



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 530**

51 Int. Cl.:
C07D 277/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08877913 .7**

96 Fecha de presentación : **02.12.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2240457**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.10.2010**

54 Título: **Nuevos derivados de amida del ácido 2-aril-tiazol-4-carboxílico, su preparación y uso como medicamento.**

30 Prioridad: **10.12.2007 EP 07076069**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.09.2011

73 Titular/es: **BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es: **Bothe, Ulrich;
Von Bonin, Arne;
Nguyen, Duy;
Bömer, Ulf y
Guenther, Judith**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 364 530 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de amida del ácido 2-aril-tiazol-4-carboxílico, su preparación y uso como medicamento

- 5 La presente invención se refiere a derivados de amida del ácido 2-aril-tiazol-4-carboxílico y a su uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de diversas enfermedades.

Antecedentes biológicos

- 10 Para numerosas enfermedades inflamatorias crónicas tales como, p. ej., artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, asma y esclerosis múltiple es co-responsable un sistema inmune suprarreactivo. Mediante una liberación incrementada de citoquinas proinflamatorias se producen lesiones de estructuras de tejidos propias del cuerpo. En este caso, es de crucial importancia el concierto de sistema inmune innato y adaptativo (Akira et al., 2001). Una modulación del sistema inmune con sustancias que interfieren en la activación de células del sistema inmune innato
15 y/o del sistema inmune adaptativo, actúa de forma anti-inflamatoria y, por consiguiente, puede atenuar el fenotipo patológico en las enfermedades arriba mencionadas a modo de ejemplo.

- La inmunidad innata (“innate immunity”) se basa en que microorganismos tales como bacterias y virus presentan determinadas características inherentes, a través de las cuales son reconocidos por el sistema inmune y, seguidamente, activan a éste. Son reconocidos determinados patrones asociados a patógenos (“pathogen associated molecular pattern PAMPs”). Los PAMPs son reconocidos por los “receptores de reconocimiento de patrones” (PRR – Pattern recognition receptors”), a los que pertenecen también receptores similares a Toll (TLR – Toll Like Receptors) (Janeway y Medzhitov, 2002). Los TLRs son homólogos a la proteína del receptor de *Drosophila* “toll”. El hombre tiene diez TLRs diferentes. Los TLR uno y seis son co-receptores para TLR2. TLR2 reconoce, entre otros, lipoproteínas y lipopéptidos. TLR3 reconoce ARN de doble cadena. TLR4 reconoce, entre otros, LPS de bacterias gram-negativas y ácido lipoteicoico de bacterias gram-positivas. TLR5 reconoce flagelina. TLR9 reconoce motivos de CpG en ADN bacteriano (O’Neill, 2006). Los co-receptores pueden continuar modificando las capacidades de reconocimiento de TLRs (Jiang et al., 2005).

IL-1/-18, transducción de señales por TLR

- 30 Los TLRs están emparentados en la transmisión de señales con receptores de citoquinas IL-1/ IL-18. IL-1 (“pirógeno endógeno”) estimula fuertemente la inflamación e induce fiebre. Miembros de la superfamilia IL-1R/TLR tienen un dominio TIR (receptor toll/IL-1). El dominio TIR tiene una longitud de aproximadamente 200 aminoácidos y contiene tres motivos de secuencia conservados. Proteínas portadoras de dominios TIR se unen a través de una interacción
35 proteína-proteína (O’Neill et al., 2005). La subclase uno (familia IL-1R) contiene tres dominios similares a Ig, el receptor es un heterodímero. A él pertenecen los receptores uno y dos de IL-1, el co-receptor RAcP de IL-1 y las correspondientes proteínas del sistema IL-18. La subclase 2 (familia TLR) contiene motivos ricos en leucina. Receptores similares a toll forman homodímeros o heterodímeros.

- 40 Después de la activación de los receptores TLR o bien IL-1, -18 por parte de los correspondientes ligandos se pone en marcha una cascada de señales de múltiples etapas. El complejo de receptores de TLR o bien IL-1, -18 interactúa a través de contactos TIR/TIR con la proteína del adaptador MyD88. La “quinasa del receptor asociada a IL-1” (IRAK-1 - IL-1 associated receptor kinase) tiene normalmente ligada a Tollip (proteína interactuante Toll) que probablemente actúa como una molécula debilitante (“silenciadora”). IRAK/Tollip se fija al complejo activo TLR/IL-1R.
45 MyD88 desplaza a Tollip, con lo que es activado IRAK1 e IRAK-4, lo más probablemente en forma de dímeros, mediante transfosforilación. IRAK activo abandona el receptor y se fija en el citoplasma a la molécula de adaptador TRAF (Barton y Medzhitov, 2003). A través de TRAF se ubiquitinan otras proteínas. A través de un mecanismo desconocido, Ub-TRAF conduce a la autofosforilación de la S/T-quinasa TAK1 (una MAP quinasa quinasa-quinasa). TAK1 fosforila IκB (activación de NF-κB) y MKK6. Esta última es la responsable de la activación de las MAP
50 quinzas p38 y JNK. NF-κB fue identificado como factor nuclear para la expresión de la cadena ligera de anticuerpos kappa en células B, pero participa asimismo en la regulación de muchos otros genes. NF-κB es retenido en estado inactivo en el citoplasma, en donde está fijado al inhibidor IκB (Deng et al., 2000). La fosforilación de IκB determina que el inhibidor IκB sea degradado proteolíticamente y que el factor de transcripción pueda desplazarse al núcleo. NF-κB es un heterodímero a base de las subunidades p65 (Rei) y p50 (Bäuerle y Henkel, 1994). Existen varios miembros de esta familia que pueden cooperar de modo diferente. NF-κB solo no puede desencadenar la transcripción. Para la activación de genes son necesarios co-activadores de la transcripción tales como, por ejemplo, p300 y CBT (Akira y Takeda, 2004)

- Después de efectuada la activación de receptores que contienen el dominio TIR se produce, entre otros, una liberación de citoquinas inflamatorias tales como, p. ej. IL-1, IL-6, IL-23 y TNF-alfa (Adachi et al., 1998).

- 60 El estado de la técnica estructuralmente más próximo lo forman las estructuras de las siguientes solicitudes de

patente:

En el documento WO2007/016292 se describen derivados de amida del ácido N-aril-2-ariltiazol-4-carboxílico como moduladores de biopelículas (moduladores de películas de bacterias) que, en virtud del sistema de anillas C-D bicíclico, son distintos de los compuestos aquí reivindicados.

En el documento WO2007/035478 se dan a conocer compuestos que, en lugar de un grupo carboxamida, presentan un grupo carboxilo en posición orto.

En el documento US 6.274.738 se describen derivados de amida del ácido N-aril-2-piridiltiazol-4-carboxílico en calidad de compuestos que modulan la ADN primasa. No obstante, estos compuestos no presentan en el grupo N-arilo, grupo aminocarbonilo alguno que se encuentre en posición orto con respecto a la unidad de amida del ácido piridiltiazol-4-carboxílico.

Además de ello, en el documento US 4.879.295 se dan a conocer N-tetrazoliltiazolcarboxamidas.

Derivados de tiazolamida se mencionan en el documento WO2006/122011 como inhibidores de la replicación de virus. En el documento WO2005/048953 se describen derivados de tiazolamida enlazados con una unidad de isoxazol en calidad de inhibidores de quinasa. Las estructuras se diferencian, no obstante, de las estructuras de la presente invención.

También los compuestos dados a conocer en el documento WO2007/052882 no presentan grupo aminocarbonilo alguno en posición orto con respecto al grupo aminocarboniltiazol.

Una característica particular de los compuestos descritos en el documento WO2004/072025 es, en contraposición a las estructuras dadas a conocer aquí, un anillo de pirrolidina que, adicionalmente, se presenta enlazado además con otro sustituyente (tal como, p. ej., un grupo dimetilamino) a través de un átomo de nitrógeno.

En los documentos WO200512256, WO200677424, WO2006077425 y WO200677428 se dan a conocer derivados de pirazol en calidad de inhibidores de quinasa. Entre otros, se describen también estructuras en las que una tiazolamida está enlazada con la unidad de pirazol, en donde, no obstante, ninguno de los átomos de nitrógeno del pirazol se presenta metilado y la unidad de pirazol tampoco está sustituida con un grupo aminocarbonilo (C(O)NH₂).

Pirazolamidas que, sin embargo, se presentan enlazadas al mismo tiempo con una unidad urea, se describen en el documento WO2005/37797.

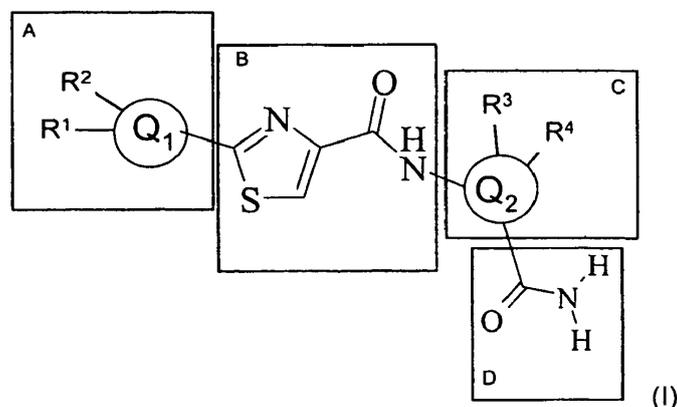
En el documento WO2005/115986 se reivindican piridinamidas, no estando sin embargo previsto enlaces con heterociclos con contenido en azufre tal como tiazol.

Estructuralmente distintos a los compuestos descritos en esta memoria son también las piridinamidas descritas en el documento WO2005/049604, en virtud del enlace con un anillo de fenilo sustituido con oxígeno.

En el documento EP1666455 se describen amidas con una estructura de carboxamida adicional, en donde el sustituyente R1 no puede ser un grupo aminocarbonilo.

Partiendo de este estado conocido de la técnica, la misión de la presente invención consiste en proporcionar otras estructuras para la terapia, en particular para la inmunomodulación.

La misión se resuelve mediante compuestos de la fórmula general (I), con los módulos A, B, C y D,



(I)

en la que

los módulos B y D están en posición orto uno respecto de otro y

Q₁

representa un anillo de fenilo o un anillo de heteroarilo bicíclico hidrogenado, y

R¹ y R²,

5 Independientemente uno de otro, representan

(i) hidrógeno, hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, -CF₃, -NR⁵R⁶ o

(ii) -O-SO₂-NR⁵R⁶, -SO₂-R⁷, -SO₂-NR⁵R⁶

(iii) -C(O)-OR¹⁰, -C(O)-R⁷, -C(O)-fluoro-alquilo C₁-C₃, -C(O)-NR⁵R⁶, -NH-C(O)-R⁷ o

10 (iv) un radical alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, fluoro-alquilo C₁-C₆ o un radical fluoro-alcoxi C₁-C₆, o

(v) un radical alquilo C₁-C₆, cuando Q₁ representa un anillo heteroarilo bicíclico hidrogenado,

en donde (iv) y/o (v) pueden estar eventualmente sustituidos una o varias veces, de forma igual o diferente, con alcoxi C₁-C₃, hidroxilo, -C(O)-OR¹⁰ o -NR⁸R⁹, y

Q₂

15 representa un anillo de arilo, heteroarilo o un anillo de heteroarilo bicíclico hidrogenado, y

R³ y R⁴,

independientemente uno de otro, representan

(i) hidrógeno, halógeno o -NR¹¹R¹², o

20 (ii) un radical alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, que en cada caso pueden estar eventualmente sustituidos una o varias veces, de forma igual o diferente, con hidroxilo, alcoxi C₁-C₃, -NR⁸R⁹ o heterociclilo, en donde el anillo de heterociclilo puede estar sustituido una o varias veces, de forma igual o diferente, con alquilo C₁-C₃ o -C(O)-R⁷, y

R⁵ y R⁶,

25 independientemente uno de otro, representan hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₆, que está eventualmente sustituido una o varias veces, de forma igual o diferente, con hidroxilo, -alcoxi C₁-C₃, -NR⁸R⁹ o heterociclilo, en donde el anillo de heterociclilo puede estar sustituido una o varias veces, de forma igual o diferente, con alquilo C₁-C₃ o -C(O)-R⁷, o

R⁵ y R⁶

30 forman, alternativamente en común con el átomo de nitrógeno, un anillo de 5 a 7 miembros, que, eventualmente de forma adicional al átomo de nitrógeno contiene otro heteroátomo y que eventualmente está sustituido una o varias veces, de forma igual o diferente, con alquilo C₁-C₆ y/o con -C(O)-R⁷, y

R⁷

representa un radical alquilo C₁-C₆, y

R⁸, R⁹, R¹⁰,

35 independientemente uno de otro, representan hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₆, y

R¹¹ y R¹²,

independientemente uno de otro, representan hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₆, que eventualmente está sustituido una o varias veces, de forma igual o diferente, con hidroxilo, -alcoxi C₁-C₃, -NR⁸R⁹ o heterociclilo, en donde el anillo de heterociclilo puede estar sustituido una o varias veces, de forma igual o diferente, con alquilo C₁-C₃ o -C(O)-R⁷,

40 así como sus sales, enantiómeros y diastereoisómeros.

La invención se basa en las siguientes definiciones:

45 Alquilo C_n:

Radical hidrocarbonado monovalente, de cadena lineal o ramificado, saturado, con n átomos de carbono.

Un radical alquilo C₁-C₆ comprende, entre otros, por ejemplo:

50 metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, *neo*-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo.

55 Se prefiere un radical metilo, etilo, propilo o isopropilo.

Fluoroalquilo C_n:

Radical hidrocarbonado monovalente, de cadena lineal o ramificado, saturado, total o parcialmente fluorado, con n átomos de carbono.

- 5 Un radical fluoro-alquilo C₁-C₆ comprende, entre otros, por ejemplo:
- trifluorometilo, difluorometilo, monofluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 5,5,6,6,6-pentafluorohexilo, pentafluoroalilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propilo.

10 Se prefiere un radical trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y pentafluoroetilo.

Alqueno C_n:

- 15 Radical hidrocarbonado monovalente, de cadena lineal o ramificado, con n átomos de carbono y al menos un doble enlace.

Un radical alqueno C₂-C₆ comprende, entre otros, por ejemplo:

- 20 vinilo, alilo, (E)-2-metilvinilo, (Z)-2-metilvinilo, homoalilo, (E)-but-2-enilo, (Z)-but-2-enilo, (E)-but-1-enilo, (Z)-but-1-enilo, pent-4-enilo, (E)-pent-3-enilo, (Z)-pent-3-enilo, (E)-pent-2-enilo, (Z)-pent-2-enilo, (E)-pent-1-enilo, (Z)-pent-1-enilo, hex-5-enilo, (E)-hex-4-enilo, (Z)-hex-4-enilo, (E)-hex-3-enilo, (Z)-hex-3-enilo, (E)-hex-2-enilo, (Z)-hex-2-enilo, (E)-1-metilprop-1-enilo, (Z)-1-metilprop-1-enilo, isopropenilo, 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, (E)-1-metilprop-1-enilo, (Z)-1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-3-enilo, 3-metilbut-2-enilo, (E)-2-metilbut-2-enilo, (Z)-2-metilbut-2-enilo, (E)-1-metilbut-2-enilo, (Z)-1-metilbut-2-enilo, (E)-3-metilbut-1-enilo, (Z)-3-metilbut-1-enilo, (E)-2-metilbut-1-enilo, (Z)-2-metilbut-1-enilo, (E)-1-metilbut-1-enilo, (Z)-1-metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-etilprop-1-enilo, 1-propilvinilo, 1-isopropilvinilo, 4-metilpent-4-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-enilo, 1-metilpent-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo, (E)-3-metilpent-3-enilo, (Z)-3-metilpent-3-enilo, (E)-2-metilpent-3-enilo, (Z)-2-metilpent-3-enilo, (E)-1-metilpent-3-enilo, (Z)-1-metilpent-3-enilo, (E)-4-metilpent-2-enilo, (Z)-4-metilpent-2-enilo, (E)-3-metilpent-2-enilo, (Z)-3-metilpent-2-enilo, (E)-2-metilpent-2-enilo, (Z)-2-metilpent-2-enilo, (E)-1-metilpent-2-enilo, (Z)-1-metilpent-2-enilo, (E)-4-metilpent-1-enilo, (Z)-4-metilpent-1-enilo, (E)-3-metilpent-1-enilo, (Z)-3-metilpent-1-enilo, (E)-2-metilpent-1-enilo, (Z)-2-metilpent-1-enilo, (E)-1-metilpent-1-enilo, (Z)-1-metilpent-1-enilo, 3-etilbut-3-enilo, 2-etilbut-3-enilo, 1-etilbut-3-enilo, (E)-3-etilbut-2-enilo, (Z)-3-etilbut-2-enilo, (E)-2-etilbut-2-enilo, (Z)-2-etilbut-2-enilo, (E)-1-etilbut-2-enilo, (Z)-1-etilbut-2-enilo, (E)-3-etilbut-1-enilo, (Z)-3-etilbut-1-enilo, (E)-2-etilbut-1-enilo, (Z)-2-etilbut-1-enilo, (E)-1-etilbut-1-enilo, (Z)-1-etilbut-1-enilo, 2-propilprop-2-enilo, 1-propilprop-2-enilo, 2-isopropilprop-2-enilo, 1-isopropilprop-2-enilo, (E)-2-propilprop-1-enilo, (Z)-2-propilprop-1-enilo, (E)-1-propilprop-1-enilo, (Z)-1-propilprop-1-enilo, (E)-2-isopropilprop-1-enilo, (Z)-2-isopropilprop-1-enilo, (E)-1-isopropilprop-1-enilo, (Z)-1-isopropilprop-1-enilo, (E) 3,3-dimetilprop-1-enilo, (Z)-3,3-dimetilprop-1-enilo, 1-(1,1-dimetiletil)etenilo.

40 Se prefieren un radical vinilo o alquilo.

Alquino C_n:

- 45 Radical hidrocarbonado monovalente, de cadena lineal o ramificado, con n átomos de carbono y al menos un triple enlace.

Un radical alquino C₂-C₆ comprende, entre otros, por ejemplo:

- 50 etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo, hex-4-inilo, hex-5-inilo, 1-metilprop-2-inilo, 2-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-2-inilo, 3-metilbut-1-inilo, 1-etilprop-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-4-inilo, 1-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-3-inilo, 1-metilpent-3-inilo, 4-metilpent-2-inilo, 1-metilpent-2-inilo, 4-metilpent-1-inilo, 3-metilpent-1-inilo, 2-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-2-inilo, 1-propilprop-2-inilo, 1-isopropilprop-2-inilo, 2,2-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo o un radical 3,3-dimetilbut-1-inilo.

55 Se prefieren un radical etinilo, prop-1-inilo o prop-2-inilo.

Cicloalquilo C_n:

- 60 Anillo hidrocarbonado monovalente, cíclico, con n átomos de carbono.

El anillo cicloalquilo C₃-C₇ comprende:

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

5 Se prefiere un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

Alcoxi C_n:

Radical alquil C_n-éter de cadena lineal o ramificado, de la fórmula -OR con R= alquilo.

10

Fluoro-alcoxi C_n:

Radical fluoro-alquil C_n-éter de cadena lineal o ramificado, de la fórmula -OR con R= fluoro-alquilo C_n.

15 Arilo C_n:

Arilo C_n es un sistema de anillos aromático, monovalente, sin heteroátomo, con n átomos de carbono.

Arilo C₆ es igual a fenilo, Arilo C₁₀ es igual a naftilo.

20

Se prefiere fenilo.

Heteroátomos

25 Por heteroátomos se han de entender átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre

Heteroarilo

30 Heteroarilo es un sistema de anillos monovalente y aromático con al menos un heteroátomo distinto de carbono. En calidad de heteroátomos pueden presentarse átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre. La valencia del enlace puede encontrarse en un átomo de carbono aromático arbitrario o en un átomo de nitrógeno.

Un anillo de heteroarilo monocíclico conforme a la presente invención tiene 5 ó 6 átomos de anillo.

35 Anillos de heteroarilo con 5 átomos de anillo comprenden, por ejemplo, los anillos: tienilo, tiazolilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y tiadiazolilo.

Anillos de heteroarilo con 6 átomos de anillo comprenden, por ejemplo, los anillos: piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo.

40

Un anillo de heteroarilo bicíclico conforme a la presente invención tiene 9 a 10 átomos de anillo.

Anillos de heteroarilo con 9 átomos de anillo comprenden, por ejemplo, los anillos: indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, azocinilo, indolizínilo, purinilo.

45

Anillos de heteroarilo con 10 átomos de anillo comprenden, por ejemplo, los anillos: isoquinolinilo, quinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalacínilo, 1,7 ó 1,8-naftidridínilo, pteridínilo.

Se prefieren anillos de heteroarilo monocíclicos con 5 ó 6 átomos de anillo.

50

Anillos de arilo o heteroarilo bicíclicos hidrogenados son bicíclos en los que un anillo se presenta hidrogenado parcial o totalmente. La valencia del enlace puede estar en un átomo arbitrario de la parte aromática del anillo de arilo o heteroarilo bicíclico hidrogenado.

55 Anillos de arilo o heteroarilo bicíclicos hidrogenados comprenden, por ejemplo, los anillos: indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 2,3-dihidro-1H-isoindolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo.

60

Anillos de arilo o heteroarilo bicíclicos hidrogenados, en los que un anillo se presenta parcial o totalmente

hidrogenado, pueden contener eventualmente uno o dos grupos carbonilo en el sistema de anillos.

Ejemplos de ello son indolonilo, isoindolonilo, benzoxazinonilo, ftalazinonilo, quinolonilo, isoquinolonilo, ftalidilo, tioftalidilo.

5 Heterociclilo

Heterociclilo en el sentido de la invención es un heteroarilo totalmente hidrogenado (heteroarilo totalmente hidrogenado = heterociclilo saturado), es decir, un sistema de anillos no aromático con al menos un heteroátomo distinto de un carbono. En calidad de heteroátomos pueden presentarse átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre. La valencia del enlace puede estar en un átomo de carbono arbitrario o en un átomo de nitrógeno.

Un anillo de heterociclilo con 3 átomos del anillo comprende, por ejemplo: aziridinilo.

15 Un anillo de heterociclilo con 4 átomos del anillo comprende, por ejemplo: azetidínilo, oxetanilo.

Anillos de heterociclilo con 5 átomos del anillo comprenden, por ejemplo, los anillos: pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo y tetrahidrofuranilo.

20 Anillos de heterociclilo con 6 átomos del anillo comprenden, por ejemplo, los anillos: piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo y tiomorfolinilo.

25 Anillos de heterociclilo con 7 átomos del anillo comprenden, por ejemplo, los anillos: azepanilo, oxepanilo, [1,3]-diazepanilo, [1,4]-diazepanilo.

Anillos de heterociclilo con 8 átomos del anillo comprenden, por ejemplo: oxocanilo, azocanilo.

30 Anillos de heterociclilo pueden estar eventualmente insaturados en parte y/o pueden contener también un grupo carbonilo en el anillo.

Ejemplos de ellos son dihidro-furan-2-onilo, pirrolidin-2-onilo, piperazin-2-onilo, morfolin-2-onilo, 3(2H)-piridazinonilo, 5,6-dihidro-2-piran-2-onilo, 5,6-dihidropiridin-2(1H)-onilo, 2-piperidonilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo.

35 Halógeno

La designación halógeno comprende flúor, cloro, bromo y yodo.

40 Asimismo considerados como abarcados por la presente invención se encuentran todos los compuestos que resultan por cualquier combinación posible de los significados de los sustituyentes posibles, preferidos y particularmente preferidos arriba mencionados.

Formas de realización particulares de la invención consisten, además de ello, en compuestos que resultan por combinación de los significados de los sustituyentes dados a conocer directamente en los ejemplos.

45 Asimismo consideradas como abarcadas por la presente invención se encuentran las sales de los compuestos.

La formulación de los compuestos de acuerdo con la invención para dar preparados farmacéuticos tiene lugar de manera en sí conocida, transformando en la forma de aplicación deseada el o los principios activos con los coadyuvantes habituales en galénica.

50 Como coadyuvantes pueden pasar a emplearse en este caso, por ejemplo, sustancias de soporte, materiales de carga, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes humectantes, agentes deslizantes, agentes de absorción y adsorción, agentes diluyentes, disolventes, co-disolventes, emulsionantes, solubilizantes, correctores del sabor, colorantes, agentes conservantes, estabilizantes, humectantes, sales para la modificación de la presión osmótica o tampones. En este caso se remite a Remington's Pharmaceutical Science, 15ª ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980).

60 Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma sólida, por ejemplo como comprimidos, grageas, píldoras, supositorios, cápsulas, sistemas transdermales, o

en forma semisólida, por ejemplo como pomadas, cremas, geles, supositorios, emulsiones, o en forma líquida, por ejemplo como disoluciones, tinturas, suspensiones o emulsiones.

5 Coadyuvantes en el sentido de la invención pueden ser, por ejemplo, sales, sacáridos (mono-, di-, tri-, oligo- y/o polisacáridos), proteínas, aminoácidos, péptidos, grasas, ceras, aceites, hidrocarburos así como sus derivados, en donde los coadyuvantes pueden ser de origen natural o pueden obtenerse de forma sintética o parcialmente sintética.

10 Para la administración por vía oral o peroral entran en consideración, en particular, comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, polvos, granulados, pastillas, suspensiones, emulsiones o disoluciones.

Para la administración por vía parenteral entran en consideración, en particular, suspensiones, emulsiones y, ante todo, disoluciones.

15 En virtud de su efecto anti-inflamatorio e inmunosupresor adicional, los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención pueden encontrar aplicación como medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de los siguientes estados patológicos en mamíferos y seres humanos para la administración por vía local y sistémica:

20 (i) Enfermedades pulmonares que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
 - enfermedades pulmonares obstructivas crónicas de cualquier clase de génesis, ante todo asma bronquial
 - bronquitis de diversa génesis
 - síndrome de dificultad respiratoria en adultos (ARDS – siglas en inglés), síndrome de dificultad respiratoria aguda
 - bronquioectasias
 25 - todas las formas de las enfermedades pulmonares restrictivas, ante todo alveolitis alérgica
 - edema pulmonar, en particular alérgico
 - sarcoidosis o granulomatosis, en particular enfermedad de Boeck

30 (ii) Enfermedades reumáticas / enfermedades autoinmunes / enfermedades de las articulaciones que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
 - todas las formas de enfermedades reumáticas, en particular artritis reumatoide, fiebre reumática aguda, polimialgia reumática, enfermedad de Behcet
 - artritis reactiva
 - enfermedades de las partes blandas inflamatorias de otra génesis
 35 - síntomas artríticos, en el caso de enfermedades degenerativas de las articulaciones (artrosis)
 - vitiligo
 - colagenosis de cualquier clase de génesis, p. ej. lupus eritomatoso sistémico, esclerodermia, polimiositis – síndrome de Sjögren, síndrome de Still, síndrome de Felty
 - sarcoidosis y granulomatosis
 40 - reumatismo de partes blandas

(iii) Alergias o enfermedades pseudoalérgicas que van acompañadas de procesos inflamatorios y/o proliferativos:
 45 - todas las formas de reacciones alérgicas, p. ej. edema de Quincke, alergia al polen, picaduras de insectos, reacciones alérgicas a medicamentos, derivados de la sangre, agentes de contraste, etc., choque anafiláctico, urticaria, dermatitis por contacto alérgica e irritante, enfermedades alérgicas de los vasos
 - vasculitis alérgica

50 (iv) Inflamaciones de los tejidos (vasculitis)
 - panarteritis nodosa, arteritis temporal, eritema nodoso
 - poliarteritis nodosa
 - granulomatosis de Wegner
 - arteritis de células gigantes

55 (v) Enfermedades dermatológicas que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
 - dermatitis atópica (sobre todo en niños)
 - todas las formas de eczema tales como, p. ej., eczema atópico (ante todo en niños)
 60 - exantemas de cualquier génesis o dermatosis
 - psoriasis y círculo de formas de parapsoriasis

- pitiriasis rubra pilaris
 - enfermedades eritematosas, desencadenadas por diferentes noxas, p. ej. rayos, productos químicos, quemaduras, etc.
 - dermatosis bullosa tal como p. ej., pénfigo vulgar autoinmune, pénfigoide buloso
 - enfermedades del círculo de formas liquenoides
 - prurito (p. ej. de génesis alérgica)
 - círculo de formas de rosácea
 - eritema exudativo multiforme
 - manifestación de enfermedades vasculares
 - alopecia tal como alopecia areata
 - linfoma cutáneo
- 5
- 10
- (vi) Enfermedades renales que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- síndrome nefrótico
 - todas las nefritis, p. ej. glomerulonefritis
- 15
- (vii) Enfermedades hepáticas que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- hepatitis aguda de diversa génesis
 - hepatitis crónica agresiva y/o crónica intermitente
- 20
- (viii) Enfermedades gastrointestinales que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- enteritis regional (enfermedad de Crohn)
 - colitis ulcerosa
 - gastroenteritis de otra génesis, p. ej. enfermedad celiaca
- 25
- (ix) Enfermedades de los ojos que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- queratitis alérgica, uveitis, iritis
 - conjuntivitis
 - blefaritis
 - neuritis del nervio óptico
 - corioiditis
 - oftalmia simpática
- 30
- 35 (x) Enfermedades de la zona del cuello-nariz-oído que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- rinitis alérgica, alergia al polen
 - otitis externa, p. ej., condicionada por eczema de contacto
- 40
- (xi) Enfermedades neurológicas que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- edema cerebral, ante todo edema cerebral alérgico
 - esclerosis múltiple
 - encefalomiелitis aguda
 - meningitis sobre todo alérgica
 - síndrome de Guillain-Barre
 - enfermedad de Alzheimer
- 45
- (xii) Enfermedades de la sangre que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, tales como p. ej.: enfermedad de Hodgkin o linfoma no Hodgkin, trombocitemias, eritrocitosis
- anemia hemolítica adquirida
 - trombocitopenia idiopática
 - granulocitopenia idiopática
- 50
- (xiii) Enfermedades tumorales que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos
- leucemia linfática aguda
 - linfoma maligno
 - linfogranulomatosis
 - linfosarcoma
- 55
- (xiv) Enfermedades endocrinas que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos tales como p. ej.:
- orbitopatía endocrina
- 60

- 5
- tireoiditis de Quervain
 - tireoiditis de Hashimoto
 - enfermedad de Basedow
 - tiroiditis granulomatosa
 - estruma linfomatoso
 - adrenalitis autoinmune
 - diabetes mellitus, en particular de tipo 1
 - endometriosis
- 10 (xv) Trasplantes de órganos y tejidos, enfermedad de injerto contra huésped
- (xvi) Estados de choque graves, p. ej. choque anafilático, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS – siglas en inglés)
- 15 Un objeto de la invención es el uso de los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención para la producción de un medicamento.
- Otro objeto de la invención son los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento de enfermedades que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos.
- 20 En la fórmula general (I) Q_1 puede representar un anillo de fenilo o un anillo de heteroarilo bicíclico hidrogenado.
- Preferiblemente, Q_1 representa un anillo de fenilo, benzodioxolilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 3,4-dihidro-2H-benzo{1,4}oxazin-7-ilo, indanonilo o un anillo de 2,3-dihidroindolilo.
- 25 De manera particularmente preferida, Q_1 representa un anillo de fenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o un anillo de 3,4-dihidro-2H-benzo{1,4}oxazin-7-ilo.
- En la fórmula general (I) R^1 y R^2 , independientemente uno de otro, puede representar:
- 30 (i) hidrógeno, hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, $-CF_3$, $-NR^5R^6$ o
- (ii) $-O-SO_2-NR^5R^6$, $-SO_2-R^7$, $-SO_2-NR^5R^6$
- (iii) $-C(O)-OR^{10}$, $-C(O)-R^7$, $-C(O)$ -fluoro-alquilo C_1-C_3 , $-C(O)-NR^5R^6$, $-NH-C(O)-R^7$ o
- (iv) un radical alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fluoro-alquilo C_1-C_6 o un radical fluoro-alcoxi C_1-C_6 , o
- 35 (v) un radical alquilo C_1-C_6 , cuando Q_1 representa un anillo de heteroarilo bicíclico hidrogenado, en donde (iv) y/o (v) pueden estar sustituidos una o varias veces, de forma igual o diferente, eventualmente con alcoxi C_1-C_3 , hidroxilo, $-C(O)-OR^{10}$ o $-NR^5R^6$.
- Preferiblemente, R^1 y R^2 , independientemente uno de otro, representan:
- (i) hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, $-CF_3$, $-NR^5R^6$ o
- 40 (ii) $-SO_2-R^7$,
- (iii) un radical alcoxi C_1-C_6 , fluoro-alquilo C_1-C_6 , fluoro-alcoxi C_1-C_6 o
- (iv) un radical alquilo C_1-C_6 , cuando Q_1 representa un anillo de heteroarilo bicíclico hidrogenado.
- De manera particularmente preferida, R^1 y R^2 , independientemente uno de otro, representan:
- (i) hidrógeno, halógeno, ciano o
- 45 (ii) $-SO_2-R^7$,
- (iii) un radical alcoxi C_1-C_6 , o
- (iv) un radical alquilo C_1-C_6 , cuando Q_1 representa un anillo de heteroarilo bicíclico hidrogenado.

En la fórmula general (I), Q_2 puede representar un anillo de arilo, heteroarilo o un anillo de heteroarilo bicíclico

hidrogenado.

Preferiblemente, Q_2 representa un anillo de:

5 fenilo, tienilo, tiazolilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 2,3-dihidro-1H-isoindolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo o un anillo de 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo.

10 De manera particularmente preferida, Q_2 representa un anillo de fenilo, pirazolilo o un anillo de 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridinilo.

En la fórmula general (I) R^3 y R^4 , independientemente uno de otro, puede representar:

(i) hidrógeno, halógeno o $-NR^{11}R^{12}$, o

15 (ii) un radical alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 , que, en cada caso, puede estar eventualmente sustituido una o varias veces, de forma igual o diferente, con hidroxilo, alcoxi C_1-C_3 , $-NR^8R^9$ o heterociclilo, en donde el anillo de heterociclilo que puede estar sustituido una o varias veces, de forma igual o diferente, con alquilo C_1-C_3 o $-C(O)-R^7$.

20 Preferiblemente, R^3 y R^4 , independientemente uno de otro, representan:

(i) hidrógeno, halógeno, $-NR^{11}R^{12}$ o

(ii) un radical alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 , en cada caso eventualmente sustituido con morfolina o $-NR^8R^9$.

25 De manera particularmente preferida, R^3 y R^4 , independientemente uno de otro, representan hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_6 .

30 En la fórmula general (I), R^5 y R^6 , independientemente uno de otro, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 que eventualmente está sustituido una o varias veces, de forma igual o diferente, con hidroxilo, $-alcoxi C_1-C_3$, $-NR^8R^9$ o heterociclilo, en donde el anillo de heterociclilo puede estar sustituido una o varias veces, de forma igual o diferente, con alquilo C_1-C_3 o $-C(O)-R^7$, o

35 R^5 y R^6 forman, alternativamente en común con el átomo de nitrógeno, un anillo de 5 a 7 miembros que, eventualmente, de forma adicional al átomo de nitrógeno, contiene otro heteroátomo y que está sustituido una o varias veces, de forma igual o diferente, eventualmente con alquilo C_1-C_6 y/o con $C(O)-R^7$.

Preferiblemente, R^5 y R^6 representan, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 que puede estar sustituido eventualmente una o varias veces, de forma igual o diferente, con hidroxilo, $-NR^8R^9$, halógeno o alcoxi C_1-C_3 .

40 De manera particularmente preferida R^5 y R^6 representan, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_4 .

En la fórmula general (I), R^7 puede representar un radical alquilo C_1-C_6 .

45 Preferiblemente, R^7 representa un radical alquilo C_1-C_4 .

De manera particularmente preferida, R^7 representa un radical alquilo C_1-C_3 .

50 En la fórmula general (I), R^8 , R^9 , R^{10} , independientemente uno de otro, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 .

Preferiblemente, R^8 y R^9 representan, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_4 , y R^{10} representa hidrógeno.

55 De manera particularmente preferida, R^8 y R^9 representan, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_3 , y R^{10} representa hidrógeno.

En la fórmula general (I), R^{11} y R^{12} , independientemente uno de otro, representan: hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 , que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces, de forma igual o diferente, con hidroxilo, -alcoxi C_1-C_3 , $-NR^8R^9$ o heterociclilo, en donde el anillo de heterociclilo puede estar sustituido una o varias veces, de forma

5
Preferiblemente, R^{11} y R^{12} , independientemente uno de otro, representan: hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 , que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces, de forma igual o diferente, con morfolina o con $-N(CH_3)_2$, $-NH-CH_3$ o $-NH-C_2H_5$.

10 De manera particularmente preferida, R^{11} y R^{12} , independientemente uno de otro, representan: hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 .

Un subgrupo preferido lo forman los compuestos de la fórmula (I) con los módulos A, B, C y D, en los que los módulos B y D están en posición orto uno respecto de otro y

15 Q_1 representa un anillo de fenilo, benzodioxolilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, indanonilo o un anillo de 2,3-dihidroindolilo, y

R^1 y R^2 , independientemente uno de otro, representan

- 20 (i) hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, $-CF_3$, $-NR^5R^6$ o
(ii) $-SO_2-R^7$,
(iii) un radical alcoxi C_1-C_6 , fluoro-alquilo C_1-C_6 , fluoro-alcoxi C_1-C_6 , o
(iv) un radical alquilo C_1-C_6 , cuando Q_1 representa un anillo heteroarilo bicíclico hidrogenado,

25 Q_2 representa un anillo de fenilo, tienilo, tiazolilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 2,3-dihidro-1H-isoindolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo o un anillo de 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo,

30 R^3 y R^4 , independientemente uno de otro, representan

- (i) hidrógeno, halógeno, $-NR^{11}R^{12}$, o
(ii) un radical alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ,

en cada caso eventualmente sustituido con morfolina o $-NR^8R^9$, en donde

35 R^5 y R^6 , independientemente uno de otro, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 , que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces, de forma igual o diferente, con hidroxilo, $-NR^8R^9$, halógeno o alcoxi C_1-C_3 , y

R^7 representa un radical alquilo C_1-C_4 , y

40 R^8 y R^9 , independientemente uno de otro, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_4 ,
 R^{11} y R^{12} , independientemente uno de otro, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 , que eventualmente está sustituido una o varias veces, de forma igual o diferente, con morfolina o con $-N(CH_3)_2$, $-NH-CH_3$ o $-NH-C_2H_5$,

así como sus sales, enantiómeros y diastereoisómeros.

45 Son particularmente preferidos compuestos de la fórmula general (I) con los módulos A, B, C y D, en los que

los módulos B y D están en posición orto uno respecto de otro y

50 Q_1 representa un anillo de fenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o un anillo de 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, y

R^1 y R^2 , independientemente uno de otro, representan

- (i) hidrógeno, halógeno, ciano o

(ii) $-\text{SO}_2\text{-R}^7$,

(iii) un radical alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ o

(iv) un radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cuando Q_1 representa un anillo heteroarilo bicíclico hidrogenado,

Q_2

5 R^3 y R^4 , representa un anillo de fenilo, pirazolilo o un anillo de 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridinilo, y

R^3 y R^4 ,

independientemente uno de otro, representan hidrógeno, halógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

en donde

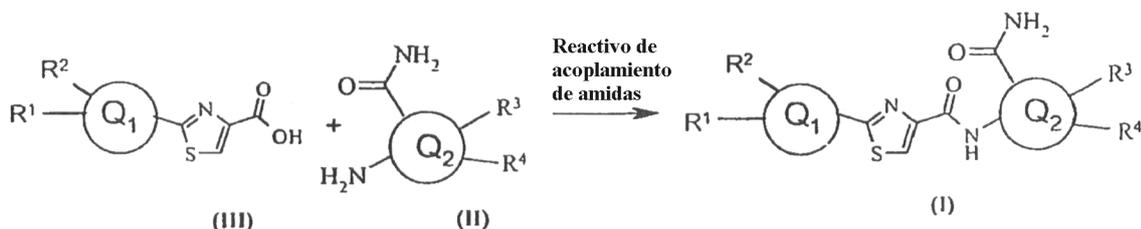
R^7 representa un radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$,

10 así como sus sales, enantiómeros y diastereoisómeros.

Preparación de los compuestos de acuerdo con la invención

Variante 1 del procedimiento:

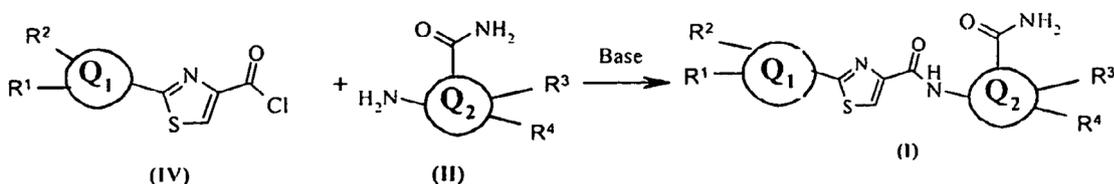
15 **Preparación de los compuestos de acuerdo con la invención mediante acoplamiento con amida del producto final**



20 Esquema 1

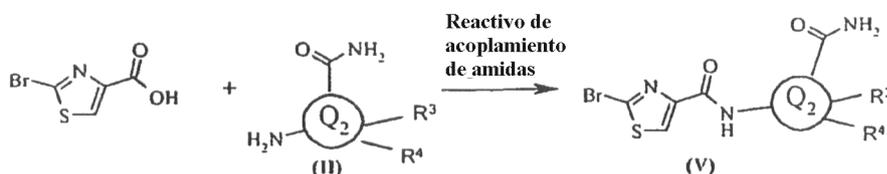
La preparación de los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención puede tener lugar mediante reacción de los compuestos intermedios conforme a la fórmula (III) con compuestos de la fórmula (II) mediante un reactivo de acoplamiento de amida (véase la publicación Chemfiles, Peptide Synthesis, 2007, 7 n° 2 de la firma Sigma-Aldrich). En este caso, pueden utilizarse, por ejemplo, meto-p-toluenosulfonato de N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil)carbodiimida CAS 2491-17-0 o sales de uronio (por ejemplo hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU)) en combinación con una base tal como, por ejemplo, piridina. En este caso, Q_1 , Q_2 , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados indicados en la fórmula general (I) conforme a las reivindicaciones 1 a 7.

Variante 2 del procedimiento:

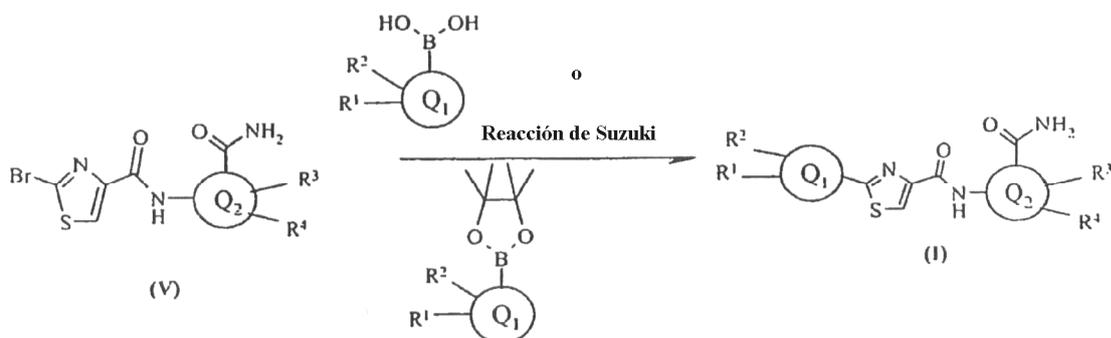


35 Esquema 2

La preparación de los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención tiene lugar en el caso de esta variante mediante la reacción de los compuestos intermedios conforme a la fórmula (IV) con compuestos de la fórmula (II) en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina. En este caso, Q_1 , Q_2 , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados indicados en la fórmula general (I) conforme a las reivindicaciones 1 a 7.

Variante 3 del procedimiento:**a) Preparación de compuestos intermedios de la fórmula (V)**

10 Ácido 2-bromotiazol-4-carboxílico se hace reaccionar con compuestos intermedios de la fórmula (II) mediante un reactivo de acoplamiento de amida como se describe en la Variante 1 del procedimiento para dar compuestos intermedios de la fórmula (V).

b) Preparación del producto final**Esquema 3**

20 Compuestos intermedios de la fórmula (V) se hacen reaccionar con ácidos borónicos o ésteres pinacólicos del ácido borónico en el marco de una reacción de *Suzuki-Miyaura* para dar los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención. En calidad de catalizadores o ligandos entran en este caso en consideración, por ejemplo, los catalizadores o sistemas de catalizadores descritos en N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*; **1995**; 95(7); 2457-2483 o en C. J. O'Brien et al. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4743-4748, así como en la publicación *Chemfiles, Catalysis*, **2007**, 7, nº 5 de la firma Sigma-Aldrich. En este caso, Q₁, Q₂, R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados indicados en la fórmula general (I) conforme a las reivindicaciones 1 a 7.

Purificación de los compuestos de acuerdo con la invención

25 En algunos casos, los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser purificados mediante HPLC preparativa, por ejemplo mediante un aparato autopurificador de la firma Waters (detección de los compuestos mediante detección UV, así como ionización por electropulverización) en combinación con columnas de HPLC pre-empaquetadas y adquiribles en el comercio (por ejemplo la columna XBridge (firma Waters) C18, 5µm, 30 x 100 mm). Como sistema disolvente puede utilizarse acetonitrilo/agua + ácido trifluoroacético al 0,1% (caudal 50 ml/min) Para separar la mezcla de disolventes por HPLC, puede tener lugar una liofilización o una centrifugación. Los compuestos, así obtenidos, pueden presentarse en forma de sales del ácido trifluoroacético (TFA) y pueden transformarse en las respectivas bases libres mediante procesos de laboratorio convencionales conocidos por el

30

35 experto en la materia. En algunos casos, los compuestos de acuerdo con la invención pueden purificarse mediante cromatografía en gel de sílice. En este caso, entran, en consideración, por ejemplo, cartuchos de gel de sílice pre-empaquetados (por ejemplo de la firma Separtis, *Isolute® Flash silica gel*) en combinación con el cromatógrafo Flashmaster II (Argonaut/Biotage) y disolventes o mezclas de disolventes de cromatografía tales como, por ejemplo, hexano, acetato de etilo así como diclorometano y metanol.

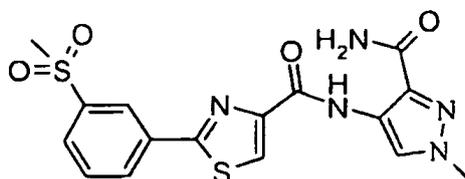
40

Análisis de la estructura de los compuestos de acuerdo con la invención:

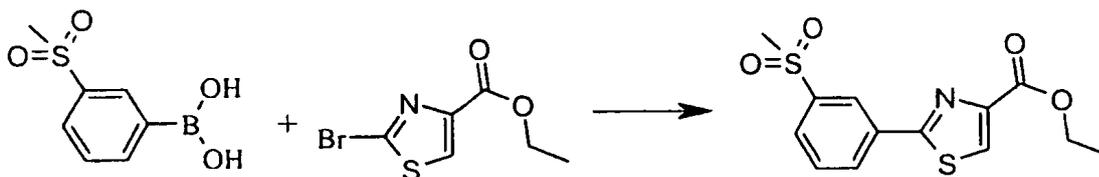
En algunos casos, los compuestos de acuerdo con la invención se analizan mediante LC-MS: tiempos de retención R_t a partir de la analítica de LC-MS: detección: UV-200-400 nm (sistema de HPLC *Acquity* de la firma *Waters*) / MS 100-800 daltons; 20 V (Micromass / *Waters ZQ 4000*) en el modo ESI⁺ (para generar iones moleculares cargados positivamente); columna de HPLC: X Bridge (*Waters*), 2,1 x 50 mm, BEH 1,7 μ m; agente eluyente: A: H₂O/ HC(O)OH al 0,05%, B: CH₃CN/ HC(O)OH al 0,05%. Gradiente: 10-90% de B en 1,7 min, 90% de B durante 0,2 min, 98-2% de B en 0,6 min; caudal: 1,3 ml/min. El dato de LC-MS (ZQ) se refiere al uso de un aparato *Waters ZQ4000* y el dato de LC-MS (SQD) se refiere a la utilización de un detector de masas mediante cuadrupolo sencillo (ionización por presión atómica) (*Waters*) para el registro de un espectro de masas.

Variante 1 del procedimiento

Ejemplo 1.1
(3-carbamoil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 2-(3-metanosulfonil-fenil)-tiazol-4-carboxílico

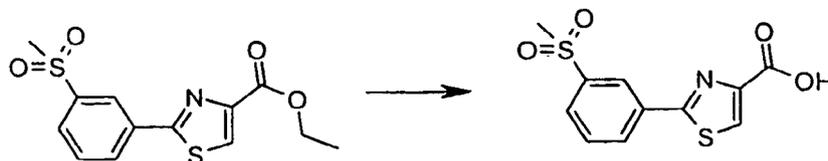


Etapa a: Preparación de éster etílico del ácido 2-(3-metanosulfonil-fenil)-tiazol-4-carboxílico



Éster etílico del ácido 2-bromotiazol-4-carboxílico (1 g), ácido 3-(metilsulfonil)fenilborónico (1,02 g, 1,2 equivalentes) y carbonato de potasio (1,76 g) se disponen en dioxano (12,5 ml). Se añade dicloruro de (1,3-diisopropilimidazol-2-iliden)(3-cloropiridil)paladio(II) (288 mg), y la mezcla se agita a reflujo durante 18 h bajo gas protector. Después se separa dioxano en el evaporador rotatorio, y el residuo se recoge con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se continúa extrayendo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución de sal común y se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. Después de la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) se obtiene un sólido blanco (629 mg). C₁₃H₁₃NO₄S₂, M = 311,4. LC-MS (ZQ): R_t = 1,07, m/z = 312 [M+H]⁺.

Etapa b: Preparación de ácido 2-(3-metanosulfonil-fenil)-tiazol-4-carboxílico



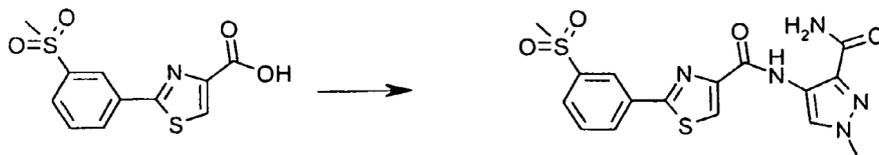
El producto de la Etapa a (629 mg) en THF (12 ml) y etanol (12 ml) se mezcla con lejía de sosa (1 M, 20 ml) y la mezcla se agita durante 3 h a la temperatura ambiente. Mediante adición de disolución acuosa de ácido clorhídrico (1 M), la disolución se ajusta a pH = 4. Después, se separan ampliamente los disolventes orgánicos en el evaporador rotatorio y la disolución remanente se extrae con acetato de etilo, se lava con disolución de sal común y se seca con sulfato de sodio. Mediante concentración en vacío se obtiene ácido 2-(3-metanosulfonil-fenil)-tiazol-4-carboxílico (241 mg) en forma de un sólido.

C₁₁H₉NO₄S₂, M = 283,0. LC-MS (ZQ): R_t = 1,00, m/z = 284 [M+H]⁺.

¹H-RMN (300 MHz, D₆-DMSO): 7,79 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,56 (s, 1H).

45

Etapa c



Una mezcla a base de ácido 2-(3-metanosulfonil-fenil)-tiazol-4-carboxílico (120 mg) de la Etapa b y amida del ácido 4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (65 mg) en trietilamina (176 μ l) y DMF (3 ml) en presencia de HATU (209 mg) se agita a la temperatura ambiente durante 88 h. Se añade agua, se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se concentra. Después de purificación mediante HPLC preparativa, así como purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (agente eluyente ciclohexano/acetona) se obtiene (3-carbamoil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 2-(3-metanosulfonil-fenil)-tiazol-4-carboxílico (3,4 mg) en forma de un sólido blanco.

$C_{16}H_{15}N_5O_4S_2$, M = 405,1. LC-MS (ZQ): $R_t = 0,92$, m/z = 406 [M+H]⁺.

¹H-RMN (300 MHz, D₆-DMSO): 3,31 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,32-8,38 (m, 2H), 8,43 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 11,3 (s, 1H).

Variante 2 del procedimiento

Ejemplo 2.1

N-[5-(aminocarbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-2-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-4-tiazolcarboxamida

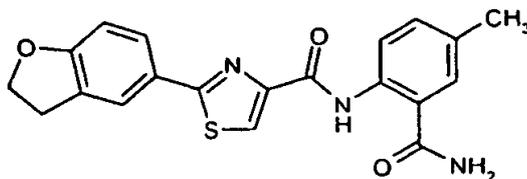


Se dispone amida del ácido 4-amino-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (35 mg) en diclorometano (1 ml) y dimetilacetamida (0,5 ml) y se añade trietilamina (50 microlitros) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (punta de espátula) así como cloruro de 2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-tiazol-4-carbonilo CAS 306936-10-7 (66 mg) y se deja agitar a la temperatura ambiente durante 18,5 h. Después se separan los disolventes en vacío y se obtiene, según HPLC preparativa, el Ejemplo 2.1 en forma de un sólido blanco (35 mg).

$C_{17}H_{15}N_5O_3S$, M = 369,4. LC-MS (ZQ): $R_t = 1,01$, m/z = 370 [M+H]⁺.

Ejemplo 2.2

N-[2-(aminocarbonil)-4-metilfenil]-2-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-4-tiazolcarboxamida

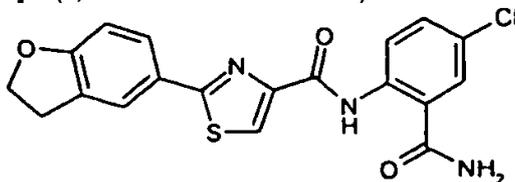


Análogamente a la síntesis del Ejemplo 2.1 se obtiene N-[2-(aminocarbonil)-4-metilfenil]-2-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-4-tiazolcarboxamida en forma de un sólido mediante la reacción de cloruro de 2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-tiazol-4-carbonilo y 2-amino-5-metilbenzamida.

$C_{20}H_{17}N_3O_3S$, M = 379,4. LC-MS (ZQ): $R_t = 1,22$, m/z = 380 [M+H]⁺.

Ejemplo 2.3

N-[2-(aminocarbonil)-4-clorofenil]-2-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-4-tiazolcarboxamida



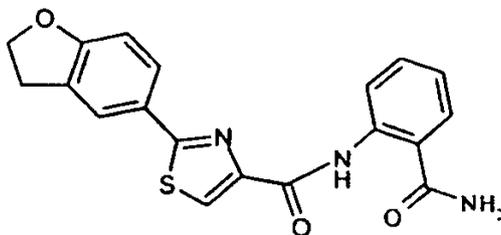
Análogamente a la síntesis del Ejemplo 2.1 se obtiene N-[2-(aminocarbonil)-4-clorofenil]-2-(2,3-dihidro-5-

benzofuranil)-4-tiazolcarboxamida en forma de un sólido mediante la reacción de cloruro de 2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-tiazol-4-carbonilo y 2-amino-5-clorobenzamida.

$C_{19}H_{14}ClN_3O_3S$, $M = 399,9$. LC-MS (ZQ): $R_t = 1,29$, $m/z = 400$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 2.4

5 N-[2-(aminocarbonil)fenil]-2-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-4-tiazolcarboxamida

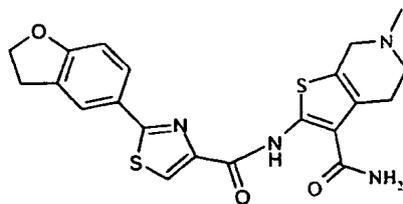


Análogamente a la síntesis del Ejemplo 2.1 se obtiene N-[2-(aminocarbonil)-4-fenil]-2-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-4-tiazolcarboxamida en forma de un sólido mediante la reacción de cloruro de 2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-tiazol-4-carbonilo y 2-amino-benzamida.

10 $C_{19}H_{15}N_3O_3S$, $M = 365,4$. 1H-RMN (300 MHz, D6-DMSO): $\delta = 3,29$ (t, 2H), 4,65 (t, 2H), 6,93 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,80-7,88 (m, 2H), 7,91 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,83 (m, 1H), 13,1 (s, 1H).

Ejemplo 2.5

15 Amida del ácido 2-[[2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-tiazol-4-carbonil]-amino]-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico



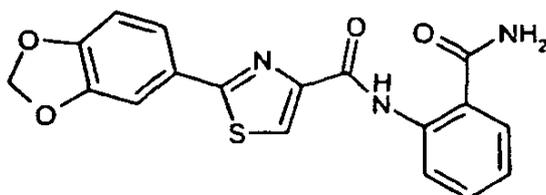
20 Análogamente a la síntesis del Ejemplo 2.1, se obtiene amida del ácido 2-[[2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-tiazol-4-carbonil]-amino]-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico en forma de un sólido mediante la reacción de cloruro de 2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-tiazol-4-carbonilo y amida del ácido 2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico.

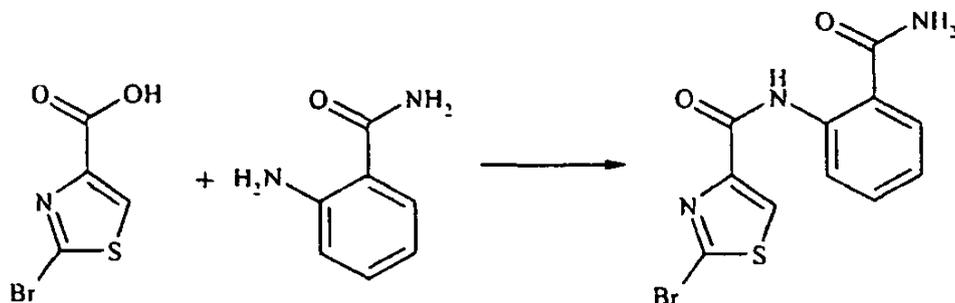
25 $C_{21}H_{20}N_4O_3S_2$, $M = 440,5$. LC-MS: $R_t = 2,98$, $m/z = 441,5$ $[M+H]^+$. Registro mediante un sistema de HPLC autopurificador de la firma Waters (1525 μ bomba de HPLC binaria, (Waters), detector: MS: Micromass ZQ, fabricante (Waters), lámpara UV: detector MUX UV 2488, fabricante (Waters), longitud de onda: 210-350 nm, columna: XBridge (Waters), 4,6 x 50 mm, C18, 3,5 μ m, gradiente: acetonitrilo / agua (contiene TFA al 0,1%), de: acetonitrilo al 1% hasta 99%, tiempo de funcionamiento: 8 min, caudal: 2 ml/min.

30 Variante 3 del procedimiento

Ejemplo 3.1

N-[2-(aminocarbonil)fenil]-2-(3,4-metilendioxfenil)-4-tiazolcarboxamida



a) Preparación del compuesto intermedio V.1**N-[2-(aminocarbonil)fenil]-2-bromo-4-tiazolcarboxamida (compuesto intermedio V.1)**

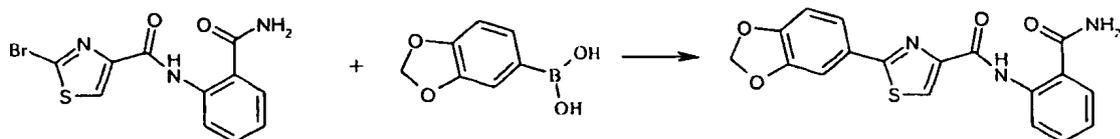
5

Se disponen ácido 2-bromo-4-tiazolcarboxílico (1 g), HATU (2,01 g) y 2-aminobenzamida (0,65 g) se disponen en N,N-dimetilformamida (DMF) (20 ml). Se enfría con un baño de hielo y se añade N,N-diisopropiletilamina (0,90 ml). Se deja agitar durante 6 días a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre agua helada, se deja descongelar bajo agitación y el sólido precipitado se filtra con succión, se lava dos veces con agua, dos veces con dietiléter y se seca en vacío. Se obtiene el compuesto intermedio V.1 en forma de un sólido (1,4 g).

10 $C_{11}H_8BrN_3O_2S$, M = 326,2. 1H-RMN (300 MHz, D₆-DMSO): δ = 7,20 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 12,9 (s, 1H).

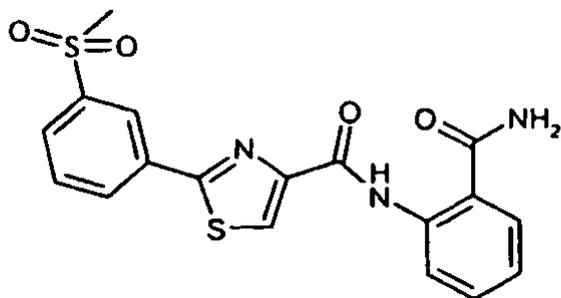
b) Preparación del producto final

15



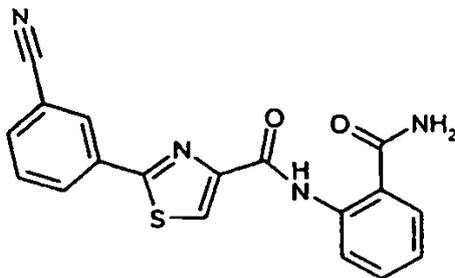
El compuesto intermedio V.1 (65 mg) y ácido 3,4-metilendioxfenilborónico (46 mg, 1,4 equivalentes) se disponen en tolueno (1,5 ml), etanol (1,5 ml) y disolución acuosa de carbonato de sodio (180 microlitos, 2 M). Se añade Pd(PPh₃)₄ (23 mg) y se calienta en el microondas (aparato CEM Explorer, 120°C, 20 min, 300 vatios). Después se añade agua y acetato de etilo, se agita y la fase orgánica se separa y concentra en una centrifuga. El sólido resultante se purifica mediante HPLC preparativa.

20 $C_{18}H_{13}N_3O_4S$, M = 367,4. LC-MS (ZQ): R_t = 1,15, m/z = 368 [M+H]⁺.

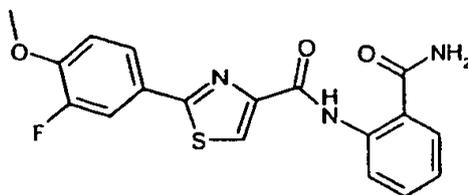
Ejemplo 3.2**N-[2-(aminocarbonil)fenil]-2-(3-metilsulfonylfenil)-4-tiazolcarboxamida**

30 Se disponen (análogamente a C. J. O'Brien et al. *Chem. Euri. J.* **2006**, 12, 4743-4748) compuesto intermedio V.1 (65 mg) y ácido 3-metilsulfonylfenilborónico (80 mg) en dioxano (2 ml) y se añade carbonato de potasio (83 mg) y dicloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden-(3-cloropiridil)paladio (II) (10 mg). Después de calentar en el microondas (120°C, 30 min, 300 W) y del tratamiento como en el Ejemplo 3.1 se obtiene N-[2-(aminocarbonil)fenil]-2-(3-metilsulfonylfenil)-4-tiazolcarboxamida en forma de un sólido blanco.

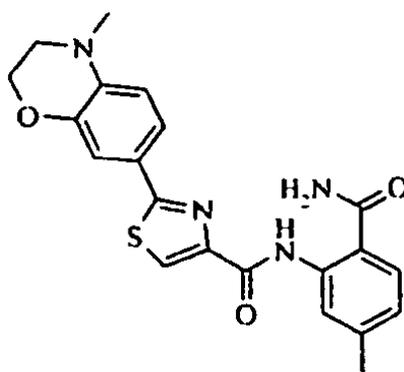
35 $C_{18}H_{15}N_3O_4S_2$, M = 401,5. LC-MS (ZQ): R_t = 1,01, m/z = 402 [M+H]⁺.

Ejemplo 3.3**N-[2-(aminocarbonil)fenil]-2-(3-cianofenil)-4-tiazolcarboxamida**

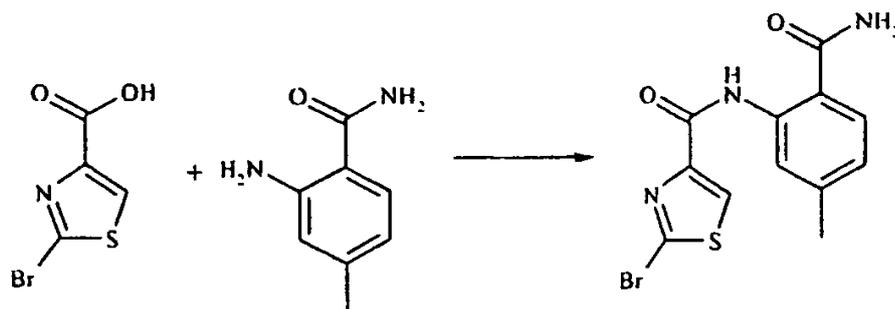
- 5 Análogamente al Ejemplo 3.2, se obtiene N-[2-(aminocarbonil)fenil]-2-(3-metilsulfonilfenil)-4-tiazolcarboxamida a partir del compuesto intermedio V.1 y ácido 3-cianofenilborónico.
 $C_{18}H_{12}N_4O_2S$, M = 348,4. LC-MS (ZQ): $R_t = 1,11$, $m/z = 349$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 3.410 **N-[2-(aminocarbonil)fenil]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-tiazolcarboxamida**

- Análogamente al Ejemplo 3.2 se obtiene N-[2-(aminocarbonil)fenil]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-tiazolcarboxamida a partir del compuesto intermedio V.1 y ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico.
 15 $C_{18}H_{14}FN_3O_3S$, M = 371,4. 1H -RMN (400 MHz, D6-DMSO): 3,91 (s, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,77-7,88 (3H), 7,94 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,70 (m, 1H), 13,2 (s, 1H).

Ejemplo 3.520 **Amida del ácido N-[2-(aminocarbonil)-5-metilfenil]-2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-tiazol-4-carboxílico****a) Preparación del compuesto intermedio V.2**

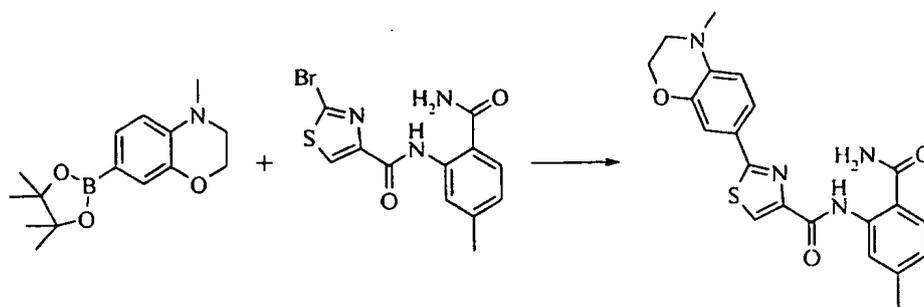
- 25 N-[2-(aminocarbonil)-5-metilfenil]-2-bromo-4-tiazolcarboxamida (compuesto intermedio V.2)



Análogamente a la síntesis del compuesto intermedio V.1, se hace reaccionar ácido 2-bromo-4-tiazolcarboxílico y 2-amino-4-metilbenzamida para dar N-[2-(aminocarbonyl)-5-metilfenil]-2-bromo-4-tiazolcarboxamida (compuesto intermedio V.2).

$C_{12}H_{10}BrN_3O_2S$, $M = 339,0$. LC-MS (ZQ): $R_t = 1,04$, $m/z = 340 [M+H]^+$. 1H -RMN (300 MHz, D6-DMSO): $\delta = 2,32$ (s, 3H), 6,97 (m, 1H), 7,65 (s ancho, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,18 (s ancho, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 13,0 (s, 1H).

b) Preparación del producto final



Se dispone compuesto intermedio V.2 (150 mg, 0,44 mmol) y 4-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina (147 mg, 0,53 mmol) en etilenglicoldimetiléter (3 ml) y disolución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (2 ml, 2M), se añade $Pd(PPh_3)_4$ (51 mg, 0,044 mmol) y se calienta en el microondas durante 45 min a $110^\circ C$ (300 W) (aparato CEM Explorer). Después de la adición ulterior de $Pd(PPh_3)_4$ (51 mg, 0,044 mol) se calienta de nuevo durante 30 min a $110^\circ C$. El disolvente se separa por destilación y el residuo se recoge en agua y acetato de etilo, la fase orgánica se separa, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución saturada de sal común y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la concentración en el evaporador rotatorio, el residuo se purifica mediante HPLC.

$C_{21}H_{20}N_4O_3S$, $M = 408,1$. LC-MS (ZQ): $R_t = 1,39$, $m/z = 409 [M+H]^+$. 1H -RMN (400 MHz, D6-DMSO): 2,33 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 3,33 (m, superpuesto mediante señal de agua), 4,23 (m, 2H), 6,72 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,67-7,75 (m, 2H), 8,15 (s ancho, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 13,1 (s, 1H).

II Efectos biológicos de los compuestos según la invención

Liberación de citoquinas inducida por TLR en "células mononucleares de la sangre periférica" (PBMC – peripheral blood mononuclear cells) humanas

Principio del ensayo

PBMCs aisladas a partir de sangre entera humana se estimulan con un ligando de TLR. La determinación de citoquinas se lleva a cabo mediante un kit ELISA, y una determinación de la proliferación/metabolismo de las células se lleva a cabo con azul Alamar.

Aislamiento de PBMC:

Para la preparación de células se mezclan aproximadamente 200 ml de sangre con un anticoagulante (p. ej. citrato Monovetten). Por cada tubito de Leucosep se introducen 15 ml de Histopaque (temperatura ambiente, TA) y se presiona hacia abajo mediante una corta centrifugación (un minuto a $1000 \times g$, TA) a través de la frita empleada. En los tubitos, así preparados, se añaden 20 ml de sangre y se centrifugan durante 15 minutos a $800 \times g$ (TA). Después

de la centrifugación, resulta, de arriba abajo, el siguiente estratificado:

Plasma – PBMC – Histopaque – disco de filtro – Histopaque – eritrocitos y granulocitos. El plasma sobrenadante se filtra con succión. Las PBMC se transfieren, junto con el Histopaque situado por debajo, a un nuevo tubito de 50 ml, añadiéndose siempre el contenido de dos tubitos Leucosep en un tubito de 50 ml. Los tubitos de 50 ml se rellenan luego con PBS hasta 50 ml. Esta suspensión de células se centrifuga durante diez minutos a 300 x g (TA).

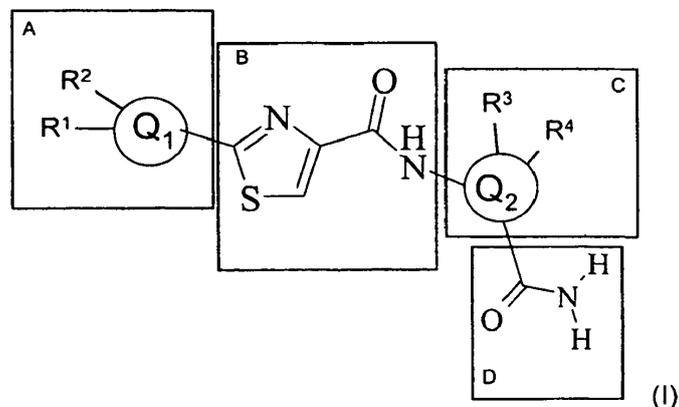
El sobrenadante líquido se voltea y el sedimento de células se resuspende con un poco de PBS y, a continuación, se rellena con PBS hasta 50 ml. Esta etapa de lavado se repite dos veces. El sedimento resultante se recoge en un volumen definido de medio (con aditivos). Para el ensayo de las sustancias, PBMC se incuban durante 18 horas con concentraciones triadas de las sustancias de ensayo, p. ej. en presencia o ausencia de ligandos TLR7 o TLR9. Al día siguiente, los sobrenadantes se examinan mediante ELISA específico en cuanto al contenido de TNF-alfa u otras citoquinas o quimioquinas. La actividad del metabolismo de las células tratadas se determina con ayuda de azul Alamar.

Resultados:

15	Ejemplo	CE₅₀ (TNF-α TLR7)
	1,1	8,5e-8 mol/L
	2,1	1,2e-6 mol/L
	2,5	1,1e-6 mol/L
	3,1	3e-7 mol/L
20	3,2	3,4e-6 mol/L
	3,4	1,2e-7 mol/L

REIVINDICACIONES

1.- Compuestos de la formula general (I), con los módulos A, B, C y D,



5

en la que

los módulos B y D están en posición orto uno respecto de otro y

Q_1 representa un anillo de fenilo o un anillo de heteroarilo bicíclico hidrogenado, y

10 R^1 y R^2 , independientemente uno de otro, representan

(i) hidrógeno, hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, $-CF_3$, $-NR^5R^6$ o

(ii) $-O-SO_2-NR^5R^6$, $-SO_2-R^7$, $-SO_2-NR^5R^6$

(iii) $-C(O)-OR^{10}$, $-C(O)-R^7$, $-C(O)$ -fluoro-alquilo C_1-C_3 , $-C(O)-NR^5R^6$, $-NH-C(O)-R^7$ o

15

(iv) un radical alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fluoro-alquilo C_1-C_6 o un radical fluoro-alcoxi C_1-C_6 , o

(v) un radical alquilo C_1-C_6 , cuando Q_1 representa un anillo heteroarilo bicíclico hidrogenado,

en donde (iv) y/o (v) pueden estar eventualmente sustituidos una o varias veces, de forma igual o

diferente, con alcoxi C_1-C_3 , hidroxilo,

$-C(O)-OR^{10}$ o $-NR^8R^9$, y

20 Q_2 representa un anillo de arilo, heteroarilo o un anillo de heteroarilo bicíclico hidrogenado, y

R^3 y R^4 , independientemente uno de otro, representan

(i) hidrógeno, halógeno o $-NR^{11}R^{12}$, o

25

(ii) un radical alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 , que en cada caso pueden estar eventualmente

sustituidos una o varias veces, de forma igual o diferente, con hidroxilo, alcoxi C_1-C_3 , $-NR^8R^9$ o

heterociclilo, en donde el anillo de heterociclilo puede estar sustituido una o varias veces, de forma

igual o diferente, con alquilo C_1-C_3 o $-C(O)-R^7$, y

R^5 y R^6 , independientemente uno de otro, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 , que está eventualmente

sustituido una o varias veces, de forma igual o diferente, con hidroxilo, $-alcoxi C_1-C_3$, $-NR^8R^9$ o

heterociclilo, en donde el anillo de heterociclilo puede estar sustituido una o varias veces, de forma

igual o diferente, con alquilo C_1-C_3 o

$-C(O)-R^7$, o

30

R^5 y R^6 forman, alternativamente en común con el átomo de nitrógeno, un anillo de 5 a 7 miembros, que,

eventualmente de forma adicional al átomo de nitrógeno contiene otro heteroátomo y que

eventualmente está sustituido una o varias veces, de forma igual o diferente, con alquilo C_1-C_6 y/o

con $-C(O)-R^7$, y

35

R^7 representa un radical alquilo C_1-C_6 , y

R^8 , R^9 , R^{10} , independientemente uno de otro, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 , y

R^{11} y R^{12} , independientemente uno de otro, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 , que

eventualmente está sustituido una o varias veces, de forma igual o diferente, con hidroxilo, $-alcoxi$

C_1-C_3 , $-NR^8R^9$ o heterociclilo, en donde el anillo de heterociclilo puede estar sustituido una o varias

veces, de forma igual o diferente, con alquilo C_1-C_3 o

40

- C(O)-R⁷,

así como sus sales, enantiómeros y diastereoisómeros.

2.- Compuestos de la fórmula general (I), con los módulos A, B, C y D,

5 en la que

Q₁ representa un anillo de fenilo, benzodioxolilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, indanonilo o un anillo de 2,3-dihidroindolilo, y

R¹ y R², independientemente uno de otro, representan

(i) hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, -CF₃, -NR⁵R⁶ o

10 (ii) -SO₂-R⁷,

(iii) un radical alcoxi C₁-C₆, fluoro-alquilo C₁-C₆, fluoro-alcoxi C₁-C₆, o

(iv) un radical alquilo C₁-C₆, cuando Q₁ representa un anillo heteroarilo bicíclico hidrogenado, y

Q₂ representa un anillo de fenilo, tienilo, tiazolilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 2,3-dihidro-1H-isoindolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo o un anillo de 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo,

15

R³ y R⁴, independientemente uno de otro, representan

20

(i) hidrógeno, halógeno, -NR¹¹R¹², o

(ii) un radical alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆,

en cada caso eventualmente sustituido con morfolina o -NR⁸R⁹,

en donde

25

R⁵ y R⁶, independientemente uno de otro, representan hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₆, que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces, de forma igual o diferente, con hidroxilo, -NR⁸R⁹, halógeno o alcoxi C₁-C₃, y

R⁷ representa un radical alquilo C₁-C₄, y

R⁸ y R⁹, independientemente uno de otro, representan hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₄, y

30

R¹¹ y R¹², independientemente uno de otro, representan hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₆, que eventualmente está sustituido una o varias veces, de forma igual o diferente, con morfolina o con -N(CH₃)₂, -NH-CH₃ o -NH-C₂H₅,

así como sus sales, enantiómeros y diastereoisómeros.

35

3.- Compuestos de la fórmula general (I) con los módulos A, B, C y D según la reivindicación 1 ó 2, en la que

Q₁ representa un anillo de fenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo o un anillo de 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo,

así como sus sales, enantiómeros y diastereoisómeros.

40

4.- Compuestos de la fórmula general (I) con los módulos A, B, C y D según una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que

R¹ y R², independientemente uno de otro, representan

(i) hidrógeno, halógeno, ciano o

(ii) -SO₂-R⁷, o

45

(iii) un radical alcoxi C₁-C₆ o

(iv) un radical alquilo C₁-C₆, cuando Q₁ representa un anillo de heteroarilo bicíclico hidrogenado, en donde

R⁷ representa un radical alquilo C₁-C₃,

así como sus sales, enantiómeros y diastereoisómeros.

50

5.- Compuestos de la fórmula general (I) con los módulos A, B, C y D según una de las reivindicaciones 1 a 4, en la que

Q₂ representa un anillo de fenilo, pirazolilo o un anillo de 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridinilo,

así como sus sales, enantiómeros y diastereoisómeros.

6.- Compuestos de la fórmula general (I) con los módulos A, B, C y D según una de las reivindicaciones 1 a 5, en la que

R³ y R⁴, independientemente uno de otro, representan hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆, así como sus sales, enantiómeros y diastereoisómeros.

7.- Compuestos de la fórmula general (I) con los módulos A, B, C y D,

en los que los módulos B y D están en posición orto uno respecto de otro y

Q₁ representa un anillo de fenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o un anillo de 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, y

R¹ y R², independientemente uno de otro, representan

(i) hidrógeno, halógeno, ciano o

(ii) -SO₂-R⁷,

(iii) un radical alcoxi C₁-C₆ o

(iv) un radical alquilo C₁-C₆, cuando Q₁ representa un anillo heteroarilo bicíclico hidrogenado,

Q₂ representa un anillo de fenilo, pirazolilo o un anillo de 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridinilo, y

R³ y R⁴, independientemente uno de otro, representan hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆,

en donde

R⁷ representa un radical alquilo C₁-C₃,

así como sus sales, enantiómeros y diastereoisómeros.

8.- Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 7, a saber

(3-carbamoil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 2-(3-metanosulfonyl-fenil)-tiazol-4-carboxílico

N-[5-(aminocarbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-2-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-4-tiazolcarboxamida

N-[2-(aminocarbonil)-4-metilfenil]-2-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-4-tiazolcarboxamida

N-[2-(aminocarbonil)-4-clorofenil]-2-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-4-tiazolcarboxamida

N-[2-(aminocarbonil)fenil]-2-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-4-tiazolcarboxamida

amida del ácido 2-[[2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-tiazol-4-carbonil]-amino]-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

N-[2-(aminocarbonil)fenil]-2-(3,4-metilendioxfenil)-4-tiazolcarboxamida

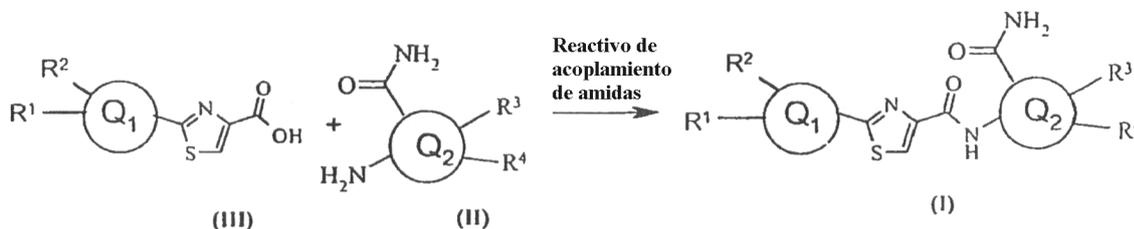
N-[2-(aminocarbonil)fenil]-2-(3-metilsulfonylfenil)-4-tiazolcarboxamida

N-[2-(aminocarbonil)fenil]-2-(3-cianofenil)-4-tiazolcarboxamida

N-[2-(aminocarbonil)fenil]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-tiazolcarboxamida

amida del ácido N-[2-(aminocarbonil)-5-metilfenil]-2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-tiazol-4-carboxílico

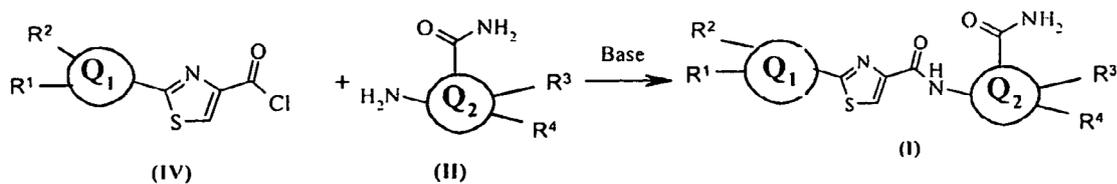
9.- Procedimiento para la preparación de compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por la reacción de compuestos intermedios de la fórmula (III) con compuestos intermedios de la fórmula (II) con ayuda de un reactivo de acoplamiento de amidas



en donde

Q₁, Q₂, R¹, R², R³ y R⁴ poseen los significados indicados en la fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 a 7.

10.- Procedimiento para la preparación de compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por la reacción de compuestos intermedios de la fórmula (IV) con compuestos intermedios de la fórmula (II) en presencia de una base

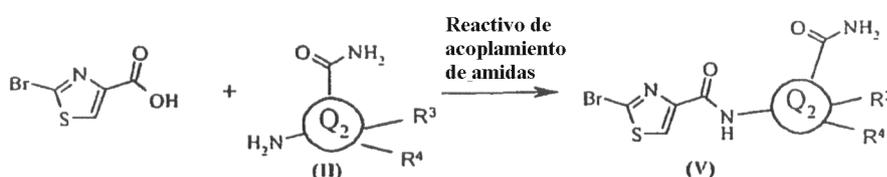


en donde

Q₁, Q₂, R¹, R², R³ y R⁴ poseen los significados indicados en la fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 a 7.

5 11.- Procedimiento para la preparación de compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 8, con las etapas parciales

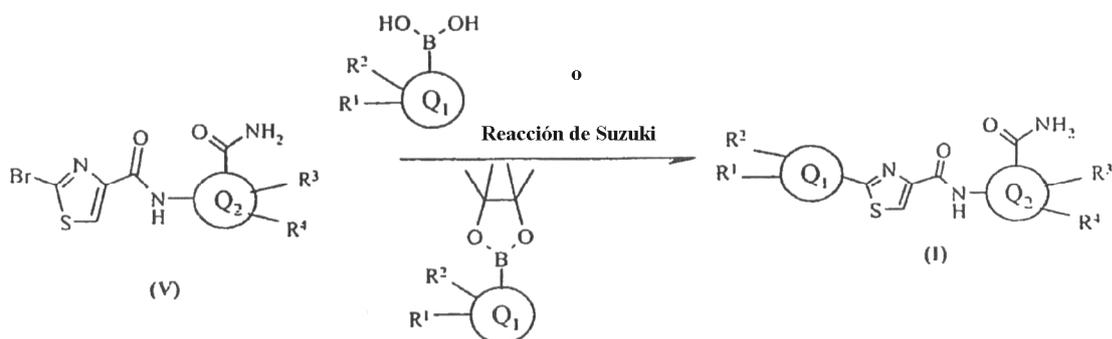
a) reacción de ácido 2-bromotiazol-4-carboxílico con compuestos intermedios de la fórmula (II) mediante un reactivo de acoplamiento de amidas para dar compuestos intermedios de la fórmula (V)



10

b) reacción de los compuestos intermedios de la fórmula (V) con ácidos borónicos o ésteres pinacólicos del ácido borónico en el marco de una reacción de *Suzuki-Miyaura* para dar compuestos de la fórmula (I)

15



en donde

Q₁, Q₂, R¹, R², R³ y R⁴ poseen los significados indicados en la fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 a 7.

20

12.- Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 8 para uso como medicamentos.

13.- Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos.

25

14.- Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 8 para uso como medicamentos contra enfermedades que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos.

15.- Formulación farmacéutica que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 8.