

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 706**

51 Int. Cl.:
C07D 417/04 (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 495/02 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08859392 .6**
96 Fecha de presentación: **02.12.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2231652**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.09.2010**

54 Título: **Nuevos derivados de amidas de ácidos 2-hetaril-tiazol-4-carboxílicos, su preparación y su utilización como un medicamento**

30 Prioridad:
10.12.2007 EP 07076068

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.09.2012

73 Titular/es:
Bayer Intellectual Property GmbH
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:
BOTHE, Ulrich;
VON BONIN, Arne;
NGUYEN, Duy;
BÖMER, Ulf y
GUENTHER, Judith

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

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).

ES 2 387 706 T3

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de amidas de ácidos 2-hetaril-tiazol-4-carboxílicos, su preparación y su utilización como un medicamento

El presente invento se refiere a derivados de amidas de ácidos 2-hetaril-tiazol-4-carboxílicos de la fórmula (I), a su utilización como un medicamento para el tratamiento de diversas enfermedades, así como a un procedimiento para su preparación.

Antecedentes biológicos

De numerosas enfermedades inflamatorias crónicas, tales como p.ej. la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, el asma y la esclerosis múltiple, es conjuntamente responsable un sistema inmunitario que reacciona en exceso. Mediante una liberación acrecentada de citocinas proinflamatorias se llega a daños para estructuras tisulares propias del cuerpo. En este caso, la cooperación de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo tiene una importancia decisiva (Akira y colaboradores, 2001). Una modulación del sistema inmunitario con unas sustancias, que interfieren con la activación de células del sistema inmunitario innato y/o adaptativo, tiene un efecto anti-inflamatorio, y por consiguiente puede aliviar las enfermedades arriba mencionadas a modo de ejemplo.

La inmunidad innata (en inglés "innate immunity") se basa en que ciertos microorganismos, tales como bacterias y virus, tienen determinadas características inherentes, a través de las que son reconocidos por el sistema inmunitario y a continuación activan a éste. Son reconocidos determinados patrones moleculares asociados a patógenos (en inglés "pathogen associated molecular pattern, PAMPs"). Los PAMPs son reconocidos por los receptores de reconocimiento de patrones (en inglés "Pattern recognition receptors, PRR"), a los que pertenecen también los receptores de tipo de peaje (en inglés toll like) (TLR) (Janeway y Medzhitov, 2002). Los TLRs son homólogos con respecto a la proteína receptora de *Drosophila* "de peaje". Los seres humanos tienen diez diferentes TLRs. Los TLR uno y seis son correceptores para el TLR2. El TLR2 reconoce, entre otras/os, a lipoproteínas y lipopéptidos. El TLR3 reconoce a un ARN de doble cadena. El TLR4 reconoce, entre otros, a LPS de bacterias gram-negativas y al ácido lipoteicoico de bacterias gram-positivas. El TLR5 reconoce a una flagelina. El TLR9 reconoce a motivos CpG en un ADN bacteriano (O'Neill, 2006). Los correceptores pueden modificar aún más a las capacidades de reconocimiento de los TLRs (Jiang y colaboradores, 2005).

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

Los TLRs están emparentados en la transmisión de señales con los receptores de citocinas IL-1 / IL-18. El IL-1 ("pirógeno endógeno") estimula fuertemente una inflamación e induce fiebre.

Los miembros de la superfamilia IL-1R/TLR tienen un dominio TIR (acrónimo de toll/IL1 receptor = peaje/receptor de IL1). El dominio TIR tiene una longitud de aproximadamente 200 aminoácidos y contiene tres motivos conservados de secuencias. Las proteínas que llevan dominios TIR se unen a través de una interacción de proteína con proteína (O'Neill y colaboradores, 2005). La subclase uno (familia de IL-1R) contiene tres dominios del tipo de Ig, el receptor es un heterodímero. A ellos pertenecen los receptores de IL-1 uno y dos, el correceptor IL-1RAcP y las correspondientes proteínas del sistema IL-18. La subclase dos (de la familia TLR) contiene unos motivos ricos en leucina. Los receptores del tipo de peaje forman homo- o heterodímeros.

Después de una activación de los TLRs o respectivamente de los receptores de IL-1, -18 por los correspondientes ligandos, se pone en marcha una cascada de señales de varias etapas. EL TLR o respectivamente el complejo de receptores de IL-1/-18 interactúa a través de contactos de TIR con TIR con la proteína adaptadora MyD88. La cinasa de receptor asociada con IL-1 (en inglés "IL-1 associated receptor kinase", IRAK-1) está unida normalmente a la Tollip (acrónimo de toll interacting protein = proteína que interactúa con peaje), que actúa posiblemente como una molécula debilitadora (en inglés "silencer"). El complejo IRAK/Tollip se une al complejo TLR/IL-1R activo. El MyD88 desplaza a la Tollip, con lo que las IRAK1 e IRAK-4 son activadas, muy probablemente como un dímero mediante una transfosforilación. Una IRAK activa abandona el receptor y se une en el citoplasma con la molécula adaptadora TRAF (Barton y Medzhitov, 2003). Por medio de la TRAF son ubiquitiniladas otras proteínas. A través de un mecanismo desconocido, la Ub-TRAF da lugar a la autofosforilación de la cinasa de S/T TAK1 (una cinasa-cinasa de la cinasa de MAP). La TAK1 fosforila a la IκB (activación de NF-κB) y a la MKK6. La citada en último lugar es responsable de la activación de las cinasas de MAP p38 y JNK. El NF-κB fue identificado como el factor nuclear para la expresión de la cadena ligera de anticuerpos Kappa en células B, pero asimismo también participa en la regulación de muchos otros genes. El NF-κB es retenido en el estado inactivo en el citoplasma, en donde está unido al inhibidor IκB (Deng y colaboradores, 2000). La fosforilación del IκB da lugar a que el inhibidor IκB sea degradado proteolíticamente y a que el factor de transcripción pueda migrar al núcleo. El NF-κB es un heterodímero a base de las subunidades p65 (Rel) y p50 (Bäuerle y Henkel, 1994). Hay varios miembros de esta familia, que pueden cooperar de diferente modo. El NF-κB a solas no puede desencadenar ninguna transcripción. Para la activación de genes son necesarios ciertos coactivadores transcripcionales, tales como por ejemplo el p300 o CBT (Akira y Takeda 2004).

Después de haberse efectuado la activación de los receptores que contienen el dominio TIR, se llega, entre otras, a la puesta en libertad de citocinas inflamatorias, tales como p.ej. IL-1, IL-6, IL-23 y TNF-alfa (Adachi y colaboradores, 1998).

Las estructuras de las siguientes solicitudes de patentes constituyen el estado de la técnica evidente estructuralmente:

En el documento de solicitud de patente internacional WO 2007/016292 se describen unos derivados de amidas de ácidos N-aril-2-aril-tiazol-4-carboxílicos como moduladores de películas biológicas (moduladores de películas de bacterias) que, a causa del sistema anular bicíclico C-D, son diferentes de los compuestos aquí reivindicados.

En el documento WO 2007/035478 se divulgan unos compuestos que, en lugar de un grupo carboxamido, tienen un grupo carboxilo en la posición orto. En el documento de patente de los EE.UU. US 6.274.738 se describen ciertos derivados de amidas de ácidos N-aril-2-piridiltiazol-4-carboxílicos como unos compuestos, que modulan a la primasa de ADN. No obstante, estos compuestos no tienen junto al grupo N-arilo ningún grupo aminocarbonilo, que esté en posición orto con respecto a la unidad de amida del ácido piridiltiazol-4-carboxílico. Además de esto, en el documento US 4.879.295 se divulgan unas N-tetrazolil-tiazol-carboxamidas. Ciertos derivados de tiazolamidas se mencionan en el documento WO 2006/122011 como inhibidores de la replicación de virus. En el documento WO 2005/048953 se describen unos derivados de tiazolamidas unidos con una unidad de isoxazol como inhibidores de cinasas. Las estructuras se diferencian, no obstante, de las estructuras del presente invento.

Tampoco los compuestos divulgados en el documento WO 2007/052882 tienen ningún grupo aminocarbonilo en la posición orto con respecto al grupo aminocarboniltiazol. Una característica especial de los compuestos descritos en el documento WO 2004072025 es, en contraposición a las estructuras aquí divulgadas, un anillo de pirrolidina, que adicionalmente se presenta unido todavía con otro sustituyente adicional (tal como p.ej. con un grupo dimetilamino) a través de un átomo de nitrógeno.

En los documentos WO 200512256, WO 200677424, WO 2006077425 y WO 200677428 se divulgan ciertos derivados de pirazol como inhibidores de cinasas. Entre otras, se describen también unas estructuras, en las que una tiazolamida está unida con la unidad de pirazol, no presentándose metilado, sin embargo, ninguno de los átomos de nitrógeno del pirazol, y la unidad de pirazol tampoco está sustituida con ningún grupo aminocarbonilo (C(O)NH₂).

Unas pirazolamidas, que se presentan unidas, sin embargo, simultáneamente con una unidad de urea, se describen en el documento WO 2005/37797.

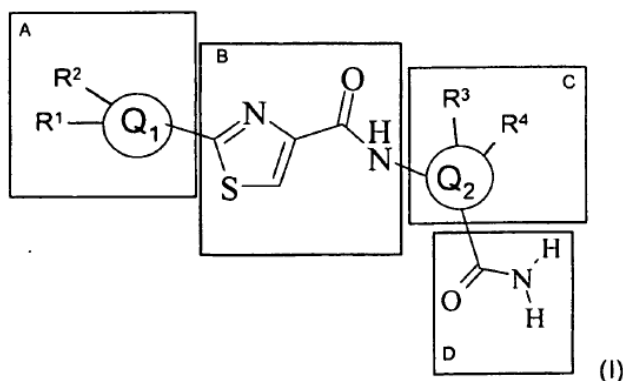
En el documento WO 2005/115986 se reivindican unas piridinamidas, no estando previstas uniones de ningún tipo con heterociclos sulfurados tales como tiazol.

Las piridinamidas descritas en el documento WO 2005/049604 son también diferentes estructuralmente con respecto de los compuestos aquí descritos, debido a la unión con un anillo de fenilo sustituido con oxígeno.

En el documento de patente europea EP 1666455 se describen unas amidas con una estructura adicional de carboxamida, no pudiendo el sustituyente **R1** ser un grupo aminocarbonilo.

Partiendo de este estado de la técnica, la misión del presente invento consiste en poner a disposición otras estructuras adicionales para la terapia, en particular para la inmunomodulación.

El problema planteado por esta misión se resuelve mediante unos compuestos de la fórmula general (I), con los eslabones A, B, C y D,



en la que

los eslabones B y D están situados en posición orto entre ellos y

Q₁ representa un anillo de heteroarilo con 6 átomos de anillo, y

R¹ y **R²** representan independientemente uno de otro

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

(ii) -C(O)-OR¹⁰, -C(O)-R⁷, -C(O)-fluoroalquilo de C₁-C₃, -C(O)-NR⁵R⁶, -NH-C(O)-R⁷ o

- (iii) un radical alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, alcoxi de C₁-C₆, fluoroalquilo de C₁-C₆ o fluoroalcoxi de C₁-C₆, en cada caso eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con alcoxi de C₁-C₃, hidroxilo, $-(CO)-OR^{10}$ o $-NR^8R^9$, o
- (iv) $-O-SO_2-NR^5R^6$, $-SO_2-R^7$, $-SO_2-NR^5R^6$, y
- Q₂** y **R⁴** representan un anillo de arilo, de heteroarilo o un anillo de heteroarilo bicíclico hidrogenado, y representan independientemente uno de otro
- (i) hidrógeno, halógeno o $-NR^{11}R^{12}$, o
- (ii) un radical alquilo de C₁-C₆ o alcoxi de C₁-C₆, que está sustituido en cada caso eventualmente una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, alcoxi de C₁-C₃, $-NR^8R^9$ o heterociclilo, pudiendo el anillo de heterociclilo estar sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con alquilo de C₁-C₃ o $-C(O)-R^7$, realizándose que
- R⁵** y **R⁶** representan independientemente uno de otro hidrógeno o un radical alquilo de C₁-C₆, que eventualmente está sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, alcoxi de C₁-C₃, $-NR^8R^9$ o heterociclilo, pudiendo el anillo de heterociclilo estar sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con alquilo de C₁-C₃ o $-C(O)-R^7$, o
- R⁵** y **R⁶** forman alternativamente en común con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 a 7 miembros, que contiene eventualmente, de manera adicional al átomo de nitrógeno, otro heteroátomo más y que eventualmente está sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con alquilo de C₁-C₆ y/o con $-C(O)-R^7$, y
- R⁷** representa un radical alquilo de C₁-C₆, y
- R⁸**, **R⁹**, **R¹⁰** representan independientemente uno de otro hidrógeno o un radical alquilo de C₁-C₆, y
- R¹¹** y **R¹²** representan independientemente uno de otro hidrógeno o un radical alquilo de C₁-C₆, que eventualmente está sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, alcoxi de C₁-C₃, $-NR^8R^9$ o heterociclilo, pudiendo el anillo de heterociclilo estar sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con alquilo de C₁-C₃ o $-C(O)-R^7$, así como sus sales, enantiómeros y diastereoisómeros.

Las siguientes definiciones constituyen el fundamento del invento:

Alquilo de C_n:

Un radical hidrocarbilo monovalente saturado, lineal o ramificado, con **n** átomos de carbono.

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

los radicales metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*.-butilo, *iso*-pentilo, 2-metil-butilo, 1-metil-butilo, 1-etil-propilo, 1,2-dimetil-propilo, *neo*-pentilo, 1,1-dimetil-propilo, 4-metil-pentilo, 3-metil-pentilo, 2-metil-pentilo, 1-metil-pentilo, 2-etil-butilo, 1-etil-butilo, 3,3-dimetil-butilo, 2,2-dimetil-butilo, 1,1-dimetil-butilo, 2,3-dimetil-butilo, 1,3-dimetil-butilo y 1,2-dimetil-butilo.

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

Fluoroalquilo de C_n:

Un radical hidrocarbilo monovalente, saturado, lineal o ramificado, total o parcialmente fluorado, con **n** átomos de carbono.

Un radical fluoroalquilo de C₁-C₆ abarca, 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.

Se prefiere un radical trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o pentafluoroetilo.

Alqueno de C_n:

Un radical hidrocarbilo monovalente, lineal o ramificado, con **n** átomos de carbono y con por lo menos un enlace doble.

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

vinilo, alilo, (E)-2-metil-vinilo, (Z)-2-metil-vinilo, 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)-hex-1-enilo, (Z)-hex-1-enilo, isopropenilo, 2-metil-prop-2-enilo, 1-metil-prop-2-enilo, 2-metil-prop-1-enilo, (E)-1-metil-prop-1-enilo, (Z)-1-metil-prop-1-enilo, 3-metil-but-3-enilo, 2-metil-but-3-enilo, 1-metil-but-3-enilo, 3-metil-but-2-enilo, (E)-2-metil-but-2-enilo, (Z)-2-metil-but-2-enilo, (E)-1-metil-but-2-enilo, (Z)-1-metil-but-2-enilo, (E)-3-metil-but-1-enilo, (Z)-3-metil-but-1-enilo, (E)-2-metil-but-1-enilo, (Z)-2-metil-but-1-enilo, (E)-1-metil-but-1-enilo, (Z)-1-metil-but-1-enilo, 1,1-dimetil-prop-2-enilo, 1-etil-prop-1-enilo, 1-propil-vinilo, 1-isopropil-vinilo, 4-metil-pent-4-enilo, 3-metil-pent-4-enilo, 2-metil-pent-4-enilo, 1-metil-pent-4-enilo, 4-metil-pent-3-enilo, (E)-3-metil-pent-3-enilo, (Z)-3-metil-pent-3-enilo, (E)-2-metil-pent-3-enilo, (Z)-2-metil-pent-3-enilo, (E)-1-metil-pent-3-enilo,

(Z)-1-metil-pent-3-enilo, (E)-4-metil-pent-2-enilo, (Z)-4-metil-pent-2-enilo, (E)-3-metil-pent-2-enilo, (Z)-3-metil-pent-2-enilo, (E)-2-metil-pent-2-enilo, (Z)-2-metil-pent-2-enilo, (E)-1-metil-pent-2-enilo, (Z)-1-metil-pent-2-enilo, (E)-4-metil-pent-1-enilo, (Z)-4-metil-pent-1-enilo, (E)-3-metil-pent-1-enilo, (Z)-3-metil-pent-1-enilo, (E)-2-metil-pent-1-enilo, (Z)-2-metil-pent-1-enilo, (E)-1-metil-pent-1-enilo, (Z)-1-metil-pent-1-enilo, 3-etil-but-3-enilo, 2-etil-but-3-enilo, 1-etil-but-3-enilo, (E)-3-etil-but-2-enilo, (Z)-3-etil-but-2-enilo, (E)-2-etil-but-2-enilo, (Z)-2-etil-but-2-enilo, (E)-1-etil-but-2-enilo, (Z)-1-etil-but-2-enilo, (E)-3-etil-but-1-enilo, (Z)-3-etil-but-1-enilo, 2-etil-but-1-enilo, (E)-1-etil-but-1-enilo, (Z)-1-etil-but-1-enilo, 2-propil-prop-2-enilo, 1-propil-prop-2-enilo, 2-isopropil-prop-2-enilo, 1-isopropil-prop-2-enilo, (E)-2-propil-prop-1-enilo, (Z)-2-propil-prop-1-enilo, (E)-1-propil-prop-1-enilo, (Z)-1-propil-prop-1-enilo, (E)-2-isopropil-prop-1-enilo, (Z)-2-isopropil-prop-1-enilo, (E)-1-isopropil-prop-1-enilo, (Z)-1-isopropil-prop-1-enilo, (E)-3,3-dimetil-prop-1-enilo, (Z)-3,3-dimetil-prop-1-enilo, 1-(1,1-dimetil-etil)etenilo.

Se prefiere un radical vinilo o alilo.

Alquinilo de C_n :

Un radical hidrocarbilo monovalente, lineal o ramificado, con n átomos de carbono y con por lo menos un enlace triple.

Un radical alquinilo de C_2 - C_6 comprende, entre otros, por ejemplo los radicales:

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-metil-prop-2-inilo, 2-metil-but-3-inilo, 1-metil-but-3-inilo, 1-metil-but-2-inilo, 3-metil-but-1-inilo, 1-etil-prop-2-inilo, 3-metil-pent-4-inilo, 2-metil-pent-4-inilo, 1-metil-pent-4-inilo, 2-metil-pent-3-inilo, 1-metil-pent-3-inilo, 4-metil-pent-2-inilo, 1-metil-pent-2-inilo, 4-metil-pent-1-inilo, 3-metil-pent-1-inilo, 2-etil-but-3-inilo, 1-etil-but-3-inilo, 1-etil-but-2-inilo, 1-propil-prop-2-inilo, 1-isopropil-prop-2-inilo, 2,2-dimetil-but-3-inilo, 1,1-dimetil-but-3-inilo, 1,1-dimetil-but-2-inilo o 3,3-dimetil-but-1-inilo.

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

Cicloalquilo de C_n :

Un anillo de hidrocarburo monovalente, cíclico, con n átomos de carbono.

Un anillo de cicloalquilo de C_3 - C_7 comprende:

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

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

Alcoxi de C_n :

Un radical alquil-éter de C_n lineal o ramificado de la fórmula -OR con R = alquilo.

Fluoroalcoxi de C_n :

Un radical fluoroalquil-éter de C_n lineal o ramificado de la fórmula -OR con R = fluoroalquilo de C_n .

Ariilo de C_n :

Un radical ariilo de C_n es un sistema anular aromático, monovalente, sin ningún heteroátomo, con n átomos de carbono.

El radical ariilo de C_6 es igual a fenilo. El radical ariilo de C_{10} es igual a naftilo.

Se prefiere fenilo.

Heteroátomos

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

Heteroarilo

Un heteroarilo es un sistema anular aromático, monovalente, con por lo menos un heteroátomo diferente de carbono. Como heteroátomos pueden presentarse átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre. La valencia de enlace puede estar situada junto a un arbitrario átomo de carbono aromático o junto a un átomo de nitrógeno.

Un anillo de heteroarilo monocíclico de acuerdo con el presente invento tiene 5 ó 6 átomos de anillo.

Los anillos de heteroarilo con 5 átomos de anillo abarcan, por ejemplo, los anillos de:

tienilo, tiazolilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y tiadiazolilo.

Los anillos de heteroarilo con 6 átomos de anillo abarcan, por ejemplo, los anillos de:

piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo.

Un anillo de heteroarilo bicíclico de acuerdo con el presente invento tiene 9 ó 10 átomos de anillo.

Los anillos de heteroarilo con 9 átomos de anillo abarcan por ejemplo los anillos de:

5 indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, azocinilo, indolizínilo, purínilo.

Los anillos de heteroarilo con 10 átomos de anillo abarcan por ejemplo los anillos de:

10 isoquinolinilo, quinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, 1,7- o 1,8-naftiridinilo, pteridinilo.

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

Los anillos de arilo o heteroarilo bicíclicos hidrogenados son unos bicíclcos, en los que un anillo se presenta parcial o totalmente hidrogenado. La valencia de enlace puede estar situada junto a un arbitrario átomo de carbono de la parte aromática del anillo de arilo o heteroarilo bicíclico hidrogenado.

Anillos de arilo o heteroarilo bicíclicos hidrogenados abarcan por ejemplo los anillos de:

20 indanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo, 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.

Los 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 anular.

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

Heterociclilo

30 Dentro del sentido del invento, un heterociclilo es un heteroarilo totalmente hidrogenado (heteroarilo totalmente hidrogenado = heterociclilo saturado), es decir un sistema anular no aromático con por lo menos un heteroátomo diferente de carbono. Como heteroátomos pueden presentarse átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre. La valencia de enlace puede estar situada junto a un arbitrario átomo de carbono o junto a un átomo de nitrógeno.

35 Un anillo de heterociclilo con 3 átomos de anillo abarca, por ejemplo: aziridinilo.

Un anillo de heterociclilo con 4 átomos de anillo abarca, por ejemplo: 40 azetidínilo, oxetanilo.

Unos anillos de heterociclilo con 5 átomos de anillo abarcan, por ejemplo, los anillos de: 45 pirrolidinilo, imidazolidínilo, pirazolidínilo y tetrahydrofuranilo.

Unos anillos de heterociclilo con 6 átomos de anillo abarcan, por ejemplo, los anillos de: 45 piperidinilo, piperazinilo, morfolínilo, tetrahydropiranilo y tiomorfolínilo.

Unos anillos de heterociclilo con 7 átomos de anillo abarcan, por ejemplo, los anillos de: 50 azepanilo, oxepanilo, [1,3]-diazepanilo, [1,4]-diazepanilo.

Unos anillos de heterociclilo con 8 átomos de anillo abarcan, por ejemplo, los anillos de: 50 oxocanilo, azocanilo.

Los anillos de heterociclilo pueden eventualmente ser parcialmente insaturados y/o contener también un grupo carbonilo en el anillo.

55 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-dihidro-piridin-2(1H)-onilo, 2-piperidonilo, 1,2,3,6-tetrahydropiridinilo.

Halógeno

La designación de "halógeno" abarca fluoro, cloro, bromo y yodo.

60 Asimismo, se han de considerar como abarcados por el presente invento todos los compuestos, que resultan por cualquier combinación posible de los significados posibles, preferidos y especialmente preferidos, que se han mencionado antes, de los sustituyentes.

65 Unas formas especiales de realización del invento consisten, además de esto, en unos compuestos, que se establecen por combinación de los significados divulgados directamente en los Ejemplos para los sustituyentes.

Asimismo se han de considerar como abarcadas por el presente invento las sales de los compuestos.

5 La formulación de los compuestos conformes al invento para dar preparados farmacéuticos se efectúa de un modo en sí conocido, transformando a la(s) sustancia(s) activa(s) en la forma de aplicación deseada con ayuda de las sustancias auxiliares en la técnica galénica.

10 Como sustancias auxiliares pasan a emplearse en este contexto, por ejemplo, sustancias de vehículo y soporte, materiales de carga y relleno, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes retenedores de la humedad, agentes de deslizamiento, agentes de absorción y adsorción, agentes diluyentes, disolventes, disolventes concomitantes, agentes emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes correctores del sabor, agentes colorantes, agentes conservantes, agentes estabilizadores, agentes humectantes, sales para la modificación de la presión osmótica o tampones.

15 En este contexto, se ha remitir a la obra Remington's Pharmaceutical Science, 15^a edición Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980), EE.UU.

20 Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en una forma sólida, por ejemplo como tabletas, grageas, píldoras, supositorios, cápsulas, sistemas transdérmicos o en una forma semisólida, por ejemplo como ungüentos, cremas, geles, supositorios, emulsiones o en una forma líquida, por ejemplo como soluciones, tinturas, suspensiones o emulsiones.

25 Sustancias auxiliares dentro del sentido del invento pueden ser, por ejemplo, sales, sacáridos (mono-, di-, tri-, oligo- y/o polisacáridos), proteínas, aminoácidos, péptidos, grasas, ceras, aceites, hidrocarburos así como sus derivados, pudiendo las sustancias auxiliares ser de origen natural o pudiendo ser obtenidas de un modo sintético o respectivamente parcialmente sintético.

Para la aplicación por vía oral o peroral entran en cuestión, en particular, tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, polvos, granulados, pastillas, suspensiones, emulsiones o soluciones.

30 Para la aplicación por vía parenteral entran en cuestión en particular suspensiones, emulsiones y sobre todo soluciones.

35 A causa de su efecto anti-inflamatorio e inmunosupresor adicional, los compuestos conformes al invento de la fórmula general (I) encuentran utilización como medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de los siguientes estados patológicos en los casos de animales mamíferos y seres humanos, para la aplicación por las vías local y sistémica:

- (i) Enfermedades pulmonares, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
 - Enfermedades pulmonares obstructivas crónicamente, de cualquier génesis, sobre todo el asma bronquial
 - 40 - Bronquitis de diversas génesis
 - Síndrome de dificultad respiratoria de adultos (ARDS), síndrome de ahogo respiratorio agudo,
 - Bronquiectasias
 - Todas las formas de las enfermedades pulmonares restrictivas, sobre todo la alveolitis alérgica
 - Un edema pulmonar, en particular alérgico,
 - 45 - Sarcoidosis y granulomatosis, en particular la enfermedad de Boeck
- (ii) Enfermedades reumáticas / enfermedades autoinmunitarias / 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, la enfermedad de Behcet
 - 50 - Artritis reactiva
 - Enfermedades inflamatorias de las partes blandas de otra génesis
 - Síntomas artríticos en el caso de enfermedades degenerativas de las articulaciones (artrosis)
 - Vitiligo
 - 55 - Colagenosis de cualquier génesis, p.ej. lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, el síndrome de Sjögren, el síndrome de Still, el síndrome de Feltz
 - Sarcoidosis y granulomatosis
 - Reumatismo de las partes blandas
- 60 (iii) Alergias o enfermedades pseudoalérgicas, que van acompañadas de procesos inflamatorios y/o proliferativos:
 - Todas las formas de reacciones alérgicas, p.ej. el edema de Quincke, catarro del heno, picadura de insectos, reacciones alérgicas a medicamentos, derivados sanguíneos, agentes de contraste, etc., choque anafiláctico, urticaria, dermatitis por contacto alérgica e irritativa, enfermedades
 - 65 - Vasculitis alérgica

- (iv) Inflamaciones vasculares (vasculitis)
- Panarteritis nodosa, arteritis temporal, eritema nodoso
 - Poliarteritis nodosa
 - Granulomatosis de Wegner
 - Arteritis de células gigantes
- 5
- (v) Enfermedades dermatológicas, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- Dermatitis atópica (sobre todo en el caso de niños)
 - Todas las formas de eccemas tales como p.ej. eccema atópico (sobre todo en el caso de niños)
 - Exantemas de cualquier génesis o dermatosis
 - Psoriasis y el círculo de formas parapsoriáticas
 - Pityriasis rubra pilaris
 - Enfermedades eritematosas, provocadas por diferentes noxos (agentes nocivos), p.ej. por radiaciones, agentes químicos, quemaduras, etc.,
 - Dermatitis ampollosas (con ampollas) tales como p.ej. pénfigo vulgar autoinmune, pénfigoide ampolloso
 - Enfermedades del círculo de formas liquenoides,
 - Prurito (p.ej. de génesis alérgica)
 - Círculo de formas de la rosácea
 - Eritema exudativo multiforme
 - Manifestación de enfermedades vasculares
 - Caída del cabello, tal como alopecia areata
 - Linfomas cutáneos
- 10
- 15
- 20
- 25
- (vi) Enfermedades renales, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- Síndrome nefrótico,
 - Todas las nefritis, p.ej. glomerulonefritis
- 30
- (vii) Enfermedades hepáticas, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- Hepatitis agudas de diversas génesis
 - Hepatitis crónicamente agresivas y/o crónicamente intermitentes
- 35
- (viii) Enfermedades gastrointestinales, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- Enteritis regional (enfermedad de Crohn)
 - Colitis ulcerosa
 - Gastroenteritis de otras génesis, p.ej. esprue indígena
- 40
- (ix) Enfermedades oculares, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- Queratitis alérgica, uveítis, iritis,
 - Conjuntivitis
 - Blefaritis
 - Neuritis en los nervios ópticos
 - Corioditis
 - Oftalmia simpática
- 45
- (x) Enfermedades de la región del cuello, de la nariz y de las orejas, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- Rinitis alérgica, catarro del heno,
 - Otitis externa, causada por ejemplo por un eccema de contacto
- 50
- (xi) Enfermedades neurológicas, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- Edema cerebral, sobre todo un edema cerebral alérgico
 - Esclerosis múltiple
 - Encefalomiелitis aguda
 - Meningitis, sobre todo la alérgica
 - el síndrome de Guillain-Barre
 - la enfermedad de Alzheimer
- 55
- 60
- (xii) Enfermedades sanguíneas, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, tales como p.ej.: la enfermedad de Hodgkin o linfomas no de Hodgkin, trombocitemias, eritrocitosis
- Anemia hemolítica adquirida
 - Trombocitopenia idiopática
 - Granulocitopenia idiopática
- 65

- (xiii) Enfermedades tumorales, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos
- Leucemia linfática aguda
 - Linfomas malignos
 - Granulomatosis linfáticas
 - Linfomas

- (xiv) Enfermedades endocrinas, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos tales como p.ej.:

- Orbitopatía endocrina
- Tiroiditis de Quervain
- Tiroiditis de Hashimoto
- Enfermedad de Basedow
- Tiroiditis granulomatosa
- Estruma linfomatoso,
- Adrenalitis autoinmune
- Diabetes mellitus, en particular la diabetes de tipo 1
- Endometriosis

- (xv) Trasplantes de órganos y tejidos, enfermedad del injerto contra el anfitrión.

- (xvi) Estados graves de choque, p.ej. un choque anafiláctico, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

Es un objeto del invento la utilización de los compuestos conformes al invento de la fórmula general (I) para la preparación de un medicamento.

Otro objeto adicional del invento es la utilización de los compuestos conformes al invento para el tratamiento de enfermedades, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos.

En la fórmula general (I), Q_1 puede representar un anillo de heteroarilo con 6 átomos de anillo.

De manera preferida, Q_1 representa un anillo de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o triazinilo.

De manera especialmente preferida, Q_1 representa un anillo de piridinilo o pirazinilo.

En la fórmula general (I) R^1 y R^2 pueden representar independientemente uno de otro:

- (i) hidrógeno, hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, $-CF_3$, $-NR^5R^6$ o
- (ii) $-C(O)-OR^{10}$, $-C(O)-R^7$, $-C(O)-fluoroalquilo$ de C_1-C_3 , $-C(O)-NR^5R^6$, $-NH-C(O)-R^7$ o
- (iii) un radical alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , fluoroalquilo de C_1-C_6 o fluoroalcoxi de C_1-C_6 , en cada caso eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con alcoxi de C_1-C_3 , hidroxilo, $-(CO)-OR^{10}$ ó $-NR^8R^9$,
- (iv) $-O-SO_2-NR^5R^6$, $-SO_2-R^7$, $-SO_2-NR^5R^6$.

De manera preferida R^1 y R^2 representan independientemente uno de otro:

- (i) hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, $-CF_3$, $-NR^5R^6$ o
- (ii) un radical alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , fluoroalquilo de C_1-C_6 , o fluoroalcoxi de C_1-C_6 , o
- (iii) $-SO_2-R^7$.

De manera especialmente preferida R^1 y R^2 representan independientemente uno de otro:

- (i) hidrógeno, $-NH_2$, hidroxilo, halógeno, $-CF_3$, o
- (ii) un radical alcoxi de C_1-C_6 , fluoroalquilo de C_1-C_6 o fluoroalcoxi de C_1-C_6 .

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

De manera preferida, 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-quinoxalino o 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo.

De manera especialmente preferida Q_2 representa un anillo de fenilo, pirazolilo, tienilo, piridinilo o 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo.

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

- (i) hidrógeno, halógeno o $-NR^{11}R^{12}$, o
- (ii) un radical alquilo de C_1-C_6 o alcoxi de C_1-C_6 , que eventualmente está sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, alcoxi de C_1-C_3 , $-NR^8R^9$ o heterociclilo, pudiendo el anillo de heterociclilo estar sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con alquilo de C_1-C_3 o $-C(O)-R^7$.

De manera preferida, R^3 y R^4 representan independientemente uno de otro:

- (i) hidrógeno, halógeno, $-NR^{11}R^{12}$, o
- (ii) un radical alquilo de C_1-C_6 o alcoxi de C_1-C_6 , en cada caso eventualmente sustituido con morfolina o $-NR^8R^9$.

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

En la fórmula general (I), R^5 y R^6 pueden representar independientemente uno de otro hidrógeno o un radical alquilo de C_1-C_6 , que eventualmente puede estar sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, alcoxi de C_1-C_3 , $-NR^8R^9$ o heterociclilo, pudiendo el anillo de heterociclilo estar sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con alquilo de C_1-C_3 o $-C(O)-R^7$,

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

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

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

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

De manera preferida, R^7 representa un radical alquilo de C_1-C_4 .

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

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

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

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

En la fórmula general (I) R^{11} y R^{12} pueden representar independientemente uno de otro hidrógeno o un radical alquilo de C_1-C_6 , que eventualmente puede estar sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, alcoxi de C_1-C_3 , $-NR^8R^9$ o heterociclilo, pudiendo el anillo de heterociclilo estar sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con alquilo de C_1-C_3 o $-C(O)-R^7$.

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

Un subconjunto preferido lo constituyen los compuestos de la fórmula general (I) con los eslabones A, B, C y D, en la que los eslabones B y D están posición orto entre ellos y

Q_1 representa un anillo de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o triazinilo, y

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

- (i) hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, $-CF_3$, $-NR^5R^6$ o
- (ii) un radical alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , fluoroalquilo de C_1-C_6 , o fluoroalcoxi de C_1-C_6 ,
- (iii) $-SO_2-R^7$, y

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 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, y

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

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

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

realizándose que

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

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

R^8 y R^9 representan independientemente uno de otro hidrógeno o un radical alquilo de C_1-C_4 , y

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

así como sus sales, enantiómeros y diastereoisómeros.

Se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula general (I) con los eslabones A, B, C y D, en la que los eslabones B y D están situados en posición orto entre ellos y

Q_1 representa un anillo de piridilo o pirazinilo, y

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

(i) hidrógeno, $-NH_2$, hidroxilo, halógeno, $-CF_3$, o

(ii) un radical alcoxi de C_1-C_6 , fluoroalquilo de C_1-C_6 o fluoroalcoxi de C_1-C_6 , y

Q_2 representa un anillo de fenilo, pirazolilo, tienilo, piridinilo o 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridinilo, y

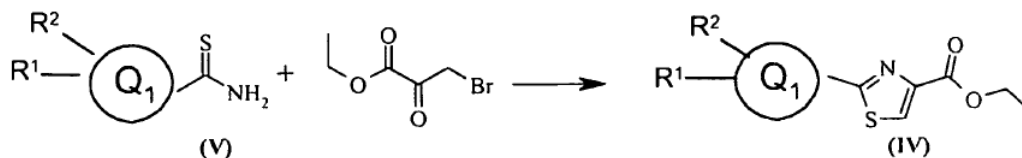
R^3 y R^4 representan independientemente uno de otro hidrógeno, halógeno o alquilo de C_1-C_6 ,

así como sus sales, enantiómeros y diastereoisómeros.

Preparación de los compuestos conformes al invento

Variante 1 del procedimiento:

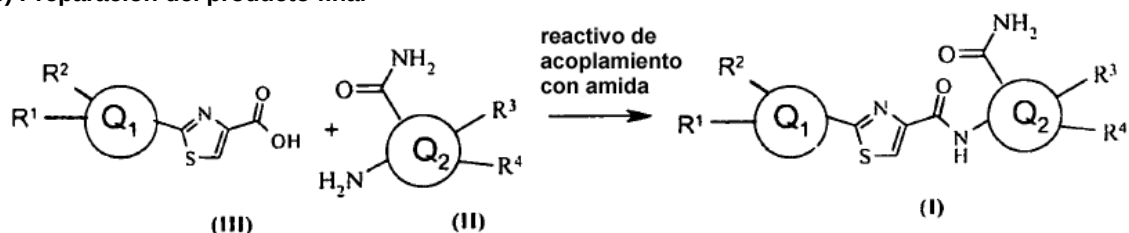
a) Preparación de compuestos intermedios de la fórmula (III)



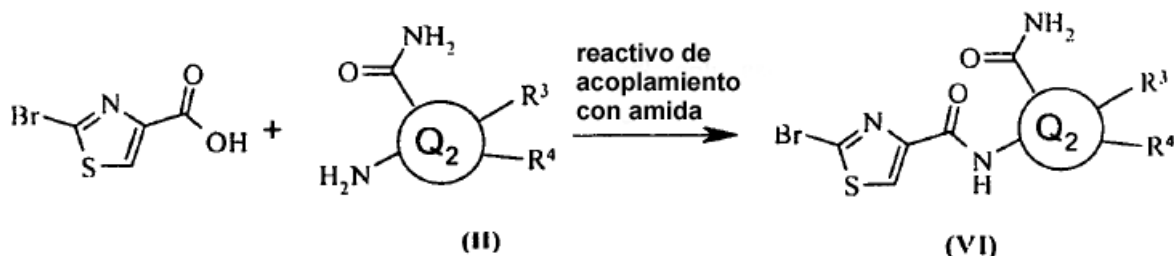
Los compuestos intermedios de la fórmula general (III) se pueden preparar en dos etapas de síntesis. En primer lugar se transforman los compuestos intermedios de la fórmula (V) y el éster etílico del ácido bromopirúvico mediante calentamiento en el seno de disolventes orgánicos tales como tolueno para dar compuestos intermedios de la fórmula (IV).



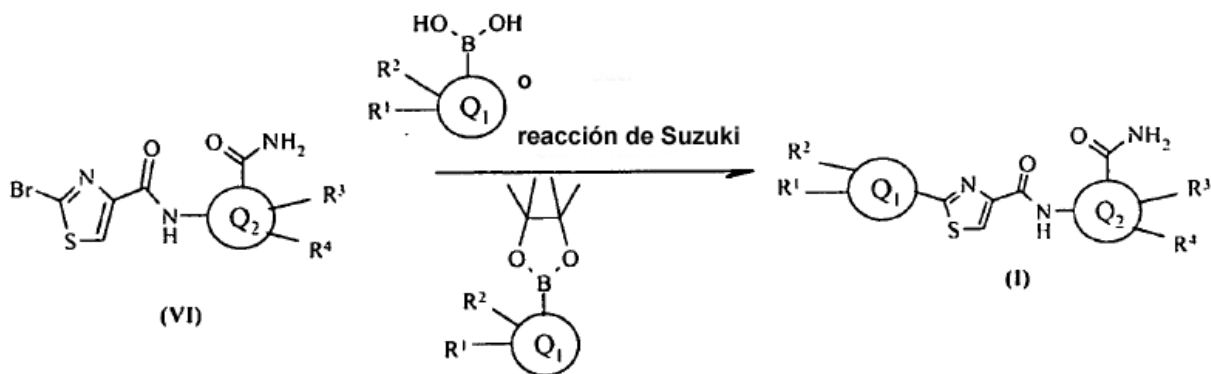
Después de esto, el éster etílico (IV) se puede saponificar, lo que conduce a los compuestos intermedios (III). En este caso, Q_1 , R^1 y R^2 tienen los significados indicados en la fórmula general (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 hasta 7.

b) Preparación del producto final

La preparación de los compuestos conformes al invento de la fórmula general (I) se puede efectuar por reacción de los compuestos intermedios de acuerdo con la fórmula (III) con compuestos de la fórmula (II) mediante un reactivo de acoplamiento con amida (véase la publicación Chemfiles, Peptide Synthesis, 2007, 7, n° 2 de la entidad Sigma-Aldrich). En este caso se pueden utilizar, por ejemplo, carbodiimidas (por ejemplo, el meto-p-toluenosulfonato de N-ciclohexil-N'-(2-morfolino-etil)carbodiimida CAS2491-17-0) o sales de uronio (por ejemplo, el hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (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) de acuerdo con las reivindicaciones 1 hasta 7.

Variante 2 del procedimiento:**a) Preparación de compuestos intermedios de la fórmula (VI)**

El ácido 2-bromo-tiazol-4-carboxílico se hace reaccionar con compuestos intermedios de la fórmula (II) mediante reactivos de acoplamiento con amida (véase la variante 1 del procedimiento) para dar compuestos intermedios de la fórmula (VI).

b) Preparación del producto final

Los compuestos intermedios de la fórmula (VI) se hacen reaccionar con ácidos borónicos o ésteres pinacólicos de ácido borónico dentro del marco de una reacción de Suzuki-Miyaura para dar los compuestos de la fórmula (I) conformes al invento. Como catalizadores o respectivamente ligandos entran en consideración en este caso por ejemplo los catalizadores o respectivamente sistemas de catalizadores que se describen en las citas de N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*; **1995**; 95(7); 2457-2483 o en la de C. J. O'Brien y colaboradores *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4743 - 4748 así como en la publicación Chemfiles, Catalysis (catálisis), **2007**, 7, n° 5 de la entidad Sigma-Aldrich. 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) de acuerdo con las reivindicaciones 1 hasta 7.

Purificación de los compuestos conformes al invento

En algunos casos, los compuestos conformes al invento se pueden purificar mediante una HPLC (cromatografía de fase líquida de alto rendimiento) preparativa, por ejemplo, mediante un aparato Autopurifier de la entidad Waters (detección de los compuestos mediante detección por UV así como mediante ionización con atomización eléctrica en combinación con unas columnas de HPLC empaquetadas previamente, adquiribles comercialmente (por ejemplo la

columna Xbridge (de la entidad Waters), C18, 5 μ m, 30 x 100 mm). Como sistema de disolventes se puede utilizar una mezcla de acetonitrilo y agua + ácido trifluoroacético al 0,1 % (caudal 50 ml / min). Para la eliminación de la mezcla de disolventes para la HPLC se puede efectuar una liofilización o una centrifugación. Los compuestos obtenidos de esta manera se pueden presentar como sales del ácido trifluoroacético (TFA) y se pueden transformar en las respectivas bases libres mediante unos procedimientos clásicos de laboratorio que son conocidos para un experto en la especialidad. En algunos casos, los compuestos conformes al invento se pueden purificar mediante una cromatografía en presencia de gel de sílice. En este caso, pueden entrar en consideración, por ejemplo, unos cartuchos de gel de sílice empaquetados previamente (por ejemplo de la entidad Separtis, *Isolute® Flash silica gel*) en combinación con el aparato de cromatografía Flashmaster II (Argonaut/Biotage) y disolventes o mezclas de disolventes para cromatografía tales como, por ejemplo, hexano, acetato de etilo así como diclorometano y metanol.

Análítica estructural de los compuestos conformes al invento:

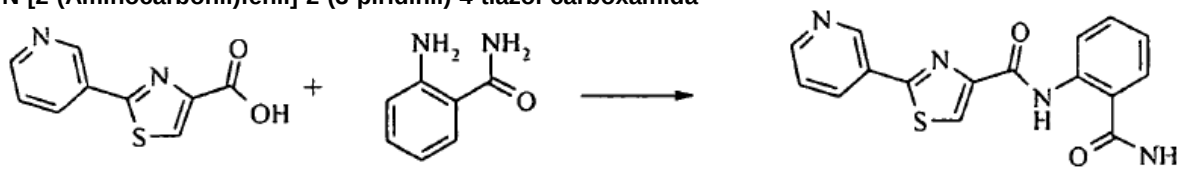
En algunos casos, los compuestos intermedios conformes al invento son analizados mediante LC-MS (= cromatografía líquida - espectroscopía de masas): períodos de tiempo de retención R_t obtenidos a partir de la analítica de LC-MS: detección: UV = 200 - 400 nm (sistema de HPLC *Acquity* de la entidad *Waters*)/ MS 100-800 daltons; 20 V (Micromass / *Waters ZQ 4000*) en el modo ESI^+ (para la producción de iones de moléculas cargadas positivamente); columna de HPLC: X Bridge (de *Waters*), 2,1 x 50 mm, BEH 1,7 μ m; agente eluyente: A: mezcla de H_2O y 0,05 % de $HC(O)OH$; B: mezcla de CH_3CN y 0,05 % de $HC(O)OH$. 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 a la utilización de un aparato *Waters ZQ4000* y el dato de LC-MS (SQD) se refiere a la utilización de un detector de masas Single Quadrupol con API (acrónimo del inglés "Atomic Pressure Ionization" = ionización atómica a presión) (de la entidad *Waters*) para el registro de un espectro de masas.

Variante 1 del procedimiento

Ejemplo 1.1

N-[2-(Aminocarbonil)fenil]-2-(3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida

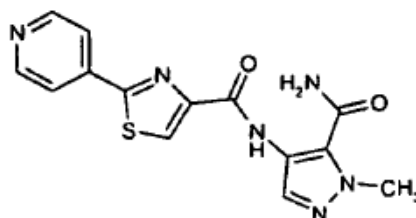


Se disponen previamente el ácido 2-(3-piridil)tiazol-4-carboxílico (206 mg, 1 mmol) y la amida del ácido 2-amino-benzoico (163 mg, 1,2 mmol) y se añaden cloroformo (10 ml) y piridina (1,2 ml). Luego se añaden el hidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (230 mg) y el meto-p-toluenosulfonato de 1-ciclohexil-3-(2-morfolino-etil)carbodiimida CAS[2491-17-0] (635 mg) y se deja agitar durante 20 h a la temperatura ambiente. Se filtra con succión y el material sólido se lava con acetato de etilo, agua y de nuevo con acetato de etilo. Después de haber purificado el material sólido mediante una HPLC preparativa, se obtiene el compuesto del Ejemplo 1.1 como una espuma de color blanco (58 mg).

$C_{16}H_{12}N_4O_2S$, $M = 324,4$, LC-MS (ZQ): $R_t = 0,89$, $m/z = 325 [M+H]^+$, 1H-RMN (400 MHz, D_6 -DMSO): $\delta = 7,16$ (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,71 (m, 2H), 9,32 (m, 1H), 13,3 (s, 1H).

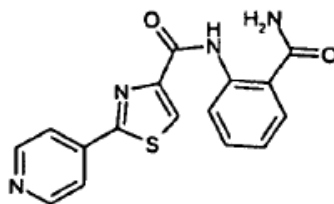
Ejemplo 1.2

N-[5-(Aminocarbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-2-(4-piridinil)-4-tiazol-carboxamida



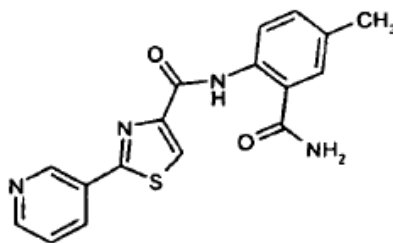
De una manera análoga a la de la síntesis del Ejemplo 1.1 se obtiene la N-[5-(aminocarbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-2-(4-piridinil)-4-tiazol-carboxamida como una espuma de color blanco mediante la reacción del ácido 2-(4-piridil)tiazol-4-carboxílico y de la amida del ácido 4-amino-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico y una subsiguiente purificación mediante HPLC.

$C_{14}H_{12}N_6O_2S$, $M = 328,4$, LC-MS (ZQ): $R_t = 0,65$, $m/z = 329 [M+H]^+$.

Ejemplo 1.3**N-[2-(Aminocarbonil)fenil]-2-(4-piridinil)-4-tiazol-carboxamida**

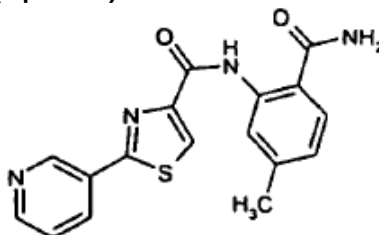
De una manera análoga a la de la síntesis del Ejemplo 1.1 se obtiene la N-[2-(aminocarbonil)fenil]-2-(4-piridinil)-4-tiazol-carboxamida como una espuma de color blanco mediante la reacción del ácido 2-(4-piridil)tiazol-4-carboxílico con la amida del ácido 2-amino-benzoico y una subsiguiente purificación por HPLC.

$C_{16}H_{12}N_4O_2S$, $M = 324,4$, LC-MS (ZQ): $R_t = 0,81$, $m/z = 325 [M+H]^+$. 1H -RMN (300 MHz, D_6 -DMSO): $\delta = 7,21$ (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,89 (m, 2H), 8,18 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,87 (m, 2H), 13,3 (s, 1H).

Ejemplo 1.4**N-[2-(Aminocarbonil)-4-metil-fenil]-2-(3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida**

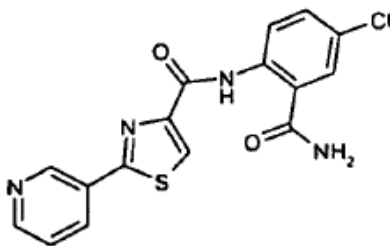
De una manera análoga a la de la síntesis del Ejemplo 1.1 se obtiene la N-[2-(aminocarbonil)-4-metil-fenil]-2-(3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida mediante la reacción del ácido 2-(3-piridil)tiazol-4-carboxílico con la amida del ácido 2-amino-5-metil-benzoico y una subsiguiente purificación mediante HPLC.

$C_{17}H_{14}N_4O_2S$, $M = 338,4$, LC-MS (SQD): $R_t = 0,87$, $m/z = 339 [M+H]^+$.

Ejemplo 1.5**N-[2-(Aminocarbonil)-5-metil-fenil]-2-(3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida**

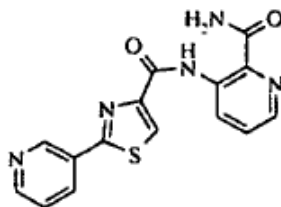
De una manera análoga a la de la síntesis del Ejemplo 1.1 se obtiene la N-[2-(aminocarbonil)-5-metil-fenil]-2-(3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida mediante la reacción del ácido 2-(3-piridil)tiazol-4-carboxílico con la amida del ácido 2-amino-4-metil-benzoico, una filtración con succión y un lavado subsiguientes del material sólido resultante con agua y acetato de etilo, así como una desecación en vacío.

$C_{17}H_{14}N_4O_2S$, $M = 338,4$, LC-MS (SQD): $R_t = 0,87$, $m/z = 339 [M+H]^+$, 1H -RMN (300 MHz, D_6 -DMSO): $\delta = 2,39$ (s, 3H), 7,02 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,76 - 7,85 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,74 (m, 1H), 9,36 (m, 1H), 13,4 (s, 1H).

Ejemplo 1.6**N-[2-(Aminocarbonil)-4-cloro-fenil]-2-(3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida**

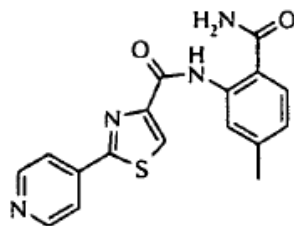
- 5 De una manera análoga a la de la síntesis del Ejemplo 1.1 se obtiene la N-[2-(aminocarbonil)-4-cloro-fenil]-2-(3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida como un material sólido mediante la reacción del ácido 2-(3-piridinil)tiazol-4-carboxílico con la amida del ácido 2-amino-5-cloro-benzoico y una subsiguiente purificación por HPLC.

10 $C_{16}H_{11}ClN_4O_2$, M = 358,8, LC-MS (ZQ): $R_t = 1,03$, $m/z = 359$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.7**Amida del ácido 3-[(2-piridin-3-il-tiazol-4-carbonil)amino]piridina-2-carboxílico**

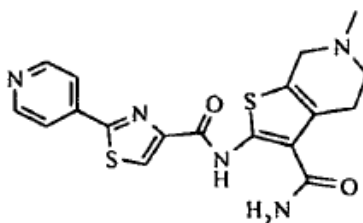
- 15 De una manera análoga a la de la síntesis del Ejemplo 1.1 se obtiene la amida del ácido 3-[(2-piridin-3-il-tiazol-4-carbonil)amino]piridina-2-carboxílico como un material sólido mediante la reacción del ácido 2-(3-piridinil)tiazol-4-carboxílico y de la amida del ácido 3-amino-piridina-2-carboxílico y una subsiguiente purificación mediante HPLC.

20 $C_{15}H_{11}N_5O_2S$, M = 325,4, LC-MS (ZQ): $R_t = 0,94$, $m/z = 326$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.8**N-[2-(Aminocarbonil)-5-metil-fenil]-2-(4-piridinil)-4-tiazol-carboxamida**

- 25 De una manera análoga a la de la síntesis del Ejemplo 1.1 se obtiene la N-[2-(aminocarbonil)-5-metil-fenil]-2-(4-piridinil)-4-tiazol-carboxamida como un material sólido mediante la reacción del ácido 2-(4-piridinil)tiazol-4-carboxílico y de la amida del ácido 2-amino-4-metil-benzoico y una subsiguiente purificación mediante HPLC.

30 $C_{17}H_{14}N_4O_2S$, M = 338,4. LC-MS (ZQ): $R_t = 0,98$, $m/z = 339$ $[M+H]^+$, 1H-RMN (300 MHz, D6-DMSO): $\delta = 2,39$ (s, 3H), 7,03 (m, 1H), 7,75 -7,85 (2H), 8,13 (m, 2H), 8,26 (s ancho, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,84 (m, 2H), 13,4 (s, 1H).

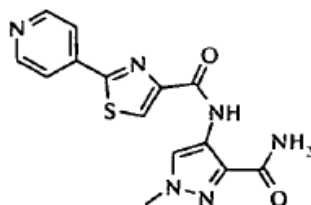
Ejemplo 1.9**Amida del ácido 6-metil-2-[(2-piridin-4-il-tiazol-4-carbonil)-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina-3-carboxílico**

De una manera análoga a la de la síntesis del Ejemplo 1.1 se obtiene la amida del ácido 6-metil-2-[(2-piridin-4-il-tiazol-4-carbonil)-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina-3-carboxílico como un material sólido mediante la reacción del ácido 2-(4-piridil)tiazol-4-carboxílico y de la amida del ácido 2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina-3-carboxílico y una subsiguiente purificación mediante HPLC.

$C_{18}H_{17}N_5O_2S_2$, M = 399,5. LC-MS (ZQ): $R_t = 0,67$, $m/z = 400$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.10

(3-Carbamoil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico

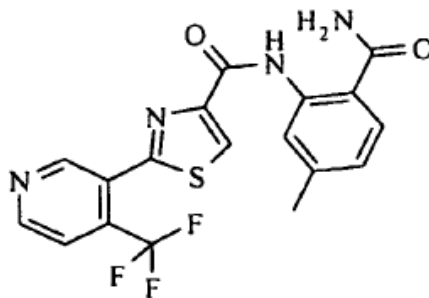


De una manera análoga a la de la síntesis del Ejemplo 1.1 se obtiene la (3-carbamoil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 2-(4-piridil)tiazol-4-carboxílico como un material sólido mediante la reacción del ácido 2-(4-piridil)tiazol-4-carboxílico y de la amida del ácido 4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico y una subsiguiente purificación mediante HPLC.

$C_{14}H_{12}N_6O_2S$, M = 328,1. LC-MS (ZQ): $R_t = 0,72$, $m/z = 329$ $[M+H]^+$, 1H-RMN (400 MHz, D6-DMSO): $\delta = 3,90$ (s, 3H), 7,55 (s ancho, 1H), 7,76 (s ancho, 1H), 8,01 (d, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,80 (d, 2H), 11,5 (s, 1H).

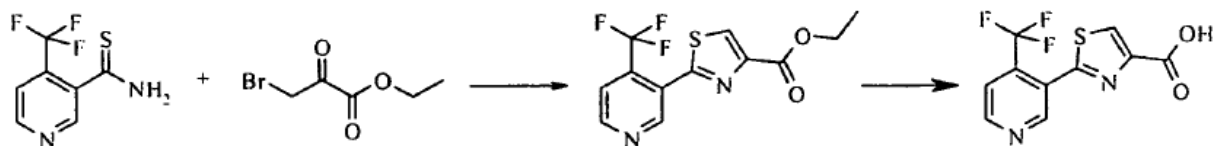
Ejemplo 1.11

N-[2-(Aminocarbonil)-5-metil-fenil]-2-[4-(trifluorometil)-3-piridinil]-4-tiazol-carboxamida



a) Preparación del compuesto intermedio III.1

Ácido 2-(4-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-4-carboxílico



La 4-(trifluorometil)piridina-3-tio-carboxamida (201 mg), el éster etílico de ácido bromopirúvico (122 microlitros) y el tolueno (5 ml) se reúnen y se calientan durante 4 horas bajo reflujo. El tolueno se elimina y el residuo se recoge con diclorometano.

La fase orgánica se lava con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio.

Después de haber eliminado el disolvente en el evaporador rotatorio se obtiene un material sólido (266 mg), que se mezcla con tetrahidrofurano (THF) (2 ml), etanol (2 ml) y lejía de sosa 1 M (4 ml). Después de esto, se agita durante 3,5 h a la temperatura ambiente y se ajusta a un pH de 2 con una solución 1 M de ácido clorhídrico.

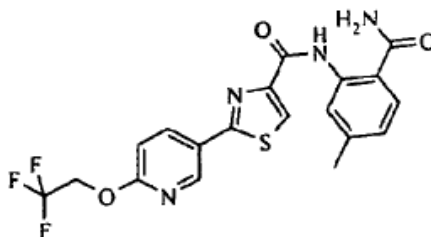
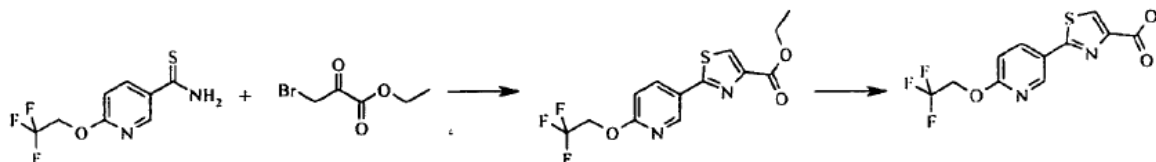
Los disolventes orgánicos se eliminan ampliamente y el residuo se mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación. Se obtiene el compuesto intermedio III.1 como un material sólido de color pardo (221 mg).

$C_{10}H_5F_3N_2O_2S$, M = 264,0, LC-MS (ZQ): $R_t = 0,83$, $m/z = 275$ $[M+H]^+$, 1H-RMN (300 MHz, D6-DMSO): $\delta = 7,99$ (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,01 - 9,07 (2H), 13,3 (s ancho, 1H).

b) Preparación del producto final

De una manera análoga a la de la síntesis del Ejemplo 1.1 se obtiene la N-[2-(aminocarbonil)-5-metil-fenil]-2-[4-(trifluorometil)-3-piridinil]-4-tiazol-carboxamida como un material sólido mediante la reacción del compuesto intermedio III.1 y de la amida del ácido 2-amino-4-metil-benzoico y una subsiguiente purificación mediante HPLC.

$C_{18}H_{13}F_3N_4O_2S$, M = 406,4, LC-MS (ZQ): $R_t = 1,14$, $m/z = 407$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.12**N-[2-(Aminocarbonil)-5-metil-fenil]-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3-piridinil]-4-tiazol-carboxamida****a) Preparación del compuesto intermedio III.2****Ácido 2-(6-trifluoroetoxi-piridin-3-il)-tiazol-4-carboxílico**

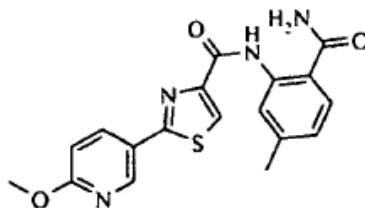
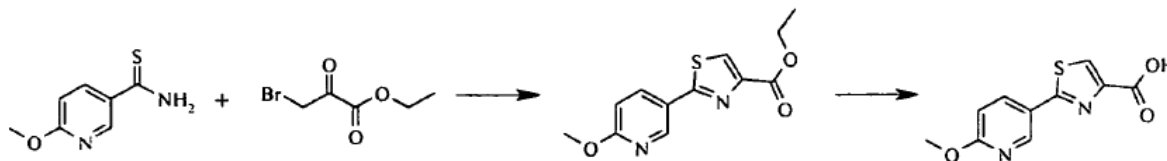
Partiendo de la 6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)piridina-3-tio-carboxamida CAS175277-59-5 y del éster etílico de ácido bromopirúvico se obtiene el ácido 2-(6-trifluoroetoxi-piridin-3-il)-tiazol-4-carboxílico como un material sólido de una manera análoga a la de la síntesis del compuesto intermedio III.1.

$C_{11}H_7F_3N_2O_3S$, M = 304,0, LC-MS (ZQ): $R_t = 1,09$, $m/z = 305$ $[M+H]^+$, 1H -RMN (400 MHz, D_6 -DMSO): $\delta = 5,02$ (q, 2H, CH_2CF_3), 7,12 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,77 (d, 1H).

b) Preparación del producto final

De una manera análoga a la de la síntesis del Ejemplo 1.1 se obtiene la N-[2-(aminocarbonil)-5-metil-fenil]-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3-piridinil]-4-tiazol-carboxamida como un material sólido mediante la reacción del compuesto intermedio III.2 y de la amida del ácido 2-amino-4-metil-benzoico y una subsiguiente purificación mediante HPLC.

$C_{19}H_5F_3N_4O_3S$, M = 436,4, LC-MS (ZQ): $R_t = 1,03$, $m/z = 437$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.13**N-[2-(Aminocarbonil)-5-metil-fenil]-2-(6-metoxi-3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida****a) Preparación del compuesto intermedio III.3****Ácido 2-(6-metoxi-piridin-3-il)-tiazol-4-carboxílico**

Partiendo de la 6-metoxi-piridina-3-carbotioamida CAS175277-49-3 y del éster etílico del ácido bromopirúvico se obtiene el ácido 2-(6-metoxi-piridin-3-il)-tiazol-4-carboxílico como un producto en bruto de una manera análoga a la de la síntesis del compuesto intermedio III.1.

$C_{10}H_8N_2O_3S$, $M = 236,3$, LC-MS: $R_t = 2,40$, $m/z = 237 [M+H]^+$. Registro mediante un sistema de HPLC Autopurifier de la entidad Waters (HPLC 2525 Binary Gradient Modul (de Waters), detector Micromass ZQ, de Waters, lámpara de UV Photo Diode Array 2996, de Waters, longitud de onda 210 - 350 nm, columna XBridge 4.6x50mm C18 3,5 μm , con una mezcla de gradientes de acetonitrilo de 1 % a 99 % (con ácido trifluoroacético (TFA) al 0,1%, período de tiempo de marcha (runtime) = 8 min caudal = 2,00 ml/min)

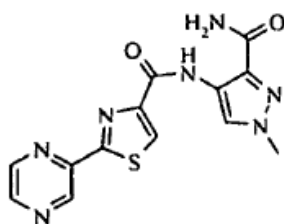
b) Preparación del producto final

De una manera análoga a la de la síntesis del Ejemplo 1.1 se obtiene la N-[2-(aminocarbonil)-5-metil-fenil]-2-(6-metoxi-3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida como un material sólido mediante la reacción del compuesto intermedio III.3 y de la amida del ácido 2-amino-4-metil-benzoico y mediante una subsiguiente purificación por HPLC.

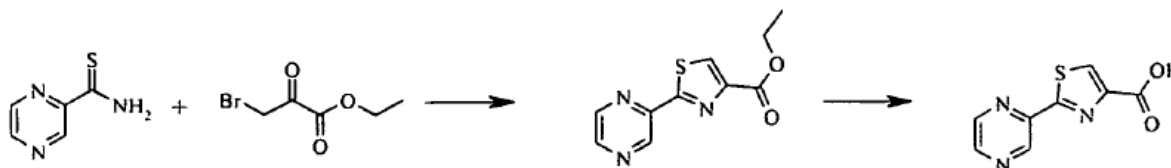
$C_{18}H_{16}N_4O_3S$, $M = 368,4$, LC-MS (ZQ): $R_t = 1,20$, $m/z = 369 [M+H]^+$.

Ejemplo 1.14

N-[3-(Aminocarbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-2-(pirazin-2-il)-4-tiazol-carboxamida



a) Preparación del compuesto intermedio III.4 Ácido 2-(pirazin-2-il)-tiazol-4-carboxílico



Partiendo de la pirazina-2-carbotioamida y del éster etílico del ácido bromopirúvico, de una manera análoga a la de la síntesis del compuesto intermedio III.1, se obtiene el ácido 2-(pirazin-2-il)-tiazol-4-carboxílico (el compuesto intermedio III.4) como un producto en bruto.

$C_8H_5N_3O_2S$, $M = 207,2$, LC-MS (ZQ): $R_t = 0,66$, $m/z = 208 [M+H]^+$. 1H-RMN (400 MHz, D6-DMSO, señales escogidas): $\delta = 8,58$ (m, 1H), 8,63 (d, 1H), 9,41 (m, 1H).

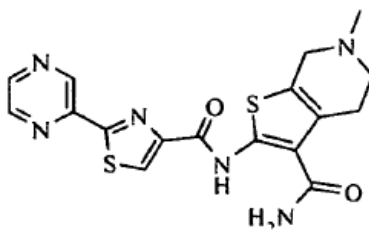
b) Preparación del producto final

De una manera análoga a la de la síntesis del Ejemplo 1.1 se obtiene la N-[3-(aminocarbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-2-(pirazin-2-il)-4-tiazol-carboxamida como un material sólido mediante la reacción del compuesto intermedio III.4 y de la amida del ácido 4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico y una subsiguiente purificación mediante HPLC.

$C_{13}H_{11}N_7O_2S$, $M = 329,1$. LC-MS (ZQ): $R_t = 0,94$, $m/z = 330 [M+H]^+$. 1H-RMN (400 MHz, D6-DMSO): $\delta = 3,91$ (s, 3H), 7,57 (s ancho, 1H), 7,77 (s ancho, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,80 (m, 1H), 9,35 (m, 1H), 11,5 (s, 1H).

Ejemplo 1.15

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

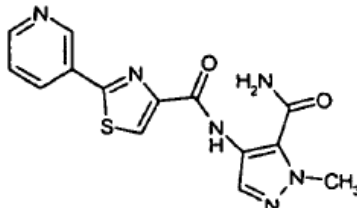


De una manera análoga a la de la síntesis del Ejemplo 1.1 se obtiene la amida del ácido 6-metil-2-[(2-pirazin-2-il-tiazol-4-carbonil)-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina-3-carboxílico como un material sólido mediante la reacción del compuesto intermedio III.4 y de la amida del ácido 2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina-3-carboxílico y una subsiguiente purificación mediante HPLC.

$C_{17}H_{16}N_6O_2S_2$, M = 400,1, LC-MS (ZQ): $R_t = 0,76$, $m/z = 401$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.16

5 N-[5-(Aminocarbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-2-(3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida



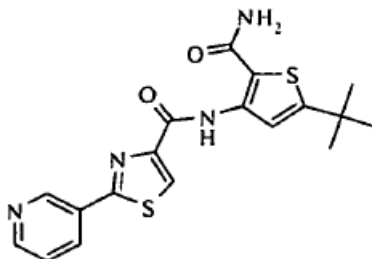
Preparación de la N-[5-(aminocarbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-2-(3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida mediante un acoplamiento con amida por medio de HATU:

10 El ácido 2-(3-piridil)tiazol-4-carboxílico (82 mg, 0,4 mmol) y la amida del ácido 4-amino-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (56 mg, 0,4 mmol) se disponen previamente en cloroformo (3 ml) y piridina (0,2 ml). Luego se añade el HATU = hexafluoro-fosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (228 mg) y se deja en agitación a la temperatura ambiente durante 70 h en un recipiente cerrado. El material sólido precipitado se filtra con succión, se lava con acetato de etilo, con agua y de nuevo con acetato de etilo, y se seca en vacío. Después de haber
15 purificado el material sólido mediante HPLC, se obtiene el compuesto del Ejemplo 1.16 como una espuma de color blanco.

20 $C_{14}H_{12}N_6O_2S$, M = 328,4, LC-MS (ZQ): $R_t = 0,72$, $m/z = 329$ $[M+H]^+$. 1H-RMN (300 MHz, D6-DMSO): $\delta = 3,99$ (s, 3H), 7,58 (m, 1H), 7,85 (s ancho, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,70 (m, 1H), 9,24 (m, 1H), 10,7 (s, 1H).

Ejemplo 1.17

N-[2-(Aminocarbonil)-5-(1,1-dimetil-etil)-3-tienil]-2-(3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida

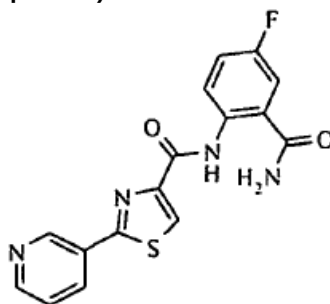


25 De una manera análoga a la de la síntesis del Ejemplo 1.16 se obtiene la N-[2-(aminocarbonil)-5-(1,1-dimetil-etil)-3-tienil]-2-(3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida como un material sólido mediante la reacción del ácido 2-(3-piridil)tiazol-4-carboxílico con la 3-amino-5-(terc.-butil)-tiofeno-2-carboxamida y una purificación mediante HPLC.

30 $C_{18}H_{18}N_4O_2S_2$, M = 386,5. 1H-RMN (400 MHz, D6-DMSO): $\delta = 1,35$ (s, 9H), 7,59 (m, 1H), 7,63 (s ancho, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,71 (m, 1H), 9,28 (m, 1H), 12,9 (s, 1H).

Ejemplo 1.18

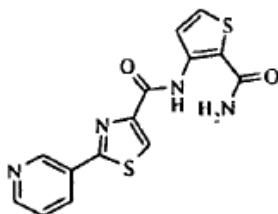
N-[2-(Aminocarbonil)-4-fluoro-fenil]-2-(3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida



35 De una manera análoga a la de la síntesis del Ejemplo 1.16 se obtiene la N-[2-(aminocarbonil)-4-fluoro-fenil]-2-(3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida como un material sólido mediante la reacción del ácido 2-(3-piridil)tiazol-4-carboxílico con la amida del ácido 2-amino-5-fluoro-benzoico y una purificación mediante HPLC.

$C_{16}H_{11}FN_4O_2S$, $M = 342,3$. 1H -RMN (400 MHz, D_6 -DMSO): $\delta = 7,44$ (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,76 (m, 1H), 9,32 (m, 1H), 13,2 (s, 1H).

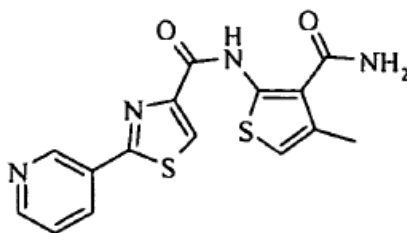
5 **Ejemplo 1.19**
N-[2-(Aminocarbonil)-3-tienil]-2-(3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida



10 De una manera análoga a la de la síntesis del Ejemplo 1.16 se obtiene la N-[2-(aminocarbonil)-3-tienil]-2-(3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida como un material sólido mediante la reacción del ácido 2-(3-piridil)tiazol-4-carboxílico con la 3-amino-tiemo-2-carboxamida y una purificación mediante HPLC.

$C_{18}H_{18}N_4O_2S_2$, $M = 330,0$, LC-MS (ZQ): $R_t = 0,90$, $m/z = 331$ $[M+H]^+$. 1H -RMN (300 MHz, D_6 -DMSO): $\delta = 7,65$ (m, 1H), 7,78 (s ancho, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,76 (m, 1H), 9,34 (m, 1H), 13,0 (s, 1H).

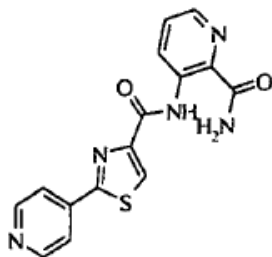
15 **Ejemplo 1.20**
N-[3-(Aminocarbonil)-4-metil-2-tienil]-2-(3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida



20 De una manera análoga a la de la síntesis del Ejemplo 1.16 se obtiene la N-[3-(aminocarbonil)-4-metil-2-tienil]-2-(3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida como un material sólido mediante la reacción del ácido 2-(3-piridil)tiazol-4-carboxílico con la 2-amino-4-metil-tiemo-3-carboxamida y una purificación mediante HPLC.

25 $C_{15}H_{12}N_4O_2S_2$, $M = 344,1$, LC-MS (ZQ): $R_t = 0,97$, $m/z = 345$ $[M+H]^+$. 1H -RMN (300 MHz, D_6 -DMSO): $\delta = 2,37$ (s, 3H), 6,72 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,72 (m, 1H), 9,26 (m, 1H), 13,2 (s, 1H). ^{13}C -RMN (100 MHz, D_6 -DMSO): $\delta = 17,22, 114,5, 117,9, 124,9, 127,7, 128,6, 132,9, 134,6, 145,5, 147,3, 149,2, 151,8, 157,3, 165,3, 168,2$.

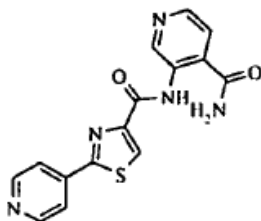
Ejemplo 1.21
Amida del ácido 3-[(2-piridin-4-il-tiazol-4-carbonil)-amino]-piridina-2-carboxílico



30 De una manera análoga a la de la síntesis del Ejemplo 1.16 se obtiene la amida del ácido 3-[(2-piridin-4-il-tiazol-4-carbonil)-amino]-piridina-2-carboxílico como un material sólido mediante la reacción del ácido 2-(4-piridil)tiazol-4-carboxílico con la amida del ácido 3-amino-piridina-2-carboxílico (Berrie y colaboradores, *J. Chem. Soc.* **1952**, 2042) y una purificación mediante HPLC.

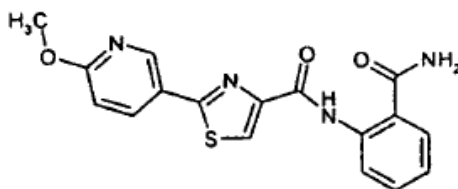
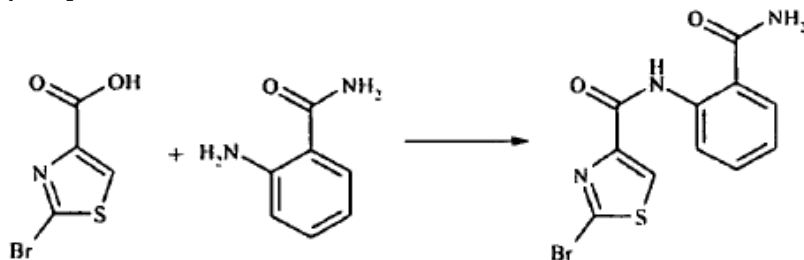
35 1H -RMN (400 Hz, D_6 -DMSO): $\delta = 7,65$ (m, 1H), 8,02 (m, 2H), 8,12 (s ancho, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,52 (s ancho, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,77 (m, 2H), 9,18 (m, 1H), 13,8 (s, 1H). $C_{15}H_{11}N_5O_2S$, $M = 325,4$. LC-MS (ZQ): $R_t = 0,85$, $m/z = 326$ $[M+H]^+$.

40

Ejemplo 1.22**Amida del ácido 3-[(2-piridin-4-il-tiazol-4-carbonil)-amino]-isonicotínico**

- 5 De una manera análoga a la de la síntesis del Ejemplo 1.16 se obtiene la amida del ácido 3-[(2-piridin-4-il-tiazol-4-carbonil)-amino]-isonicotínico como un material sólido mediante la reacción del ácido 2-(4-piridil)tiazol-4-carboxílico con la amida del ácido 3-amino-isonicotínico y una purificación mediante HPLC.

$C_{15}H_{11}N_5O_2S$, $M = 325,4$. LC-MS (ZQ): $R_t = 0,74$, $m/z = 326 [M+H]^+$.

10 **Variante 2 del procedimiento****Ejemplo 2.1****N-[2-(Aminocarbonil)fenil]-2-(6-metoxi-3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida****a) Preparación del compuesto intermedio VI.1**15 **N-[2-(aminocarbonil)fenil]-2-bromo-4-tiazol-carboxamida**

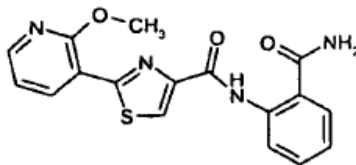
- 20 El ácido 2-bromo-4-tiazol-carboxílico (1 g), el HATU (2,01 g), y la amida del ácido 2-amino-benzoico (0,65 g) se disponen previamente en N,N-dimetil-formamida (DMF) (20 ml). Se enfría con un baño de hielo y se añade la N,N-diisopropil-etil-amina (0,90 ml). Se agita durante 6 días a la temperatura ambiente, se vierte la mezcla de reacción sobre una mezcla de agua y hielo, se deja descongelar mediando agitación y el material sólido precipitado se filtra con succión, se lava dos veces con agua, dos veces con dietil-éter y se seca en vacío. Se obtiene el compuesto intermedio VI.1 como un material sólido (1,4 g).

- 25 $C_{11}H_8BrN_3O_2S$, $M = 326,2$. 1H -RMN (300 MHz, D_6 -DMSO): $\delta = 7,20$ (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

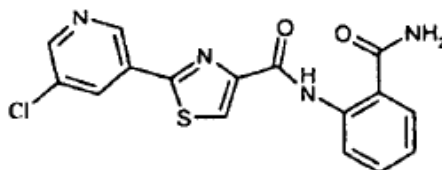
- 30 El compuesto intermedio VI.1 (65 mg, 0,2 mmol) y el ácido 2-metoxi-piridina-5-borónico (43 mg, 0,28 mmol) se disponen previamente en tolueno (1,5 ml), etanol (1,5 ml) y una solución de carbonato de sodio (180 microlitros, 2 M) en un recipiente de microondas. Después de esto, se añade el $Pd(PPh_3)_4$ (23 mg, 0,1 equivalentes) y se calienta durante 20 min a $120^\circ C$ (300 vatios) en un sistema de microondas (aparato CEM Explorer de la entidad CEM). Se diluye con agua, se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se concentra por evaporación en la centrifugadora y se purifica mediante HPLC.

- 35 $C_{17}H_{14}N_4O_3S$, $M = 354,4$, $R_t = 1,09$, $m/z = 355 [M+H]^+$.

Ejemplo 2.2**N-[2-(Aminocarbonil)fenil]-2-(2-metoxi-3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida**

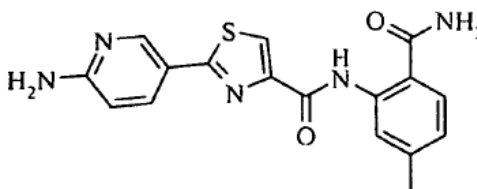
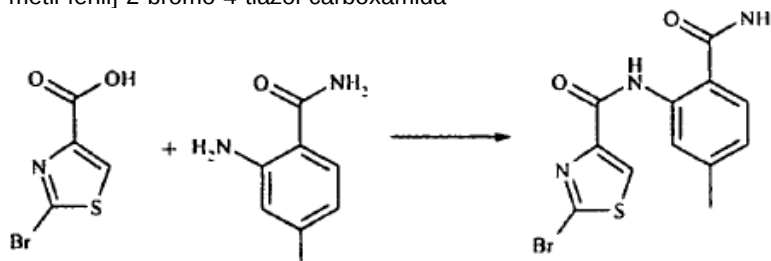
- 5 De una manera análoga a la del Ejemplo 2.1 se obtiene la N-[2-(aminocarbonil)fenil]-2-(2-metoxi-3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida como un material sólido a partir del compuesto intermedio VI.1 y del ácido 2-metoxi-piridina-3-borónico.

$C_{17}H_{14}N_4O_3S$, M = 354,4, LC-MS (ZQ): $R_t = 1,12$, m/z = 355 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2.3**N-[2-(Aminocarbonil)fenil]-2-(5-cloro-3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida**

- 15 De una manera análoga a la del Ejemplo 2.5 se obtiene la N-[2-(aminocarbonil)fenil]-2-(5-cloro-3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida a partir del compuesto intermedio VI.1 y del ácido 5-cloro-3-piridinil-borónico.

$C_{16}H_{11}ClN_4O_2S$, M = 358,8, LC-MS (ZQ): $R_t = 1,08$, m/z = 359 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2.4**Amida del ácido N-[2-(aminocarbonil)-5-metil-fenil]-2-(6-amino-piridin-3-il)-tiazol-4-carboxílico****a) Preparación del compuesto intermedio VI.2****N-[2-(Aminocarbonil)-5-metil-fenil]-2-bromo-4-tiazol-carboxamida**

- 25 De una manera análoga a la de la síntesis del compuesto intermedio VI.1 se hacen reaccionar el ácido 2-bromo-4-tiazol-carboxílico y la amida del ácido 2-amino-4-metil-benzoico para dar la N-[2-(aminocarbonil)-5-metil-fenil]-2-bromo-4-tiazol-carboxamida.

- 30 $C_{12}H_{10}BrN_3O_2S$, 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

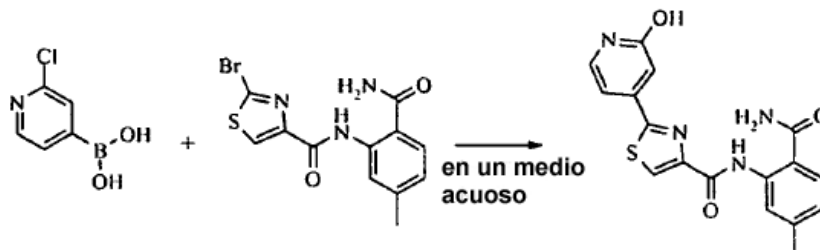
- 35 El compuesto intermedio VI.2 (150 mg) y la 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (CAS827614-64-2) (136 mg) se disponen previamente en dimetil-etilenglicol (3 ml) y en una solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (2 ml, 1 M), y luego se añade el $Pd(PPh_3)_4$ (102 mg, 0,2 equivalentes) y la mezcla se calienta a 110°C durante 45 min en un sistema de microondas (CEM Explorer, 300 vatios). Se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo, se concentra la fase orgánica por evaporación y se purifica el residuo mediante HPLC.

$C_{17}H_{15}N_5O_2S$, $M = 353,1$, LC-MS (ZQ): $R_t = 0,79$, $m/z = 354$ $[M+H]^+$. 1H -RMN (400 MHz, D_6 -DMSO, señales escogidas): $\delta = 2,33$ (s, 3H), 6,79 (d, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 13,2 (s, 1H).

5

Ejemplo 2.5

Amida del ácido N-[2-(aminocarbonil)-5-metil-fenil]-2-(6-hidroxi-piridin-3-il)-tiazol-4-carboxílico



El compuesto intermedio VI.2 (150 mg) y el ácido 2-cloro-piridina-4-borónico (84 mg) se disponen previamente en dimetilglicol (3 ml) y una solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (2 ml, 1 M). Se añade el $Pd(PPh_3)_4$ (51 mg) y se calienta durante 30 minutos a $110^\circ C$ en un sistema de microondas (300 W) (aparato CEM Explorer). Después de esto, se añade de nuevo el $Pd(PPh_3)_4$ (52 mg) y se calienta durante 30 min a $110^\circ C$ en el sistema de microondas. Después de haber tratado como en el Ejemplo 2.1 y de haber purificado mediante HPLC, se obtiene la amida del ácido N-[2-(aminocarbonil)-5-metil-fenil]-2-(6-hidroxi-piridin-3-il)-tiazol-4-carboxílico (9,8 mg) como un material sólido de color blanco.

15

$C_{17}H_{14}N_4O_3S$, $M = 354,1$, LC-MS (ZQ): $R_t = 1,25$, $m/z = 355$ $[M+H]^+$.

Liberación de citocinas inducida por TLR en células humanas mononucleares procedentes de sangre periférica (PBMC, acrónimo del inglés "peripheral blood mononuclear cells").

20

Principio del ensayo

Unas PBMCs aisladas a partir de sangre humana entera son estimuladas con un ligando de TLR. La determinación de las citocinas se lleva a cabo mediante un estuche de ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas), y una determinación de la proliferación y del metabolismo celular se lleva a cabo con azul Alamar.

25

Aislamientos de las PBMC:

Para la preparación previa de las células se mezclan aproximadamente 200 ml de sangre con un anticoagulante (p.ej. con agujas Monovette con citrato). Unos tubitos Pro Leucosep se rellenan con 15 ml de Histopaque (a la temperatura ambiente, TA) y se comprimen hacia abajo a través de la frita empleada mediante una breve centrifugación (durante un minuto a $1.000 \times g$, TA). En los tubitos preparados previamente de esta manera se introducen 20 ml de sangre y se centrifuga durante 15 minutos a $800 \times g$ (a la TA). Después de la centrifugación se establece de arriba hacia abajo la siguiente estratificación:

30

plasma - PBMC - Histopaque - disco de filtro - Histopaque - eritrocitos y granulocitos. El plasma sobrenadante se filtra con succión. Las PBMC se transfieren, en común con la Histopaque situada debajo de ella, a un nuevo tubito con una capacidad de 50 ml, añadiéndose siempre el contenido de dos tubitos Leucosep a un tubito con una capacidad de 50 ml. Los tubitos con una capacidad de 50 ml se rellenan luego con PBS hasta un volumen de 50 ml. Esta suspensión de células se centrifuga durante diez minutos a $300 \times g$ (a la TA).

35

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

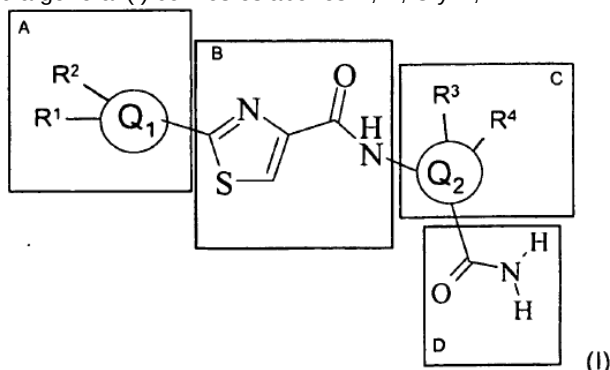
45

Resultados:		
	Ejemplo	EC₅₀ (TNF-α TLR7)
5	1.1	9,0e-7 mol/l
	1.2	2,4e-6 mol/l
	1.3	1,3e-6 mol/l
	1.4	4,9e-7 mol/l
	1.5	4,1e-6 mol/l
	1.6	3,0e-5 mol/l
	1.7	1,8e-6 mol/l
10	1.8	1,1e-6 mol/l
	1.11	3,0e-5 mol/l
	1.17	2,6e-6 mol/l
	1.18	1,9e-6 mol/l
	1.21	5,2e-6 mol/l
15	1.22	7,0e-6 mol/l
	2.4	1,3e-6 mol/l

CE₅₀ = concentración eficaz del 50 %

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (I) con los eslabones A, B, C y D,



en los que

los eslabones B y D están situados en posición orto entre ellos y

Q_1 representa un anillo de heteroarilo con 6 átomos de anillo, y

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

- (i) hidrógeno, hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, $-CF_3$, $-NR^5R^6$ o
- (ii) $-C(O)-OR^{10}$, $-C(O)-R^7$, $-C(O)$ -fluoroalquilo de C_1-C_3 , $-C(O)-NR^5R^6$, $-NH-C(O)-R^7$ o
- (iii) un radical alquilo de C_1-C_6 , alquenilo de C_2-C_6 , alquinilo de C_2-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , fluoroalquilo de C_1-C_6 o fluoroalcoxi de C_1-C_6 , en cada caso eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con alcoxi de C_1-C_3 , hidroxilo, $-(CO)-OR^{10}$ ó $-NR^8R^9$, o
- (iv) $-O-SO_2-NR^5R^6$, $-SO_2-R^7$, $-SO_2-NR^5R^6$, y

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

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

- (i) hidrógeno, halógeno o $-NR^{11}R^{12}$, o
- (ii) un radical alquilo de C_1-C_6 o alcoxi de C_1-C_6 , que eventualmente está sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, alcoxi de C_1-C_3 , $-NR^8R^9$ o heterociclilo, pudiendo el anillo de heterociclilo estar sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con alquilo de C_1-C_3 ó $-C(O)-R^7$,

realizándose que

R^5 y R^6 representan independientemente uno de otro hidrógeno o un radical alquilo de C_1-C_6 , que eventualmente está sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, alcoxi de C_1-C_3 , $-NR^8R^9$ o heterociclilo, pudiendo el anillo de heterociclilo estar sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con alquilo de C_1-C_3 ó $-C(O)-R^7$, o

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

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

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

R^{11} y R^{12} representan independientemente uno de otro hidrógeno o un radical alquilo de C_1-C_6 , que eventualmente está sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, alcoxi de C_1-C_3 , $-NR^8R^9$ o heterociclilo, pudiendo el anillo de heterociclilo estar sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con alquilo de C_1-C_3 o $-C(O)-R^7$,

así como sus sales, enantiómeros y diastereoisómeros.

2. Compuestos de la fórmula general (I) con los eslabones A, B, C y D, en los que

los eslabones B y D están situados en posición orto entre ellos y

Q_1 representa un anillo de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o triazinilo, y

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

- (i) hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, $-CF_3$, $-NR^5R^6$ o
- (ii) un radical alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , fluoroalquilo de C_1-C_6 o fluoroalcoxi de C_1-C_6 , o
- (iii) $-SO_2-R^7$, y

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 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, y

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

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

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

5 realizándose que

R^5 y R^6 representan independientemente uno de otro hidrógeno o un radical alquilo de C_1-C_6 , que eventualmente está sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, $-NR^8R^9$ o alcoxi de C_1-C_3 , y

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

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

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

así como sus sales, enantiómeros y diastereoisómeros.

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

Q_1 representa un anillo de piridilo o pirazinilo,

así como sus sales, enantiómeros y diastereoisómeros.

20 4. Compuestos de la fórmula general (I) con los eslabones A, B, C y D de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 3, en los que

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

(i) hidrógeno, $-NH_2$, hidroxilo, halógeno, $-CF_3$, o

25 (ii) un radical alcoxi de C_1-C_6 , fluoroalquilo de C_1-C_6 o fluoroalcoxi de C_1-C_6 ,

así como sus sales, enantiómeros y diastereoisómeros.

5. Compuestos de la fórmula general (I) con los eslabones A, B, C y D de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 4, en los que

30 Q_2 representa un anillo de fenilo, pirazolilo, tienilo, piridinilo o 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 eslabones A, B, C y D de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 5, en los que

35 R^3 y R^4 representan independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno o alquilo de C_1-C_6 ,

así como sus sales, enantiómeros y diastereoisómeros.

7. Compuestos de la fórmula general (I) con los eslabones A, B, C y D, en los que

40 los eslabones B y D están situados en posición orto entre ellos y

Q_1 representa un anillo de piridilo o pirazinilo, y

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

(i) hidrógeno, $-NH_2$, hidroxilo, halógeno, $-CF_3$, o

(ii) un radical alcoxi de C_1-C_6 , fluoroalquilo de C_1-C_6 o fluoroalcoxi de C_1-C_6 ,

45 Q_2 representa un anillo de fenilo, pirazolilo, tienilo, piridinilo o 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridinilo, y

R^3 y R^4 representan independientemente uno de otro hidrógeno, halógeno o alquilo de C_1-C_6 ,

así como sus sales, enantiómeros y diastereoisómeros.

8. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 7, a saber

50 N-[2-(Aminocarbonil)fenil]-2-(3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida

N-[5-(Aminocarbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-2-(4-piridinil)-4-tiazol-carboxamida

N-[2-(Aminocarbonil)fenil]-2-(4-piridinil)-4-tiazol-carboxamida

N-[2-(Aminocarbonil)-4-metil-fenil]-2-(3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida

N-(2-(Aminocarbonil)-5-metil-fenil)-2-(3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida

55 N-(2-(Aminocarbonil)-4-cloro-fenil)-2-(3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida

Amida del ácido 3-[(2-piridin-3-il-tiazol-4-carbonil)amino]piridina-2-carboxílico

N-[2-(Aminocarbonil)-5-metil-fenil]-2-(4-piridinil)-4-tiazol-carboxamida

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

(3-Carbamoil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico

60 N-(2-(Aminocarbonil)-5-metil-fenil)-2-[4-(trifluorometil)-3-piridinil]-4-tiazol-carboxamida

N-[2-(Aminocarbonil)-5-metil-fenil]-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3-piridinil]-4-tiazol-carboxamida

N-(2-(Aminocarbonil)-5-metil-fenil)-2-(6-metoxi-3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida

N-[3-(Aminocarbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-2-(pirazin-2-il)-4-tiazol-carboxamida

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

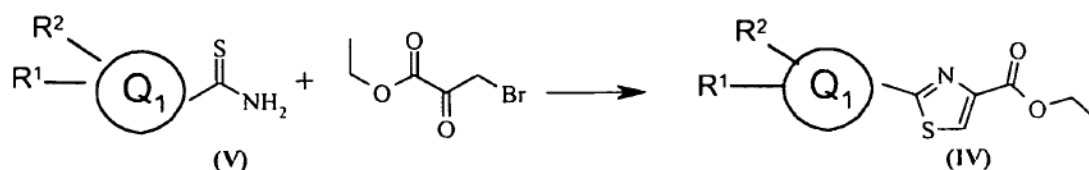
65 N-[5-(Aminocarbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-2-(3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida

N-[2-(Aminocarbonil)-5-(1,1-dimetil-etil)-3-tienil]-2-(3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida

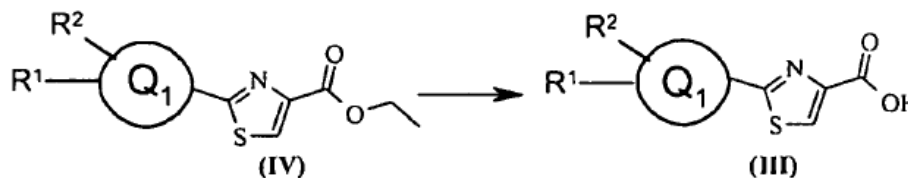
N-[2-(Aminocarbonil)-4-fluoro-fenil]-2-(3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida
 N-[2-(Aminocarbonil)-3-tienil]-2-(3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida
 N-[3-(Aminocarbonil)-4-metil-2-tienil]-2-(3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida
 Amida del ácido 3-[(2-piridin-4-il-tiazol-4-carbonil)-amino]-piridina-2-carboxílico
 5 Amida del ácido 3-[(2-piridin-4-il-tiazol-4-carbonil)-amino]-isonicotínico
 N-[2-(Aminocarbonil)fenil]-2-(6-metoxi-3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida
 N-[2-(Aminocarbonil)fenil]-2-(2-metoxi-3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida
 N-[2-(Aminocarbonil)fenil]-2-(5-cloro-3-piridinil)-4-tiazol-carboxamida
 Amida del ácido N-[2-(aminocarbonil)-5-metil-fenil]-2-(6-amino-piridin-3-il)-tiazol-4-carboxílico
 10 Amida del ácido N-[2-(aminocarbonil)-5-metil-fenil]-2-(6-hidroxi-piridin-3-il)-tiazol-4-carboxílico

9. Procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 8, caracterizado por las etapas de

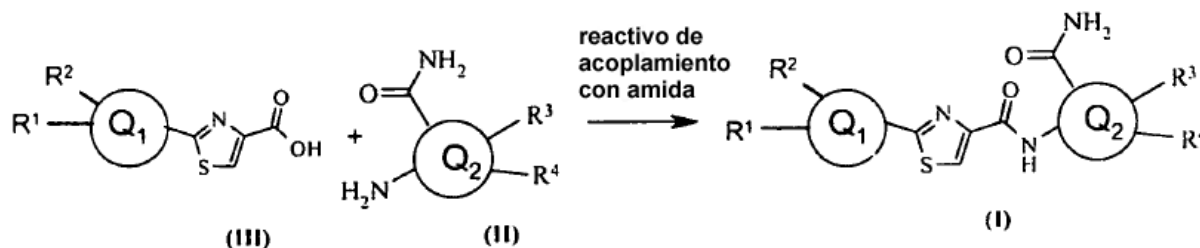
a) transformación de compuestos intermedios de la fórmula (V) en compuestos intermedios de la fórmula (IV) mediante reacción con el éster etílico del ácido bromopirúvico mediante calentamiento en el seno de disolventes orgánicos



b) saponificación del éster etílico (IV) mediante obtención de compuestos intermedios de la fórmula (III),



c) reacción de los compuestos intermedios de acuerdo con la fórmula (III) con compuestos de la fórmula (II) por medio de un reactivo de acoplamiento con amida

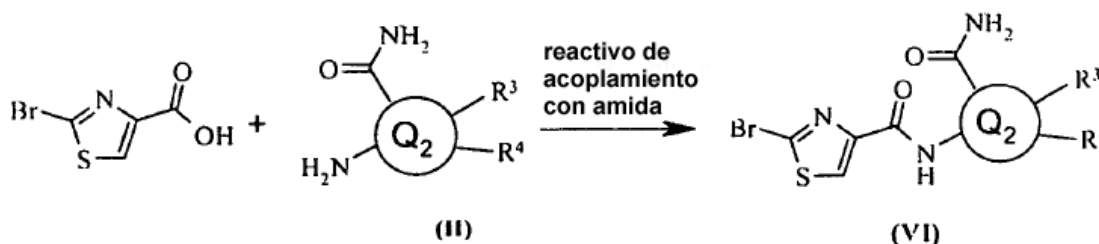


realizándose que

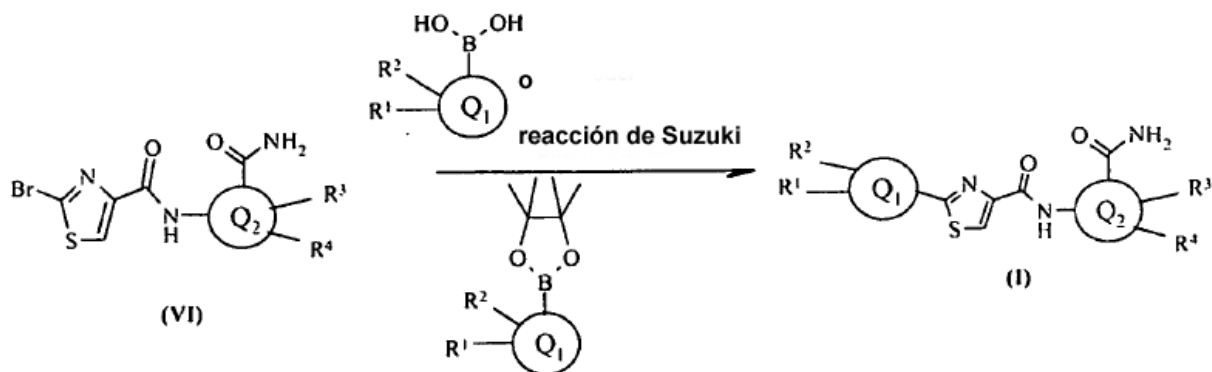
Q_1 , Q_2 , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados indicados en la fórmula general (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 hasta 7.

10. Procedimiento para la preparación de compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 8, caracterizado por las etapas de

a) reacción del ácido 2-bromotiazol-4-carboxílico con compuestos intermedios de la fórmula (II) por medio de un reactivo de acoplamiento con amida



b) reacción de los compuestos intermedios de la fórmula (VI) con ácidos borónicos o ésteres pinacólicos de ácidos borónicos dentro del marco de una reacción de Suzuki-Miyaura para dar los compuestos conformes al invento de la fórmula (I).



realizándose que

Q_1 , Q_2 , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados indicados en la fórmula general (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 hasta 7.

11. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 8 para su utilización como medicamentos.

12. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 8 para su utilización como medicamentos contra enfermedades que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos.

13. Formulación farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 8.