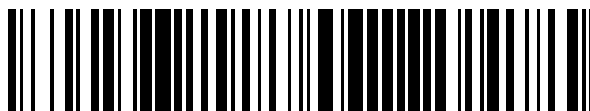


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 407 807**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/425</b>	(2006.01) <i>C07D 235/00</i>	(2006.01)
<b>A61P 29/00</b>	(2006.01) <i>C07D 221/00</i>	(2006.01)
<b>A61P 33/00</b>	(2006.01) <i>C07D 513/04</i>	(2006.01)
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01) <i>C07D 277/00</i>	(2006.01)
<b>C07D 417/04</b>	(2006.01) <i>C07D 235/00</i>	(2006.01)
<b>C07D 277/42</b>	(2006.01)	
<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)	
<b>C07D 513/04</b>	(2006.01)	
<b>C07D 417/14</b>	(2006.01)	
<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2002 E 02758455 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2013 EP 1418909**

54 Título: **Derivados de tiazolilo 2-amino-4,5-trisustituídos y su uso frente a enfermedades autoinmunitarias**

30 Prioridad:

**13.08.2001 EP 01203087**

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

**14.06.2013**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (100.0%)  
TURNHOUTSEWEG 30  
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**LOVE, CHRISTOPHER JOHN;  
VAN LOMMEN, GUY ROSALIA EUGEN;  
DOYON, JULIEN GEORGESPIERRE-OLIVIER;  
BONGARTZ, JEAN-PIERRE ANDRÉ MARC;  
VAN DER AA, MARCEL JOZEF MARIA;  
HENDRICKX, ROBERT JOZEF MARIA;  
BUIJNSTERS, PETER JACOBUS JOHANNES  
ANTONIUS;  
COOYMANS, LUDWIG PAUL;  
VANDERMAESEN, NELE;  
COESEMANS, ERWIN y  
BOECKX, GUSTAAF MARIA**

74 Agente/Representante:

**PÉREZ BARQUÍN, Eliana**

**ES 2 407 807 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de tiazolilo 2-amino-4,5-trisustituidos y su uso frente a enfermedades autoinmunitarias

5 La presente invención se refiere a derivados de tiazolilo 2-amino-4,5-trisustituidos que tienen propiedades de inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias, particularmente propiedades de inhibición de TNF- $\alpha$  y/o IL-12. La invención se refiere además a métodos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los comprenden. La invención también se refiere al uso de derivados de tiazolilo 2-amino-4,5-trisustituidos para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias mediadas por  
10 TNF- $\alpha$  y/o IL-12, especialmente IL-12.

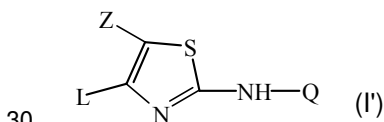
El documento WO 99/64418 describe aril-piridil-tiazoles como inhibidores de TNF- $\alpha$ .

15 El documento WO 02/34748 se refiere a derivados de imidazopiridilo como agentes antitumorales.

El documento EP 154.190 se refiere a derivados de piridona que tienen actividad en el campo de problemas cardiacos, hipertensión y úlcera; el documento EP 790.057 se refiere a derivados de 2-aminotiazol antibacterianos o bactericidas; el documento US 3.933.838 se refiere a ariltiazoles que tienen actividad antiinflamatoria, Dridi *et al.*, Synthetic Communications (1998), 28(1), 167-174, describen aminotiazoles como precursores para antibióticos y bactericidas; Nagatomi *et al.*, Arzneim. Forsch. (1998), 34(5), 599-603 describen derivados de tiazol antiinflamatorios.  
20

Los compuestos de la presente invención pueden distinguirse de la técnica anterior debido a su estructura, actividad farmacológica o potencia.  
25

La presente invención se refiere al uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias mediadas por TNF- $\alpha$  y/o IL-12, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula



un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isomérica del mismo,

35 en la que

Z es halo; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, carboxilo, ciano, amino, amino sustituido con piperidinilo, amino sustituido con piperidinilo sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>, mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, aminocarbonilo, mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxilo C<sub>1-6</sub>, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo; polihaloalquilo C<sub>1-4</sub>; ciano; amino; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; amino-S(=O)<sub>2</sub>; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-S(=O)<sub>2</sub>; o -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>;

45 R<sup>x</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, nitro o -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>;

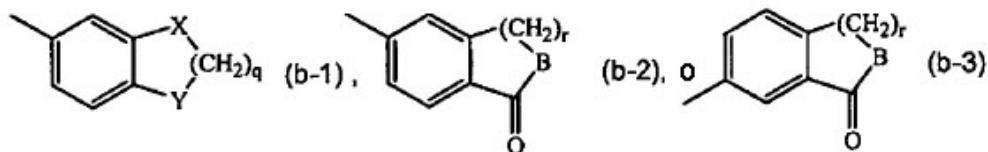
R<sup>y</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> o alquinilo C<sub>2-6</sub>;

R<sup>z</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

50 Q es cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo o imidazopiridilo, estando cada uno de dichos anillos opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes, seleccionado cada uno independientemente de halo; hidroxilo; ciano; carboxilo; azido; amino; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquenilo C<sub>2-6</sub>; alquinilo C<sub>2-6</sub>; cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-6</sub>, amino o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>;  
55 alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; arilalquiloxilo C<sub>1-6</sub>; ariloxilo; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; polihaloalquiloxilo C<sub>1-6</sub>; polihaloalquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; Het; (alquil C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>n</sub>- o R<sup>1</sup>HN-S(=O)<sub>n</sub>-;

o

60 Q es un radical de fórmula



en las que X e Y son cada uno independientemente O, NR<sup>3</sup>, CH<sub>2</sub> o S, siendo R<sup>3</sup> hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

5 q es un número entero con un valor de 1 a 4;

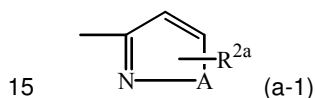
B es O o NR<sup>4</sup> siendo R<sup>4</sup> hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

r es un número entero con un valor de 1 a 3;

10

n es un número entero con un valor de 1 ó 2;

R<sup>1</sup> representa hidrógeno o un radical de fórmula



15

siendo A O, S o un radical bivalente de fórmula -CR<sup>2a</sup>=N- estando CR<sup>2a</sup> unido a N de fórmula (a-1); y

siendo R<sup>2a</sup> hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquiloxilo C<sub>1-6</sub>;

20

L es fenilo, opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes, seleccionándose cada uno independientemente de halo; hidroxilo; mercapto; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquil C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquiloxi C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH-; Het-NH-; -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; o

25

L es un heterociclo aromático o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros monocíclico o un heterociclo aromático o parcialmente saturado bicíclico en el que cada uno de dichos sistemas de anillos puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo; hidroxilo; mercapto; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquil C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquiloxi C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH-; Het-NH- o -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>;

30

35

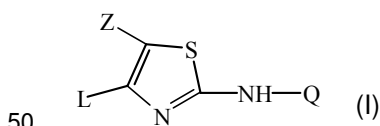
Het es un heterociclo aromático o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros monocíclico o un heterociclo aromático o parcialmente saturado bicíclico en el que cada uno de dichos sistemas de anillos puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo; hidroxilo; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquil C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquiloxi C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH- o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH-;

40

45

arilo es fenilo, opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes, seleccionado cada uno independientemente de halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, ciano, nitro, amino o mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino.

La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula



50

un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isomérica del mismo,

en la que

5 Z es halo; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, carboxilo, ciano, amino, amino sustituido con piperidinilo, amino sustituido con piperidinilo sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>, mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, aminocarbonilo, mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo xilo C<sub>1-6</sub>, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo; polihaloalquilo C<sub>1-4</sub>; ciano; amino; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; amino-S(=O)<sub>2</sub><sup>-</sup>; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-S(=O)<sub>2</sub> o -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>;

10 R<sup>x</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, nitro o -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>;

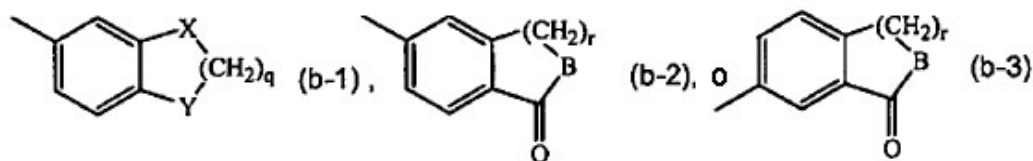
R<sup>y</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> o alquinilo C<sub>2-6</sub>;

R<sup>z</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

15 Q es cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo o imidazopiridilo, estando cada uno de dichos anillos opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes, seleccionado cada uno independientemente de halo; hidroxilo; ciano; carboxilo; azido; amino; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquenilo C<sub>2-6</sub>; alquinilo C<sub>2-6</sub>; cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquilo xilo C<sub>1-6</sub>, amino o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino; alquilo xilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilo xicoarbonilo C<sub>1-6</sub>; arilalquilo xilo C<sub>1-6</sub>; ariloxilo; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; polihaloalquilo xilo C<sub>1-6</sub>; polihaloalquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; Het; (alquil C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>n</sub><sup>-</sup> o R<sup>1</sup>HN-S(=O)<sub>n</sub><sup>-</sup>;

o

25 Q es un radical de fórmula



30 en las que X e Y son cada uno independientemente O, NR<sup>3</sup>, CH<sub>2</sub> o S, siendo R<sup>3</sup> hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

q es un número entero con un valor de 1 a 4;

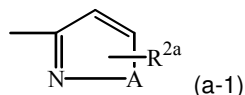
B es O o NR<sup>4</sup> siendo R<sup>4</sup> hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

35

r es un número entero con un valor de 1 a 3;

n es un número entero con un valor de 1 ó 2;

40 R<sup>1</sup> representa hidrógeno o un radical de fórmula



45 siendo A O, S o un radical bivalente de fórmula -CR<sup>2a</sup>=N- estando CR<sup>2a</sup> unido a N de fórmula (a-1); y

siendo R<sup>2a</sup> hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo xilo C<sub>1-6</sub>;

50 L es 3-halofenilo o 3-cianofenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada uno independientemente de halo; hidroxilo; mercapto; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquilo xilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo xilo C<sub>1-6</sub>; alquilo xicoarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquil C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquilo xilo C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH-; Het-NH-; -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; o

55 L es un heterociclo aromático o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros monocíclico o un heterociclo aromático o parcialmente saturado bicíclico en el que cada uno de dichos sistemas de anillos puede estar opcionalmente

5 sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo; mercapto; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquioxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquilocarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; mono o di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH-; Het-NH- o -C(=N-R<sup>X</sup>)NR<sup>Y</sup>R<sup>Z</sup>;

10 Het es un heterociclo aromático o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros monocíclico o un heterociclo aromático o parcialmente saturado bicíclico en el que cada uno de dichos sistemas de anillos puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo; hidroxilo; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquioxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquilocarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH- o mono o di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH-;

15 arilo es fenilo, opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes, seleccionado cada uno independientemente de halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquioxilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, ciano, nitro, amino o mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino;

20 siempre que cuando el heterociclo aromático bicíclico en la definición de L representa imidazopiridilo, entonces dicho imidazopiridilo no está sustituido.

25 Tal como se usó anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento alquilo C<sub>1-4</sub> como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo; alquilo C<sub>1-6</sub> como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono tales como los grupos definidos por alquilo C<sub>1-4</sub> y pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares; alqueno C<sub>2-6</sub> como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 2 hasta 6 átomos de carbono y que tienen 1 doble enlace tales como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, 3-metilbutenilo y similares; alquino C<sub>2-6</sub> como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 2 hasta 6 átomos de carbono y que tienen 1 triple enlace tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, 3-metilbutinilo y similares; cicloalquilo C<sub>3-6</sub> es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; un heterociclo parcialmente saturado monocíclico o bicíclico representa un sistema de anillos que consiste en 1 ó 2 anillos y que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y al menos un doble enlace siempre que el sistema de anillos no sea un sistema aromático; un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico representa un sistema de anillos aromático que consiste en 1 ó 2 anillos y que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S; el término aromático lo conoce bien un experto en la técnica y designa sistemas cíclicamente conjugados de 4n + 2 electrones, es decir con 6, 10, 14 etc. electrones π (regla de Hückel).

40 El radical L o Q tal como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (I) o (I') puede estar unido al resto de la molécula de fórmula (I) o (I') a través de cualquier heteroátomo o carbono de anillo según sea apropiado. Por ejemplo, cuando Q es piridilo, puede ser 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo.

45 Las líneas trazadas al interior de sistemas de anillos indican que el enlace puede estar unido a cualquier átomo de anillo adecuado. Cuando el sistema de anillos es un sistema de anillos bicíclico, el enlace puede estar unido a cualquier átomo de anillo adecuado de cualquiera de los dos anillos.

50 Tal como se usó anteriormente en el presente documento, el término (=O) forma un resto carbonilo cuando está unido a un átomo de carbono, un resto sulfóxido cuando está unido a un átomo de azufre y un resto sulfonilo cuando dos de dichos términos están unidos a un átomo de azufre.

55 El término halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo. Tal como se usó anteriormente y se usa a continuación en el presente documento, polihaloalquilo C<sub>1-4</sub> o polihaloalquilo C<sub>1-6</sub> como grupo o parte de un grupo se define como alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> mono o polihalosustituido, por ejemplo metilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo, 1,1-difluoro-etilo y similares. En caso de que más de un átomo de halógeno esté unido a un grupo alquilo dentro de la definición de polihaloalquilo C<sub>1-4</sub> o polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, pueden ser iguales o diferentes.

60 Cuando se produce cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

65 Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (I) o (I') y sus N-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas pueden contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoquímicamente isoméricas.

El término "formas estereoquímicamente isoméricas" tal como se usó anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento define todas las posibles formas estereoisoméricas que pueden presentar

los compuestos de fórmula (I) o (I') y sus N-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias o derivados fisiológicamente funcionales. A menos que se mencione o se indique lo contrario, la designación química de compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica así como cada una de las

5 formas isoméricas individuales de fórmula (I) o (I') y sus N-óxidos, sales, solvatos, aminas cuaternarias sustancialmente libres, es decir asociados con menos del 10%, preferiblemente menos del 5%, particularmente menos del 2% y lo más preferiblemente menos del 1% de los otros isómeros. Obviamente se prevé abarcar formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) o (I') dentro del alcance de esta invención.

10 Para su uso terapéutico, sales de los compuestos de fórmula (I) o (I') son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

15 Se pretende que las sales de adición de base y ácido farmacéuticamente aceptables tal como se mencionó anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento comprendan las formas de sales de adición de ácido y base no tóxicas terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos de fórmula (I) o (I'). Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente tratando

20 la forma de base con tal ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir etanodioico), malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares. A la inversa dichas formas de sales pueden convertirse mediante tratamiento con una base

25 apropiada en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) o (I') que contienen un protón ácido también pueden convertirse en sus formas de sales de adición de amina o metal no tóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas.

30 Las formas de sales de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo aminas aromáticas y alifáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; la benzatina, N-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. A la inversa la forma de sal puede convertirse mediante tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

El término sal de adición tal como se usó anteriormente en el presente documento también comprende los solvatos que pueden formar los compuestos de fórmula (I) o (I') así como las sales de los mismos. Tales solvatos son por

40 ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

El término "amina cuaternaria" tal como se usó anteriormente en el presente documento define las sales de amonio cuaternario que pueden formar los compuestos de fórmula (I) o (I') mediante reacción entre un nitrógeno básico de

45 un compuesto de fórmula (I) o (I') y un agente de cuaternización apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo yoduro de metilo o yoduro de bencilo. También pueden usarse otros reactivos con buenos grupos salientes, tal como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo y p-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen por ejemplo cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El contraión de elección puede prepararse usando columnas de resina de intercambio

50 iónico.

Se pretende que las formas de N-óxido de los presentes compuestos comprendan los compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno terciario están oxidadas para dar el denominado N-óxido.

55

Algunos de los compuestos de fórmula (I) o (I') también pueden existir en su forma tautomérica. Se pretende que tales formas, aunque no se indiquen explícitamente en la fórmula anterior, se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

60 Ejemplos particulares de heterociclos parcialmente saturados monocíclicos o bicíclicos son pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, indolinilo y similares.

Ejemplos particulares de heterociclos aromáticos monocíclicos o bicíclicos son azetilo, oxetilidenilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piranilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, isobenzotienilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo,

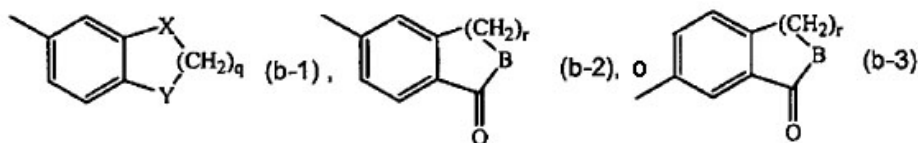
65

benzopirazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinolizino, ftalazino, quinoxalino, quinazolino, naftiridinilo, pteridinilo, benzopirano, pirrolopiridilo, tienopiridilo, furopiridilo, isotiazolopiridilo, tiazolopiridilo, isoxazolopiridilo, oxazolopiridilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo, pirrolopirazino, tienopirazino, furopirazino, isotiazolopirazino, tiazolopirazino, isoxazolopirazino, oxazolopirazino, pirazolopirazino, imidazopirazino, pirrolopirimidino, tienopirimidino, furopirimidino, isotiazolopirimidino, tiazolopirimidino, isoxazolopirimidino, oxazolopirimidino, pirazolopirimidino, imidazopirimidino, pirrolopiridazino, tienopiridazino, furopiridazino, isotiazolopiridazino, tiazolopiridazino, isoxazolopiridazino, oxazolopiridazino, pirazolopiridazino, imidazopiridazino, oxadiazolopiridilo, tiadiazolopiridilo, triazolopiridilo, oxadiazolopirazino, tiadiazolopirazino, triazolopirazino, oxadiazolopirimidino, tiadiazolopirimidino, triazolopirimidino, oxadiazolopiridazino, tiadiazolopiridazino, triazolopiridazino, imidazooxazolilo, imidazotiazolilo, imidazomidazolilo, isoxazolotriazino, isotiazolotriazino, pirazolotriazino, oxazolotriazino, tiazolotriazino, imidazolotriazino, oxadiazolotriazino, tiadiazolotriazino, triazolotriazino.

Una realización interesante de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I') o (I) en los que Q es cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo, piridilo, pirimidino, pirazino, piridazino, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo o imidazopiridilo, estando cada uno de dichos anillos opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes, seleccionado cada uno independientemente de halo; hidroxilo; ciano; carboxilo; azido; amino; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino; alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>; alqueno C<sub>2-6</sub>; alquino C<sub>2-6</sub>; cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-6</sub>, amino o mono o di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquilitio C<sub>1-6</sub>; alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; arilalquiloxilo C<sub>1-6</sub>; ariloxilo; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; polihaloalquiloxilo C<sub>1-6</sub>; polihaloalquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; (alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>n</sub>- o R<sup>1</sup>HN-S(=O)<sub>n</sub>-;

o

Q es un radical de fórmula



y en los que Z es halo; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, carboxilo, ciano, amino, mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, aminocarbonilo, mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxilo C<sub>1-6</sub>, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo; polihaloalquilo C<sub>1-4</sub>; ciano; amino; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; amino-S(=O)<sub>2</sub>-; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino-S(=O)<sub>2</sub> o -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>.

Otra realización interesante de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I') o (I) en los que Q es cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo, piridilo, pirimidino, pirazino, piridazino, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo o imidazopiridilo, estando cada uno de dichos anillos opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes, seleccionado cada uno independientemente de halo; hidroxilo; ciano; carboxilo; azido; amino; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino; alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>; alqueno C<sub>2-6</sub>; alquino C<sub>2-6</sub>; cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-6</sub>, amino o mono o di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquilitio C<sub>1-6</sub>; alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; arilalquiloxilo C<sub>1-6</sub>; ariloxilo; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; polihaloalquiloxilo C<sub>1-6</sub>; polihaloalquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; Het o (alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>n</sub>-; o en los que Q es cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo, piridilo, pirimidino, pirazino, piridazino, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo o imidazopiridilo, estando cada uno de dichos anillos opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes, seleccionado cada uno independientemente de halo; hidroxilo; ciano; carboxilo; azido; amino; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino; alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>; alqueno C<sub>2-6</sub>; alquino C<sub>2-6</sub>; cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-6</sub>, amino, mono o di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquilitio C<sub>1-6</sub>; alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; arilalquiloxilo C<sub>1-6</sub>; ariloxilo; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; polihaloalquiloxilo C<sub>1-6</sub>; polihaloalquilcarbonilo C<sub>1-6</sub> o (alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>n</sub>.

También una realización interesante de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o (I') en los que se aplica una o más de las siguientes restricciones:

a) L es 3-halofenilo o 3-cianofenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada uno independientemente de halo; hidroxilo; mercapto; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; mono o di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH-; Het-NH-; -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; particularmente L es 3-halofenilo o 3-cianofenilo; o

L es un heterociclo aromático o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros monocíclico o un heterociclo aromático o

parcialmente saturado bicíclico en el que cada uno de dichos sistemas de anillos puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo; hidroxilo; mercapto; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquil C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquiloxi C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH-; Het-NH- o -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; o

L es un heterociclo aromático o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros monocíclico o un heterociclo aromático o parcialmente saturado bicíclico en el que cada uno de dichos sistemas de anillos puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo; mercapto; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquil C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquiloxi C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH-; Het-NH- o -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>;

b) L es un heterociclo aromático o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros monocíclico o un heterociclo aromático o parcialmente saturado bicíclico en el que cada uno de dichos sistemas de anillos puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo; hidroxilo; mercapto; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquil C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquiloxi C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH-, Het-NH- o -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; o

L es un heterociclo aromático o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros monocíclico o un heterociclo aromático o parcialmente saturado bicíclico en el que cada uno de dichos sistemas de anillos puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo; mercapto; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquil C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquiloxi C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH-, Het-NH- o -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>;

c) Q es fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo o imidazopiridilo, estando cada uno de dichos anillos opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes, seleccionado cada uno independientemente de halo; hidroxilo; ciano; carboxilo; azido; amino; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>; alqueno C<sub>2-6</sub>; alquinilo C<sub>2-6</sub>; cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-6</sub>, amino o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; arilalquiloxilo C<sub>1-6</sub>; ariloxilo; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; polihaloalquiloxilo C<sub>1-6</sub>; polihaloalquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; Het o (alquil C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>n</sub>;

d) Z es halo; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, ciano, amino, amino sustituido con piperidinilo, amino sustituido con piperidinilo sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>, mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, aminocarbonilo, mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, alquiloxilo C<sub>1-6</sub>, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo; polihaloalquilo C<sub>1-4</sub>; ciano; amino; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; amino-S(=O)<sub>2</sub>; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-S(=O)<sub>2</sub> o -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>.

Otra realización particular de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o (I') en los que se aplica una de las siguientes restricciones:

a) L es un heterociclo aromático o parcialmente saturado bicíclico distinto de 3,4-dihidro-benzoxazin-3-ona en el que cada uno de dichos sistemas de anillos puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo; hidroxilo; mercapto; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquil C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquiloxi C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH- o Het-NH-;

b) L es un heterociclo aromático bicíclico en el que cada uno de dichos sistemas de anillos puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo; hidroxilo; mercapto; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquil C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquiloxi C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH- o Het-NH-;

c) L es un heterociclo aromático o parcialmente saturado de 6 miembros, opcionalmente sustituido con hasta 3



sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo; hidroxilo; mercapto; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquil C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquiloxi C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH- o Het-NH-;

d) L es un heterociclo aromático de 6 miembros, opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo; hidroxilo; mercapto; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquil C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquiloxi C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH- o Het-NH-; o

L es un heterociclo aromático de 6 miembros, opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo; mercapto; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquil C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquiloxi C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH- o Het-NH-;

e) L es un heterociclo aromático o parcialmente saturado de 5 miembros, opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo; hidroxilo; mercapto; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquil C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquiloxi C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH- o Het-NH-; o

L es un heterociclo aromático o parcialmente saturado de 5 miembros, opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo; mercapto; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquil C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquiloxi C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH- o Het-NH-;

f) L es un heterociclo aromático de 5 miembros, opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo; hidroxilo; mercapto; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquil C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquiloxi C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH- o Het-NH-; o

L es un heterociclo aromático de 5 miembros, opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo; mercapto; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquil C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquiloxi C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH- o Het-NH-.

También una realización interesante de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o (I') en los que L es piridilo opcionalmente sustituido, más particularmente 3-piridilo opcionalmente sustituido, lo más particularmente 3-piridilo no sustituido.

Otra realización interesante de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o (I') en los que Z es halo; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, ciano, amino, amino sustituido con piperidinilo, amino sustituido con piperidinilo sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>, mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, aminocarbonilo, mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxilo C<sub>1-6</sub>, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo; polihaloalquilo C<sub>1-4</sub>; ciano; amino; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; amino-S(=O)<sub>2</sub>-; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-S(=O)<sub>2</sub>; o -C(=N-R<sup>2</sup>)NR<sup>2</sup>R<sup>2</sup>.

Otra realización interesante de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o (I') en los que Z es halo, particularmente fluoro; alquilo C<sub>1-6</sub>, particularmente metilo; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con amino, particularmente -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, particularmente -CH(OH)CH<sub>3</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con amino que está sustituido con piperidinilo, particularmente 4-piperidinilaminometilo; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con amino que está sustituido con piperidinilo sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>, particularmente 1-metil-4-piperidinilaminometilo. Una realización interesante adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o (I') en los que Z es fluoro, metilo o -CH(OH)CH<sub>3</sub>.

Una realización interesante adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o (I') en los que Z es fluoro, metilo o -CH(OH)CH<sub>3</sub> y L es un heterociclo aromático o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo;

5 hidroxilo; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquiloxycarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquiloxi C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; mono o di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH- o Het-NH-; o

10 L es un heterociclo aromático o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquiloxycarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquiloxi C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; mono o di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH- o Het-NH-.

Una realización interesante adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o (I') en los que Q es benzotiazolilo; piridilo sustituido con halo o alquilo C<sub>1-6</sub>; fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-6</sub>,

20 alquiltio C<sub>1-6</sub>, 1-metil-2-imidazolilo; Z es halo; ciano; alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; alquiloxycarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-6</sub>, amino, mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, piperidinilamino, 1-metil-4-piperidinilamino o morfolinilo; L es piridilo; piridilo sustituido con amino; 3-halofenilo; imidazopiridilo; imidazotiazolilo; pirimidinilo; furanilo.

Todavía una realización interesante adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o (I') en los que Q es fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-4-fluoro-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-metil-fenilo, 3-hidroxi-fenilo, 4-hidroxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,4,5-trimetoxi-fenilo, 3-metiltio-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 3-metil-4-fluoro-fenilo, 3-etiloxycarbonil-fenilo, 4-etiloxycarbonil-fenilo, 6-benzotiazolilo, 6-cloro-pirid-2-ilo, 6-metil-pirid-2-ilo, 5-cloro-pirid-3-ilo, 3-trifluorometil-4-metoxi-fenilo; Z es bromo, cloro, fluoro, acetilo, aminocarbonilo, etiloxycarbonilo, morfoliniletilo, morfolinilmetilo, di(metil)aminoetilo, di(metil)aminometilo, etilaminometilo, 4-piperidinilaminometilo, 1-metil-4-piperidinilaminometilo, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, aminometilo, hidroximetilo, metoximetilo, ciano, metiloxycarbonilo, metilo; L es 2-amino-5-piridilo, 3-fluoro-fenilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 3-imidazopiridilo, imidazotiazol-5-ilo, 5-pirimidinilo, 5-fluoro-pirid-3-ilo, 3-furanilo.

30 35

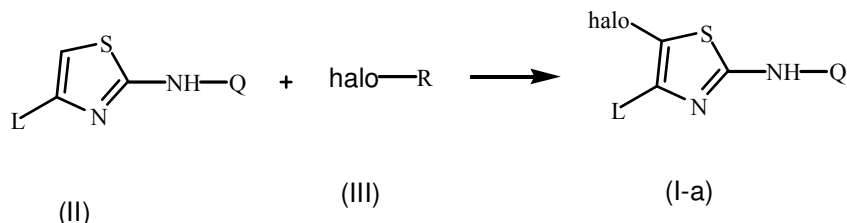
También una realización interesante de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o (I') en los que Q es fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-4-fluoro-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3-metiltio-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 3-metil-4-fluoro-fenilo, 3-etiloxycarbonil-fenilo, 4-etiloxycarbonil-fenilo, 6-benzotiazolilo, 2-cloro-pirid-5-ilo, 2-metil-pirid-5-ilo, 5-cloro-pirid-3-ilo; Z es fluoro, 4-piperidinilaminometilo, 1-metil-4-piperidinilaminometilo, morfolinilmetilo, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, aminometilo, hidroximetilo, metilo; L es 2-amino-5-piridilo, 3-fluoro-fenilo, 3-piridilo, 5-fluoro-pirid-3-ilo, 3-furanilo, imidazotiazol-5-ilo.

40 45

Compuestos preferidos de fórmula (I) o (I') son los compuestos 1, 4 y 14 (véase la tabla 1).

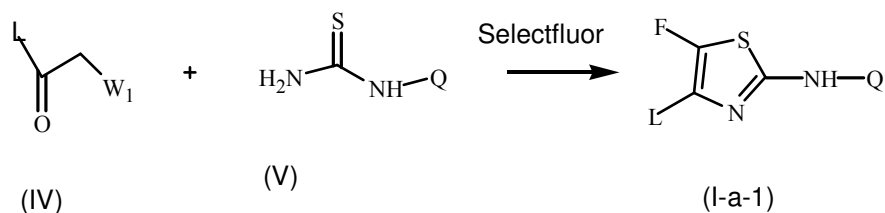
En general, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en los que Z es halo, estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-a), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (II) con un agente de introducción de halo de fórmula halo-R (III) en la que R representa el resto del agente de introducción de halo, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo 2,6-lutidina. Agentes de introducción de halo adecuados son por ejemplo 1-cloro-pirrolidindiona, 1-bromo-pirrolidindiona o Selectfluor<sup>®</sup> (bis[tetrafluoroborato] de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano).

50

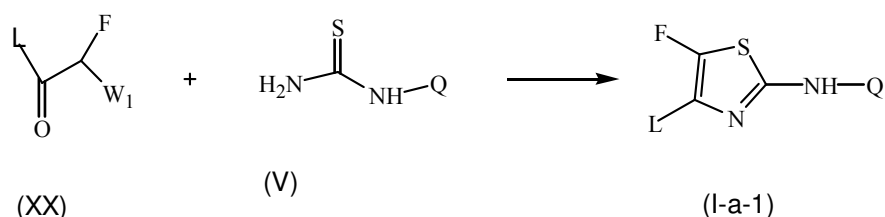


55 Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en la que Z es fluoro, estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-a-1), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV) en la que W<sub>1</sub> representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo cloro, con un producto intermedio de fórmula (V) en presencia de un agente de introducción de fluoro adecuado, tal como por ejemplo Selectfluor<sup>®</sup>, y en presencia de un disolvente adecuado, tal

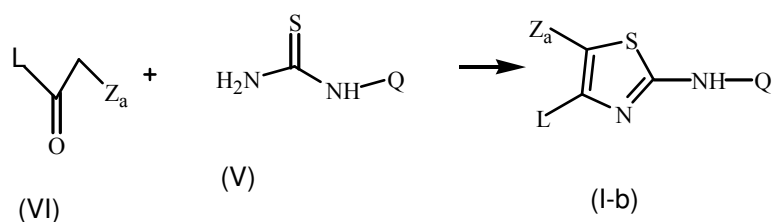
como por ejemplo N,N-dimetilformamida o un alcohol, por ejemplo etanol y similares.



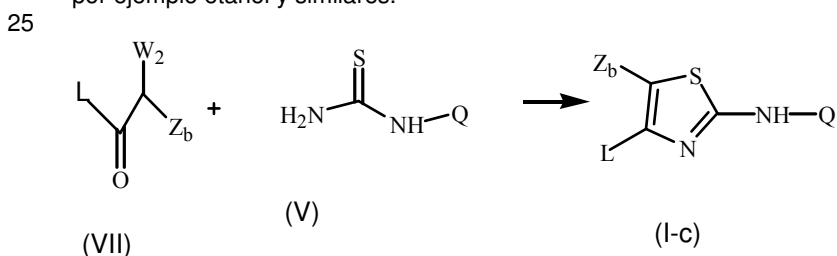
- 5 Alternativamente, también pueden prepararse compuestos de fórmula (I-a-1) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XX) con un producto intermedio de fórmula (V) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.



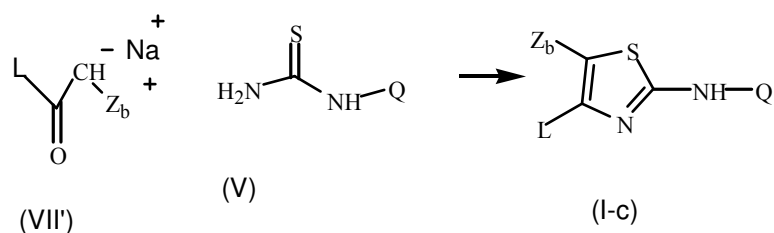
- 10 Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en la que Z es alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, estando representado dicho Z por Z<sub>a</sub>, y estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-b), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (VI) con un producto intermedio de fórmula (V) en presencia de trihaluro de fenil-N,N,N-trimetilamonio, por ejemplo tribromuro de fenil-N,N,N-trimetilamonio, o dicloroyodato de benciltrimetilamonio y similares, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o un alcohol, por ejemplo metanol, etanol y similares.



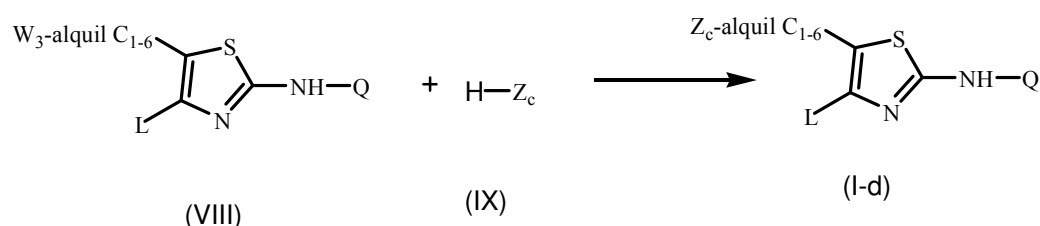
- 20 Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en la que Z es alquilo C<sub>1-6</sub> o ciano, estando representado dicho Z por Z<sub>b</sub> y estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-c), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (VII) en la que W<sub>2</sub> representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo, con un producto intermedio de fórmula (V) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol y similares.



- 30 También pueden prepararse compuestos de fórmula (I-c) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (VII') con un producto intermedio de fórmula (V) en presencia de Br<sub>2</sub> o tribromuro de feniltrimetilamonio y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo cloruro de metileno, tetrahidrofurano y un alcohol, por ejemplo etanol.

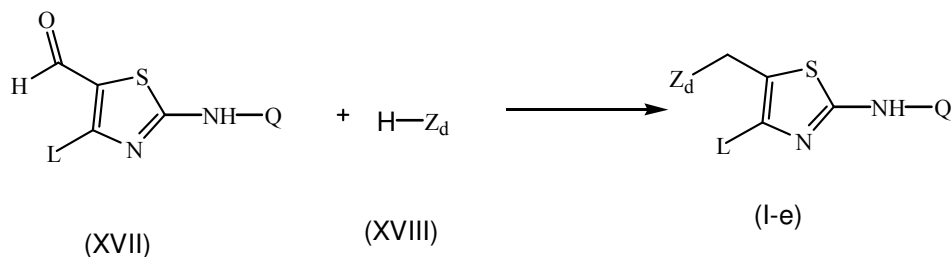


5 Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en la que Z es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con amino, mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, estando representado dicho Z por Z<sub>c</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, y estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-d), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (VIII) en la que W<sub>3</sub> representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro, con un producto intermedio de fórmula (IX) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaHCO<sub>3</sub>, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo.



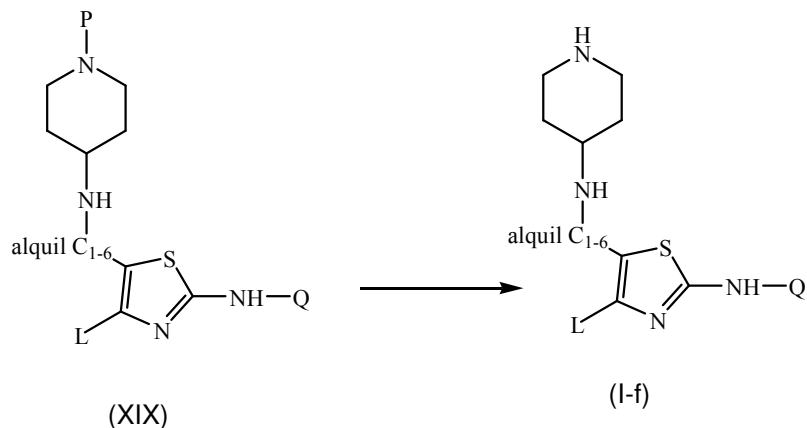
10

15 Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en la que Z representa CH<sub>2</sub> sustituido con piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, estando representado dicho Z por la fórmula CH<sub>2</sub>-Z<sub>d</sub> y estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-e), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XVII) con un producto intermedio de fórmula (XVIII) en presencia de H<sub>2</sub>, un catalizador adecuado, tal como por ejemplo Pt/C, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol.



20 Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en la que Z representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con amino, que está sustituido con 4-piperidinilo, estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-f), desprotegiendo un producto intermedio de fórmula (XIX) en la que P representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o benciloicarbonilo, en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico y similares.

25



El uso de grupos protectores se describe completamente en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J

W F McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis" 2ª edición, T W Greene & P G M Wutz, Wiley Interscience (1991).

5 Pueden convertirse compuestos de fórmula (I) entre sí siguiendo reacciones de transformación de grupos funcionales conocidas en la técnica, comprendiendo las descritas a continuación en el presente documento.

10 Pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en las correspondientes formas de N-óxidos siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación puede llevarse a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, por ejemplo peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halo, por ejemplo ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por ejemplo hidroperóxido de t-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo tolueno, cetonas, por ejemplo 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

20 Pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en la que L está sustituido con amino en un compuesto de fórmula (I) en la que L está sustituido con alquilcarbonilamino  $C_{1-6}$  mediante reacción con un cloruro de alquilcarbonilo  $C_{1-6}$  en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo piridina.

25 Pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en la que Q está sustituido con ciano en un compuesto de fórmula (I) en la que Q está sustituido con carboxilo mediante reacción con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico concentrado, en presencia de un disolvente inerte a la reacción adecuado, por ejemplo agua.

30 Pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en la que L está sustituido con (alquil  $C_{1-6}$ )-C(=O)-NH-, en un compuesto de fórmula (I) en la que L está sustituido con amino, mediante reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido bromhídrico y similares, en presencia de un disolvente adecuado, tal como agua.

Pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en la que Z es ciano en un compuesto de fórmula (I) en la que Z es aminocarbonilo mediante reacción en una mezcla de  $H_2SO_4/H_2O$ .

35 También pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en la que Z es ciano en un compuesto de fórmula (I) en la que Z es  $-CH_2-NH_2$ , mediante reacción con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo  $H_2$ , en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo níquel Raney, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano,  $NH_3$ , alcohol, por ejemplo  $CH_3OH$ .

40 Pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en la que Z es alquiloxicarbonilo  $C_{1-6}$  en un compuesto de fórmula (I) en la que Z es  $-CH_2-OH$  en presencia de un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo  $LiAlH_4$ , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

45 Pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en la que Z es alquilcarbonilo  $C_{1-6}$  en un compuesto de fórmula (I) en la que Z es (alquil  $C_{1-5}$ )-CHOH- en presencia de un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo  $NaBH_4$  o  $LiAlH_4$ , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o dietil éter.

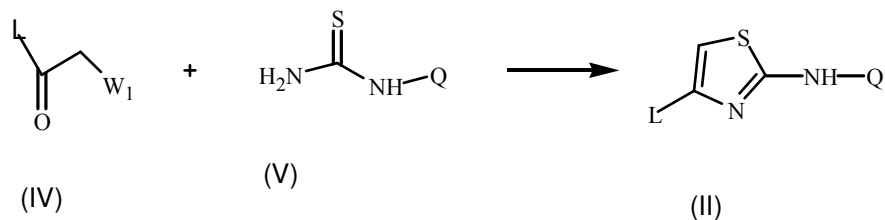
50 Pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en la que Z es alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con amino, en un compuesto de fórmula (I) en la que Z es alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con amino que está sustituido con piperidinilo o piperidinilo sustituido con alquilo  $C_{1-4}$ , mediante reacción con piperidina o piperidina sustituida con alquilo  $C_{1-4}$  en presencia de  $H_2$ , un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbón, un veneno de catalizador adecuado, tal como por ejemplo una disolución de tiofeno, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol y similares.

55 También pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en la que Z es alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con amino, en un compuesto de fórmula (I) en la que Z es alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con dimetilamino, mediante reacción con paraformaldehído en presencia de  $H_2$ , un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbón, un veneno de catalizador adecuado, tal como por ejemplo una disolución de tiofeno, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol y similares.

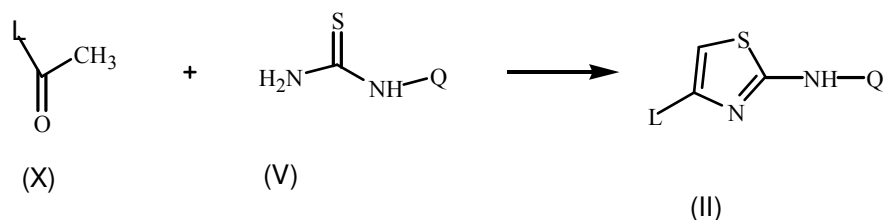
60 En los siguientes párrafos, se describen varios métodos de preparación de los productos intermedios en las preparaciones anteriores. Varios productos intermedios y materiales de partida están disponibles comercialmente o son compuestos conocidos que pueden prepararse según procedimientos de reacción convencionales conocidos generalmente en la técnica.

65 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (II) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV) con un producto intermedio de fórmula (V) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol,

por ejemplo etanol.



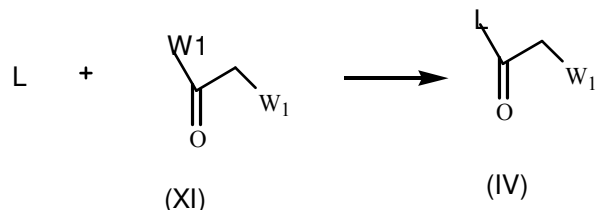
- 5 También pueden prepararse productos intermedios de fórmula (II) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (X) con un producto intermedio de fórmula (V) en presencia de trihaluro de fenil-N,N,N-trimetilamonio, por ejemplo tribromuro de fenil-N,N,N-trimetilamonio, o diclorodato de bencil-N,N,N-trimetilamonio y similares, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.



10

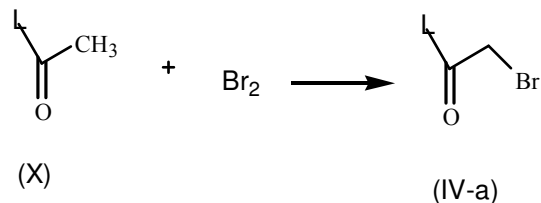
Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (IV) haciendo reaccionar L con un producto intermedio de fórmula (XI) en la que W<sub>1</sub> es según se definió anteriormente en el presente documento, en presencia de C(=S)<sub>2</sub> y AlCl<sub>3</sub>.

15

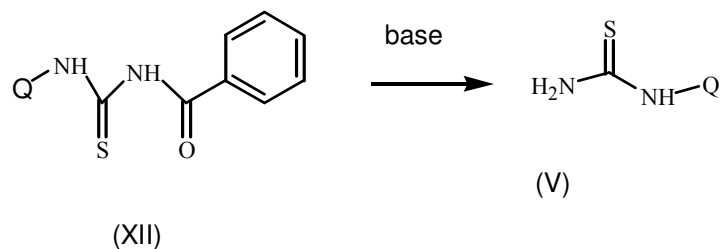


20

También pueden prepararse productos intermedios de fórmula (IV) en la que W<sub>1</sub> es bromo, estando representados dichos productos intermedios por la fórmula (IV-a), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (X) con tribromuro de N,N,N-trimetilbencenaminio en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano y un alcohol, por ejemplo metanol.



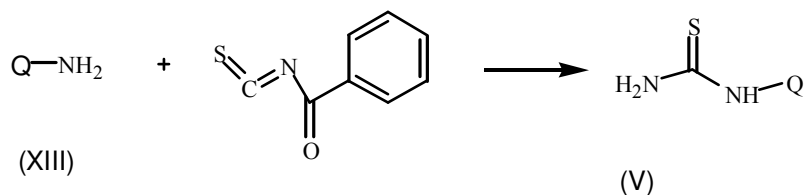
- 25 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (V) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XII) con una base adecuada, tal como por ejemplo hidróxido de sodio, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol.



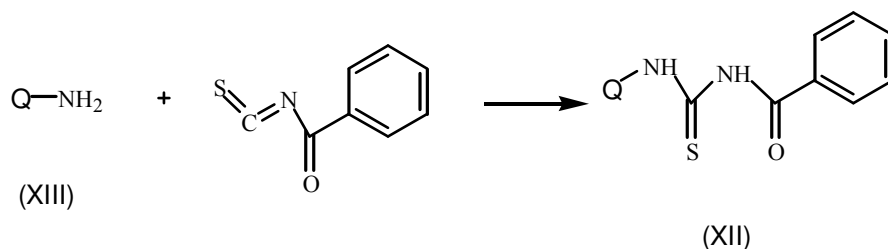
30

También pueden prepararse productos intermedios de fórmula (V) haciendo reaccionar un producto intermedio de

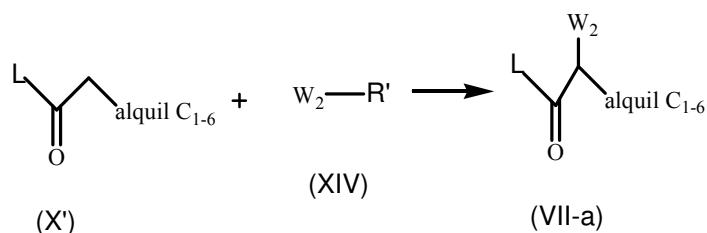
fórmula (XIII) con isotiocianato de benzoílo en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidróxido de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, o un alcohol, tal como por ejemplo etanol.



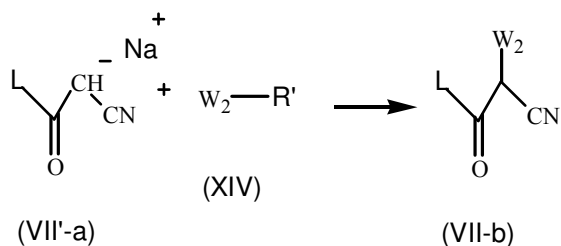
5 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XII) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XIII) con isotiocianato de benzoílo en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.



10 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (VII) en la que  $Z_b$  representa alquilo  $C_{1-6}$ , estando representados dichos productos intermedios por la fórmula (VII-a), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (X') con un agente de introducción de grupo saliente de fórmula (XIV), tal como por ejemplo  $\text{Br}_2$ , en la que  $R'$  representa la parte restante del agente de introducción de grupo saliente, en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido acético o ácido bromhídrico en agua.

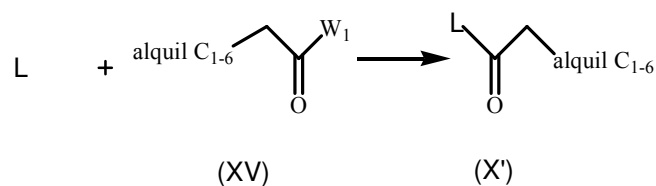


20 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (VII) en la que  $Z_b$  representa ciano, estando representados dichos productos intermedios por la fórmula (VII-b), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (VII') en la que  $Z_b$  representa ciano, estando representados dichos productos intermedios por la fórmula (VII'-a), con un producto intermedio de fórmula (XIV) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo cloruro de metileno.

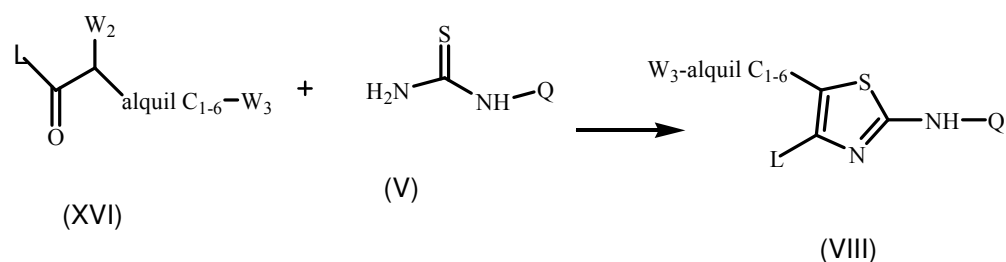


25 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (X') haciendo reaccionar L con un producto intermedio de fórmula (XV) en la que  $W_1$  se define tal como anteriormente en el presente documento, en presencia de  $\text{AlCl}_3$  y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo cloruro de metileno.

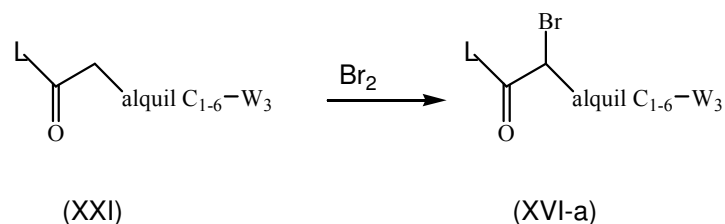
30



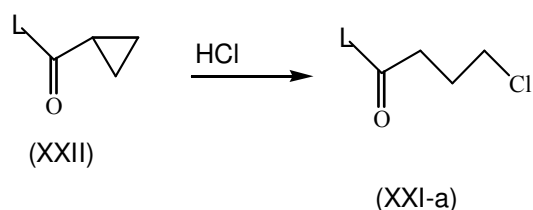
- 5 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (VIII) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XVI) en la que  $W_2$  y  $W_3$  son tal como se definieron anteriormente en el presente documento, con un producto intermedio de fórmula (V) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol.



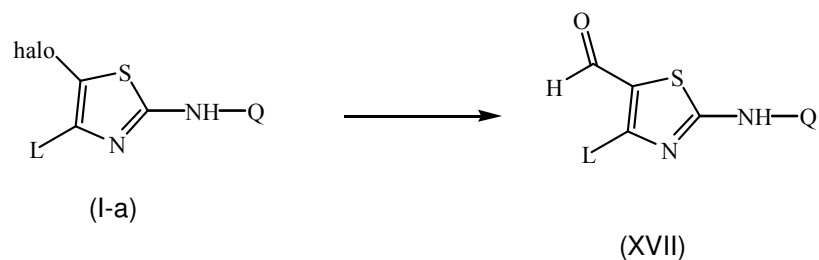
- 10 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XVI) en la que  $W_2$  representa bromo, estando representados dichos productos intermedios por la fórmula (XVI-a), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XXI) con  $\text{Br}_2$  en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido acético y similares.



- 15 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XXI) en la que  $W_3$  representa cloro y alquilo  $C_{1-6}$  representa  $-(\text{CH}_2)_2-$ , estando representados dichos productos intermedios por la fórmula (XXI-a), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XXII) con HCl.



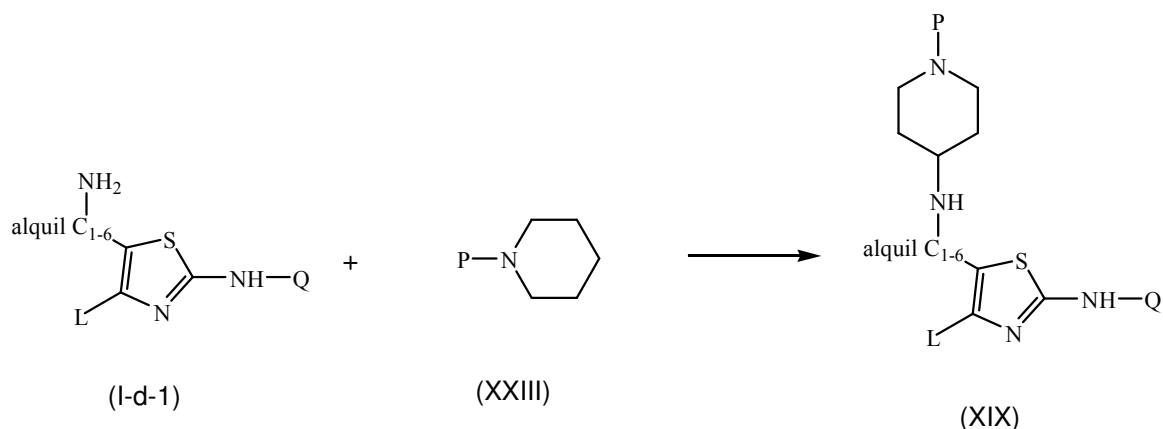
- 20 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XVII) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I-a) con  $n\text{BuLi}$  en presencia de N,N-dimetilformamida y tetrahidrofurano.



- 25 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XIX) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I-d) en la que Z representa  $(\text{alquil } C_{1-6})\text{-NH}_2$ , estando representados dicho compuesto por la fórmula (I-d-1), con un producto intermedio de fórmula (XXIII) en presencia de  $\text{H}_2$ , un catalizador adecuado tal como por ejemplo paladio sobre



carbón, un veneno de catalizador adecuado, tal como por ejemplo una disolución de tiofeno, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol.



5

10

Los compuestos de la presente invención muestran actividad moduladora de la producción de citocinas, particularmente actividad inhibidora de la producción de citocinas, más particularmente actividad inhibidora de la producción de citocinas proinflamatorias. Una citocina es cualquier péptido secretado que afecta a la función de otras células modulando interacciones entre células en la respuesta inmunitaria o inflamatoria. Los ejemplos de citocinas incluyen interleucina-1 (IL-1) hasta interleucina-23 (IL-23), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), factor de necrosis tumoral beta (TNF- $\beta$ ). Los presentes compuestos también muestran actividad inhibidora sobre la producción de citocinas quimiotácticas o quimiocinas responsables del tráfico y la activación de leucocitos. Una producción de quimiocinas inhibida por los compuestos de fórmula (I) o (I') es la producción de MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos 1).

15

La producción de citocinas inhibida específicamente por los compuestos de fórmula (I) o (I') es la producción de TNF- $\alpha$  y/o interleucina-12 (IL-12).

20

TNF- $\alpha$  se produce principalmente por monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, neutrófilos, mastocitos, células tumorales, fibroblastos, queratinocitos, astrocitos, células de la microglía, células del músculo liso y otros. Esta citocina proinflamatoria se establece en la cima de cascadas proinflamatorias; ejerce un papel clave en la red de citocinas con respecto a la patogénesis de muchas enfermedades infecciosas, inflamatorias y autoinmunitarias. Una producción excesiva o no regulada de TNF- $\alpha$  producción está implicada en la mediación o el empeoramiento de varias enfermedades incluyendo artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, espondiloartropatías, lupus eritematoso sistémico, osteoartritis, artritis gotosa, artritis juvenil y otros estados artríticos, policondritis, esclerodoma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, síndrome de Steven-Johnson, esprúe idiopático, oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, alveolitis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, cirrosis biliar primaria, uveítis, queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis vernal, rinitis alérgica, pénfigo, eosinofilia, síndrome de Loeffler, neumonía eosinófila, infestación parasitaria, aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa, granuloma eosinófilo, trastornos relacionados con eosinófilos que afectan a las vías respiratorias ocasionados por reacción a fármacos, septicemia, choque séptico, choque endotóxico, septicemia gram negativa, síndrome de choque tóxico, malaria cerebral, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, bronquitis (bronquitis aguda, araquidónica, catarral, crónica, pseudomembranosa, fenoide), enfermedad pulmonar o de las vías respiratorias obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, neumoconiosis (aluminosis, antracosis, asbestosis, calicocis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis, bisinosis), tuberculosis, silicosis, empeoramiento de la hiperreactividad de las vías respiratorias a otra terapia farmacológica (por ejemplo terapia con aspirina o  $\beta$ -agonista), sarcoidosis pulmonar, enfermedades de resorción ósea, meningitis, lesión por reperfusión, reacción de injerto contra huésped, rechazos de aloinjerto, rechazos de trasplantes, fiebre y mialgias debido a infección, tal como influenza, caquexia (resultante de, por ejemplo infección bacteriana, viral o parasitaria o de la privación o el deterioro de función humoral u otra función orgánica, o secundaria a tumor maligno; caquexia palúdica y vernal; caquexia que resulta de disfunción de las glándulas hipofisaria, tiroidea o timo así como caquexia urémica; caquexia secundaria a síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)), SIDA, ARC (complejo relacionado con el SIDA), diabetes, cáncer, angiogénesis, linfoma, síndrome de Kawasaki, síndrome de Behçet, úlceras aftosas, trastornos relacionados con la piel tales como psoriasis, eczema, quemaduras, dermatitis, formación de queloide, formación de tejido cicatricial, eritema nodoso leproso, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, pirosis, asma (asma intrínseca, extrínseca, alérgica, no atópica, inducida por el ejercicio y ocupacional e inducida por infección bacteriana), síndrome sibilante del lactante esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, pancreatitis, cardiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, insuficiencia hepática aguda, glomerulonefritis, síndromes asociados con la terapia comprendiendo reacción de Jarisch-Herxheimer, y síndromes asociados con infusión de IL-2, infusión de anticuerpos anti-CD3, hemodiálisis, vacuna contra la fiebre amarilla. También se ha demostrado que TNF- $\alpha$  activa la replicación del VIH (virus de inmunodeficiencia humana) en monocitos y/o

50

macrófagos. Por tanto, la inhibición de la actividad o producción de TNF- $\alpha$  ayuda a limitar la progresión del VIH. TNF- $\alpha$  también desempeña un papel en otras infecciones virales, tales como infecciones por virus de la hepatitis C, CMV (citomegalovirus), influenza y herpes, incluyendo virus del herpes simple tipo 1, virus del herpes simple tipo 2, virus de la varicela zóster, virus Epstein-Barr, virus del herpes humano 6, 7 y 8, pseudorrabia y rinotraqueítis.

5 IL-12 se produce principalmente por monocitos, macrófagos y células dendríticas en respuesta a bacterias, productos bacterianos (lipopolisacárido) y señales inmunitarias. La producción de IL-12 está regulada por otras  
10 citocinas y mediadores endógenos producidos durante las respuestas inflamatorias e inmunológicas. IL-12 desempeña un papel central en el sistema inmunitario. Evidencias obtenidas de modelos animales y enfermedades humanas sugieren que una producción inapropiada y prolongada de IL-12 y la capacidad de IL-12 para inducir la  
15 generación de respuestas de tipo de célula cooperadora T tipo 1 puede ser instrumental en el desarrollo y mantenimiento de enfermedades inflamatorias crónicas, tales como artritis reumatoide, artritis inducida por colágeno, encefalitis alérgica, colitis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn y esclerosis múltiple, y en el desencadenamiento de trastornos autoinmunitarios, tales como diabetes, o enfermedades de injerto contra huésped,  
20 choque o enfermedades de tejidos conjuntivo y musculoesquelético. Los efectos adversos también incluyen anemia (hemolítica, aplásica, de glóbulos rojos puros, trombocitopenia idiopática), neutropenia, linfopenia, hepatoesplenomegalia con infiltración de células mononucleares y edema pulmonar con infiltrados de células intersticiales. Una producción excesiva de IL-12 puede acelerar el progreso inflamatorio de una enfermedad, o el comienzo de la enfermedad, tal como artritis reumatoide, o también puede aumentar la gravedad de la enfermedad.

La inhibición de la producción de TNF- $\alpha$  y/o IL-12 por los compuestos de fórmula (I) o (I') puede ofrecer una alternativa interesante, potencialmente menos tóxica, a la inmunosupresión no específica (por ejemplo  
25 corticosteroides) en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. La modulación combinada de la producción de TNF- $\alpha$  e IL-12 puede mejorar la enfermedad tratada hasta un grado superior al de la monoterapia. El efecto terapéutico de la combinación de la supresión de las ramas tanto inmunitaria como inflamatoria de una enfermedad puede proporcionar beneficios clínicos adicionales. Los presentes compuestos también están indicados para su uso  
30 como agentes coterapéuticos para su uso junto con fármacos inmunosupresores, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de dichos fármacos, para reducir la dosificación requerida o así también posibles efectos secundarios de dichos fármacos. Los fármacos inmunosupresores incluyen por ejemplo fármacos inmunosupresores de ciclo péptidos, ciclo péptidos, tales como fármacos que pertenecen a la clase de ciclosporina, por ejemplo ciclosporina A o G, sustancias de tacrolimus, ascomicina, rapamicina, fármacos de glucocorticosteroides, por ejemplo budesonida, beclometasona, fluticasona, mometasona.

Los compuestos de fórmula (I) o (I') son útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades mediadas por  
35 citocinas, y como tales, inhiben, suprimen o antagonizan la producción o la actividad de citocinas proinflamatorias, tales como TNF- $\alpha$  y/o IL-12, especialmente IL-12.

Trastornos mediados por TNF- $\alpha$  y/o IL-12 se refiere a todos y cada uno de los trastornos y estados patológicos en  
40 los que TNF- $\alpha$  y/o IL-12 desempeñan un papel, o bien por la propia citocina, o bien provocando la citocina que se libere otra citocina, tal como por ejemplo IL-1 o IL-6, o un determinado mediador.

Debido a su actividad inhibidora de la producción de citocinas, particularmente su actividad inhibidora de la  
45 producción de citocinas proinflamatorias, más particularmente su actividad inhibidora de TNF- $\alpha$  y/o IL-12, incluso más particularmente su actividad inhibidora de IL-12, los compuestos de fórmula (I), sus N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, amins cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas son útiles en el tratamiento o la prevención de estados o enfermedades mediadas por citocinas, particularmente estados o  
50 enfermedades relacionadas con producción excesiva o no regulada de citocinas proinflamatorias, tales como TNF- $\alpha$  y/o IL-12, comprendiendo enfermedades autoinmunitarias. Los estados o enfermedades relacionadas con una producción excesiva o no regulada de citocinas proinflamatorias comprenden artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, espondiloartropatías, lupus eritematoso sistémico, osteoartritis, artritis gotosa, artritis juvenil y otros estados artríticos, policondritis, esclerodoma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, síndrome de Steven-Johnson, esprúe idiopático, oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, alveolitis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, cirrosis biliar primaria, uveítis, queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis vernal, rinitis alérgica, pénfigo, eosinofilia, síndrome de Loffler, neumonía eosinófila, infestación parasitaria, aspergilosis  
55 broncopulmonar, poliarteritis nodosa, granuloma eosinófilo, trastornos relacionados con eosinófilos que afectan a las vías respiratorias ocasionados por reacción a fármacos, septicemia, choque séptico, choque endotóxico, septicemia gram negativa, síndrome de choque tóxico, malaria cerebral, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, bronquitis (bronquitis aguda, araquidónica, catarral, crónica, pseudomembranosa, fitinoide), enfermedad pulmonar o de las vías respiratorias obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, tuberculosis, pneumoconiosis (aluminosis, antracosis, asbestosis, calicocis, pilosis, siderosis, silicosis, tabacosis, bisinosis), empeoramiento de la hiperreactividad de las vías respiratorias a otra terapia farmacológica (por ejemplo terapia con aspirina o  $\beta$ -agonista), silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedades de resorción ósea, meningitis, encefalitis alérgica, lesión por reperfusión, reacción de injerto contra huésped, rechazos de aloinjerto, rechazos de trasplantes, enfermedades de tejidos conjuntivo y musculoesquelético, fiebre y mialgias debido a infección, tal como influenza, caquexia (resultante de, por ejemplo  
60 infección bacteriana, viral o parasitaria o de la privación o el deterioro de función humoral u otra función orgánica, o

secundaria a tumor maligno; caquexia palúdica y vernal; caquexia que resulta de disfunción de las glándulas hipofisaria, tiroidea o timo así como caquexia urémica; caquexia secundaria a síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)), SIDA, ARC (complejo relacionado con el SIDA), diabetes, cáncer, angiogénesis, linfoma, síndrome de Kawasaki, síndrome de Behçet, úlceras aftosas, trastornos relacionados con la piel tales como psoriasis, eczema, quemaduras, dermatitis, formación queloide, formación de tejido cicatricial, eritema nodoso leproso, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, pirosis, asma (asma intrínseca, extrínseca, alérgica, no atópica, inducida por el ejercicio y ocupacional e inducida por infección bacteriana), síndrome sibilante del lactante, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, pancreatitis, cardiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, insuficiencia hepática aguda, glomerulonefritis, síndromes asociados con la terapia comprendiendo reacción de Jarisch-Herxheimer, y síndromes asociados con infusión de IL-2, infusión de anticuerpos anti-CD3, hemodiálisis, vacuna contra la fiebre amarilla, VIH u otras infecciones virales, tales como infecciones por virus de hepatitis C, CMV, influenza y herpes, pseudorrabia y rinotraqueítis, hiperplasia linfoide angiofolicular, anemia (hemolítica, aplásica, de glóbulos rojos puros, trombocitopenia idiopática), neutropenia, linfopenia, hepatoesplenomegalia con infiltración de células mononucleares y edema pulmonar con infiltrados de células intersticiales; o para prevenir estas enfermedades. En particular, los compuestos de fórmula (I) o (I') pueden usarse para tratar artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, enfermedad del intestino irritable, colitis, psoriasis o esclerosis múltiple.

La actividad inhibidora de la producción de citocinas de los compuestos de fórmula (I) o (I') tal como la inhibición de la producción de TNF- $\alpha$  y/o IL-12, puede demostrarse en la prueba *in vitro* "inhibición de producción de citocinas en cultivos de sangre completa humana". Pruebas *in vivo* adecuadas son la "determinación de citocina en suero de ratones expuestos a anticuerpo anti-CD3 y LPS (lipopolisacárido)", "inhibición de choque inducido por LPS-galactosamina en ratones", "inhibición de artritis inducida por colágeno en ratones".

Los compuestos de fórmula (I) o (I') también pueden inhibir la interleucina-6 (IL-6).

Los presentes compuestos también pueden actuar como productos intermedios para la preparación de derivados de tiazolilo adicionales.

En vista de las propiedades farmacológicas descritas anteriormente, los compuestos de fórmula (I) o (I') o cualquier subgrupo de los mismos, sus N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas, pueden usarse como medicamento. En particular, los presentes compuestos pueden usarse para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades mediadas por citocinas, más particularmente enfermedades mediadas por TNF- $\alpha$  y/o IL-12, concretamente enfermedades autoinmunitarias.

En vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (I) o (I'), se proporciona una composición para tratar animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen, o una composición para prevenir que animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, padezcan, enfermedades mediadas por citocinas, particularmente mediadas por TNF- $\alpha$  y/o IL-12, concretamente enfermedades autoinmunitarias. Dichos usos comprenden la administración, preferiblemente la administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I'), una forma de N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una posible forma estereoisomérica del mismo, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar enfermedades mediadas por citocinas, particularmente TNF- $\alpha$  y/o IL-12, según las reivindicaciones que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Sólo los trastornos autoinmunitarios según la reivindicación 1 son parte de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden citarse todas las composiciones habitualmente empleadas para administrar sistemáticamente fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como principio activo en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, portador que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma de dosificación unitaria adecuada, particularmente, para administración por vía oral, por vía rectal, por vía percutánea o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes de disgregación y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, comprimidos y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación orales más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por

ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de disolución de glucosa y solución salina. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse agentes de suspensión, portadores líquidos apropiados y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida previstas para convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones  
 5 adecuadas para administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente de potenciación de la penetración y/o un agente de humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ayudar a preparar las composiciones  
 10 deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversos modos, por ejemplo, como parche transdérmico, como pipeta para la aplicación en la piel, como pomada. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante inhalación o insuflación por medio de métodos y formulaciones empleadas en la técnica para la administración mediante este modo. Por tanto, en general los compuestos de la presente invención pueden administrarse a los pulmones en forma de una disolución, una suspensión o un polvo seco. Cualquier sistema desarrollado para la administración de disoluciones, suspensiones o polvos secos mediante insuflación o inhalación  
 15 oral o nasal es adecuado para la administración de los presentes compuestos.

Para ayudar en la solubilidad de los compuestos de fórmula (I), pueden incluirse componentes adecuados, por ejemplo ciclodextrinas, en las composiciones. Ciclodextrinas apropiadas son  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -ciclodextrinas o éteres y éteres mixtos de las mismas en las que uno o más de los grupos hidroxilo de las unidades anhidroglucosa de la  
 20 ciclodextrina están sustituidos con alquilo C<sub>1-6</sub>, particularmente metilo, etilo o isopropilo, por ejemplo  $\beta$ -CD metilada aleatoriamente; hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, particularmente hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo; carboxialquilo C<sub>1-6</sub>, particularmente carboximetilo o carboxietilo; alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, particularmente acetilo. Son especialmente notables como complejantes y/o solubilizantes  $\beta$ -CD,  $\beta$ -CD metilada aleatoriamente, 2,6-dimetil- $\beta$ -CD, 2-hidroxietil- $\beta$ -CD, 2-hidroxietil- $\gamma$ -CD, 2-hidroxipropil- $\gamma$ -CD y (2-carboximetoxi)propil- $\beta$ -CD, y particularmente 2-hidroxipropil- $\beta$ -CD (2-HP-  
 25  $\beta$ -CD).

El término éter mixto indica derivados de ciclodextrina en los que al menos dos grupos hidroxilo de ciclodextrina están eterificados con diferentes grupos tales como, por ejemplo, hidroxipropilo e hidroxietilo.

La sustitución molar promedio (M.S.) se usa como medida del número promedio de moles de unidades alcoxilo por mol de anhidroglucosa. El grado de sustitución promedio (D.S.) se refiere al número promedio de hidroxilos sustituidos por unidad de anhidroglucosa. Los valores de M.S. y D.S. pueden determinarse mediante diversas técnicas analíticas tales como resonancia magnética nuclear (RMN), espectrometría de masas (EM) y espectroscopía de infrarrojos (IR). Dependiendo de la técnica usada, pueden obtenerse valores ligeramente  
 30 diferentes para un derivado de ciclodextrina dado. Preferiblemente, según se mide por espectrometría de masas, la M.S. oscila entre 0,125 y 10 y el D.S. oscila entre 0,125 y 3.

Otras composiciones adecuadas para administración oral o rectal comprenden partículas que consisten en una dispersión sólida que comprende un compuesto de fórmula (I) y uno o más polímeros solubles en agua farmacéuticamente aceptables apropiados.  
 40

El término "una dispersión sólida" usado a continuación en el presente documento define un sistema en un estado sólido (como opuesto a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en este caso el compuesto de fórmula (I) y el polímero soluble en agua, en el que un componente está dispersado más o menos  
 45 uniformemente por la totalidad del otro componente o componentes (en caso de que se incluyan agentes de formulación farmacéuticamente aceptables adicionales, conocidos generalmente en la técnica, tales como plastificantes, conservantes y similares). Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo en su totalidad o consiste en una fase tal como se define en termodinámica, una dispersión sólida de este tipo se denominará "una disolución sólida". Disoluciones sólidas son sistemas físicos preferidos porque habitualmente los componentes en los mismos están fácilmente biodisponibles para los organismos a los que se administran. Esta ventaja puede explicarse probablemente por la facilidad con la que dichas disoluciones sólidas pueden formar disoluciones líquidas cuando entran en contacto con un medio líquido tal como los jugos gastrointestinales. La facilidad de disolución puede atribuirse al menos en parte al hecho de que la energía requerida para la disolución de los componentes de una disolución sólida es menos que la requerida para la disolución de componentes de una fase sólida cristalina o microcristalina.  
 50  
 55

El término "una dispersión sólida" también comprende dispersiones que son menos homogéneas en su totalidad que las disoluciones sólidas. Tales dispersiones no son química y físicamente uniformes en su totalidad o comprenden más de una fase. Por ejemplo, el término "una dispersión sólida" también se refiere a un sistema que tiene dominios o pequeñas regiones en las que un compuesto de fórmula (I) amorfo, microcristalino o cristalino, o un polímero soluble en agua amorfo, microcristalino o cristalino, o ambos, están dispersos más o menos uniformemente en otra fase que comprende polímero soluble en agua, o compuesto de fórmula (I), o una disolución sólida que comprende compuesto de fórmula (I) y polímero soluble en agua. Dichos dominios son regiones dentro de la dispersión sólida marcados claramente por alguna característica física, de tamaño pequeño, y uniforme y aleatoriamente distribuidos  
 60  
 65 en la totalidad de la dispersión sólida.

Existen diversas técnicas para preparar dispersiones sólidas incluyendo extrusión en estado fundido, secado por pulverización y evaporación de disolución.

5 El procedimiento de evaporación de disolución comprende las siguientes etapas:

a) disolver el compuesto de fórmula (I) y el polímero soluble en agua en un disolvente apropiado, opcionalmente a elevadas temperaturas;

10 b) calentar la disolución resultante en el punto a), opcionalmente a vacío, hasta que el disolvente se evapore. La disolución también puede verterse sobre una gran superficie para formar una película delgada, y evaporar el disolvente de la misma.

15 En la técnica de secado por pulverización, también se disuelven los dos componentes en un disolvente apropiado y entonces se pulveriza la disolución resultante a través de la boquilla de un secador por pulverización seguido por evaporación del disolvente de las gotitas resultantes a elevadas temperaturas.

La técnica preferida para preparar dispersiones sólidas es el procedimiento de extrusión en estado fundido que comprende las siguientes etapas:

20 a) mezclar un compuesto de fórmula (I) y un polímero soluble en agua apropiado,

b) combinar opcionalmente aditivos con la mezcla así obtenida,

25 c) calentar y mezclar la combinación así obtenida hasta obtener una masa fundida homogénea,

d) hacer que pase la masa fundida así obtenida a través de una o más boquillas; y

30 e) enfriar la masa fundida hasta que se solidifique.

35 Los términos "masa fundida" y "fundir" deben interpretarse de manera amplia. Estos términos no sólo significan la alteración de un estado sólido a un estado líquido, sino que también pueden referirse a una transición hasta un estado vítreo o un estado gomoso, y en el que es posible que un componente de la mezcla se incruste de manera más o menos homogénea en el otro. En casos particulares, un componente se fundirá y el/los otro(s) componente(s) se disolverá(n) en la masa fundida formando así una disolución, que tras el enfriamiento puede formar una disolución sólida que tiene propiedades de disolución ventajosas.

Tras la preparación de las dispersiones sólidas tal como se describió anteriormente en el presente documento, los productos obtenidos pueden opcionalmente molerse y tamizarse.

40 El producto de dispersión sólida puede molerse o triturarse para formar partículas que tienen un tamaño de partícula de menos de 600  $\mu\text{m}$ , preferiblemente menos de 400  $\mu\text{m}$  y lo más preferiblemente menos de 125  $\mu\text{m}$ .

45 Las partículas preparadas tal como se describió anteriormente en el presente documento pueden formularse entonces mediante técnicas convencionales para dar formas de dosificación farmacéuticas tales como comprimidos y cápsulas.

50 Se apreciará que un experto en la técnica podrá optimizar los parámetros de las técnicas de preparación de dispersión sólida descritas anteriormente, tales como el disolvente más apropiado, la temperatura de trabajo, el tipo de aparato que va a usarse, la tasa de secado por pulverización, la tasa del rendimiento en la prensa extrusora en estado fundido.

55 Los polímeros solubles en agua en las partículas son polímeros que tienen una viscosidad aparente, cuando se disuelven a 20°C en una disolución acuosa al 2% (p/v), de 1 a 5000 mPa.s, más preferiblemente de 1 a 700 mPa.s y lo más preferiblemente de 1 a 100 mPa.s. Por ejemplo, los polímeros solubles en agua adecuados incluyen alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, hidroxialquilalquilcelulosas, carboxialquilcelulosas, sales de metales alcalinos de carboxialquilcelulosas, carboxialquilalquilcelulosas, ésteres de carboxialquilcelulosa, almidones, pectinas, derivados de quitina, di, oligo y polisacáridos tales como trehalosa, ácido alginico o sales de metales alcalinos y amonio de los mismos, carragenanos, galactomananos, goma tragacanto, agar-agar, goma arábica, goma guar y goma xantana, poli(ácidos acrílicos) y las sales de los mismos, poli(ácidos metacrílicos) y las sales de los mismos, copolímeros de metacrilato, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo, combinaciones de poli(alcohol vinílico) y polivinilpirrolidona, poli(óxidos alquilenos) y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno. Polímeros solubles en agua preferidos son hidroxipropilmetilcelulosas.

65 También pueden usarse una o más ciclodextrinas como polímero soluble en agua en la preparación de las partículas mencionadas anteriormente tal como se da a conocer en el documento WO 97/18839. Dichas ciclodextrinas incluyen

las ciclodextrinas no sustituidas y sustituidas farmacéuticamente aceptables conocidas en la técnica, más particularmente  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ -ciclodextrinas o los derivados farmacéuticamente aceptables de las mismas.

5 Las ciclodextrinas sustituidas que pueden usarse para preparar las partículas descritas anteriormente incluyen poliéteres descritos en la patente estadounidense 3.459.731. Ciclodextrinas sustituidas adicionales son éteres en los que el hidrógeno de uno o más grupos hidroxilo de ciclodextrina está sustituido por alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , carboxialquilo  $C_{1-6}$  o (alquiloxicarbonil  $C_{1-6}$ )-alquilo  $C_{1-6}$  o éteres mixtos de los mismos. En particular tales ciclodextrinas sustituidas son éteres en los que el hidrógeno de uno o más grupos hidroxilo de ciclodextrina está sustituido por alquilo  $C_{1-3}$ , hidroxialquilo  $C_{2-4}$  o carboxialquilo  $C_{1-2}$  o más particularmente por metilo, etilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, carboximetilo o carboxietilo.

10 Son de utilidad particular los éteres de  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo dimetil- $\beta$ -ciclodextrina tal como se describe en Drugs of the Future, vol. 9, n.º 8, págs. 577-578 por M. Nogradi (1984) y poliéteres, siendo ejemplos, por ejemplo, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina e hidroxietil- $\beta$ -ciclodextrina. Tal alquil éter puede ser un metil éter con un grado de sustitución de aproximadamente 0,125 a 3, por ejemplo aproximadamente de 0,3 a 2. Una hidroxipropil-ciclodextrina de este tipo puede formarse por ejemplo a partir de la reacción entre  $\beta$ -ciclodextrina y óxido de propileno y puede tener un valor de M.S. de aproximadamente 0,125 a 10, por ejemplo aproximadamente de 0,3 a 3.

Otro tipo de ciclodextrinas sustituidas es sulfobutilciclodextrinas.

20 La razón del compuesto de fórmula (I) con respecto al polímero soluble en agua puede variar ampliamente. Por ejemplo pueden aplicarse razones de 1/100 a 100/1. Razones interesantes del compuesto de fórmula (I) con respecto a ciclodextrina oscilan entre aproximadamente 1/10 y 10/1. Razones más interesantes oscilan entre aproximadamente 1/5 y 5/1.

25 Además puede ser conveniente formular los compuestos de fórmula (I) en forma de nanopartículas que tienen un modificador de superficie adsorbido en la superficie de las mismas en una cantidad suficiente para mantener un tamaño de partícula promedio eficaz de menos de 1000 nm. Se cree que los modificadores de superficie útiles incluyen los que se adhieren físicamente a la superficie del compuesto de fórmula (I) pero no se unen químicamente a dicho compuesto.

30 Pueden seleccionarse modificadores de superficie adecuados preferiblemente de excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Tales excipientes incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensioactivos. Los modificadores de superficie preferidos incluyen tensioactivos no iónicos y aniónicos.

35 Aún otro modo interesante de formular los compuestos de fórmula (I) implica una composición farmacéutica mediante el cual los compuestos de fórmula (I) se incorporan en polímeros hidrófilos y aplicando esta mezcla como una película de recubrimiento sobre muchas perlas pequeñas, produciendo así una composición que puede fabricarse convenientemente y que es adecuada para preparar formas de dosificación farmacéuticas para administración oral.

40 Dichas perlas comprenden un núcleo central, redondeado o esférico, una película de recubrimiento de un polímero hidrófilo y un compuesto de fórmula (I) y opcionalmente una capa de recubrimiento de sellado.

45 Los materiales adecuados para su uso como núcleos en las perlas son diversos, siempre que dichos materiales sean farmacéuticamente aceptables tengan y tengan dimensiones y firmeza apropiadas. Ejemplos de tales materiales son polímeros, sustancias inorgánicas, sustancias orgánicas y sacáridos y derivados de los mismos.

50 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria tal como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, envases de polvos, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos.

55 Los presentes compuestos son compuestos activos por vía oral, y se administran preferiblemente por vía oral.

60 La dosificación y frecuencia de administración exactas dependen del compuesto particular de fórmula (I) o (I') usado, el estado particular que está tratándose, la gravedad del estado que está tratándose, la edad, el peso, el sexo, el grado de trastorno y el estado físico general del paciente particular así como otros medicamentos que pueda estar tomando el individuo, tal como conocen bien los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

65

También pueden usarse los compuestos de fórmula (I) o (I') en combinación con otros agentes inmunosupresores convencionales, tales como esteroides, inhibidores de ciclooxigenasa-2, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, anticuerpos contra TNF- $\alpha$ , tales como por ejemplo ácido acetilsalicílico, bufexamaco, diclofenaco potásico, sulindaco, diclofenaco sódico, ketorolaco trometamol, tolmetina, ibuprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, ácido tiaprofénico, flurbiprofeno, ácido mefenámico, ácido niflumínico, meclofenamato, indometacina, proglumetacina, ketoprofeno, nabumetona, paracetamol, piroxicam, tenoxicam, nimesulida, fenilbutazona, tramadol, dipropionato de beclometasona, betametasona, beclametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona, celecoxib, rofecoxib, infliximab, leflunomida, etanercept, CPH 82, metotrexato, sulfasalazina, inmunoglobulinas antilinfocíticas, inmunoglobulinas antitimocíticas, azatioprina, ciclosporina, sustancias de tacrolimus, ascomicina, rapamicina, muromonab-CD3.

Por tanto, la presente invención también se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) o (I') y otro agente inmunosupresor. Dicha combinación puede usarse como medicamento. La presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I) o (I'), y (b) otro compuesto inmunosupresor, como preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de enfermedades relacionadas a una producción excesiva o no regulada de citocinas. Los diferentes fármacos pueden combinarse en una única preparación junto con portadores farmacéuticamente aceptables.

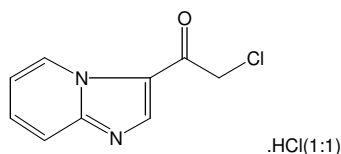
## 20 Parte experimental

A continuación en el presente documento, "DMF" se define como N,N-dimetilformamida, "DIPE" se define como diisopropil éter, "THF" se define como tetrahidrofurano.

### 25 A. Preparación de los compuestos intermedios

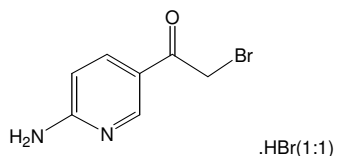
#### Ejemplo A1

a) Preparación del producto intermedio 1



Se añadió en porciones  $\text{AlCl}_3$  (50 g) a una disolución de imidazo[1,2-a]piridina (0,05 mol) en  $\text{CS}_2$  (250 ml). Se calentó la mezcla hasta  $\pm 40^\circ\text{C}$ . Entonces, se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (0,11 mol) en  $\text{CS}_2$  (50 ml) y se agitó la mezcla de reacción resultante y se sometió a reflujo durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción, luego se enfrió en un baño de hielo/etanol y se descompuso mediante la adición gota a gota de hielo-agua. Se añadió gota a gota  $\text{CH}_3\text{OH}$  (100 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Se separó mediante filtración el precipitado resultante y se secó (vacío). Rendimiento: 7,3 g de producto intermedio 1 (63%).

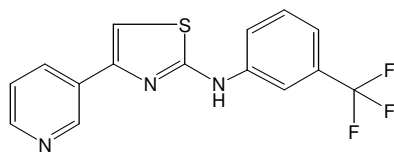
b) Preparación del producto intermedio 2



Se disolvió bromhidrato de 1-(6-amino-3-piridinil)etanona (0,007 mol) en THF, p.a. (50 ml)/ $\text{CH}_3\text{OH}$ , p.a. (10 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Se añadió en porciones tribromuro de N,N,N-trimetilbenzenamino (0,007 mol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en 2-propanona/2-propanol, se separó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 1,85 g de producto intermedio 2 (88,6%).

#### Ejemplo A2

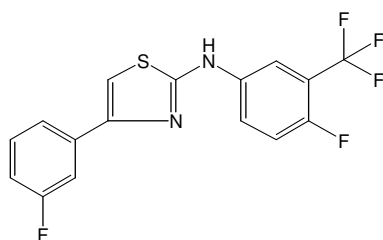
a) Preparación del producto intermedio 3



5 Se agitó una mezcla de bromhidrato de 2-bromo-1-(3-piridinil)etanona (0,0030 mol) y [3-(trifluorometil)fenil]tiurea (0,0030 mol) en etanol (30 ml) y se sometió a reflujo durante 4 horas, luego se dejó enfriar mientras se agitaba. Se filtró la mezcla y se lavó el residuo del filtro con etanol, luego con 2-propanona. Se llevó el residuo a  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{H}_2\text{O}/\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NaOAc})$  y se agitó durante 10 minutos hasta que la mayor parte del material se hubo disuelto. Se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (entonces se disolvió el material sólido restante) (x4). Se secaron las fases orgánicas combinadas ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,84 g de producto intermedio 3 (88%; p.f.: 204-206°C).

10

b) Preparación del producto intermedio 4

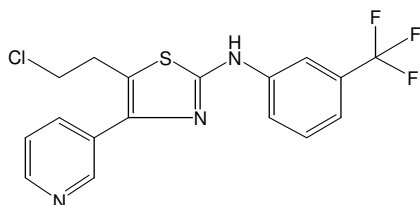


.HBr(1:1)

15 Se agitó 1-(3-fluorofenil)etanona (0,0082 mol) en THF (50 ml) a temperatura ambiente. Se añadió en porciones tribromuro de N,N,N-trimetilbenzenamino (0,0082 mol) a lo largo de 1 hora. Se separó el precipitado formado mediante filtración y se lavó. Se agitó el filtrado a temperatura ambiente. Se añadió [4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]tiurea (0,0082 mol). Se agitó la mezcla durante 18 horas. Se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (25 ml). Se separó el precipitado mediante filtración, se lavó con DIPE y se secó. Rendimiento: 1,7 g. Se recrystalizó esta fracción en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (25 ml). Se separó el precipitado mediante filtración, se lavó con DIPE y se secó. Rendimiento: 1,3 g de producto intermedio 4.

20

c) Preparación del producto intermedio 5



.HBR(1:1)

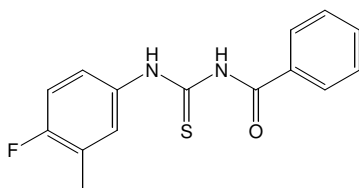
25

Se agitó una disolución de producto intermedio 14 (0,005 mol) (preparada según el ejemplo A8b), [3-(trifluorometil)fenil]tiurea (0,005 mol) en metanol (50 ml) y se sometió a reflujo durante 14 horas. Se enfrió la mezcla de reacción. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó. Rendimiento: 1,5 g de producto intermedio 5.

30

### Ejemplo A3

a) Preparación del producto intermedio 6



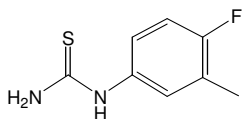
35

Se añadió gota a gota una disolución de isotiocianato de benzoilo (0,068 mol) en THF (50 ml) a una disolución de 4-fluoro-3-metil-bencenamina (0,068 mol) en THF (150 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se suspendió el residuo en DIPE, se separó mediante filtración, se lavó y se secó (vacío). Rendimiento: producto intermedio 6.

40



## b) Preparación del producto intermedio 7

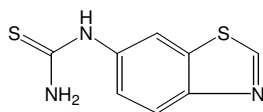


- 5 Se agitó una mezcla de producto intermedio 6 (0,055 mol) y NaOH 1 M (0,06 mol) en EtOH (500 ml) y se sometió a reflujo durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente. Se suspendió el residuo en H<sub>2</sub>O, se separó mediante filtración, se lavó y se secó (vacío). Rendimiento: 9,8 g de producto intermedio 7 (97%).

Ejemplo A4

10

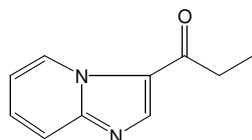
## Preparación del producto intermedio 8



- 15 Se añadió gota a gota una mezcla de isotiocianato de benzoílo (0,027 mol) en THF p.a. (10 ml) a temperatura ambiente a una mezcla de 6-benzotiazolamina (0,027 mol) en THF p.a. (80 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó el disolvente. Se añadió EtOH (100 ml) al residuo. Se calentó la mezcla. Se añadió gota a gota NaOH 1 M p.a. (0,027 mol). Se agitó la mezcla mientras se llevaba la temperatura hasta temperatura ambiente. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó. Rendimiento: 4 g. Se evaporó el filtrado. Rendimiento: 5 g de F1. Se combinaron el precipitado filtrado y F1 y se agitó en agua. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó. Rendimiento: 5 g de producto intermedio 8 (88%).
- 20

Ejemplo A5

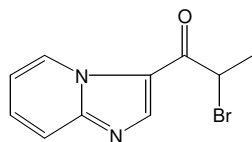
## 25 a) Preparación del producto intermedio 9



.HBr (1:1)

- 30 Se enfrió una mezcla de imidazo[1,2-a]piridina (0,42 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1000 ml) hasta 5°C (hielo/EtOH). Se añadió en porciones AlCl<sub>3</sub> (150 g) (la temp. aumentó hasta 30°C). Se añadió gota a gota una mezcla de cloruro de propanoílo (0,84 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) a 10°C a lo largo de 30 minutos. Se agitó la mezcla y se sometió a reflujo durante 48 horas y luego se enfrió. Se añadió gota a gota hielo/MeOH (1000 ml). Se agitó la mezcla durante 4 horas. Se separó la fase orgánica y se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en 2-propanona, se filtró y se secó a vacío a 40°C. Rendimiento: 64,79 g de producto intermedio 9 (73%).
- 35

## b) Preparación del producto intermedio 10

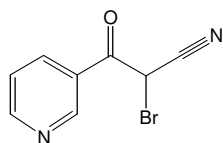


.HBr (1:1)

- 40 Se añadió HBr al 48% en H<sub>2</sub>O (50 ml) a una mezcla de producto intermedio 9 (0,095 mol) en HOAc (150 ml). Se calentó la mezcla hasta 70°C. Se añadió gota a gota Br<sub>2</sub> (0,095 mol). Se agitó la mezcla durante 14 horas a 70°C y luego se enfrió. Se evaporó el disolvente. Se evaporó conjuntamente el residuo con EtOH/tolueno. Se agitó el residuo en 2-propanona. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó a 40°C a vacío. Se agitó el residuo (12,682 g) en 2-propanona a reflujo. Se añadió EtOH hasta que la mezcla de reacción fue homogénea. Se dejó enfriar la mezcla. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó a vacío a 50°C. Rendimiento: el 100% de producto intermedio 10.
- 45

Ejemplo A6

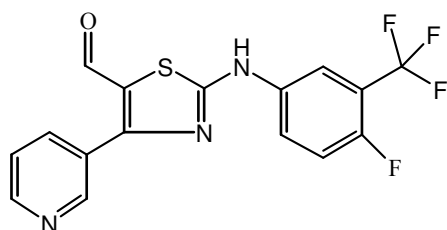
## 50 Preparación del producto intermedio 11



5 Reacción bajo atmósfera de  $N_2$ . Se agitó una mezcla de ión de  $\beta$ -oxo-3-piridinopropanonitrilo de sodio ( $1^-$ ) (0,005 mol) en  $CH_2Cl_2$ , p.a. a  $-70^\circ C$ . Se añadió gota a gota  $Br_2$  (0,005 mol) en  $CH_2Cl_2$ , p.a. (10 ml) a lo largo de 30 minutos a  $-70^\circ C$ . Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante la noche a  $20^\circ C$ . Se añadió  $CH_2Cl_2$  (100 ml). Se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado (a baja temperatura). Rendimiento: 1 g (91%) de producto intermedio 11.

#### 10 Ejemplo A7

Preparación del producto intermedio 12

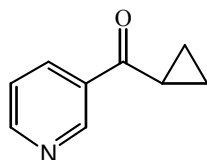
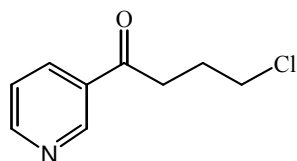


15 Se agitó una mezcla de compuesto 99 (0,0141 mol) en tetrahidrofurano (125 ml) bajo  $N_2$  en un baño de enfriamiento de isopropanol/ $CO_2$ . Se añadió tetrahidrofurano (100 ml) y se continuó con la agitación hasta una temperatura de  $-78^\circ C$ . Se añadió gota a gota  $nBuLi$ . Tras la adición, se agitó adicionalmente la mezcla de reacción a  $-78^\circ C$  durante al menos 1 hora, luego se añadió gota a gota DMF (11 ml). Tras la adición, se continuó con la agitación a  $-78^\circ C$  durante otra hora. Entonces, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara  $-15^\circ C$  y se añadieron gota a gota 100 ml de HCl 1 N + 100 ml de agua helada. Tras la adición, se continuó con la agitación durante 30 minutos seguida por  
 20 extracción con 500 ml de acetato de etilo. Se añadió  $K_2CO_3$  a la fase acuosa separada hasta que se alcanzó un pH de aproximadamente 9 y se extrajo de nuevo la mezcla con 100 ml de acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se evaporaron. Se agitó el residuo en 50 ml de acetonitrilo/ $CH_2Cl_2$  3/1 en ebullición. Se separó el residuo mediante filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó a  $50^\circ C$  (vacío).  
 25 Rendimiento: 3,08 g de producto intermedio 12.

#### Ejemplo A8

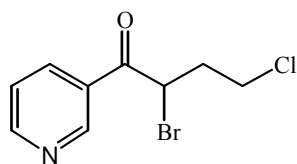
a) Preparación del producto intermedio 13

30



35 Se agitaron (0,14 mol) y HCl 12 N (240 ml) y se sometieron a reflujo. Se evaporó el disolvente y se llevó el residuo a hielo/ $CH_2Cl_2$ . Se alcalinizó la mezcla con  $Na_2CO_3$ . Se separó la fase orgánica, se lavó con  $H_2O$ , se secó, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo en  $SiO_2$  (eluyente:  $CH_2Cl_2/CH_3OH$ ). Se evaporó la fracción deseada. Rendimiento: 15 g de producto intermedio 13.

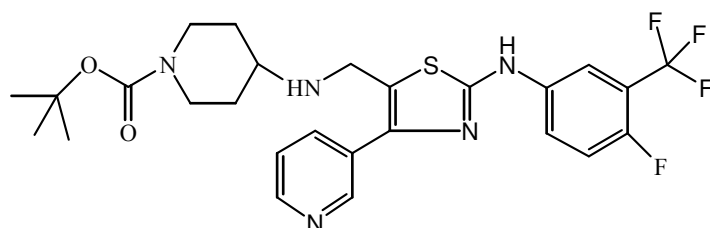
b) Preparación del producto intermedio 14



- 5 Se añadió gota a gota  $\text{Br}_2$  (0,08 mol) a una mezcla de producto intermedio 13 (15 g) y ácido acético (60 ml) y se continuó con la agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se cristalizó el residuo en diisopropil éter. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó. Rendimiento: 14 g de producto intermedio 14.

### Ejemplo A9

- 10 Preparación del producto intermedio 15



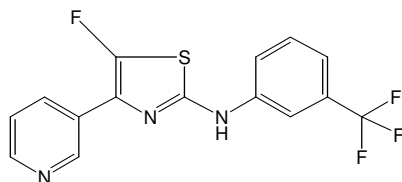
- 15 Se hidrogenó una disolución de compuesto 93 (0,00122 mol) y 1-terc-butoxicarbonil-4-piperidinona (0,3 g) en disolución de tiofeno (0,1 ml) y metanol (50 ml) con  $\text{H}_2$  (1 eq.) sobre Pd/C al 10% (0,1 g). Se separó el catalizador mediante filtración. Se evaporó el filtrado y se evaporó conjuntamente con tolueno. Se purificó el residuo sobre sílice usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  96/4 como eluyente. Se combinaron las fracciones deseadas y se evaporaron. Se cristalizó el sólido en 10 ml de diisopropil éter, se separó mediante filtración, se lavó y se secó a  $50^\circ\text{C}$  (vacío). Rendimiento: 0,276 g de producto intermedio 15.

20

### B. Preparación de los compuestos finales

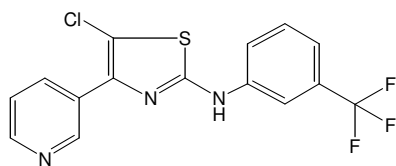
#### Ejemplo B1

- 25 a) Preparación del compuesto 1



- 30 Se disolvió el producto intermedio 3 (0,016 mol) en DMF (40 ml), se enfrió hasta  $5^\circ\text{C}$  y luego se añadió bis[tetrafluoroborato(1<sup>-</sup>)] de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (=Selectfluor<sup>®</sup>) (0,017 mol) en una porción. Se agitó la mezcla de reacción y se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 24 horas. Se añadió una disolución de  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  y  $\text{H}_2\text{O}$  mientras se agitaba rápidamente y se enfriaba y se agitó la mezcla durante 6 horas. Se vertió la mezcla en  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml), se filtró y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ . Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: THF/hexano 20/80).
- 35 Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. Se secó el residuo (24 horas,  $20^\circ\text{C}$ , vacío). Rendimiento: 2,19 g de compuesto 1 (40%; p.f.:  $208-210^\circ\text{C}$ ).

- b) Preparación del compuesto 2



40

.HCl (1:1)

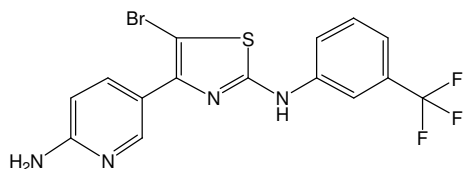
Se disolvió el producto intermedio 3 (0,0026 mol) en DMF (10 ml), luego se enfrió hasta  $\pm 0^\circ\text{C}$ . Se añadió en una vez

1-cloro-2,5-pirrolidindiona 0,0026 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas, dejando calentar hasta temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se trituro el residuo en agua + Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (ac.), se separó mediante filtración, se lavó con agua, CH<sub>3</sub>CN, luego se disolvió en etanol (150 ml). Se filtró la disolución y se acidificó el filtrado (hasta pH = 1) con HCl/2-propanol. Se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,30 g de compuesto 2 (29%).

5

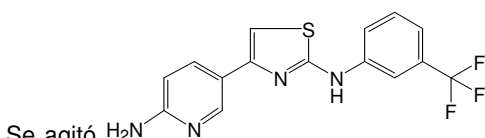
Con el fin de preparar derivados de 5-bromo, tales como compuesto 99, puede usarse 1-bromo-2,5-pirrolidindiona.

### c) Preparación del compuesto 3



10

.acetato (1:1)



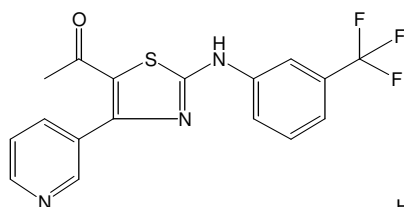
Se agitó (0,03 mol, residuo en bruto, que contenía Br<sup>-</sup>) (preparado según A2a) en DMF (50 ml) hasta disolución. Se añadió en porciones Selectfluor<sup>®</sup> (0,003 mol) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se evaporó conjuntamente con tolueno. Se agitó el residuo en tolueno. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó. Rendimiento: 1,2 g. Se purificó el filtrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2; 90/10). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Se recristalizó el residuo en CH<sub>3</sub>CN. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó. Rendimiento: 0,34 g. Se secó esta fracción durante la noche (80-90°C; vacío). Rendimiento: 0,3 g de compuesto 3.

15

20

### Ejemplo B2

#### a) Preparación del compuesto 5



25

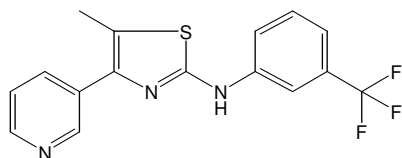
.HBr (1:1)

Se agitó 1-(3-piridinil)-1,3-butanodiona (0,01 mol) en THF (200 ml). Se añadió en porciones tribromuro de N,N,N-trimetilbencenaminió (0,01 mol) a 20°C. Se agitó la mezcla durante 45 minutos. Se añadió EtOH (100 ml) y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se añadió [3-(trifluorometil)fenil]tiourea (0,01 mol). Se agitó la mezcla durante la noche a 20°C; luego se agitó y se sometió a reflujo. Se agitó la mezcla durante 1 hora. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó. Rendimiento: 0,6 g. Se evaporó el disolvente del filtrado. Se cristalizó el residuo en 2-propanol. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó. Rendimiento: 1,5 g de compuesto 5 (34%).

30

#### b) Preparación del compuesto 6

35

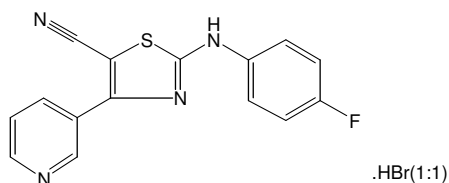


.HBr (1:1)

Se agitó una mezcla de bromhidrato de 2-bromo-1-(3-piridinil)-1-propanona (0,005 mol) y [3-(trifluoro)fenil]tiourea (0,005 mol) en EtOH (50 ml) y se sometió a reflujo durante 8 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se filtró, se lavó con EtOH y 2-propanona y luego se secó (60°C, vacío, 16 horas). Rendimiento: 1,52 g de compuesto 6 (73%).

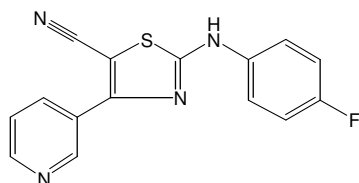
40

#### c) Preparación del compuesto 7



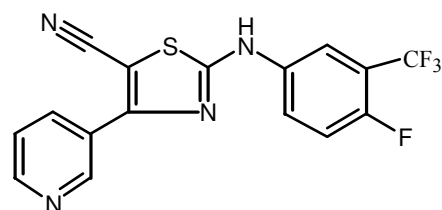
5 Se agitó una mezcla de producto intermedio 11 (0,007 mol) y (4-fluorofenil)tiourea (0,008 mol) en etanol (150 ml) y se sometió a reflujo durante 4 horas, luego se agitó durante la noche a 20°C. Se separó el precipitado mediante filtración, se lavó con 2-propanol y se secó. Rendimiento: 0,8 g de compuesto 7 (30%).

d-1) Preparación del compuesto 8



10 Se agitó una mezcla de ión de β-oxo-3-piridinpropanonitrilo de sodio (1<sup>-</sup>) (0,029 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, p.a. (100 ml) a -60°C. Se añadió gota a gota una disolución de Br<sub>2</sub> (0,029 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, p.a. (20 ml) a -60°C y se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se añadió una disolución de (4-fluorofenil)tiourea (0,029 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, p.a. (50 ml). Se añadió etanol (100 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en 2-propanol, se separó mediante filtración, se agitó en NH<sub>4</sub>OH, se separó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 4,2 g de compuesto 8.

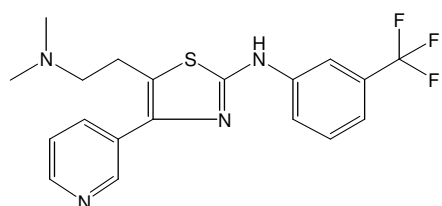
d-2) Preparación del compuesto 96

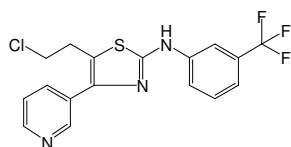


20 A una mezcla en agitación de ión de β-oxo-3-piridinpropanonitrilo de sodio (1<sup>-</sup>) (0,088 mol) y tetrahidrofurano (250 ml) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se le añadió en porciones tribromuro de feniltrimetilamonio (0,088 mol). Tras la adición, se agitó adicionalmente la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió (4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)tiourea (0,084 mol) seguido por la adición de etanol (100 ml). Se agitó adicionalmente la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, se sometió a reflujo durante 3 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió tetrahidrofurano (150 ml) y se continuó agitando durante 1 hora. Se filtró la mezcla y se lavó el residuo con tetrahidrofurano. Entonces se agitó el residuo en acetonitrilo (75 ml)/H<sub>2</sub>O (100 ml)/disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) en ebullición durante 30 minutos. Se filtró la mezcla a 35°C, se lavó el residuo con acetonitrilo-H<sub>2</sub>O (1/2), con H<sub>2</sub>O, con etanol y con diisopropil éter. Se secó el residuo a 60°C (vacío). Rendimiento: 11,74 g de compuesto 96.

Ejemplo B3

35 Preparación del compuesto 9

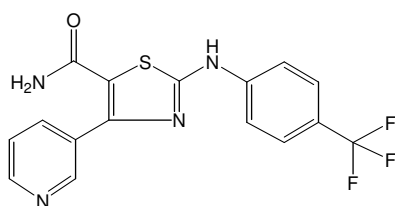




Se agitó una mezcla de (prod. interm. 5; preparado según A2.c) (0,0025 mol), clorhidrato de N-metilmetanamina (0,003 mol) y  $\text{NaHCO}_3$  (0,01 mol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (25 ml) durante la noche a  $50^\circ\text{C}$ . Se añadieron más clorhidrato de N-metilmetanamina (0,012 mol) y  $\text{NaHCO}_3$  (0,0125 mol) y se agitó la mezcla a  $70^\circ\text{C}$  durante 48 horas (en tubo de presión). Se enfrió la mezcla. Se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ . Se secó la fase orgánica separada, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98/2). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Se trituro el residuo en DIPE. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó. Rendimiento: 0,1 g de compuesto 9.

#### 10 Ejemplo B4

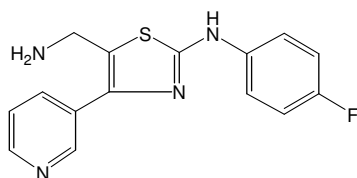
Preparación del compuesto 10



Se agitó  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$  90/10 (50 ml) en un matraz de reacción. Entonces, se añadió en porciones compuesto 84 (preparado según B2.c) (0,0082 mol) a  $20^\circ\text{C}$ . Se calentó la mezcla de reacción hasta  $\pm 70^\circ\text{C}$ , luego se agitó durante la noche a  $20^\circ\text{C}$ . Volvió a calentarse la mezcla y se agitó durante una hora a  $70^\circ\text{C}$ , luego durante 3 horas a  $20^\circ\text{C}$ . Se vertió la mezcla en hielo y se alcalinizó esta mezcla con  $\text{NH}_4\text{OH}$  (conc.) y se dejó durante la noche. Se separó el precipitado mediante filtración, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y se secó. Se cristalizó el residuo en DMF/metanol, se separó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 1,5 g de compuesto 10.

#### Ejemplo B5

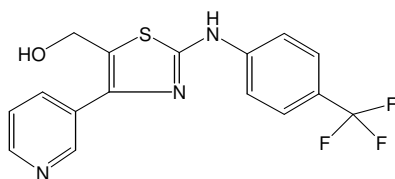
25 Preparación del compuesto 11



Se hidrogenó una mezcla de compuesto 8 (preparado según B2.d) (0,014 mol) en  $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  (150 ml) y THF (50 ml) a  $14^\circ\text{C}$  con níquel Raney (cantidad catalítica). Tras la captación de  $\text{H}_2$  (2 equiv.), se separó el catalizador mediante filtración y se evaporó el filtrado. Se agitó el residuo en 2-propanol, se separó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 2,8 g. Se purificó parte (0,5 g) de esta fracción mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  97/3). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. Se secó el residuo. Rendimiento: 0,4 g de compuesto 11.

#### Ejemplo B6

Preparación del compuesto 13

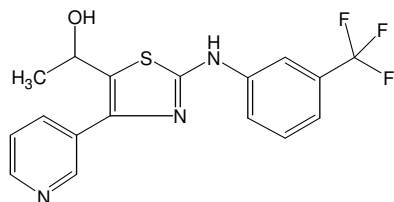


Se suspendió  $\text{LiAlH}_4$  (0,007 mol) en THF (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió compuesto 12 (preparado según B2.a) (0,0034 mol) y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota  $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml). Se añadió gota a gota  $\text{NaOH}$  (1 N; 10 ml). Se añadió gota a gota  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml). Se filtró la mezcla sobre Dicalite. Se evaporó el disolvente. Se llevó el residuo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . Se lavó la fase orgánica separada con

H<sub>2</sub>O, se secó y se filtró. Se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Se trituró el residuo. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó. Rendimiento: 0,1 g de compuesto 13.

## 5 Ejemplo B7

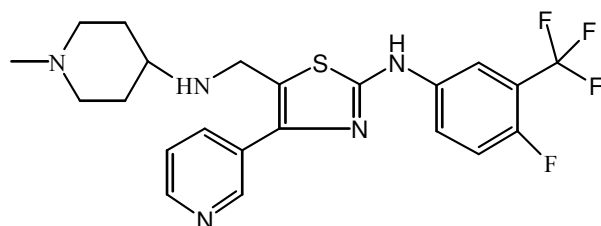
Preparación del compuesto 14



10 Se añadió lentamente en 30 minutos NaBH<sub>4</sub> (0,015 mol) a 20°C a una mezcla de compuesto 5 (preparado según B2.a) (0,0034 mol) en metanol (100 ml). Se agitó la mezcla durante la noche. Se añadió gota a gota más NaBH<sub>4</sub> (0,5 g) a 20°C. Se agitó de nuevo la mezcla durante la noche a 20°C. Se filtró la mezcla de reacción, se lavó con agua y luego se secó. Rendimiento: 1,6 g de compuesto 15.

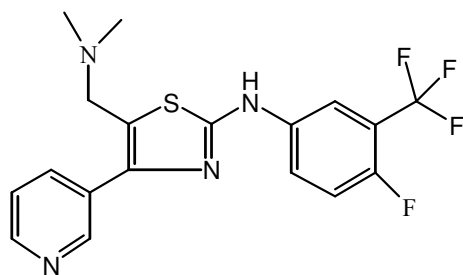
## 15 Ejemplo B8

a) Preparación del compuesto 89

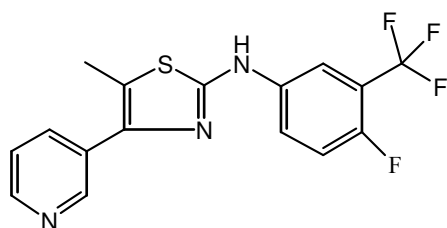


20 Se agitó una mezcla de compuesto 93 (0,2 g; 0,0005 mol), 1-metil-4-piperidinona (0,1 g), Pd/C al 10% (0,1 g), disolución de tiofeno (0,1 ml) y metanol (50 ml) durante 7 días a temperatura ambiente bajo H<sub>2</sub> (0,0005 mol). Se añadió varias veces 1-metil-4-piperidinona. Se separó el catalizador mediante filtración, se filtró el residuo sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>3</sub>OH-NH<sub>3</sub> de 95/5/0 a 90/10/0 a 90/5/0). Se recogieron las fracciones deseadas, se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH-NH<sub>3</sub> 95/5). Se recogieron las fracciones deseadas, se evaporó el disolvente y se secó el residuo. Rendimiento: 0,044 g de compuesto 89.

30 b) Preparación del compuesto 90 y el compuesto 91



Compuesto 91

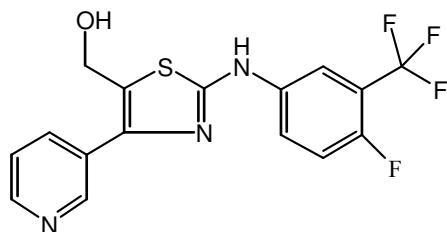


35 Compuesto 90

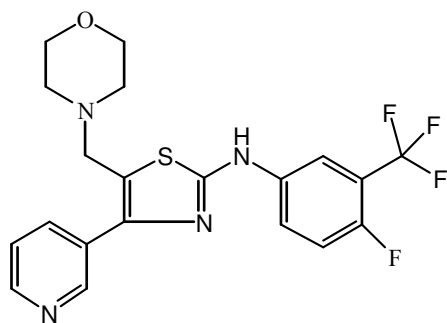
- Se agitó una mezcla del compuesto 93 (0,5 g; 0,00135 mol), paraformaldehído (0,85 g), Pd/C al 10% (0,9 g), disolución de tiofeno (1 ml) y metanol (50 ml) a temperatura ambiente bajo H<sub>2</sub> (0,0027 mol). Tras 24 horas se separó el catalizador mediante filtración y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH-NH<sub>3</sub>: de 98/2 a 95/5). Se recogieron dos fracciones (F1, F2). Se evaporó el disolvente de F1, se agitó el residuo en diisopropil éter, se separó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 0,069 g de compuesto 90. Se evaporó el disolvente de F2, se agitó el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se separó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 0,023 g de compuesto 91.

10 Ejemplo B9

Preparación del compuesto 100 y el compuesto 101



15 Compuesto 101

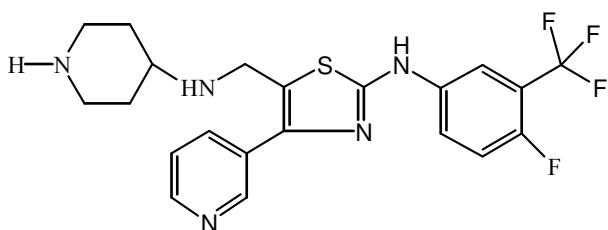


Compuesto 100

- 20 Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio 12 (0,0008 mol) y morfolina (0,006 mol) en metanol (50 ml) a temperatura ambiente durante 4 días con Pt/C al 5% como catalizador. Tras la captación de H<sub>2</sub> (1 equiv.), se separó el catalizador mediante filtración y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5) produciendo dos fracciones. Se recogieron las dos fracciones y se evaporó el disolvente produciendo el residuo I y II. Se agitó el residuo I en diisopropil éter. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó. Rendimiento: 0,079 g de compuesto 100. Se secó el residuo II. Rendimiento: 0,056 g de compuesto 101.

Ejemplo B10

- 30 Preparación del compuesto 88

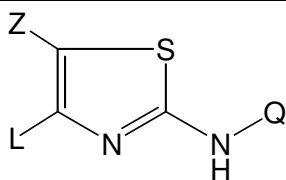
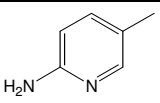
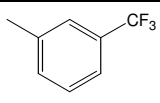
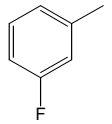
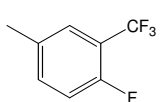
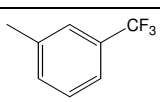
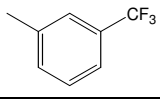
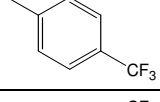
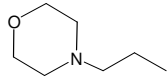
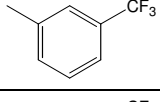
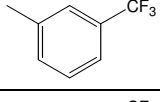
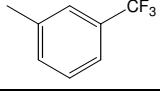
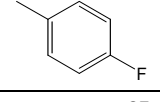
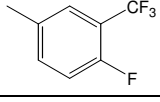
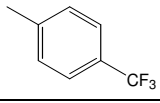
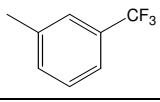
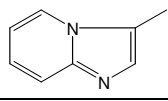
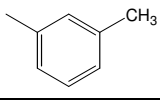
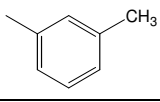


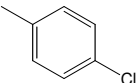
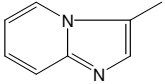
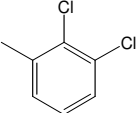
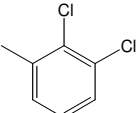
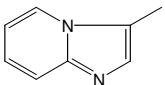
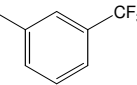
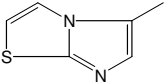
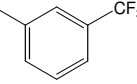
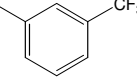
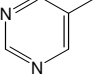
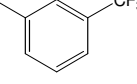
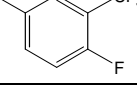
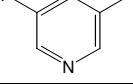
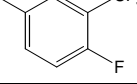
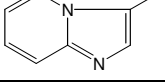
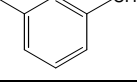
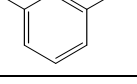
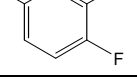
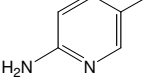
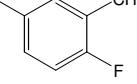
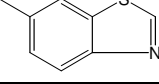
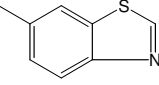
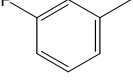
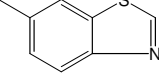
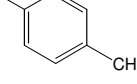
- 35 A una disolución en agitación del producto intermedio 15 (0,0005 mol) en isopropanol (10 ml) se le añadió HCl 6 N en isopropanol (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 3½ horas y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en 10 ml de disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> + 5 ml de H<sub>2</sub>O durante 1 hora. Se separó el precipitado mediante filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó a 50°C. Rendimiento: 0,170 g de compuesto 88.

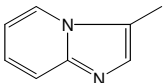
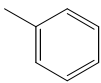
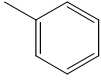
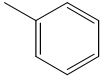
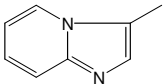
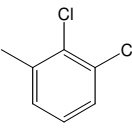
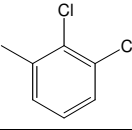
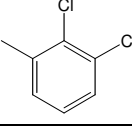
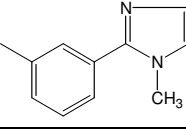
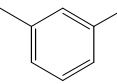
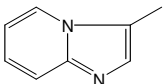
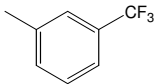
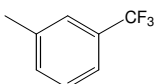
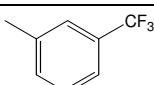
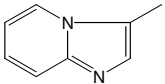
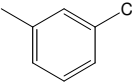
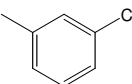
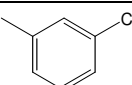
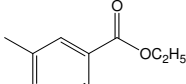
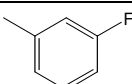


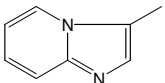
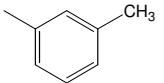
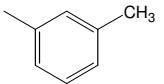
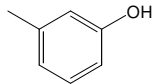
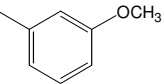
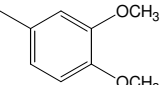
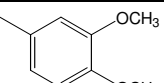
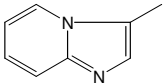
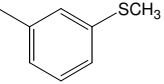
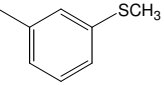
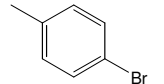
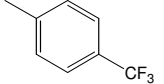
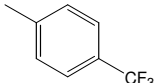
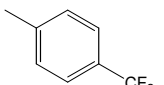
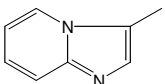
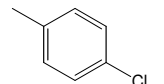
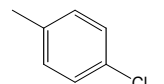
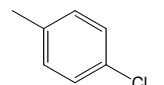
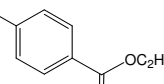
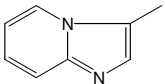
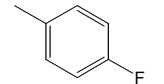
La tabla 1 indica compuestos de fórmula (I) tal como se prepararon según uno de los ejemplos anteriores (ej. n.º).

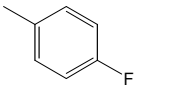
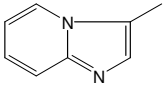
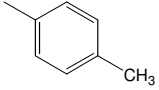
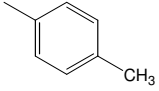
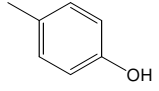
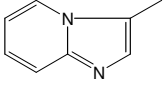
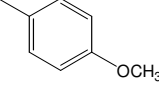
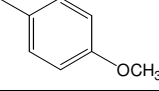
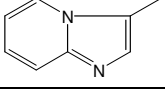
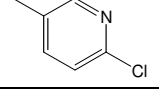
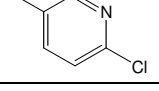
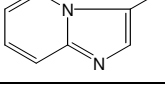
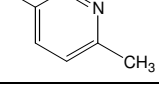
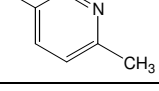
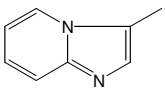
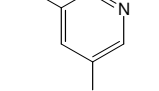
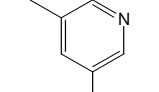
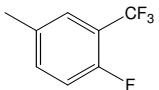
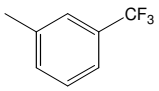
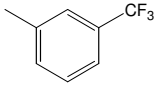
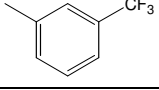
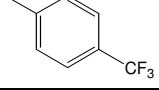
Tabla 1:

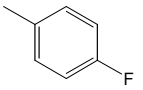
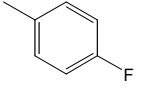
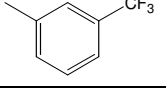
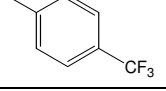
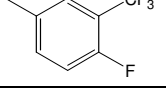
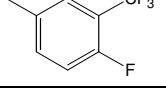
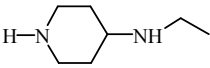
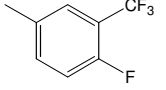
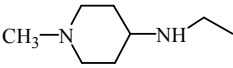
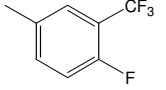
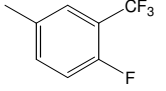
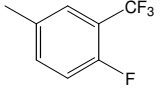
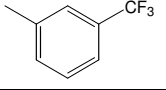
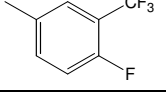
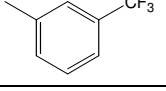
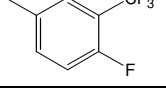
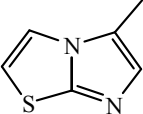
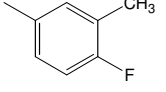
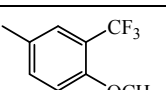
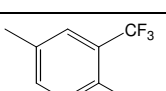
					
Comp. n.º	Ej. n.º	L	Z	Q	Propiedades físicas
3	B1c		Br		.acetato (1:1)
15	B1c		Br		
5	B2a	3-piridilo	-C(=O)CH <sub>3</sub>		.HBr (1:1)
16	B4	3-piridilo	-C(=O)NH <sub>2</sub>		
10	B4	3-piridilo	-C(=O)NH <sub>2</sub>		
17	B3	3-piridilo			
14	B7	3-piridilo	-CH(OH)CH <sub>3</sub>		
18	B5	3-piridilo	-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>		.HCl (1:2)
11	B5	3-piridilo	-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>		
19	B6	4-piridilo	-CH <sub>2</sub> OH		
13	B6	3-piridilo	-CH <sub>2</sub> OH		
2	B1b	3-piridilo	Cl		.HCl (1:1)
20	B1b		Cl		
21	B1b	3-piridilo	Cl		

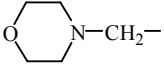
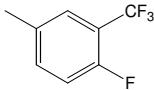
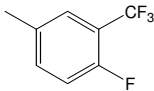
22	B1b	3-piridilo	Cl		
23	B1a		F		.HCl (1:1).H <sub>2</sub> O (1:1) p.f.: 180°C
24	B1a	3-piridilo	F		p.f.: 226°C
25	B1a		F		
4	B1a		F		p.f.: 210-215°C
1	B1a	3-piridilo	F		
26	B1a		F		
27	B1a	3-piridilo	F		
28	B1a		F		
29	B1a		F		.HCl (1:1)
30	B1a	3-piridilo	F		
31	B1a	3-piridilo	F		p.f.: 176-178°C
32	B1a		F		.HCl (1:1)
33	B1a	3-furilo	F		
34	B1a	3-piridilo	F		.HBr (1:2)
35	B1a		F		
36	B1a	3-piridilo	F		

37	B2b		CH <sub>3</sub>		.HBr (1:2)
38	B2b	3-piridilo	CH <sub>3</sub>		.HBr (1:2)
39	B2b	4-piridilo	CH <sub>3</sub>		.HBr (1:2)
40	B2b		CH <sub>3</sub>		.HBr (1:1)
41	B2b	3-piridilo	CH <sub>3</sub>		.HBr (1:1)
42	B2b	4-piridilo	CH <sub>3</sub>		.HBr (1:2)
43	B2b	3-piridilo	CH <sub>3</sub>		.HBr (1:2)
44	B2b	3-piridilo	CH <sub>3</sub>		
45	B2b		CH <sub>3</sub>		.HBr (1:1)
6	B2b	3-piridilo	CH <sub>3</sub>		.HBr (1:1)
46	B2b	3-piridilo	CH <sub>3</sub>		.HBr (1:2)
47	B2b		CH <sub>3</sub>		.HBr (1:1)
48	B2b	3-piridilo	CH <sub>3</sub>		.HBr (1:2)
49	B2b	4-piridilo	CH <sub>3</sub>		.HBr (1:1)
50	B2b	3-piridilo	CH <sub>3</sub>		
51	B2b	3-piridilo	CH <sub>3</sub>		

52	B2b		CH <sub>3</sub>		
53	B2b	3-piridilo	CH <sub>3</sub>		
54	B2b	3-piridilo	CH <sub>3</sub>		
55	B2b	3-piridilo	CH <sub>3</sub>		
56	B2b	3-piridilo	CH <sub>3</sub>		
57	B2b	3-piridilo	CH <sub>3</sub>		
58	B2b		CH <sub>3</sub>		
59	B2b	3-piridilo	CH <sub>3</sub>		
60	B2b	3-piridilo	CH <sub>3</sub>		
61	B2b		CH <sub>3</sub>		
62	B2b	3-piridilo	CH <sub>3</sub>		.HBr (1:1)
63	B2b	3-piridilo	CH <sub>3</sub>		
64	B2b		CH <sub>3</sub>		.HBr (1:2)
65	B2b	3-piridilo	CH <sub>3</sub>		.HBr (1:2)
66	B2b	4-piridilo	CH <sub>3</sub>		.HBr (1:1)
67	B2b	3-piridilo	CH <sub>3</sub>		
68	B2b		CH <sub>3</sub>		

69	B2b	3-piridilo	CH <sub>3</sub>		
70	B2b		CH <sub>3</sub>		
71	B2b	3-piridilo	CH <sub>3</sub>		
72	B2b	3-piridilo	CH <sub>3</sub>		
73	B2b		CH <sub>3</sub>		
74	B2b	3-piridilo	CH <sub>3</sub>		
75	B2b		CH <sub>3</sub>		
76	B2b	3-piridilo	CH <sub>3</sub>		
77	B2b		CH <sub>3</sub>		
78	B2b	3-piridilo	CH <sub>3</sub>		
79	B2b		CH <sub>3</sub>		
80	B2b	3-piridilo	CH <sub>3</sub>		
81	B2a	4-piridilo	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -O-C(=O)-		
9	B3	3-piridilo	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		
82	B2c	3-piridilo	CN		HBr (1:1)
83	B2c	3-piridilo	CN		HCl (1:1)
84	B2c	3-piridilo	CN		HBr (1:1)

7	B2c	3-piridilo	CN		HBr (1:1)
8	B2d-1	3-piridilo	CN		
85	B2a	3-piridilo	CH <sub>3</sub> -O-C(=O)-		p.f.: 252-254°C
12	B2a	3-piridilo	CH <sub>3</sub> -O-C(=O)-		HBr (1:1)
86	B2a	3-piridilo	CH <sub>3</sub> -O-C(=O)-		
87	B9	3-piridilo	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -		
88	B10	3-piridilo			
89	B8a	3-piridilo			
90	B8b	3-piridilo	CH <sub>3</sub>		
91	B8b	3-piridilo	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -		
92	B5	3-piridilo	H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -		
93	B5	3-piridilo	H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -		
95	B8b	3-piridilo	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -		
96	B2d-2	3-piridilo	CN		
97	B1a		F		
98	B1a	3-piridilo	F		
99	B1b	3-piridilo	Br		

100	B9	3-piridilo			
101	B9	3-piridilo	HO-CH <sub>2</sub> -		

La tabla 2 indica los valores de análisis elemental tanto experimentales (encabezamiento de la columna "Exper.") como teóricos (encabezamiento de la columna "Teor.") para carbono (C), hidrógeno (H) y nitrógeno (N) para los compuestos tal como se prepararon en la parte experimental anteriormente en el presente documento.

5

Tabla 2

Comp. n.º	C		H		N	
	Teor.	Exper.	Teor.	Exper.	Teor.	Exper.
62	46,17	45,80	3,15	2,83	10,09	9,85
4	46,87	47,32	2,10	2,05	14,58	14,31
1	53,10	53,16	2,67	2,54	12,38	12,18
30	63,14	62,98	4,24	4,03	14,73	14,54
27	50,42	50,72	2,26	1,94	11,76	11,69
3	42,96	43,75	2,97	2,68	11,79	11,96
20	59,91	59,45	3,84	3,72	16,44	16,29
25	53,97	53,19	2,66	2,68	14,81	14,28

#### Interpretación de los espectros de RMN para los compuestos 46 y 100.

10 Compuesto 46: <sup>1</sup>H-RMN (360 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) d ppm 2,57 (s, 1H) 7,30 (d, J=7,68 Hz, 1H) 7,56 (t, J =7,96 Hz, 1H) 7,92 (d, J =9,51 Hz, 1H) 8,15 (m, 2H) 8,82 (dt, J =8,37, 1,58 Hz, 1H) 8,89 (d, J =4,94 Hz, 1H) 9,15 (d, J =1,92 Hz, 1H) 10,73 (s, 1H).

15 Compuesto 100: <sup>1</sup>H-RMN (360 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) d ppm 2,45 (m, 4H) 3,59 (t, J=4,30 Hz, 4H) 3,72 (s, 2H) 7,49 (t, J =9,40 Hz, 1H) 7,52 (ddd, J=7,89, 4,83, 0,82 Hz, 1H) 7,90 (dt, J =8,76, 3,58 Hz, 1H) 8,05 (dt, J =7,91, 1,94 Hz, 1H) 8,29 (dd, J =6,36, 2,79 Hz, 1H) 8,58 (dd, J=4,76, 1,65 Hz, 1H) 8,89 (d, J=1,56 Hz, 1H) 10,59 (s, 1H).

#### C. Ejemplo farmacológico

20 Ejemplo C.1: inhibición *in vitro* de la producción de TNF-α en sangre humana

##### Estimulación de sangre completa humana

25 Se extrajo sangre periférica de donantes varones sanos en jeringas heparinizadas (12,5 U de heparina/ml). Se diluyeron tres veces muestras de sangre en medio RPMI 1640 (Life Technologies, Bélgica) complementado con L-glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml y estreptomycin 100 µg/ml, y se distribuyeron fracciones de 300 µl en placas multidisco de 24 pocillos (Nunc, Roskilde, Dinamarca). Se incubaron previamente muestras de sangre (60 minutos a 37°C) en una atmósfera de CO<sub>2</sub> al 6% humidificada con 100 µl de disolvente de fármaco (concentración final de dimetilsulfóxido al 0,02% en RPMI 1640) o con 100 µl de una dosis apropiada de compuesto de prueba antes de estimularse mediante la adición de 100 µl de lipopolisacárido a una concentración final de 100 ng/ml. Tras 6 horas, se recogieron fluidos sobrenadantes libres de células mediante centrifugación y se almacenaron a -20°C hasta que se sometieron a prueba para determinar la presencia de TNF-α.

35 Ejemplo C.2: inhibición *in vitro* de la producción de IL-12p40 en sangre humana

##### Estimulación de sangre completa humana

40 Se extrajo sangre periférica de donantes varones sanos en jeringas heparinizadas (12,5 U de heparina/ml). Se diluyeron tres veces muestras de sangre en medio RPMI 1640 (Life Technologies, Bélgica) complementado con L-glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml y estreptomycin 100 µg/ml, y se distribuyeron fracciones de 300 µl en placas multidisco de 24 pocillos (Nunc, Roskilde, Dinamarca). Se incubaron previamente muestras de sangre (60 minutos a 37°C) en una atmósfera de CO<sub>2</sub> al 6% humidificada con 100 µl de disolvente de fármaco (concentración final de

dimetilsulfóxido al 0,02% en RPMI 1640) o con 100 µl de una dosis apropiada de compuesto de prueba antes de estimularse mediante la adición de 100 µl de lipopolisacárido a una concentración final de 100 ng/ml. Tras 24 horas, se recogieron fluidos sobrenadantes libres de células mediante centrifugación y se almacenaron a -20°C hasta que se sometieron a prueba para determinar la presencia de IL-12p40.

- 5 Ejemplo C.3: mediciones de citocinas
- 10 Se determinaron las concentraciones de proteínas citocinas mediante ELISA de tipo sándwich tal como se describe en Van Wauwe *et al.* (1996, *Inflamm Res*, 45, 357-363). Se obtuvieron anticuerpos monoclonales murinos usados como anticuerpos de captura frente a citocinas humanas de R&D Systems (Abingdon, Reino Unido) y denominados con los códigos MAB210 y MAB611 para TNF- $\alpha$  e IL-12 respectivamente. Los anticuerpos policlonales de cabra biotinilados usados para detectar citocinas humanas fueron de R&D Systems (BAF210, BAF219). Se calcularon los niveles de citocinas a partir de curvas patrón usando citocinas recombinantes suministradas por R&D Systems.
- 15 La tabla 3 indica el porcentaje de inhibición de la producción de TNF- $\alpha$  e IL-12 (columna “% de inh.”) a una dosis de prueba de  $1 \times 10^{-6}$  y  $1 \times 10^{-7}$  M para los compuestos de la presente invención.

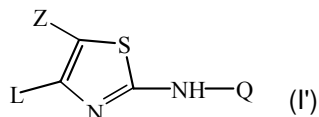
Tabla 3

Comp. n. <sup>o</sup>	% de inhib. de TNF- $\alpha$		% de inhib. de IL-12 (p40)	
	$1 \times 10^{-6}$ M	$1 \times 10^{-7}$ M	$1 \times 10^{-6}$ M	$1 \times 10^{-7}$ M
1	60	58	54	56
25	53	49	58	58
62	49	46	53	53
75			56	52
32			51	
14			52	
4			57	
27			58	
3			49	
20			51	
46			44	
23			48	



## REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias mediadas por TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa) y/o IL-12 (interleucina 12), en el que el compuesto es un compuesto de fórmula



un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isomérica del mismo,

en la que

Z es halo; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, carboxilo, ciano, amino, amino sustituido con piperidinilo, amino sustituido con piperidinilo sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>, mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, aminocarbonilo, mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo xilo C<sub>1-6</sub>, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo; polihaloalquilo C<sub>1-4</sub>; ciano; amino; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; alquilo xicoarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarbonilo xilo C<sub>1-6</sub>; amino-S(=O)<sub>2</sub>; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-S(=O)<sub>2</sub> o -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>;

R<sup>x</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, nitro o -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>;

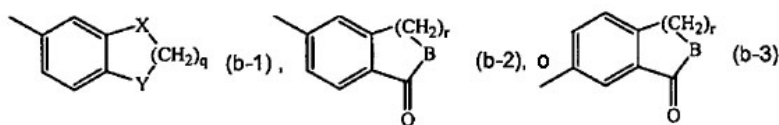
R<sup>y</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> o alquino C<sub>2-6</sub>;

R<sup>z</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

Q es cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo o imidazopiridilo, estando cada uno de dichos anillos opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes, seleccionado cada uno independientemente de halo; hidroxilo; ciano; carboxilo; azido; amino; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>; alqueno C<sub>2-6</sub>; alquino C<sub>2-6</sub>; cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquilo xilo C<sub>1-6</sub>, amino o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino; alquilo xilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilo xicoarbonilo C<sub>1-6</sub>; arilalquilo xilo C<sub>1-6</sub>; arilo xilo; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; polihaloalquilo xilo C<sub>1-6</sub>; polihaloalquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; Het; (alquil C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>n</sub> o R<sup>1</sup>HN-S(=O)<sub>n</sub>;

o

Q es un radical de fórmula



en las que X e Y son cada uno independientemente O, NR<sup>3</sup>, CH<sub>2</sub> o S, siendo R<sup>3</sup> hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

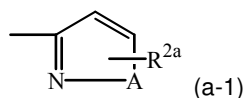
q es un número entero con un valor de 1 a 4;

B es O o NR<sup>4</sup> siendo R<sup>4</sup> hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

r es un número entero con un valor de 1 a 3;

n es un número entero con un valor de 1 ó 2;

R<sup>1</sup> representa hidrógeno o un radical de fórmula



siendo A O, S o un radical bivalente de fórmula -CR<sup>2a</sup>=N- estando CR<sup>2a</sup> unido a N de fórmula (a-1); y

55

siendo R<sup>2a</sup> hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquioxilo C<sub>1-6</sub>;

L es fenilo, opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes, seleccionándose cada uno independientemente de halo; hidroxilo; mercapto; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquioxilo C<sub>1-6</sub>; alquilocarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; mono o di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH-; Het-NH-; -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; o

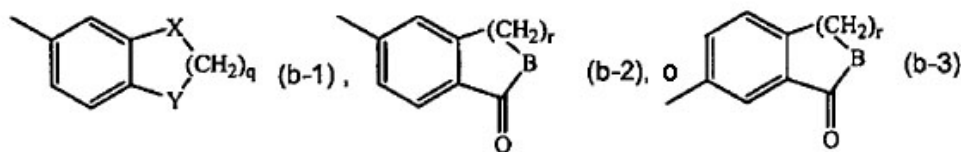
L es un heterociclo aromático o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros monocíclico o un heterociclo aromático o parcialmente saturado bicíclico en el que cada uno de dichos sistemas de anillos puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo; hidroxilo; mercapto; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquioxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquilocarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; mono o di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH-; Het-NH- o -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>;

Het es un heterociclo aromático o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros monocíclico o un heterociclo aromático o parcialmente saturado bicíclico en el que cada uno de dichos sistemas de anillos puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo; hidroxilo; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquioxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquilocarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH- o mono o di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH-;

arilo es fenilo, opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes, seleccionado cada uno independientemente de halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquioxilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, ciano, nitro, amino o mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino.

2. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en el que Q es cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo o imidazopiridilo, estando cada uno de dichos anillos opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes, seleccionado cada uno independientemente de halo; hidroxilo; ciano; carboxilo; azido; amino; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino; alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquenilo C<sub>2-6</sub>; alquinilo C<sub>2-6</sub>; cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquioxilo C<sub>1-6</sub>, amino o mono o di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino; alquioxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilocarbonilo C<sub>1-6</sub>; arilalquioxilo C<sub>1-6</sub>; ariloxilo; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; polihaloalquioxilo C<sub>1-6</sub>; polihaloalquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; (alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>n</sub>- o R<sup>1</sup>HN-S(=O)<sub>n</sub>-;

Q es un radical de fórmula

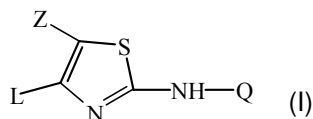


y en el que Z es halo; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, carboxilo, ciano, amino, mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, aminocarbonilo, mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, alquilocarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquioxilo C<sub>1-6</sub>, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo; polihaloalquilo C<sub>1-4</sub>; ciano; amino; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; alquilocarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; amino-S(=O)<sub>2</sub>-; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino-S(=O)<sub>2</sub> o -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>.

3. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que L es un heterociclo aromático o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros monocíclico o un heterociclo aromático o parcialmente saturado bicíclico en el que cada uno de dichos sistemas de anillos puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo; hidroxilo; mercapto; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquioxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquilocarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; mono o di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH-; Het-NH- o -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>.

4. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 ó 3, en el que Z es halo; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con amino; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo; 4-piperidinilaminometilo; 1-metil-4-piperidinilaminometilo.

5. Compuesto que tiene la fórmula



5 un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

10 Z es halo; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, carboxilo, ciano, amino, amino sustituido con piperidinilo, amino sustituido con piperidinilo sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>, mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, aminocarbonilo, mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo xilo C<sub>1-6</sub>, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo; polihaloalquilo C<sub>1-4</sub>; ciano; amino; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; amino-S(=O)<sub>2</sub><sup>-</sup>; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino-S(=O)<sub>2</sub> o -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>;

15 R<sup>x</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, nitro o -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>;

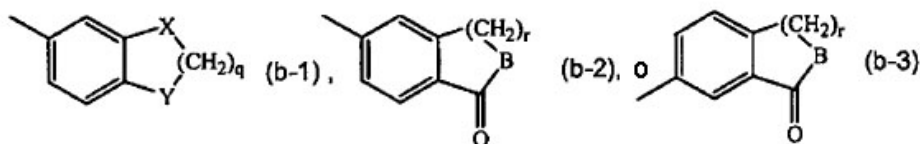
R<sup>y</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> o alquino C<sub>2-6</sub>;

R<sup>z</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

20 Q es cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo o imidazopiridilo, estando cada uno de dichos anillos opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes, seleccionado cada uno independientemente de halo; hidroxilo; ciano; carboxilo; azido; amino; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino; alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>; alqueno C<sub>2-6</sub>; alquino C<sub>2-6</sub>; cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquilo xilo C<sub>1-6</sub>, amino, mono o di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino; alquilo xilo C<sub>1-6</sub>; alquilitio C<sub>1-6</sub>; alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilo xicoarbonilo C<sub>1-6</sub>; arilalquilo xilo C<sub>1-6</sub>; ariloxilo; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; polihaloalquilo xilo C<sub>1-6</sub>; polihaloalquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; Het; (alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>n</sub><sup>-</sup> o R<sup>1</sup>HN-S(=O)<sub>n</sub><sup>-</sup>;

o

30 Q es un radical de fórmula



35 en las que X e Y son cada uno independientemente O, NR<sup>3</sup>, CH<sub>2</sub> o S, siendo R<sup>3</sup> hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

q es un número entero con un valor de 1 a 4;

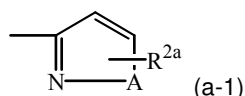
B es O o NR<sup>4</sup> siendo R<sup>4</sup> hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

40

r es un número entero con un valor de 1 a 3;

n es un número entero con un valor de 1 ó 2;

45 R<sup>1</sup> representa hidrógeno o un radical de fórmula



50 siendo A O, S o un radical bivalente de fórmula -CR<sup>2a</sup>=N- estando CR<sup>2a</sup> unido a N de fórmula (a-1); y

siendo R<sup>2a</sup> hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo xilo C<sub>1-6</sub>;

L es 3-halofenilo o 3-cianofenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada uno independientemente de halo; hidroxilo; mercapto; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino;

alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquil C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquiloxi C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH-; Het-NH-; -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; o

5 L es un heterociclo aromático o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros monocíclico o un heterociclo aromático o parcialmente saturado bicíclico en el que cada uno de dichos sistemas de anillos puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo; mercapto; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquil C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquiloxi C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH-; Het-NH- o -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>;

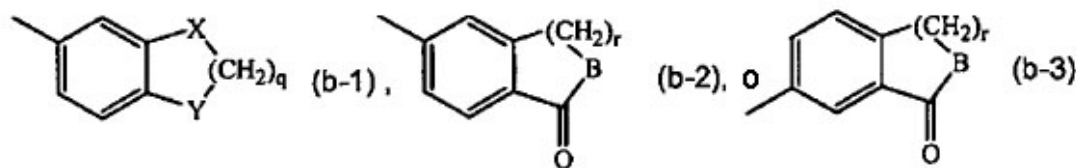
15 Het es un heterociclo aromático o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros monocíclico o un heterociclo aromático o parcialmente saturado bicíclico en el que cada uno de dichos sistemas de anillos puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo; hidroxilo; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquil C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquiloxi C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH- o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH-;

25 arilo es fenilo, opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes, seleccionado cada uno independientemente de halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, ciano, nitro, amino o mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino;

siempre que cuando el heterociclo aromático bicíclico en la definición de L representa imidazopiridilo, entonces dicho imidazopiridilo no está sustituido.

30 6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que Q es cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo o imidazopiridilo, estando cada uno de dichos anillos opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes, seleccionado cada uno independientemente de halo; hidroxilo; ciano; carboxilo; azido; amino; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>; alqueno C<sub>2-6</sub>; alquino C<sub>2-6</sub>; cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-6</sub>, amino o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; arilalquiloxilo C<sub>1-6</sub>; ariloxilo; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; polihaloalquiloxilo C<sub>1-6</sub>; polihaloalquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; (alquil C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>n</sub>- o R<sup>1</sup>HN-S(=O)<sub>n</sub>-; o

Q es un radical de fórmula



40 y en el que Z es halo; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, carboxilo, ciano, amino, mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, aminocarbonilo, mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxilo C<sub>1-6</sub>, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo; polihaloalquilo C<sub>1-4</sub>; ciano; amino; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; amino-S(=O)<sub>2</sub>-; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-S(=O)<sub>2</sub> o -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>.

50 7. Compuesto según la reivindicación 5, en el que L es un heterociclo aromático o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros monocíclico o un heterociclo aromático o parcialmente saturado bicíclico en el que cada uno de dichos sistemas de anillos puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo; mercapto; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquil C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquiloxi C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH-; Het-NH- o -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>.

55 8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que L es un heterociclo aromático o parcialmente saturado de 6 miembros, opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo; mercapto; amino; ciano; carboxilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; alquilo C<sub>1-</sub>

6; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, amino o mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquioxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquilocarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; (alquil C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; (alquiloxi C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; mono o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-C(=O)-NH-; Het-NH- o -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>.

5 9. Compuesto según la reivindicación 5, en el que Q es benzotiazolilo; piridilo sustituido con halo o alquilo C<sub>1-6</sub>; fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilocarbonilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, alquioxilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, 1-metil-2-imidazolilo; Z es halo; ciano; alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; alquilocarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, alquioxilo C<sub>1-6</sub>, amino, mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, piperidinilamino, 1-metil-4-piperidinilamino o morfolinilo; L es piridilo; piridilo sustituido con amino; 3-halofenilo; imidazopiridilo; imidazotiazolilo; pirimidinilo; furanilo.

10 10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 5, 7, 8 ó 9, en el que Z es halo; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con amino; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo; 4-piperidinilaminometilo; 1-metil-4-piperidinilaminometilo.

15 11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en el que L es 3-piridilo.

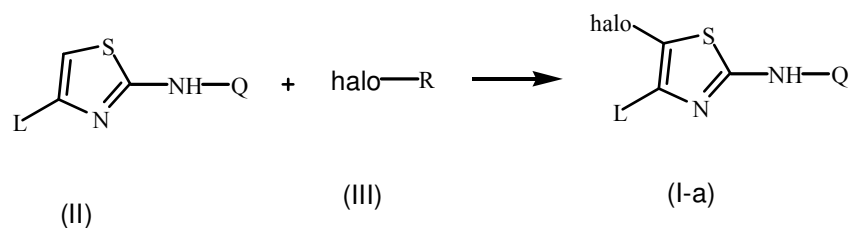
12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, para su uso como medicamento.

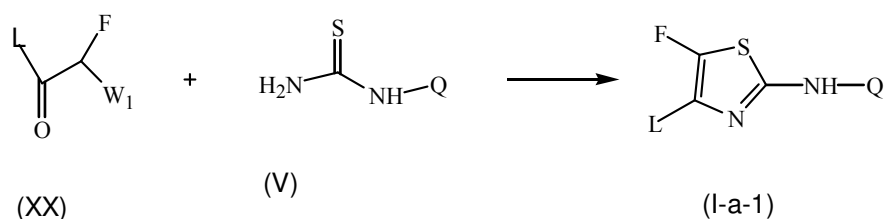
20 13. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11.

14. Procedimiento de preparación de una composición según la reivindicación 13, caracterizado porque un portador farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11.

15. Procedimiento de preparación de un compuesto según reivindicación 5 caracterizado por

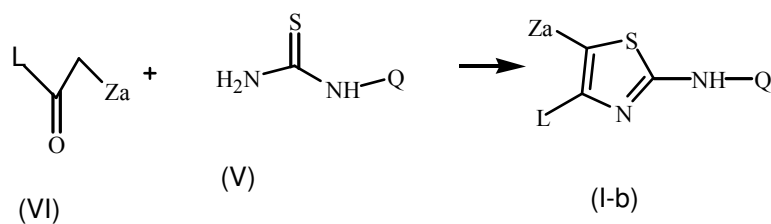
30 a) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (II) con un agente de introducción de halo de fórmula halo-R (III) en la que R representa el resto del agente de introducción de halo, en presencia de un disolvente adecuado, opcionalmente en presencia de una base adecuada





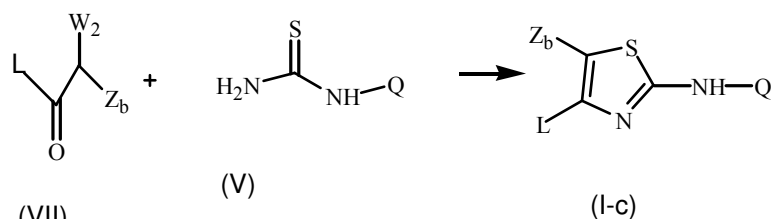
definiéndose L y Q según la reivindicación 5 y representando W<sub>1</sub> un grupo saliente adecuado;

- 5 d) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (VI) con un producto intermedio de fórmula (V) en presencia de un agente de introducción de halo adecuado y un disolvente adecuado,



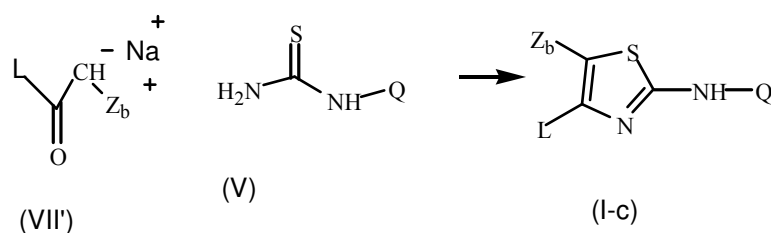
- 10 definiéndose L y Q según la reivindicación 5 y representando Z<sub>a</sub> alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>;

e) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (VII) con un producto intermedio de fórmula (V) en presencia de un disolvente adecuado



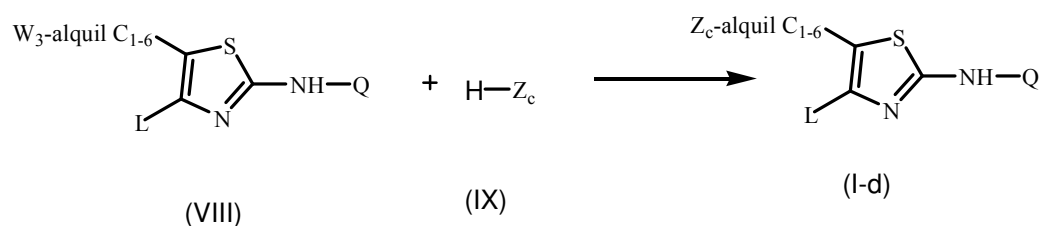
- 15 definiéndose L y Q según la reivindicación 5, representando Z<sub>b</sub> alquilo C<sub>1-6</sub> o ciano, y representando W<sub>2</sub> un grupo saliente adecuado;

- 20 f) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (VII') con un producto intermedio de fórmula (V) en presencia de Br<sub>2</sub> y un disolvente adecuado



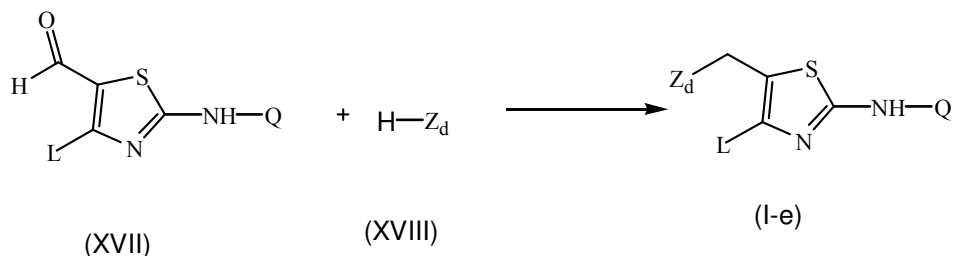
- 25 definiéndose L y Q según la reivindicación 5 y representando Z<sub>b</sub> alquilo C<sub>1-6</sub> o ciano;

g) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (VIII) con un producto intermedio de fórmula (IX) en presencia de una base adecuada y un disolvente adecuado



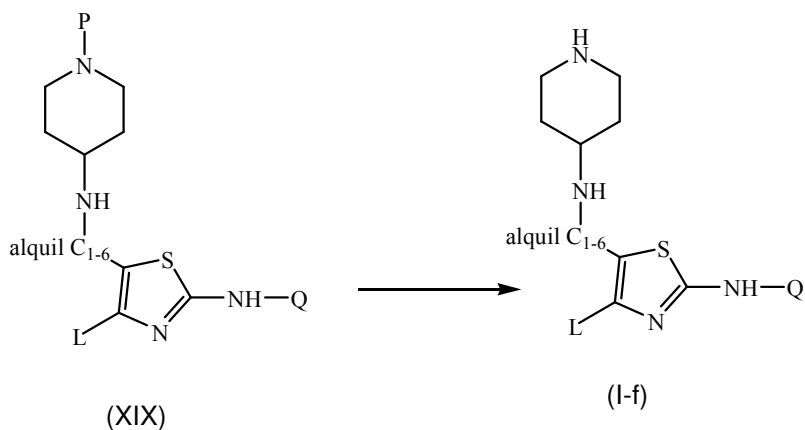
definiéndose L y Q según la reivindicación 5, representando Z<sub>c</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con amino, mono o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, y representando W<sub>3</sub> un grupo saliente adecuado;

- 5 h) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (XVII) con un producto intermedio de fórmula (XVIII) en presencia de H<sub>2</sub>, un catalizador adecuado y un disolvente adecuado



- 10 definiéndose L y Q según la reivindicación 5 y representando Z<sub>d</sub> piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo;

i) desproteger un producto intermedio de fórmula (XIX) en presencia de un ácido adecuado



- 15 definiéndose L y Q según la reivindicación 5 y representando P un grupo protector adecuado;

20 y, si se desea, convertir los compuestos de fórmula (I) entre sí siguiendo transformaciones conocidas en la técnica, y adicionalmente, si se desea, convertir los compuestos de fórmula (I) en una sal de adición de ácido no tóxica terapéuticamente activa mediante tratamiento con un ácido, o en una sal de adición de base no tóxica terapéuticamente activa mediante tratamiento con una base, o a la inversa, convertir la forma de sal de adición de ácido en la base libre mediante tratamiento con álcali, o convertir la sal de adición de base en el ácido libre mediante tratamiento con ácido; y, si se desea, preparar formas estereoquímicamente isoméricas, aminas cuaternarias o formas de N-óxido del mismo.

25 16. Producto que contiene (a) un compuesto según la reivindicación 5, y (b) otro compuesto inmunosupresor, como preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias.