la película lagrimal que protege la superficie de la córnea. Estudios recientes han demostrado que la activación de TRPM8 tiene un papel fundamental en la regulación de la secreción lagrimal basal en ratones (Parra A et al., Pain. 2014, 155(8), 1481-91).

35

Otras enfermedades relacionadas que se acompañan de las superficies mucosas secas también pueden beneficiarse de estas observaciones. Ejemplos de estas enfermedades o condiciones incluirían el síndrome de boca ardiente que es a menudo una condición de origen idiopático que se caracteriza por ardor, picor, escozor y dolor bucal, que afecta a 1.5 a 5.5% de las mujeres de mediana edad y de edad avanzada, y sequedad vaginal que aunque puede ocurrir a cualquier edad afecta a cerca del 50% de las mujeres entre los 40 y 50 años (Carlos Fernández-Peña et al., The Open Pain Journal, 2013, 6, (Suppl 1: M15) 154-164).

Los compuestos 1-((1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-4-fenil-1,2,3-triazol y 1-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-4-fenil-1,2,3-triazol corresponden a los compuestos 4 y 8, respectivamente descritos en Mohan Arumugam et al., Journal of Organometallic Chemistry 2015, Vol. 799, Páginas 115-121. Este documento describe estos compuestos como intermedios para la preparación de precursores de complejos con paladio para su uso en catálisis.

Aunque se conocen agonistas de TRPM8, sería deseable desarrollar nuevos agonistas de TRPM8 que pudieran ser utilizados, entre otras aplicaciones, como principios activos en medicamentos.

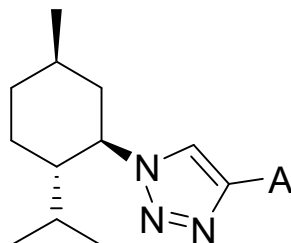
20

EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

Los inventores han descubierto que los triazoles sustituidos de fórmula (I) son agonistas del receptor TRPM8 y activan los canales de TRPM8, tanto *in vitro* como *in vivo*, tal como se muestra en detalle en los ejemplos. Por tanto, dichos compuestos son particularmente útiles en la prevención y/o el tratamiento del síndrome del ojo seco la sequedad vaginal y/o el síndrome de boca ardiente.

Así, un aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o a cualquier estereoisómero o mezcla de estereoisómeros, ya sea del compuesto de fórmula (I) o de cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables

35



(I)

40 donde:

A se selecciona del grupo que consiste en:

- a) (C₁-C₈)alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹ y (C₆-C₁₄)arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R²;
- b) (C₃-C₆)cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R¹;
- c) (C₆-C₁₄)arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R³;
- 5 d) (C₆-C₁₄)heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R³;
- e) C(O)-(C₆-C₁₄)arilo, donde el grupo (C₆-C₁₄)arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R³;
- f) C(O)-(C₆-C₁₄)heteroarilo, donde el grupo (C₆-C₁₄)heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R³;
- 10 g) CH(OH)-(C₆-C₁₄)arilo, donde el grupo (C₆-C₁₄)arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R³; y
- h) CH(OH)-(C₆-C₁₄)heteroarilo, donde el grupo (C₆-C₁₄)heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R³;

- 15 cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, -OR⁴, -CN, -COOR⁴, -CONR⁴R⁵, -NR⁴R⁵, -NHCOR⁴, -NHSO₂R⁴, -S(O)R⁴, -S(O)₂R⁴, y -SO₂NHR⁴;

- 20 cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, -COOH, -OH, -NH₂, -COOR⁶, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -CN, -OR⁶, -CONH₂, -CONHR⁶, -CONR⁶R⁷, -NHR⁶, -NHCOR⁶, -NHSO₂R⁶, y -SO₂NHR⁶;

- 25 cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, (C₆-C₁₄)arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R², -CF₃, -COOR⁴, -CONR⁴R⁵, -CN, -NHR⁴, -NHCOR⁴, -NHSO₂R⁴, -NO₂, -OR⁴, -OCF₃, y -SO₂NHR⁴;

- 30 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, (C₁-C₈)alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R⁸, (C₃-C₆)cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R⁸, (C₆-C₁₄)arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R², y (C₆-C₁₄)heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R²;

R⁶ and R⁷ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, (C₁-C₈)alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R⁸ y (C₃-C₆)cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R⁸; y

- 5 cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -COOH, -OH, -NH₂, NHR⁹, -halogen, -COOR⁹, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -CN, -OR⁹, -CONH₂; y

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en H, (C₁-C₈)alquilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno y (C₃-C₆)cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

10

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) es distinto de 4-[[1-[5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]metoxi]-6-(trifluorometil)-2-pirimidinamina.

- 15 El compuesto 4-[[1-[5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]metoxi]-6-(trifluorometil)-2-pirimidinamina corresponde al compuesto 5c del documento Nagender P. et al, Letters in Drug Design & Discovery, 2013, 10, 000-000. Este documento no está relacionado ni con TRPM8 ni con síndrome del ojo seco, la sequedad vaginal y/o el síndrome de boca ardiente.

20

Los términos usados a lo largo de la descripción deberán ser entendidos en su significado ordinario conocido en el estado de la técnica, a menos que se especifique lo contrario.

- 25 El término “halógeno” o “halo” se refiere a un átomo seleccionado de F, Cl, Br y I.

El término “(C₁-C₈)alquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada totalmente saturada, que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Ejemplos ilustrativos, no limitativos de (C₁-C₈)alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, etc.

30

El término “(C₃-C₆)cicloalquilo” se refiere a un radical carbocíclico obtenido por eliminación de un hidrógeno de un cicloalcano, que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos ilustrativos, no limitativos de (C₃-C₆)cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

35

El término "(C₆-C₁₄)arilo" se refiere a un radical de cadena carbocíclica aromática, que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, pudiendo ser de anillo único o de múltiples anillos (hasta tres anillos) que, en este último caso, están condensados y/o enlazados covalentemente. Ejemplos
5 ilustrativos, no limitativos de arilo incluyen fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, etc.

El término "(C₆-C₁₄)heteroarilo" se refiere a una estructura de anillo aromático en el que al menos uno de los átomos del anillo aromático es un heteroátomo seleccionado
10 del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el átomo o átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados; los grupos heteroarilo se pueden unir al resto de la molécula a través de un heteroátomo cuando sea químicamente posible. Un heteroarilo puede estar constituido por un único anillo o por dos o más anillos
15 fusionados. Ejemplos ilustrativos, no limitativos, de heteroarilo incluyen pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, indolilo, isoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, etc.

La expresión "sustituido por uno o más" significa que un grupo puede estar sustituido
20 por uno o más, preferiblemente por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, siempre que este grupo tiene suficientes posiciones susceptibles de ser sustituido.

Los compuestos de fórmula (I) pueden encontrarse en forma de sal. El término "sal", tal como aquí se utiliza, comprende cualquier sal estable que los compuestos de
25 fórmula (I) son capaces de formar. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables, es decir, las formas de sales no tóxicas que pueden ser administradas a un sujeto y proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de fórmula (I).

Las sales de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante métodos
30 conocidos en la técnica a partir de un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, se preparan tales sales haciendo reaccionar las formas de base o ácido libre de esos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico (e.g., éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, etc.)
35 o en una mezcla de ambos. A modo ilustrativo, se pueden obtener sales de adición de

ácido mediante el tratamiento de la forma base con ácidos apropiados tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo, hidrácidos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico y similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-
5 propano-tricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, benceno-sulfónico, 4-metilbenceno-sulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y ácidos similares. Asimismo, las sales se pueden convertir mediante el tratamiento con una base en la forma de base libre.

10

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido también se pueden convertir en sales de metal no tóxico o de adición de amina mediante el tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las sales de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y
15 alcalinotérreos, por ejemplo las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glucamina, benzatina, N-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina, etc., y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

20

Los compuestos representados por la fórmula (I) descrita anteriormente, pueden incluir estereoisómeros dependiendo de la presencia de centros quirales. Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y mezclas de los mismos en cualquier proporción caen dentro del alcance de la presente invención. A menos que se
25 mencione o se indique lo contrario, la designación química de un compuesto comprende la mezcla de todas las posibles formas isoméricas que dicho compuesto puede poseer. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas isoméricas estereoquímicamente de los compuestos de fórmula (I) de la presente
30 invención, tanto en forma pura como mezcladas entre sí, están comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos tal como se mencionan en la presente invención se definen como isómeros sustancialmente libres de otras formas
35 enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos

compuestos. En particular, el término “forma estereoisomérica pura” o “forma isomérica estereoquímicamente pura” se refiere a compuestos que tienen un exceso estereoisomérico de por lo menos un 80% (es decir, un mínimo de un 80% de un isómero y un máximo de un 20% de los otros posibles isómeros) hasta un exceso estereoisomérico del 100% (es decir, 100% de un isómero y nada del otro), más particularmente, compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de un 90% hasta un 100%, incluso más particularmente que tienen un exceso estereoisomérico de un 95% hasta un 100% y aún más particularmente que tienen un exceso estereoisomérico de un 98% hasta un 100%. Los términos “enantioméricamente puro” y “diastereoméricamente puro” deberían entenderse de manera similar, pero entonces considerando el exceso enantiomérico, y el exceso diastereomérico, respectivamente, de la mezcla en cuestión.

Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en el estado de la técnica. A modo ilustrativo, los enantiómeros se pueden separar entre sí mediante la cristalización selectiva o fraccionada de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos (e.g., ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico, ácido canforsulfónico, etc.) y posterior liberación de los enantiómeros mediante tratamiento con álcali o ácido. Alternativamente, los enantiómeros se pueden separar mediante técnicas cromatográficas, ventajosamente mediante cromatografía líquida que utiliza una fase estacionaria quiral. Asimismo, dichas formas estereoisoméricas puras también pueden derivar de las correspondientes formas estereoisoméricas puras de los materiales de partida apropiados, siempre y cuando la reacción tenga lugar de manera estereoespecífica. Si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante procedimientos de preparación estereoespecíficos. Estos procedimientos utilizarán de manera ventajosa materiales de partida enantioméricamente puros.

Los racematos diastereoméricos de los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener por separado mediante procedimientos convencionales. Los procedimientos de separación física apropiados que se pueden utilizar de manera ventajosa incluyen, entre otros, la cristalización selectiva y la cromatografía, por ejemplo, cromatografía en columna.

35

Los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma cristalina, bien como compuestos libres o bien como solvatos, y se pretende que ambas formas estén comprendidas dentro del alcance de la presente invención. El término "solvato", tal como aquí se utiliza, se refiere a aquellas formas de cristales de los compuestos de fórmula (I) que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Dado que el agua es un disolvente, los solvatos también incluyen hidratos. Ejemplos ilustrativos, no limitativos, de solvatos incluyen hidratos y alcoholatos tales como metanolatos o etanolatos. En una realización particular, el solvato es un solvato farmacéuticamente aceptable. Los métodos de solvatación son conocidos por los técnicos en la materia.

También forman parte de la invención los compuestos de fórmula (I) que comprenden uno o más átomos isotópicamente enriquecidos; incluyendo por ejemplo compuestos de fórmula (I) en los que se ha sustituido un átomo de hidrógeno por un átomo de deuterio o tritio, o un átomo de carbono o nitrógeno por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C o nitrógeno enriquecido en ^{15}N , respectivamente. Además también forman parte de la invención los compuestos de fórmula (I) que contienen proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radioactivos, tales como por ejemplo ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I . Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, sean radioactivas o no, estén comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

La presente invención también incluye profármacos de los compuestos de fórmula (I). El término "profármaco", tal como aquí se utiliza, se refiere a los derivados farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), tales como, por ejemplo, ésteres, amidas y fosfatos, de manera que el producto del derivado resultante por biotransformación *in vivo* es el fármaco activo tal como se define en los compuestos de fórmula (I). La referencia de Foye's principles of Medicinal Chemistry, Lippicott Williams & Wilkins, Ed. 2008, page 223, que describe profármacos de manera general se incorpora en la presente por referencia. Los profármacos tienen preferiblemente una excelente solubilidad acuosa, una mayor biodisponibilidad y son metabolizados fácilmente en los inhibidores activos *in vivo*. Un profármaco de un compuesto de fórmula (I) puede prepararse fácilmente mediante la modificación apropiada de grupos funcionales presentes en el compuesto de fórmula (I).

En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más
5 características de cualquiera de las realizaciones descritas en esta invención, en el
compuesto de fórmula (I), A se selecciona del grupo que consiste en:

- a) (C₁-C₈)alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹ y (C₆-C₁₄)arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R²;
- b) (C₃-C₆)cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R¹;
- 10 c) (C₆-C₁₄)arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R³;
- d) (C₆-C₁₄)heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R³;
- e) C(O)-(C₆-C₁₄)arilo, donde el grupo (C₆-C₁₄)arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R³; y
- g) CH(OH)-(C₆-C₁₄)arilo, donde el grupo (C₆-C₁₄)arilo está opcionalmente sustituido por

15 uno o más sustituyentes R³;
donde en los grupos anteriores R¹, R² y R³ tienen los significados previamente descritos.

En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más
20 características de cualquiera de las realizaciones descritas en esta invención, en el
compuesto de fórmula (I), A se selecciona del grupo que consiste en:

- a) (C₁-C₈)alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹ y (C₆-C₁₄)arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R²;
- c) (C₆-C₁₄)arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R³;
- 25 d) (C₆-C₁₄)heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R³; y
- e) C(O)-(C₆-C₁₄)arilo, donde el grupo (C₆-C₁₄)arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R³;

donde en los anteriores grupos R¹, R² y R³ tienen los significados previamente descritos.

30

En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más
características de cualquiera de las realizaciones descritas en esta invención, en el
compuesto de fórmula (I), A representa: a) (C₁-C₈)alquilo opcionalmente sustituido por
uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹ y (C₆-C₁₄)arilo opcionalmente
35 sustituido por uno o más sustituyentes R²; donde en los anteriores grupos R¹ y R²

5 tienen los significados previamente descritos. En una realización más particular, A es (C₁-C₈)alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OR⁴, -CN, -COOR⁴, y (C₆-C₁₄)arilo, más particularmente fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R²; donde R⁴ y R² tienen los significados previamente descritos. En una realización todavía más particular, A es (C₁-C₈)alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OR⁴, -CN, -COOR⁴, y fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R²; donde cada R⁴ es independientemente H o metilo y donde R² tiene los significados previamente descritos. En una realización todavía más particular, A es (C₁-C₈)alquilo opcionalmente sustituido por fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R²; donde R² tiene los significados previamente descritos. En otra realización particular, en el compuesto de fórmula (I), A es -CH₂OH, -CH₂-O-CH₃, -(CH₂)₈-COOH, -(CH₂)₄-CN o fenetilo (-CH₂-CH₂-fenilo).

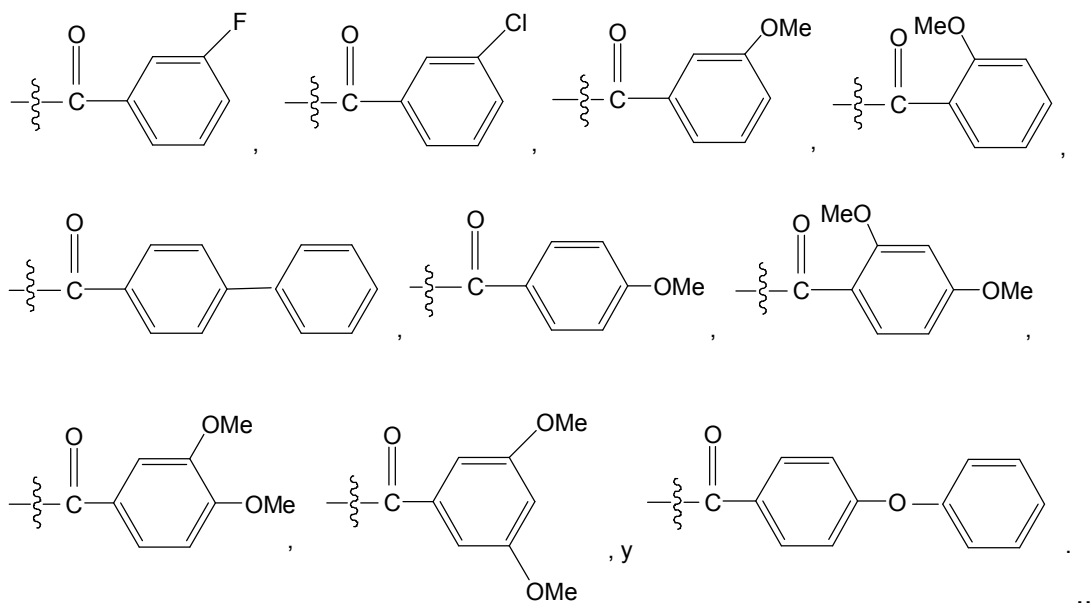
15 En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de cualquiera de las realizaciones descritas en esta invención, en el compuesto de fórmula (I), A representa b) (C₃-C₆)cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R¹; donde R¹ tiene los significados previamente descritos. En una realización más particular, (C₃-C₆)cicloalquilo es ciclopropano, ciclobutano o ciclohexano. En otra realización todavía más particular, A es (C₃-C₆)cicloalquilo sustituido por -OR⁴, donde R⁴ es H. En una realización aún más particular, en el compuesto de fórmula (I), A es 1-hidroxíciclohexilo.

25 En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de cualquiera de las realizaciones descritas en esta invención, en el compuesto de fórmula (I), A representa c) (C₆-C₁₄)arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R³; donde R³ tiene los significados previamente descritos. En una realización más particular, A es (C₆-C₁₄)arilo no sustituido, particularmente fenilo o naftilo, más particularmente fenilo. En otra realización particular, A es (C₆-C₁₄)arilo sustituido por uno o más sustituyentes R³; donde R³ tiene los significados previamente descritos. En una realización más particular, A es (C₆-C₁₄)arilo, particularmente fenilo o naftilo, sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre -OR⁴ y (C₆-C₁₄)arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R², donde R² y R⁴ tienen los significados previamente descritos. En una realización todavía más particular, A es (C₆-C₁₄)arilo, particularmente fenilo, sustituido por uno o más sustituyentes

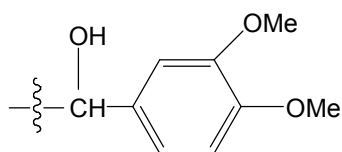
seleccionados entre $-OR^4$ y (C_6-C_{14}) arilo no sustituido, más particularmente fenilo no sustituido, donde R^4 se selecciona entre H, (C_1-C_8) alquilo y (C_6-C_{14}) arilo. En una realización todavía más particular, A es (C_6-C_{14}) arilo, particularmente fenilo, sustituido por uno o más sustituyentes $-OR^4$, donde R^4 es (C_1-C_8) alquilo. En una realización aún más particular, A es fenilo, fenilfenilo (e.g., bifenilo), naftilo, hidroxifenilo (e.g., 3-hidroxifenilo, etc.), metoxifenilo (e.g., 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, etc.), dimetoxifenilo (e.g., 3,5-dimetoxifenilo, etc.), o fenoxifenilo.

En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de cualquiera de las realizaciones descritas en esta invención, en el compuesto de fórmula (I), A representa d) (C_6-C_{14}) heteroarilo, más particularmente (C_6) heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R^3 ; donde R^3 tiene los significados previamente descritos. En otra realización particular, en el compuesto de fórmula (I), A es (C_6-C_{14}) heteroarilo no sustituido, más particularmente (C_6) heteroarilo no sustituido. En una realización más particular, en el compuesto de fórmula (I), A es piridilo.

En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de cualquiera de las realizaciones descritas en esta invención, en el compuesto de fórmula (I), A representa e) $C(O)-(C_6-C_{14})$ arilo, donde el grupo (C_6-C_{14}) arilo es particularmente fenilo y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R^3 ; donde R^3 tiene los significados previamente descritos. En una realización aún más particular, en el compuesto de fórmula (I), A es



En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de cualquiera de las realizaciones descritas en esta invención, en el compuesto de fórmula (I), A representa g) CH(OH)-(C₆-C₁₄)arilo, donde el grupo (C₆-C₁₄)arilo es particularmente fenilo y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R³; donde R³ tiene los significados previamente descritos. En una realización más particular, A es CH(OH)-(C₆-C₁₄)arilo, donde (C₆-C₁₄)arilo es particularmente fenilo y está sustituido por uno o más sustituyentes -OR⁴, donde R⁴ tiene los significados previamente descritos, más particularmente R⁴ es (C₁-C₈)alquilo. En una realización aún más particular, en el compuesto de fórmula (I), A es



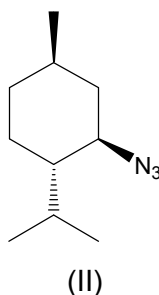
En otra realización particular, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en: (1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (Compuesto TzM-1); 1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-4-(4-fenoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol (Compuesto TzM-2); 1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (Compuesto TzM-3); 1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-4-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol (Compuesto TzM-4); 4-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol (Compuesto TzM-5); 1-(1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)ciclohexan-1-ol (Compuesto TzM-6); 4-

(3,5-dimetoxifenil)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol
 (Compuesto TZM-7); 1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-4-(naftalen-1-il)-1*H*-
 1,2,3-triazol (Compuesto TZM-8); 2-(1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-
 1,2,3-triazol-4-il)piridina (Compuesto TZM-9); 1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-
 5 metilciclohexil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (Compuesto TZM-10); (3,4-dimetoxifenil)(1-
 ((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona (Compuesto
 TZM-11); (3-fluorofenil)(1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-
 il)metanona (Compuesto TZM-12); (1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-
 1,2,3-triazol-4-il)(4-fenoxifenil)metanona (Compuesto TZM-13); (1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-
 10 isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)(2-metoxifenil)metanona (Compuesto
 TZM-15); (4-clorofenil)(1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-
 il)metanona (Compuesto TZM-20); ácido 9-(1-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-isopropil-5-
 metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)nonanoico (Compuesto TZM-21); 5-(1-((1*R*,2*S*,5*S*)-
 2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pentanonitrilo (Compuesto TZM-22);
 15 3-[1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]fenol (Compuesto
 TZM-23); 1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-4-(metoximetil)-1*H*-1,2,3-triazol
 (Compuesto TZM-25); y (3,4-dimetoxifenil)(1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-
 1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (Compuesto TZM-26).

20 Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de preparación del
 compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, que comprende las
 siguientes etapas:

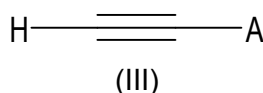
a) hacer reaccionar el compuesto (1*S*,2*R*,4*R*)-2-azido-1-isopropil-4-metilciclohexano
 [compuesto de fórmula (II):

25



con un alquino de fórmula (III):

30



donde A tiene los significados indicados previamente en relación con el compuesto de fórmula (I); y

b) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa anterior en otro compuesto de fórmula (I) en una o más etapas; y/o

- 5 c) opcionalmente hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) obtenido con una base o un ácido para dar la sal correspondiente.

La reacción entre el compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) se puede llevar a cabo en presencia de ascorbato sódico y una sal cúprica en un solvente
10 adecuado que puede comprender uno o más solventes, por ejemplo dos solventes. En algunas realizaciones, los solventes son agua y un solvente orgánico. En algunas realizaciones, el solvente orgánico es un solvente orgánico miscible con agua, por ejemplo un (C₁-C₆)alcohol. En algunas realizaciones la reacción puede tener lugar a una temperatura comprendida entre 0 °C y 10 °C durante un periodo de tiempo
15 comprendido entre 1 h y 24 h.

La reacción entre el compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo, ventajosamente, en un medio de reacción acuoso-orgánico que comprende agua y un disolvente orgánico, tal como un alcohol inferior, al que se le añade ascorbato
20 sódico que reduce el cobre (II) a cobre (I) y una sal cúprica (II), a una temperatura comprendida entre 0 °C y 50 °C durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 h y 24 h preferentemente con agitación; a continuación, la mezcla de reacción se diluye con agua, se enfría, y el precipitado resultante se recoge por filtración; alternativamente, puede precipitarse el triazol de fórmula (I) mediante evaporación del
25 disolvente y purificación por cromatografía. En una realización particular, se hace reaccionar 1 equivalente (eq) del compuesto de fórmula (II) con 1 eq del compuesto de fórmula (III) en un medio que comprende agua: *tert*-butanol en una relación 1:1 (v:v); a dicha mezcla se le añade ascorbato sódico (0,1 eq) de una solución acuosa 1M y sulfato pentahidratado de cobre (II) (0,01 eq) que actúa como fuente de cobre (II) el
30 cual *in situ* es reducido a cobre (I) por ascorbato sódico y la reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Transcurrido ese periodo de tiempo, la mezcla de reacción se diluye con agua, se enfría en hielo, y el precipitado resultante se recoge por filtración, o, alternativamente, cuando la adición de agua no da como resultado la precipitación del triazol, se procede a evaporar el disolvente y purificar por

cromatografía u otras técnicas tales como resonancia magnética o espectrometría de masas.

5 El compuesto de fórmula (II) es un compuesto conocido que puede prepararse siguiendo el procedimiento publicado en Welschoff N. et al. *Synthesis* 2010, 3596-3601. Los alquinos de fórmula (III) fueron adquiridos comercialmente de Sigma-Aldrich o preparados como se describe en Utsintong M. et al. *Med. Chem.* 2013, 9, 510-516.

10 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica o veterinaria que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I) tal como se han definido anteriormente, junto con uno o más excipientes, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente o veterinariamente aceptables.

15 Los términos “excipiente”, “adyuvante” o “vehículo” farmacéuticamente o veterinariamente aceptables, se refieren a entidades moleculares o sustancias con las que se administra un principio activo (e.g., un compuesto de fórmula (I)), incluyendo, pero sin limitarse a, aglutinantes, aromatizantes, cargas, colorantes, conservantes, diluyentes, disgregantes, humectantes, tampones, etc., que pueden estar presentes en la composición farmacéutica o veterinaria de la invención. Tales excipientes, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente o veterinariamente aceptables pueden ser
20 líquidos estériles, tales como aguas y aceites, incluyendo aquéllos del petróleo o de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares, etc., o sólidos, tales como carbonatos de magnesio y calcio, carboximetilcelulosa, almidones, azúcares, gomas, estearato de
25 magnesio o calcio, etc. Existe una amplia variedad de excipientes, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente o veterinariamente aceptables para las formas de dosificación farmacéuticas y la selección de los excipientes, adyuvantes o vehículos apropiados es una materia de rutina para los expertos en la técnica de la formulación farmacéutica.

30

En una realización particular, la composición farmacéutica o veterinaria de la invención puede ser una forma sólida (e.g., comprimidos, cápsulas, grageas, gránulos, supositorios, sólidos estériles cristalinos o amorfos que pueden reconstituirse para proporcionar formas líquidas etc.), líquida (e.g., soluciones, suspensiones, emulsiones,

elixires, lociones, ungüentos etc.), o semisólida (e.g., geles, pomadas, cremas y similares).

5 La composición farmacéutica o veterinaria de la invención puede administrarse por diferentes vías, por ejemplo, por vía oral, parenteral (e.g., intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, etc.), tópica, oftálmica, bucal, vaginal, etc., y se puede administrar local o sistémicamente o directamente al sitio objetivo.

10 En una realización particular, la composición farmacéutica o veterinaria de la invención se administra por vía oftálmica (e.g., colirio, pomada, gotas oftálmicas etc.), en particular cuando se utiliza en el tratamiento y/o prevención de la xeroftalmia o síndrome del ojo seco.

15 En otra realización particular, la composición farmacéutica o veterinaria de la invención se administra por vía vaginal (e.g., bolo, crema, gel, pomada, etc.), en particular cuando se utiliza en el tratamiento y/o prevención de la sequedad vaginal.

20 En una realización particular, la composición farmacéutica o veterinaria de la invención se administra por vía bucal, en particular cuando se utiliza en el tratamiento y/o prevención del síndrome de boca ardiente.

25 Las formas de dosificación orales pueden estar en forma sólida o líquida y pueden ser comprimidos, cápsulas, jarabes o disoluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnica tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábica, gelatina, sorbitol, goma tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la preparación de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio; disgregantes, por ejemplo almidón, polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales
30 como laurilsulfato de sodio.

Dichas formas orales pueden prepararse mediante métodos convencionales de mezclado, llenado o preparación de comprimidos. Pueden usarse operaciones de mezclado repetidas para distribuir el agente activo en la totalidad de estas
35 composiciones empleando grandes cantidades de cargas. Tales operaciones son

convencionales en la técnica. Pueden prepararse los comprimidos, por ejemplo, mediante granulación en húmedo o en seco y pueden recubrirse opcionalmente según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.

5

Las formas de dosificación parenterales (e.g., vía intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, etc.), pueden comprender disoluciones, suspensiones o productos liofilizados estériles en la forma farmacéutica unitaria apropiada. Pueden usarse excipientes adecuados tales como agentes de carga, agentes tamponantes o

10 tensioactivos.

La composición farmacéutica o veterinaria de la invención puede contener una cantidad de compuesto de fórmula (I) variable dentro de un amplio intervalo, pero siempre en una cantidad terapéuticamente efectiva. La expresión “cantidad

15 terapéuticamente efectiva”, tal como aquí se utiliza, se refiere a la cantidad de compuesto de fórmula (I) suficiente para provocar un efecto terapéutico en el sujeto receptor de la composición farmacéutica o veterinaria, tal como, por ejemplo, un aumento en el lagrimeo, secreción vaginal o secreción salivar en dicho sujeto. En una realización particular, la composición farmacéutica o veterinaria de la invención

20 contiene entre 0,1 mg y 2.000 mg, preferiblemente entre 0,5 mg y 500 mg y, aún más preferiblemente, entre 1 mg y 200 mg de un compuesto de fórmula (I).

El régimen de dosificación lo determinará el médico y los factores clínicos. La dosificación de un principio activo depende de muchos factores, entre los que se

25 incluyen las características físicas del paciente (edad, peso, etc.), la vía de administración utilizada, la gravedad de la enfermedad, el compuesto particular empleado, etc. En general, la cantidad a administrar de un compuesto de fórmula (I) dependerá de la eficacia relativa del compuesto elegido y la gravedad del trastorno tratado. A modo ilustrativo, pueden administrarse un compuesto de fórmula (I)

30 normalmente una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 veces al día, con una dosis diaria total típica comprendida en el intervalo de desde 0,1 hasta 1.000 mg/kg peso corporal/día. En otra realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente invención pueden ser administradas en dosis de menos de 10 mg por kg de peso corporal, preferiblemente menos de 5, 2, 1, 0,5, 0,1,

0,05, 0,01, 0,005, 0,001, 0,0005, 0,0001, 0,00005 ó 0,00001 mg por cada kg de peso corporal.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas son administradas por vía oftálmica y comprenden el compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la administración por vía tópica oftálmica. En otra realización, las composiciones anteriores son administradas a una concentración de 0,000001 a 10,0% en peso/volumen, preferiblemente entre 0,00001 y 1,0%, y más preferiblemente entre 0,0001 y 0,5%, donde la concentración se expresa en peso del compuesto de fórmula (I) en gramos con respecto 100 ml volumen total de la composición.

Como se ha dicho anteriormente, los compuestos de la invención son agonistas del receptor TRPM8 y como tales pueden usarse en diferentes aplicaciones terapéuticas. Por tanto, otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para su uso en medicina o como medicamento.

El término "TRPM8", tal y como se usa en la presente invención se refiere un receptor de potencial transitorio miembro de la subfamilia canal de cationes M, también conocido como el receptor de frío y mentol 1. La secuencia de la proteína TRPM8 en humanos corresponde con la secuencia con el identificador Q7Z2W7 en la base de datos de uniprot a fecha 22 de julio de 2015.

Dicho término incluye también variantes funcionalmente equivalentes de TRPM8. El término "variante funcionalmente equivalente de la proteína TRPM8" incluye (i) variantes de la proteína TRPM8 en las que uno o más de los restos de aminoácidos están sustituidos con un resto de aminoácido conservado o no conservado (preferentemente un resto de aminoácido conservado), en donde tal resto de aminoácido sustituido puede ser o puede no ser uno codificado por el código genético, así como (ii) variantes que comprenden una inserción o una delección de uno o más aminoácidos y que desempeñan la misma función que la proteína TRPM8, es decir, ser capaz de permitir la entrada de sodio e iones calcio a la célula tras la activación.

Las variantes según la invención tienen preferentemente una identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de TRPM8 de, al menos, el 50%, al menos el 60%,

al menos el 70%, al menos el 80%, al menos el 90%, al menos el 91%, al menos el 92%, al menos el 93%, al menos el 94%, al menos el 95%, al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98% o al menos el 99%. El grado de identidad entre las variantes y las secuencias específicas de proteína TRPM8 definida anteriormente puede
5 determinarse usando algoritmos y procedimientos informáticos que son ampliamente conocidos para los expertos en la materia. La identidad entre dos secuencias de aminoácidos se determina preferentemente usando el algoritmo BLASTP (BLAST Manual, Altschul, S.F. et al., "*Basic Local Alignment Search Tool*", J. Mol. Biol. 1990, 215, 403-410).

10

Por tanto dicho el término TRPM8 hace referencia a la proteína mencionada de cualquier animal, particularmente un mamífero y más particularmente un humano.

El término "agonista del receptor TRPM8", tal como aquí se utiliza, se refiere a un
15 compuesto que se une al receptor TRPM8 y que, al unirse, es capaz de causar un aumento de la actividad de un canal de TRPM8, es decir, que aumenta el flujo de sodio y calcio a través del canal causando una despolarización de la célula. Existe una amplia variedad de ensayos disponibles para detectar la actividad de agonistas del receptor TRPM8; a modo ilustrativo pueden citarse los métodos basados en la
20 detección de fluorescencia en placa "fluorometric imaging plate reader assay" [véase el Ejemplo 28] y los métodos de microscopia de calcio (Bodding et al., Cell Calcium 2007, 42, 618-628), entre otros.

En una realización particular, los agonistas del receptor TRPM8 son agonistas
25 específicos de dicho receptor TRPM8. El término "agonista específico", tal como aquí se utiliza, se refiere a aquellos agonistas de TRPM8 que activan TRPM8 sin activar otros canales de la misma familia o que activan TRPM8 con una eficacia de al menos 50, 100, 1.000, 2.000 veces más respecto a otro canal de la misma familia. Los métodos que pueden ser usados para medir la especificidad de un agonista de TRPM8
30 son similares a los descritos anteriormente para medir la actividad agonista de TRPM8 de un compuesto, tales como métodos electrofisiológicos, métodos de microscopia de calcio, etc.

Los compuestos de fórmula (I) de la invención, al ser agonistas del canal TRPM8,
35 aumentan la estimulación de la secreción lagrimal por parte de las fibras sensibles al

frío y también son útiles en otras enfermedades relacionadas que se acompañan de las superficies mucosas secas. Así, otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, para uso en el tratamiento y/o prevención de la xeroftalmia o síndrome del ojo seco, la sequedad vaginal o el síndrome de boca ardiente. Este aspecto de la invención también puede formularse como uso del compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la xeroftalmia o síndrome del ojo seco, la sequedad vaginal o el síndrome de boca ardiente. La invención también se refiere a un método para la prevención y/o tratamiento de la xeroftalmia o síndrome del ojo seco, la sequedad vaginal o el síndrome de boca ardiente en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende la administración a dicho mamífero, de una cantidad terapéuticamente efectiva del del compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, junto con uno o más excipientes, adyuvantes o vehículos farmacéutica aceptables.

15

Tal como aquí se utiliza, el término “xeroftalmia” o “síndrome de ojos secos” se refiere a una enfermedad caracterizada por la sequedad persistente de la conjuntiva y opacidad de la córnea. Existen múltiples causas que pueden producir xeroftalmia, siendo más frecuente en personas con edad. Entre las causas y enfermedades que producen xeroftalmia se encuentran: deficiencia de vitamina A, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide y otras enfermedades reumatológicas, quemaduras químicas o térmicas, fármacos como atenolol, clorfeniramina, hidroclorotiazida, isotretinoína, ketorolaco, ketotifeno, levocabastina, levofloxacin, oxibutinina, tolterodina, etc. En una realización particular, la xeroftalmia está asociada con deficiencia de vitamina A, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide y otras enfermedades reumatológicas, a quemaduras químicas o térmicas o a fármacos como atenolol, clorfeniramina, hidroclorotiazida, isotretinoína, ketorolaco, ketotifeno, levocabastina, levofloxacin, oxibutinina o tolterodina.

20

El término “sequedad vaginal”, tal como aquí se utiliza, se refiere a la disminución en la cantidad de fluidos producidos en la vagina. Esta sequedad puede provocar malestar, como picores, irritación y sensación de quemazón en la zona genital, además de dolor en las relaciones sexuales. Esta falta de lubricación puede estar motivada por causas orgánicas o por causas psíquicas. Entre las causas orgánicas, la más habitual es una cantidad insuficiente de estrógenos (e.g., durante la menopausia). Otras causas que

35

provocan sequedad vaginal son la vaginitis, que es la inflamación de los tejidos vaginales, o la diabetes. En el caso de las mujeres con diabetes en las que la lubricación vaginal puede estar disminuida, particularmente en aquellas con un control deficiente de la glucosa sanguínea, esta pérdida de lubricación puede asociarse a dos complicaciones: neuropatía, que puede disminuir la respuesta al estímulo sexual, y daño a los vasos sanguíneos, que limita el flujo sanguíneo en la pared vaginal disminuyendo la cantidad de flujo lubricante. Otro factor a considerar es el estrés, que provoca un aumento en la liberación de cortisol en la sangre, que a su vez produce un desequilibrio en las demás hormonas. También el tabaco interfiere en las funciones estrogénicas, y, por tanto, puede disminuir la lubricación vaginal. Un efecto similar puede producirse por acción del alcohol y de la marihuana. Ciertos medicamentos hormonales, como las píldoras anticonceptivas o los fármacos utilizados para el tratamiento del cáncer de mama, de ovario o de útero, pueden producir sequedad vaginal. Los antidepresivos tricíclicos, algunos antiulcerosos o ciertos antihipertensivos pueden tener como efecto secundario la disminución de la secreción vaginal. Otros medicamentos que también pueden ser causantes de este problema son los antihistamínicos. En una realización particular, la sequedad vaginal está asociada a una insuficiente cantidad de estrógenos, diabetes, estrés o consumo de alcohol, marihuana o fármacos tales como fármacos utilizados para el tratamiento del cáncer de mama, ovario o útero, los antidepresivos tricíclicos, antiulcerosos, antihipertensivos o antihistamínicos.

El término “síndrome de boca ardiente”, tal como aquí se utiliza, se refiere a la enfermedad denominada estomatodinia. Esta enfermedad es debida a múltiples causas. El consumo inadecuado de ciertas verduras o carne que aportan hierro, ácido fólico o vitamina B12, puede contribuir a anemias carenciales que contribuyan a este síndrome de boca ardiente. Asimismo, algunas enfermedades endocrinas, como el hipotiroidismo o la diabetes, o digestivas, como el reflujo gastroesofágico, también contribuyen al síndrome de boca ardiente. Otro aspecto que influye en la aparición de esta enfermedad es el consumo crónico de ciertos fármacos tales como betabloqueantes, antihipertensivos y antidiabéticos.

Los compuestos y composiciones de esta invención pueden usarse con otros fármacos para proporcionar una terapia de combinación. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o pueden proporcionarse como una

composición separada para su administración al mismo tiempo o en un momento diferente.

Así, otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, para la administración en combinación con un segundo compuesto, para uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en el tratamiento y/o prevención de la xeroftalmia o síndrome del ojo seco, la sequedad vaginal o el síndrome de boca ardiente, donde el segundo compuesto es un compuesto útil para el tratamiento de la xeroftalmia o síndrome del ojo seco, de la sequedad vaginal o del síndrome de boca ardiente, respectivamente.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica o veterinaria única que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (IA) tal como se ha definido anteriormente, y de un segundo compuesto útil para el tratamiento de la xeroftalmia o síndrome del ojo seco, de la sequedad vaginal o del síndrome de boca ardiente, junto con uno o más excipientes, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente o veterinariamente aceptables.

Otro aspecto de la invención se refiere a un kit que comprende una primera composición farmacéutica o veterinaria que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, junto con uno o más excipientes, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente o veterinariamente aceptables, y una segunda composición farmacéutica o veterinaria que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un segundo compuesto segundo compuesto útil para el tratamiento de la xeroftalmia o síndrome del ojo seco, de la sequedad vaginal o del síndrome de boca ardiente, junto con uno o más excipientes, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente o veterinariamente aceptables.

En una realización particular, el compuesto útil para el tratamiento de la xeroftalmia o síndrome del ojo seco se selecciona del grupo que consiste en corticoides, vitamina A, pilocarpina, soluciones de hipromelosa, geles de carbómero, ciclosporina, gotas oftálmicas lubricantes conteniendo glicerina, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, polivinilalcohol, ácido hialurónico, aceite de castor y aceite mineral.

En otra realización particular, el compuesto útil para el tratamiento de la sequedad vaginal se selecciona del grupo que consiste en lubricantes de base hídrica, vitamina E, estrógenos, isoflavonas agliconas, ácido hialurónico y moduladores selectivos del receptor de estrógenos como el raloxifeno.

En otra realización particular, el compuesto útil para el tratamiento del síndrome de boca ardiente se selecciona del grupo que consiste en capsaicina, nistatina, fluconazol, anticonvulsivos como gabapentina, sedantes de la familia de benzodiazepinas tales como clonazepam, antidepresivos, antiepilépticos y anticonvulsivantes como amitriptilina, carbamazepina, mexiletina, lamotrigina, fenitoina, N-feniletilamitriptilina, desipramina, gabapentina, nortriptilina, etc.

El término "tratamiento" incluye tanto un tratamiento terapéutico como profiláctico o medidas preventivas, en el que el objeto es prevenir o frenar (reducir) un cambio fisiológico indeseado o trastorno, tal como la sequedad en los ojos, la vagina o en la boca. Para los fines de esta invención, resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, sin limitación, alivio de síntomas, reducción de la extensión de la enfermedad, estado patológico estabilizado (en concreto, no empeorado), retardo o freno de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado patológico y remisión (tanto parcial como total), tanto detectable como no detectable.

El término "prevención", tal y como se usa aquí, se refiere a evitar una enfermedad o prevenir o retrasar la sintomatología de la misma.

El término "sujeto", tal y como se utiliza en la presente invención, incluye a cualquier mamífero; ejemplos no limitativos son animales domésticos y ganado, primates y humanos. Preferiblemente, el sujeto es un ser humano, hombre o mujer, de cualquier edad o raza.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y

no se pretende que sean limitativos de la presente invención. Los signos numéricos relativos a los dibujos y colocados entre paréntesis en una reivindicación, son solamente para intentar aumentar la comprensión de la reivindicación, y no deben ser interpretados como limitantes del alcance de la protección de la reivindicación.

5 Además, la presente invención cubre todas las posibles combinaciones de realizaciones particulares y preferidas aquí indicadas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

10 La Figura 1 ilustra la especificidad del compuesto TzM-7 para activar TRPM8 (—) frente a TRPV1 (---) y TRPA1 (---) medida por fluorescencia (U.A.) en función del tiempo (s).

La Figura 2 ilustra la secreción lacrimal (mm) *in vivo* evaluada en un modelo animal
15 producida tras la administración del compuesto TzM-7 a una concentración de 10 μ M, en comparación con el control basal y mentol a una concentración de 200 μ M.

EJEMPLOS

20 Ejemplo 1: Procedimiento general para la síntesis de los compuestos de fórmula (I)
1 equivalente (eq) del (1*R*,2*S*,5*R*)-2-azido-1-isopropil-4-metil-ciclohexano [compuesto de fórmula (II)] y 1 equivalente (eq) del alquino correspondiente [compuesto de fórmula (III)] se disolvieron en un solución de agua/*tert*-butanol 1:1. Se añadió a la mezcla ascorbato sódico (0,1 eq) de una solución 1M en agua preparada fresca;
25 seguidamente se añadió sulfato pentahidratado de cobre (II) (0,01 eq). La reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se enfrió en hielo, y el precipitado resultante se recogió por filtración. Cuando la adición de agua no resultó en la precipitación del triazol, se procedió a evaporar el disolvente y purificar por cromatografía.

30

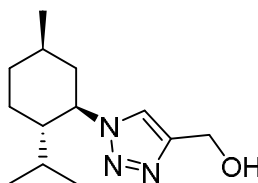
El compuesto de fórmula (II) se preparó siguiendo el procedimiento publicado en Welschoff N. et al. *Synthesis* 2010, 3596-3601. Los alquinos de fórmula (III) fueron adquiridos comercialmente de Sigma-Aldrich o preparados como se describe en Utsintong M. et al. *Med. Chem.* 2013, 9, 510-516.

35

A continuación se describe la síntesis de algunos compuestos de fórmula (I) y su caracterización espectroscópica.

Ejemplo 2: (1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol

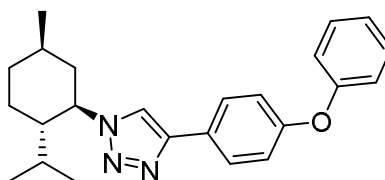
5 (Compuesto TzM-1)



El compuesto del título se sintetizó como se describe en el procedimiento general (Ejemplo 1), utilizando como alquino el compuesto prop-2-in-1-ol. El producto se
10 obtuvo como un sólido amorfo de color marrón (84%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,40 (ddd, *J* = 4,0, 11,5, 11,5 Hz, 1H), 3,02 (br s, OH), 2,08 (br d, 1H), 1,63 (m, 5H), 1,10 (m, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0,82 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,75 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* 260 (M+Na)⁺.

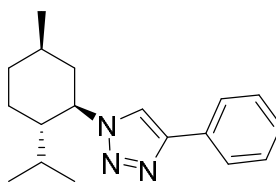
15 Ejemplo 3: 1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-4-(4-fenoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol
(Compuesto TzM-2)



El compuesto del título se sintetizó como se describe en el procedimiento general (Ejemplo 1), utilizando como alquino el compuesto 1-etinil-4-fenoxi-benceno. El
20 producto se obtuvo como un sólido blanco pálido (71%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,06 (m, 5H), 4,45 (ddd, *J* = 4,0, 11,5, 11,5 Hz, 1H), 2,12 (br d, 1H), 1,82 (m, 3H), 1,54 (m, 2H), 1,17 (m, 3H), 0,99 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,82 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,77 (d, *J*
25 = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* 399 (M+Na)⁺.

Ejemplo 4: 1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol
(Compuesto TzM-3)

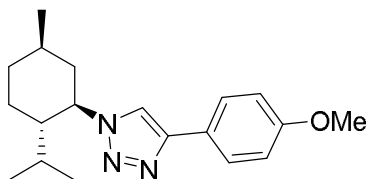


El compuesto del título se sintetizó como se describe en el procedimiento general (Ejemplo 1), utilizando como alquino el compuesto etinil-benceno. El producto se obtuvo como un sólido amarillento (82%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,42 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,33 (m, 1H), 4,47 (ddd, $J = 4,0, 11,5, 11,5$ Hz, 1H), 2,12 (br d, 1H), 1,81 (m, 3H), 1,58 (m, 2H), 1,20 (m, 3H), 0,98 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 0,85 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,77 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 306 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

10

Ejemplo 5: 1-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (Compuesto TzM-4)

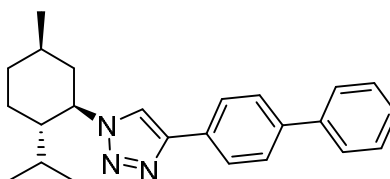


15 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el procedimiento general (Ejemplo 1), utilizando como alquino el compuesto 1-etinil-4-metoxi-benceno. El producto se obtuvo como un sólido ligeramente amarillo (65%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H, AA'XX'), 7,63 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H, AA'XX'), 4,44 (ddd, $J = 4,0, 11,5, 11,5$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,09 (br d, 1H), 1,80 (m, 3H), 1,54 (m, 2H), 1,18 (m, 3H), 0,96 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 0,820 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,71 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 336 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

20

Ejemplo 6: 4-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1H-1,2,3-triazol (Compuesto TzM-5)

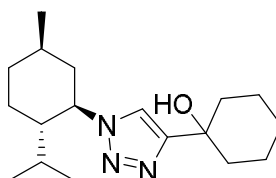


25

El compuesto del título se sintetizó como se describe en el procedimiento general (Ejemplo 1), utilizando como alquino el compuesto 4-etinil-bifenilo. El producto se obtuvo como un sólido blanco (71%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,91(d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,58 (m, 4H), 7,43 (m, 4H), 4,48 (ddd, *J* = 4,0, 11,5, 11,5 Hz, 1H), 2,16 (br d, 1H), 1,83 (m, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,08 (m, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,83 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,78 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* 383 (M+Na)⁺.

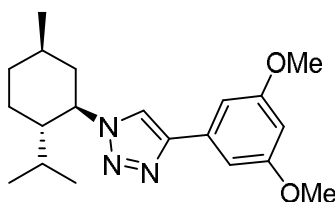
10 Ejemplo 7: 1-(1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)ciclohexan-1-ol (Compuesto TZM-6)



El compuesto del título se sintetizó como se describe en el procedimiento general (Ejemplo 1), utilizando como alquino el compuesto 1-etinil-ciclohexanol. El producto se obtuvo como un sólido ligeramente amarillo (64%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,37 (s, 1H), 4,41 (ddd, *J* = 4,0, 11,5, 11,5 Hz, 1H), 2,46 (br s, 1H), 1,73 (m, 13H), 1,06 (m, 5H), 0,97 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,65 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* 328 (M+Na)⁺.

20 Ejemplo 8: 4-(3,5-dimetoxifenil)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol (Compuesto TZM-7)

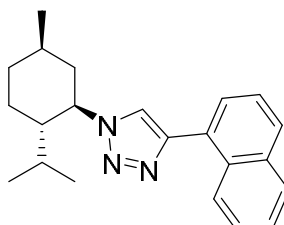


El compuesto del título se sintetizó como se describe en el procedimiento general (Ejemplo 1), utilizando como alquino el compuesto 1-etinil-3,5-dimetoxi-benceno. El producto se obtuvo como un sólido blanco (70%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,00 (d, *J* = 2,16 Hz, 2H), 6,40 (t, *J* = 2,16 Hz, 1H), 4,41 (ddd, *J* = 4,0, 11,5, 11,5 Hz, 1H), 3,80 (br s, 6H), 2,07 (br d, 1H), 1,76 (m,

3H), 1,54 (m, 2H), 1,19 (m, 3H), 0,91 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 0,77(d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,73 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 366 ($M+Na$)⁺.

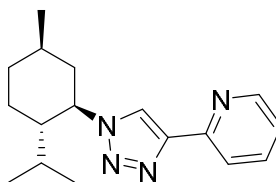
5 Ejemplo 9: 1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-4-(naftalen-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol
(Compuesto TzM-8)



El compuesto del título se sintetizó como se describe en el procedimiento general (Ejemplo 1), utilizando como alquino el compuesto 1-etinil-naftaleno. El producto se obtuvo como un sólido amarillo (54%).

10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (m, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,83 (m, 3H), 7,52 (m, 2H), 4,53 (ddd, $J = 4,0, 11,5, 11,5$ Hz, 1H), 2,20 (br d, 1H), 1,85 (m, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,25 (m, 3H), 1,00 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 0,87 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,82 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 356 ($M+Na$)⁺.

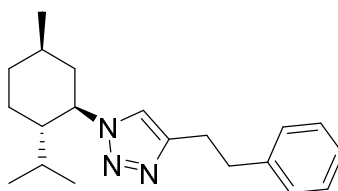
15 Ejemplo 10: 2-(1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridina
(Compuesto TzM-9)



20 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el procedimiento general (Ejemplo 1), utilizando como alquino el compuesto 2-etinil-piridina. El producto se obtuvo como un sólido marrón (62%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (br s, 2H), 8,19 (br s, 2H), 7,79 (br s, 1H), 4,53 (m, 1H), 2,12 (br d, 1H), 1,84 (m, 3H), 1,58 (m, 2H), 1,25 (m, 3H), 1,00 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 0,87 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,82 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 307 ($M+Na$)⁺.

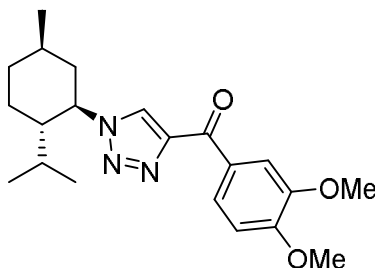
25 Ejemplo 11: 1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol
(Compuesto TzM-10)



El compuesto del título se sintetizó como se describe en el procedimiento general (Ejemplo 1), utilizando como alquino el compuesto but-3-inil-benceno. El producto se obtuvo como un sólido marrón (52%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,14 (m, 6H), 4,35 (ddd, $J = 4,0, 11,5, 11,5$ Hz, 1H), 3,01 (br s, 4H), 1,97 (br d, 1H), 1,66 (m, 3H), 1,43 (m, 2H), 1,04 (m, 3H), 0,93 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 0,77 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,69 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 269 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

10 Ejemplo 12: (3,4-dimetoxifenil)(1-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona (Compuesto TZM-11)

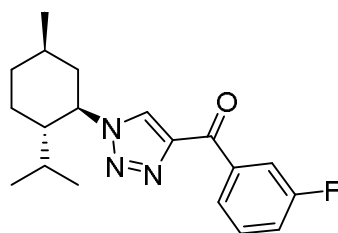


El compuesto del título se sintetizó como se describe en el procedimiento general (Ejemplo 1), utilizando como alquino el compuesto 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-propinona. El producto se obtuvo como un sólido blanco (70%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (dd, $J = 1,8, 8,0$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,49 (ddd, $J = 4,0, 11,5, 11,5$ Hz, 1H), 3,97 (br d, 6H), 2,13 (br d, 1H), 1,78 (m, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,17 (m, 3H), 0,98 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 0,82 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,78 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 394 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

20

Ejemplo 13: (3-fluorofenil)(1-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona (Compuesto TZM-12)



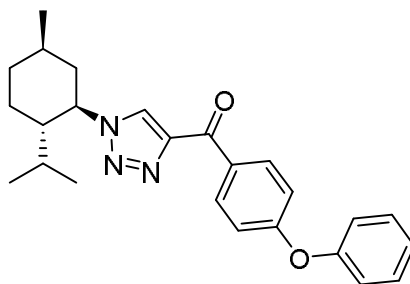
El compuesto del título se sintetizó como se describe en el procedimiento general (Ejemplo 1), utilizando como alquino el compuesto 1-(3-fluoro-fenil)-propinona. El producto se obtuvo como un aceite amarillento (58%).

5

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,18 (br d,), 7,46 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 4,50 (ddd, $J = 4,0, 11,5, 11,5$ Hz, 1H), 2,11 (br d, 1H), 1,78 (m, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,15 (m, 3H), 0,96 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 0,82 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,75 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 352 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

10

Ejemplo 14: (1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)(4-fenoxifenil)metanona (Compuesto TZM-13)



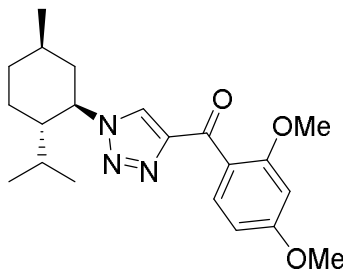
El compuesto del título se sintetizó como se describe en el procedimiento general (Ejemplo 1), utilizando como alquino el compuesto 1-(4-fenoxi-fenil)-propinona. El producto se obtuvo como un aceite amarillento (45%).

15

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,51 (dd, $J = 8,9, 1,9$ Hz, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,36 (bt t, 2H), 7,13 (br t, 1H), 7,08 (m, 4H), 4,49 (ddd, $J = 4,0, 11,5, 11,5$ Hz, 1H), 2,10 (br d, 1H), 1,79 (m, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,21 (m, 3H), 0,93 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 0,79 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,73 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 427 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

20

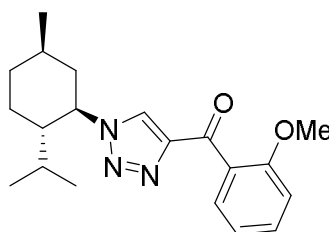
Ejemplo 15: (2,4-dimetoxifenil)(1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona (Compuesto TZM-14)



El compuesto del título se sintetizó como se describe en el procedimiento general (Ejemplo 1), utilizando como alquino el compuesto 1-(2,4-dimetoxi-fenil)-propinona. El producto se obtuvo como un sólido amarillo pálido (35%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,51 (m, 2H), 4,46 (ddd, *J* = 4,0, 11,5, 11,5 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,08 (br d, 1H), 1,82 (m, 3H), 1,53 (m, 2H), 1,18 (m, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,82 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,76 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* 394 (M+Na)⁺.

10 Ejemplo 16: (1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)(2-metoxifenil)metanona (Compuesto TZM-15)

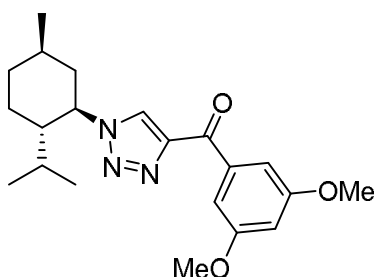


15 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el procedimiento general (Ejemplo 1), utilizando como alquino el compuesto 1-(2-metoxi-fenil)-propinona. El producto se obtuvo como un sólido blanco (47%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (br t, 1H), 7,03 (d, 1H solapado), 7,00 (br t, 1H, solapado), 4,46 (ddd, *J* = 4,0, 11,5, 11,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,09 (br d, 1H), 1,77 (m, 3H), 1,54 (m, 2H), 1,14 (m, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,80 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,73 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* 364 (M+Na)⁺.

20

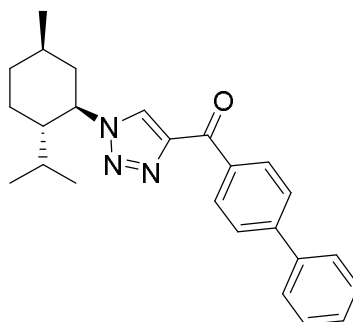
Ejemplo 17: (3,5-dimetoxifenil)(1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona (Compuesto TZM-16)



El compuesto del título se sintetizó como se describe en el procedimiento general (Ejemplo 1), utilizando como alquino el compuesto 1-(3,5-dimetoxi-fenil)-propinona. El producto se obtuvo como un aceite incoloro (55%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,86 Hz, 2H), 6,68 (t, *J* = 1,86, 1H), 4,48 (ddd, *J* = 4,0, 11,5, 11,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 6H), 2,09 (br d, 1H), 1,80 (m, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,17 (m, 3H), 0,82 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,80 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,74 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* 394 (M+Na)⁺.

10 Ejemplo 18: [1,1'-bifenil]-4-il(1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona (Compuesto TZM-17)

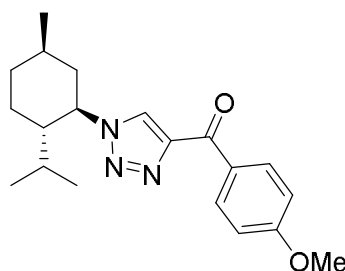


15 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el procedimiento general (Ejemplo 1), utilizando como alquino el compuesto 1-bifenil-4-il-propinona. El producto se obtuvo como un aceite amarillo (35%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,47 (m, 3H), 4,53 (ddd, *J* = 4,0, 11,5, 11,5 Hz, 1H), 2,15 (br d, 1H), 1,82 (m, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,22 (m, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,84 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,78 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* 411 (M+Na)⁺.

20

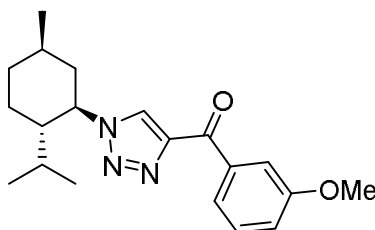
Ejemplo 19: (1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)(4-metoxifenil)metanona (Compuesto TZM-18)



El compuesto del título se sintetizó como se describe en el procedimiento general (Ejemplo 1), utilizando como alquino el compuesto 1-(4-metoxi-fenil)-propinona. El producto se obtuvo como un sólido amarillo (43%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H, AA'XX'), 8,21 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H, AA'XX'), 4,49 (ddd, *J* = 4,0, 11,5, 11,5 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,11 (br d, 1H), 1,80 (m, 3H), 1,54 (m, 2H), 1,20 (m, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,80 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,74 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* 364 (M+Na)⁺.

10 Ejemplo 20: (1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)(3-metoxifenil)metanona (Compuesto TZM-19)

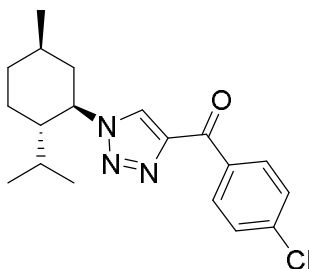


15 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el procedimiento general (Ejemplo 1), utilizando como alquino el compuesto 1-(3-metoxi-fenil)-propinona. El producto se obtuvo como un aceite amarillo (44%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (br s, 1H), 8,11 (br d, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 4,50 (ddd, *J* = 4,0, 11,5, 11,5 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,09 (br d, 1H), 1,83 (m, 3H), 1,58 (m, 2H), 1,09 (m, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,81 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,75 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* 364 (M+Na)⁺.

20

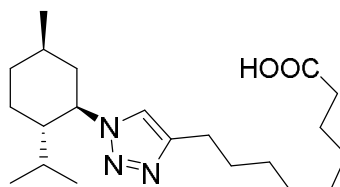
Ejemplo 21: (4-clorofenil)(1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona (Compuesto TZM-20)



El compuesto del título se sintetizó como se describe en el procedimiento general (Ejemplo 1), utilizando como alquino el compuesto 1-(4-cloro-fenil)-propinona. El producto se obtuvo como un sólido blanco (65%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H, AA'XX'), 8,26 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H, AA'XX'), 4,50 (ddd, *J* = 4,0, 11,5, 11,5 Hz, 1H), 2,10 (br d, 1H), 1,77 (m, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,13 (m, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,82 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,74 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* 369 (M+Na)⁺.

10 Ejemplo 22: Acido 9-(1-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)nonanoico (Compuesto TzM-21)

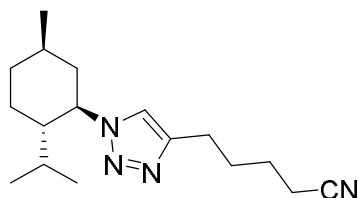


El compuesto del título se sintetizó como se describe en el procedimiento general (Ejemplo 1), utilizando como alquino el compuesto ácido undec-10-inoico. El producto se obtuvo como un sólido blanco (34%).

15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (s, 1H), 4,36 (ddd, *J* = 4,0, 11,5, 11,5 Hz, 1H), 2,70 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,33 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,07 (br d, 1H), 1,35 (m, 21H), 0,95 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,79 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,72 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* 387 (M+Na)⁺.

20

Ejemplo 23: 5-(1-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pentanonitrilo (Compuesto TzM-22)

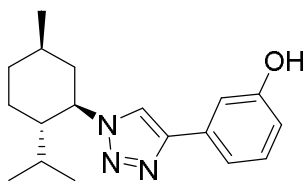


25 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el procedimiento general (Ejemplo 1), utilizando como alquino el compuesto hept-6-ino-nitrilo. El producto se obtuvo como un aceite incoloro (57%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (s, 1H), 4,34 (ddd, $J = 4,0, 11,5, 11,5$ Hz, 1H), 2,71 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,33 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,98 (br d, 1H), 1,65 (m, 9H), 1,05 (m, 3H), 0,89 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 0,75 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,67 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 311 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

5

Ejemplo 24: 3-[1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]fenol
(Compuesto TzM-23)

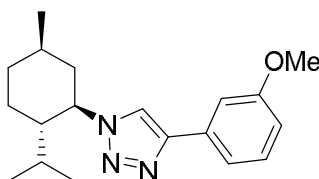


10 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el procedimiento general (Ejemplo 1), utilizando como alquino el compuesto 3-etinil-fenol. El producto se obtuvo como un aceite amarillo (68%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (br d, 2H), 7,26 (m, 2H), 6,91 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,41 (ddd, $J = 4,0, 11,5, 11,5$ Hz, 1H), 2,05 (br d, 1H), 1,79 (m, 3H), 1,53 (m, 2H), 1,23 (m, 3H), 0,91 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 0,77 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,71 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 322 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

15

Ejemplo 25: 1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-4-(3-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol (Compuesto TzM-24)

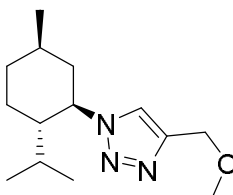


20

El compuesto del título se sintetizó como se describe en el procedimiento general (Ejemplo 1), utilizando como alquino el compuesto 1-etinil-3-metoxi-fenol. El producto se obtuvo como un sólido blanco (45%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,85 (dd, $J = 7,9 / 2,1$, Hz, 1H), 4,43 (ddd, $J = 4,0, 11,5, 11,5$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,09 (br d, 1H), 1,75 (m, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,18 (m, 3H), 0,94 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 0,80 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,75 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 336 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

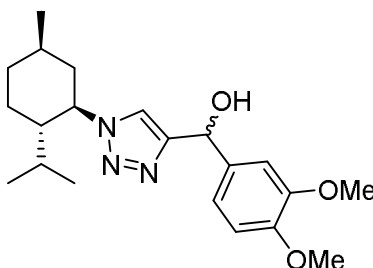
Ejemplo 26: 1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-4-(metoximetil)-1*H*-1,2,3-triazol
 (Compuesto TzM-25)



5 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el procedimiento general (Ejemplo 1), utilizando como alquino el compuesto 3-metoxi-propino. El producto se obtuvo como un aceite amarillo (52%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,37 (ddd, *J* = 4,0, 11,5, 11,5
 10 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,03 (br d, 1H), 1,75 (m, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,11 (m, 3H), 0,90 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,77 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,70 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* 274 (M+Na)⁺.

Ejemplo 27: (3,4-dimetoxifenil)(1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-
 15 triazol-4-il)metanol (Compuesto TzM-26)



El compuesto del título se sintetizó como se describe en el procedimiento general (Ejemplo 1), utilizando como alquino el compuesto 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-prop-2-in-1-ol.
 20 El producto se obtuvo como un aceite amarillo (49%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (br d, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H),
 5,94 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,33 (ddd, *J* = 4,0, 11,5, 11,5 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s,
 3H), 1,97 (br d, 1H), 1,63 (m, 3H), 1,22 (m, 2H), 1,05 (m, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H),
 0,76 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,68 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* 396 (M+Na)⁺.

25

Ejemplo 28: Ensayos *in vitro* de los compuestos TzM-1 – TzM-26 sobre TRPM8

Se ha determinado la actividad de los compuestos TZM-1 – TZM-26 sobre TRPM8 y, a continuación, se ha determinado la EC50 de algunos compuestos que mostraron una elevada actividad activadora del canal TRPM8 y su especificidad por TRPM8 frente a otros receptores de la misma familia.

5

A) Determinación de la actividad de los compuestos TZM-1 – TZM-26 sobre TRPM8

Las medidas de la eficacia de los compuestos TZM-1 – TZM-26 se han llevado a cabo empleando la línea celular de ovario de hámster chino (CHO) que expresa establemente la proteína TRPM8. Las células fueron cultivadas en monocapa en medio EMEM (Earle's minimum essential medium with Earle's salts, Invitrogen) suplementado con suero bovino fetal (FBS) al 10%, L-glutamina 2 mM, solución de penicilina-estreptomicina al 1% y 0,4 µg/mL del antibiótico Geneticina (Sigma) y mantenidas a 37°C en una atmósfera humidificada con 5% de CO₂. Para determinar la eficacia de los compuestos sobre los canales de TRPM8 se han llevado a cabo ensayos de fluorimetría de Ca²⁺. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad de 25.000 células/pocillo. Transcurridos 3 días a partir de la siembra, se retiró el medio y se añadieron 100 µl de la sonda fluorescente Fluo-4NW de Invitrogen a una concentración de 5 µM en presencia de 0,02% de ácido plurónico; tras 60 minutos de incubación a 37°C en una atmósfera humidificada con 5% de CO₂ se midió la fluorescencia en un lector de microplacas (POLARstar Omega) con una configuración de 485 nm para la excitación y 520 nm para la emisión, durante 20 ciclos. Durante los primeros 3 ciclos se midió la fluorescencia basal y a continuación se añadió 1 µl de los distintos compuestos (TZM-1 – TZM-26) a una concentración final de 10 µM; tras 7 ciclos de medida de fluorescencia, se añadieron a todos los pocillos 10 µl de mentol para obtener una concentración final de 100 µM. En los pocillos que se utilizaron como controles negativos se añadió 1 µl de AMTB [*N*-(3-aminopropil)-2-[(3-metilfenil)metoxi]-*N*-(2-tienilmetil)benzamida] para obtener una concentración final de 10 µM, para bloquear los canales de TRPM8. La Tabla 2 muestra los resultados de la actividad de los compuestos TZM-1 – TZM-26 sobre TRPM8.

Tabla 2

Compuestos	% activación de TRPM8 a 10 µM
Mentol	100,56 ± 1,66
TZM-1	45,47 ± 11,21
TZM-2	55,64 ± 26,24

Tabla 3

Compuestos	% activación de TRPM8 a 10 μM
TZM-3	51,56 \pm 13,98
TZM-4	85,06 \pm 32,99
TZM-5	50,14 \pm 8,25
TZM-6	45,13 \pm 16,88
TZM-7	78,54 \pm 30,58
TZM-8	56,46 \pm 29,74
TZM-9	59,08 \pm 30,41
TZM-10	45,00 \pm 23,41
TZM-11	53,54 \pm 13,38
TZM-12	57,93 \pm 8,57
TZM-13	46,47 \pm 6,57
TZM-14	43,76 \pm 4,22
TZM-15	50,48 \pm 4,83
TZM-16	44,49 \pm 5,59
TZM-17	41,98 \pm 4,53
TZM-18	44,63 \pm 5,62
TZM-19	40,78 \pm 9,01
TZM-20	66,90 \pm 17,52
TZM-21	54,02 \pm 14,44
TZM-22	57,33 \pm 15,21
TZM-23	51,21 \pm 16,11
TZM-24	37,84 \pm 5,49
TZM-25	45,07 \pm 18,56
TZM-26	50,86 \pm 17,22

A) Medida de la EC50

A continuación, se seleccionaron algunos de los compuestos con elevada capacidad para activar los canales de TRPM8 y se midió su EC50 (concentración efectiva media), empleando el mismo ensayo descrito anteriormente si bien, en este caso, las células se expusieron a diferentes concentraciones de los compuestos seleccionados (en μM : 0,1, 1, 10 y 100) para generar la curva dosis-respuesta. Las amplitudes de los incrementos de Ca^{2+} , causados por la estimulación de las células con los compuestos, se midieron substrayendo la señal de fluorescencia basal (intensidad media obtenida antes de la adición de compuesto) del pico de fluorescencia obtenido tras la aplicación de los compuestos. Los resultados obtenidos se ajustaron a una sigmoide con el paquete de software del programa informático GraphPad Prism. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Compuesto	EC50 (μM)
Mentol	196 \pm 22
TZM-4	3,47 \pm 1,34
TZM-7	2,91 \pm 0,21
TZM-9	6,23 \pm 3,18
TZM-10	3,84 \pm 2,36
TZM-11	9,84 \pm 3,29

A) Determinación de la especificidad del compuesto de TZM-7 para activar TRPM8

Para la determinación de la especificidad del compuesto TZM-7 se han utilizado neuronas obtenidas del ganglio de la raíz dorsal (DRG) de ratón. Estas células expresan de forma constitutiva los canales TRPM8, TRPV1 y TRPA1 entre otros (los canales TRPV1 y TRPA1 son canales de la misma familia que el canal TRPM8 y permeables al calcio). Para ver la actividad de estos canales se midió la concentración de Ca^{2+} intracelular mediante microscopía de fluorescencia. Las células fueron sembradas a una densidad de 250.000 células/pocillo sobre cubres redondos de vidrio (18 mm de diámetro, grosor 0) en placas de 12 pocillos (Costar) y cultivadas en Puro-EMEM durante 3 días justo antes de los experimentos de Ca^{2+} . Las neuronas DRG así sembradas fueron cargadas con el éster de acetoximetilo del fluoróforo sensible a Ca^{2+} Fluo-4 AM (Invitrogen) a una concentración de 5 μM en presencia de 0,02% de ácido plurónico (F-127, Invitrogen) resuspendido en el tampón fisiológico estándar HBSS (Hank's balanced salt solution) durante 40-50 minutos a 37°C. Seguidamente, los cubres se montaron en una cámara de imagen y fueron continuamente perfundidos (1 ml/min) con HBSS (NaCl 140 mM, KCl 4 mM, MgCl_2 1 mM, CaCl_2 1,8 mM, D-glucosa 5 mM, HEPES 10 mM (todos de Sigma), pH 7,4) a aproximadamente 22°C. La actividad de los canales TRPM8, TRPV1 y TRPA1 fue evocada mediante la aplicación de pulsos cortos de 10 s de mentol 100 μM , capsaicina (CA) 1 μM o aceite mostaza (MO) 500 μM usando un sistema de perfusión activado por gravedad. En todos los casos se aplicó un breve pulso de cloruro potásico de elevada concentración (KCl 40 mM, durante 10 s) para asegurar que las células respondieran de forma correcta. Las células no sensibles a la aplicación de la concentración alta de potasio no fueron analizadas. Los compuestos disueltos en el tampón HBSS fueron aplicados en la camarita cerca de las células conservando la misma distancia entre las células y el sistema de perfusión en todas las condiciones de medida. Las medidas de fluorescencia fueron realizadas a través de un microscopio invertido Axiovert 200 de Zeiss (Oberkochen, Alemania) acoplado a una cámara ORCA-ER CCD (Hamamatsu Photonics, Bridgewater, NJ) y observadas a través de un objetivo de aire de aumento

10 X. La sonda fluorescente Fluo-4 AM fue excitada a 500 nm usando una rueda de filtros de tipo Lambda-10-2 (Sutter Instruments, Novato, CA) y la fluorescencia de emisión fue filtrada con un filtro pasa-largos de 535 nm. La fluorescencia de las neuronas individuales fue monitorizada en función del tiempo delimitando una región de interés en el campo que incluyera la célula a estudiar y midiendo la señal de fluorescencia total de esta región. Las imágenes fueron adquiridas y procesadas con el paquete de software del programa informático AquaCosmos (Hamamatsu Photonics). Los resultados obtenidos han puesto de manifiesto que el compuesto TzM-7 1,2,3-triazol (Compuesto TzM-7) presenta una elevada especificidad para activar los canales de TRPM8 frente a otros canales (TRPV1 y TRPA1) (Figura 1).

Ejemplo 29: Actividad *in vivo* de los compuestos agonistas de TRPM8

La actividad *in vivo* de los compuestos activadores de TRPM8 seleccionados (TzM-7) ha sido evaluada en un modelo animal siguiendo el protocolo descrito en Acosta MC et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 2014 (Corneal sensor² nerve activity in an experimental model of UV keratitis. Acosta M et al., Invest Ophthalmol Vis Sci May1; 55(6):3403-12). El mentol (agonista del receptor TRPM8) instilado ocularmente en el cobaya a una concentración de 200 µM produce un aumento en la secreción lacrimal. La secreción lacrimal puede medirse utilizando hilos de rojo fenol (Zone-Quick; Menicon, Nagoya, Japón) que se aplican en el canto nasal del párpado inferior durante 30 segundos (pasado ese tiempo se mide en mm la distancia del hilo teñida de rojo). Utilizando esta técnica se ha comprobado que el compuesto TzM-7 a una concentración de 10 µM aumenta la tasa de lagrimación de manera significativa ($p < 0,05$) y comparable al efecto del Mentol a 200 µM. Los resultados se muestran en la Figura 2.

REFERENCIAS CITADAS EN LA SOLICITUD

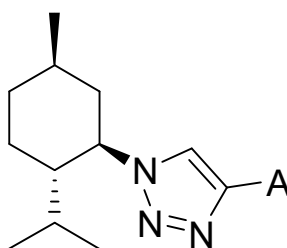
- Parra A et al., "Tear fluid hyperosmolality increases nerve impulse activity of cold thermoreceptor endings of the cornea", Pain 2014, 155(8), 1481-91.
- 30 - Carlos Fernández-Peña et al., "Targeting TRPM8 for Pain Relief", The Open Pain Journal, 2013, 6, (Suppl 1: M15) 154-164).
- Mohan Arumugam et al., Journal of Organometallic Chemistry 2015, Vol. 799, Páginas 115-121
- Nagender P. et al, "*Studies on Synthesis of Novel Triazolalkyl Tagged Trifluoromethyl Substituted Pyrimidine Derivatives and their Evaluation for Cytotoxic Activity*", Letters in Drug Design & Discovery, 2013, 10, 000-000.

- Foye's principles of Medicinal Chemistry, Lippicott Williams & Wilkins, Ed. 2008, page 223.
- Welschoff N. et al, "*Practical Synthesis of Optically Pure Menthylamines Starting from Racemic Neomenthol*", Synthesis 2010, 21, 3596-3601.
- 5 - Utsintong M. et al. "*Parallel Synthesis of "Click" Chalcones as Antitubulin Agents*", Med. Chem. 2013, 9, 510-516.
- Altschul S.F. et al., "*Basic Local Alignment Search Tool*", J. Mol. Biol. 1990, 215, 403-410.
- Bodding et al., "*Characterisation of TRPM8 as a pharmacophore receptor*", Cell
10 Calcium 2007, 42, 618-628.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o a cualquier estereoisómero o mezcla de estereoisómeros, ya sea del compuesto de fórmula (I) o de cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables

10



(I)

donde:

A se selecciona del grupo que consiste en:

- 15 a) (C₁-C₈)alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹ y (C₆-C₁₄)arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R²;
- b) (C₃-C₆)cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R¹;
- c) (C₆-C₁₄)arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R³;
- d) (C₆-C₁₄)heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R³;
- 20 e) C(O)-(C₆-C₁₄)arilo, donde el grupo (C₆-C₁₄)arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R³;
- f) C(O)-(C₆-C₁₄)heteroarilo, donde el grupo (C₆-C₁₄)heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R³;
- g) CH(OH)-(C₆-C₁₄)arilo, donde el grupo (C₆-C₁₄)arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R³; y
- 25 h) CH(OH)-(C₆-C₁₄)heteroarilo, donde el grupo (C₆-C₁₄)heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R³;

- 30 cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, -OR⁴, -CN, -COOR⁴, -CONR⁴R⁵, -NR⁴R⁵, -NHCOR⁴, -NH₂SO₂R⁴, -S(O)R⁴, -S(O)₂R⁴, y -SO₂NHR⁴;

- 35 cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, -COOH, -OH, -NH₂, -COOR⁶, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -CN, -OR⁶, -CONH₂, -CONHR⁶, -CONR⁶R⁷, -NHR⁶, -NHCOR⁶, -NH₂SO₂R⁶, y -SO₂NHR⁶;

5 cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, (C₆-C₁₄)arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R², -CF₃, -COOR⁴, -CONR⁴R⁵, -CN, -NHR⁴, -NHCOR⁴, -NHSO₂R⁴, -NO₂, -OR⁴, -OCF₃, y -SO₂NHR⁴;

10 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, (C₁-C₈)alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R⁸, (C₃-C₆)cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R⁸, (C₆-C₁₄)arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R², y (C₆-C₁₄)heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R²;

15 R⁶ and R⁷ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, (C₁-C₈)alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R⁸ y (C₃-C₆)cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R⁸;

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -COOH, -OH, -NH₂, NHR⁹, -halogen, -COOR⁹, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -CN, -OR⁹, -CONH₂; y

20 R⁹ se selecciona del grupo que consiste en H, (C₁-C₈)alquilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno y (C₃-C₆)cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) es distinto de:

25 4-[[1-[5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]metoxi]-6-(trifluorometil)-2-pirimidinamina;

1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol; y

1-((1*S*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)-4-phenyl-1.2.3-triazol.

30 2. Compuesto según la reivindicación 1, donde A se selecciona del grupo que consiste en:

a) (C₁-C₈)alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹ y (C₆-C₁₄)arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R²;

b) (C₃-C₆)cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R¹;

c) (C₆-C₁₄)arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R³;

35 d) (C₆-C₁₄)heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R³;

e) C(O)-(C₆-C₁₄)arilo, donde el grupo (C₆-C₁₄)arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R³; y

g) CH(OH)-(C₆-C₁₄)arilo, donde el grupo (C₆-C₁₄)arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R³.

5

3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde A representa a) (C₁-C₈)alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OR⁴, -CN, -COOR⁴, y fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R².

10

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde A representa b) (C₃-C₆)cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R¹, donde (C₃-C₆)cicloalquilo es ciclopropano, ciclobutano o ciclohexano.

15

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde A representa c) (C₆-C₁₄)arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre -OR⁴ y (C₆-C₁₄)arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R².

20

6. Compuesto según la reivindicación 5, donde A representa c) (C₆-C₁₄)arilo sustituido por uno o más sustituyentes -OR⁴.

7. Compuesto según la reivindicación 6, donde (C₆-C₁₄)arilo es fenilo y R⁴ es (C₁-C₈)alquilo.

25

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde A representa d) (C₆-C₁₄)heteroarilo no sustituido.

30

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde A representa e) C(O)-(C₆-C₁₄)arilo, donde el grupo (C₆-C₁₄)arilo es fenilo y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, (C₆-C₁₄)arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R² y -OR⁴.

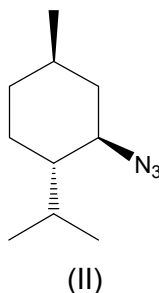
10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde A representa g) CH(OH)-(C₆-C₁₄)arilo, donde el grupo (C₆-C₁₄)arilo es fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes -OR⁴.

- 5 11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, seleccionado del grupo que consiste en:
- (1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (Compuesto TzM-1);
- 1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-4-(4-fenoxifenil)-1*H*-1,2,3-
- 10 triazol (Compuesto TzM-2);
- 1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-4-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol (Compuesto TzM-4);
- 4-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol (Compuesto TzM-5);
- 15 1-(1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)ciclohexan-1-ol (Compuesto TzM-6);
- 4-(3,5-dimetoxifenil)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol (Compuesto TzM-7);
- 1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-4-(naftalen-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol
- 20 (Compuesto TzM-8);
- 2-(1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridina (Compuesto TzM-9);
- 1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-4-fenetil-1*H*-1,2,3-triazol (Compuesto TzM-10);
- 25 (3,4-dimetoxifenil)(1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona (Compuesto TzM-11);
- (3-fluorofenil)(1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona (Compuesto TzM-12);
- (1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)(4-
- 30 fenoxifenil)metanona (Compuesto TzM-13);
- (2,4-dimetoxifenil)(1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona (Compuesto TzM-14);
- (1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)(2-metoxifenil)metanona (Compuesto TzM-15);

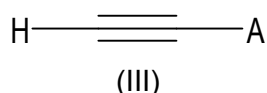
- (3,5-dimetoxifenil)(1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona (Compuesto TZM-16);
 [1,1'-bifenil]-4-il(1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona (Compuesto TZM-17);
 5 (1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)(4-metoxifenil)metanona (Compuesto TZM-18);
 (1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)(3-metoxifenil)metanona (Compuesto TZM-19);
 (4-clorofenil)(1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona
 10 (Compuesto TZM-20);
 ácido 9-(1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-nonanoico (Compuesto TZM-21);
 5-(1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pentanonitrilo (Compuesto TZM-22);
 15 3-[1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]fenol (Compuesto TZM-23);
 1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-4-(3-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol (Compuesto TZM-24);
 1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-4-(metoximetil)-1*H*-1,2,3-triazol
 20 (Compuesto TZM-25); y
 (3,4-dimetoxifenil)(1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (Compuesto TZM-26).

12. Procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (I), definido según la
 25 reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas:

- a) hacer reaccionar el compuesto (1*S*,2*R*,4*R*)-2-azido-1-isopropil-4-metilciclohexano [compuesto de fórmula (II):



30 con un alquino de fórmula (III):



donde A es tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10; y

- 5 b) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa anterior en otro compuesto de fórmula (I) en una o más etapas; y/o
- c) opcionalmente hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) obtenido con una base o un ácido para dar la sal correspondiente.
- 10 13. Composición farmacéutica o veterinaria que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, incluidos los compuestos 1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol y 1-((1*S*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)-4-phenyl-1.2.3-triazol, junto con uno o más excipientes, adyuvantes
- 15 o vehículos farmacéuticamente o veterinariamente aceptables.
14. Uso del compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, incluidos los compuestos 1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol y 1-((1*S*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)-
- 20 4-phenyl-1.2.3-triazol, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la xeroftalmia o síndrome del ojo seco, la sequedad vaginal o el síndrome de boca ardiente, donde dicho tratamiento comprende la administración simultánea, concurrente, separada o secuencial de un segundo compuesto útil para el tratamiento de la xeroftalmia o síndrome del ojo seco, de la sequedad vaginal o del
- 25 síndrome de boca ardiente, y el compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, incluidos los compuestos 1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol y 1-((1*S*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)-4-phenyl-1.2.3-triazol.
- 30 15. Uso de un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, incluidos los compuestos 1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol y 1-((1*S*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)-
- 4-phenyl-1.2.3-triazol, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la xeroftalmia o síndrome del ojo seco, la sequedad vaginal o el
- 35 síndrome de boca ardiente.

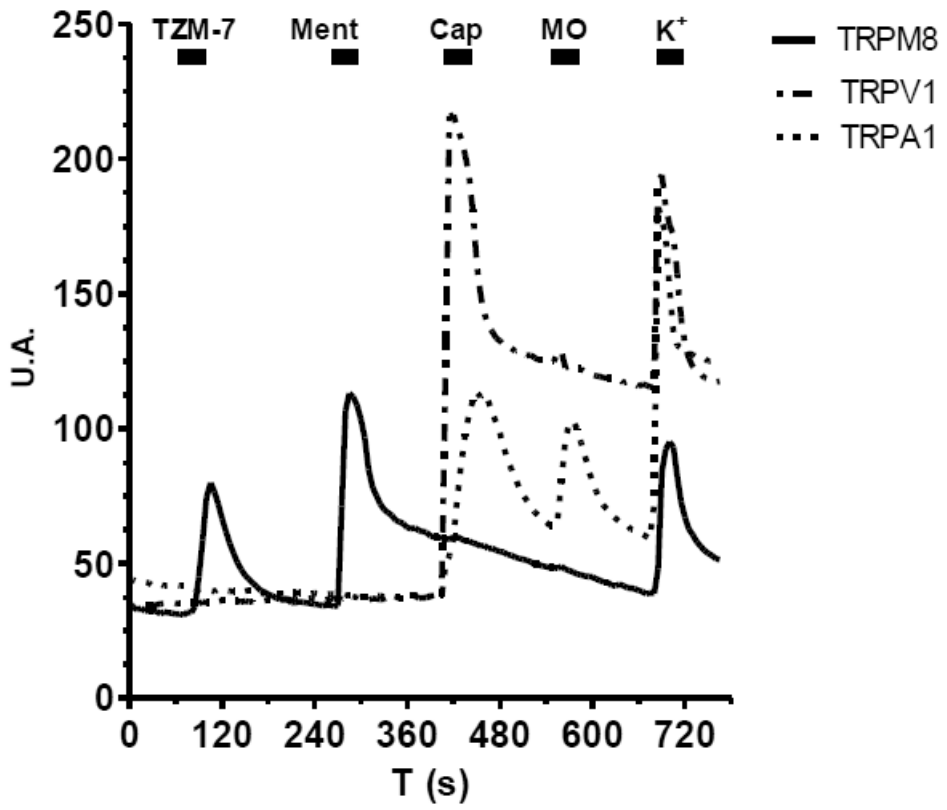


Figura 1

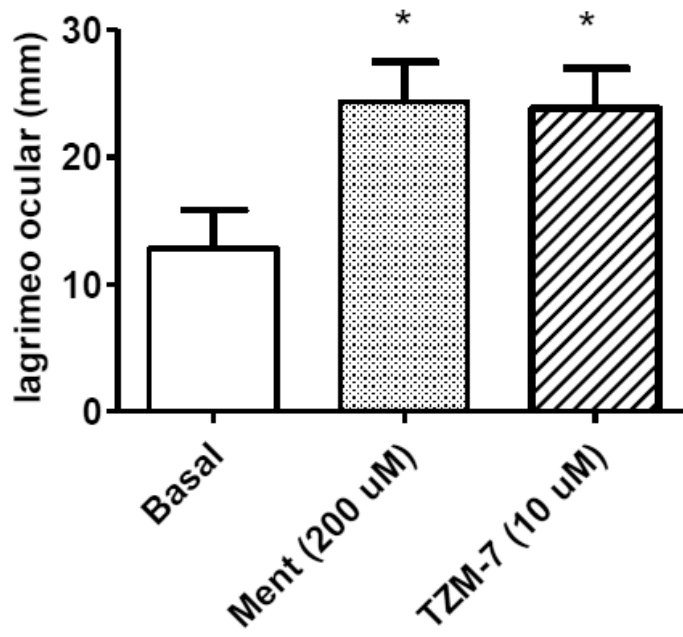


Figura 2



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201630052

②② Fecha de presentación de la solicitud: 19.01.2016

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07D249/04** (2006.01)
A61K31/4192 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	Mohan Arumugam et al. synthesis and structures of (-) menthyl and (+) neomenthyl substituted enantiopure bis(1,2,3-triazol-5-ylidene) Pd ₂ complexes and PEPPSI type (1,2,3-triazol-5-ylidene) (pyridine) Pd ₂ complexes comparison of catalytic activities for c-c coupling. Journal of Organometallic Chemistry. 2015, Vol. 799, páginas 115 – 121 [recuperado el 15/03/2017]. ISSN 0 022-328X, página 116, esquemas 2 y 3, compuestos 4 y 8.	1, 2, 5, 7, 11, 12 y 14

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe
10.04.2017

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC,, WPIAP, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, NPL, XPESP, REGISTRY, HCAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 10.04.2017

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 3, 4, 6, 8, 9, 10, 13, 15	SI
	Reivindicaciones 1, 2, 5, 7, 11, 12 y 14	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 3, 4, 6, 8, 9, 10, 13, 15	SI
	Reivindicaciones 1, 2, 5, 7, 11, 12 y 14	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	Mohan Arumugam et al. Journal of Organometallic Chemistry. 2015, Vol. 799, Páginas 115 – 121	2015

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud se refiere a compuestos derivados de triazoles de fórmula I, con actividad como agonistas del receptor TRPM8, a su procedimiento de preparación, a sus composiciones farmacéuticas y a sus usos terapéuticos tal como la prevención y/o el tratamiento del síndrome del ojo seco, la sequedad vaginal y/o el síndrome de boca ardiente.

En el documento D1, en los esquemas 2 y 3 de la página 116, los compuestos 4 y 8 son enantiómeros y se corresponden específicamente con el compuesto del ejemplo 4 y de la reivindicación 11 de la presente solicitud. Así mismo el procedimiento de obtención de dichos compuestos (ver esquemas 2 y 3 del documento D1) es el mismo que el de la reivindicación 12 de la presente solicitud.

Por lo tanto, a la vista del documento D1, las reivindicaciones 1, 2, 5, 7, 11, 12 y 14 (es decir siempre que el sustituyente A de la fórmula I sea un arilo), carecen de novedad y de actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.

En las reivindicaciones 3, 4, 6, 8, 9 y 10 el sustituyente A de la fórmula I es diferente del grupo arilo y las reivindicaciones 13 y 15 se refieren a una composición farmacéutica o veterinaria que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula I (reivindicación 13) y al uso de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento para el tratamiento del síndrome del ojo seco, la sequedad vaginal y/o el síndrome de boca ardiente (reivindicación 14).

No se ha encontrado ninguna referencia a dichos compuestos, ni a las composiciones farmacéuticas que los contienen, ni a su uso terapéutico en el estado de la técnica, por lo tanto la materia correspondiente a dichas reivindicaciones es nueva según el artículo 6.1 de la L.P. En cuanto a la actividad inventiva no se ha encontrado en el estado de la técnica ningún documento, que solo o citado junto con otros documentos, conduzca al experto en la materia hacia los compuestos reivindicados en dichas reivindicaciones, ni a las composiciones farmacéuticas ni al uso terapéutico.

En consecuencia, a la vista del estado de la técnica, las reivindicaciones 3, 4, 6, 8, 9, 10, 13 y 15 tienen novedad y actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.