

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 949**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2008 E 08859757 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 2231654**

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

30 Prioridad:

10.12.2007 EP 07076070

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

25.10.2013

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**BOTHE, ULRICH;
VON BONIN, ARNE;
NGUYEN, DU Y;
BÖMER, ULF y
GUENTHER, JUDITH**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 426 949 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de amida del ácido tiazol-4-carboxílico 2-sustituidos, su preparación y uso como medicamentos.

- 5 La presente invención se refiere a derivados de amida del ácido tiazol-4-carboxílico 2-sustituidos, los cuales encuentran aplicación como medicamento para el tratamiento de diferentes enfermedades.

Antecedentes biológicos

- 10 Para numerosas enfermedades inflamatorias crónicas tales como, p. ej., artritis reumatoide, morbus Crohn, asma y esclerosis múltiple, un responsable conjunto es un sistema inmunológico que reacciona excesivamente. Mediante una liberación incrementada de citoquinas pro-inflamatorias se producen lesiones de estructuras tisulares propias del cuerpo. En este caso, la interacción de sistema inmunológico innato y adaptativo es de una importancia esencial (Akira et al., 2001). Una modulación del sistema inmunológico con sustancias que interfieren en la activación de
- 15 células del sistema inmunológico innato y/o adaptativo actúa de manera anti-inflamatoria y, por consiguiente, puede suavizar el fenotipo patológico en las enfermedades arriba mencionadas a modo de ejemplo.

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

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

- 30 Los TLRs están emparentados en la transmisión de señales con receptores de citoquinas IL-1/IL-18. IL-1 (“pirógeno endógeno”) estimula intensamente la inflamación e induce fiebre. Miembros de la superfamilia IL-1R/TLR tienen un dominio TIR (receptor Toll/IL1). El dominio TIR tiene una longitud de aproximadamente 200 aminoácidos y contiene tres motivos de secuencia conservados. Las proteínas portadoras de dominios TIR se unen a través de una interacción proteína-proteína (O’Neill et al., 2005). La subclase uno (familia IL-1R) contiene tres dominios de tipo Ig, el receptor es un heterodímero. A ellos pertenecen los receptores uno y dos de IL-1, el co-receptor IL-1RAcP y las correspondientes proteínas del sistema IL-18. La subclase dos (familia TLR) contiene motivos ricos en leucina. Receptores tipo Toll forman homodímeros o heterodímeros.
- 35

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

- Después de realizada la activación de receptores con contenido en dominios TIR se produce, entre otros, la liberación de citoquinas inflamatorias tales como, p. ej., IL-1, IL-6, IL-23 y TNF-alfa (Adachi et al., 1998).
- 55

- 60 El estado conocido de la técnica estructuralmente más próximo lo constituyen las estructuras de las siguientes solicitudes de patente:

- R¹ y R², independientemente uno de otro, representan
- (i) hidrógeno, hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, -CF₃, -NR⁵R⁶ o
 - (ii) -C(O)-OR¹⁰, -C(O)-R⁷, -C(O)-fluoroalquilo C₁-C₃, -C(O)-NR⁵R⁶, NH-C(O)-R⁷ o
 - (iii) un radical alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆ o un radical fluoroalcoxi C₁-C₆, en cada caso eventualmente sustituido una o varias veces, de manera igual o distinta, con -alcoxi C₁-C₃, hidroxilo, -C(O)-OR¹⁰ o -NR⁵R⁶, o
 - (iv) -O-SO₂-NR⁵R⁶, -SO₂-R⁷, -SO₂-NR⁵R⁶, representa un anillo heteroarilo o un anillo heteroarilo bicíclico hidrogenado;
- R³ y R⁴, independientemente uno de otro, representan
- (i) hidrógeno, halógeno o -NR¹¹R¹², o
 - (ii) un radical alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆ que en cada caso están eventualmente sustituidos, una o varias veces, de manera igual o distinta, con hidroxilo, alcoxi C₁-C₃, -NR⁸R⁹ o heterociclilo, pudiendo estar el anillo heterociclilo sustituido una o varias veces, de manera igual o distinta, con alquilo C₁-C₃ o -C(O)-R⁷, en donde
- R⁵ y R⁶, independientemente uno de otro, representan hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₆ que eventualmente está sustituido, una o varias veces, de manera igual o distinta, con hidroxilo, -alcoxi C₁-C₃, -NR⁸R⁹ o heterociclilo, pudiendo estar el anillo heterociclilo sustituido una o varias veces, de manera igual o distinta, con alquilo C₁-C₃ o -C(O)-R⁷, o
- R⁵ y R⁶ forman, alternativamente junto con el átomo de nitrógeno, un anillo de 5 a 7 miembros que eventualmente contiene de manera adicional al átomo de nitrógeno otro heteroátomo y que está eventualmente sustituido una o varias veces, de manera igual o distinta, con alquilo C₁-C₆ y/o con -C(O)-R⁷, y
- R⁷ representa un radical C₁-C₆, y
- R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹², independientemente uno de otro, representan hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₆ que eventualmente está sustituido, una o varias veces, de manera igual o distinta, con hidroxilo, -alcoxi C₁-C₃, -NR⁸R⁹ o heterociclilo, pudiendo estar el anillo heterociclilo sustituido una o varias veces, de manera igual o distinta, con alquilo C₁-C₃ o -C(O)-R⁷,
- así como sus sales, enantiómeros y diastereoisómeros.

La invención se funda en las siguientes definiciones:

Alquilo C_n:

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

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

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

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

Fluoroalquilo C_n:

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

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

trifluorometilo, difluorometilo, monofluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 5,5,6,6,6-pentafluorohexilo, pentafluoroalilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propilo.

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

Alqueno C_n:

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

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

vinilo, alilo, (E)-2-metilvinilo, (Z)-2-metilvinilo, homoalilo, (E)-but-2-enilo, (Z)-but-2-enilo, (E)-but-1-enilo, (Z)-but-1-enilo, pent-4-enilo, (E)-pent-3-enilo, (Z)-pent-3-enilo, (E)-pent-2-enilo, (Z)-pent-2-enilo, (E)-pent-1-enilo, (Z)-pent-1-enilo, hex-5-enilo, (E)-hex-4-enilo, (Z)-hex-4-enilo, (E)-hex-3-enilo, (Z)-hex-3-enilo, (E)-hex-2-enilo, (Z)-hex-2-enilo,

(E)-hex-1-enilo, (Z)-hex-1-enilo, isopropenilo, 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, (E)-1-metilprop-1-enilo, (Z)-1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-3-enilo, 3-metilbut-2-enilo, (E)-2-metilbut-2-enilo, (Z)-2-metilbut-2-enilo, (E)-1-metilbut-2-enilo, (Z)-1-metilbut-2-enilo, (E)-3-metilbut-1-enilo, (Z)-3-metilbut-1-enilo, (E)-2-metilbut-1-enilo, (Z)-2-metilbut-1-enilo, (E)-1-metilbut-1-enilo, (Z)-1-metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-etilprop-1-enilo, 1-propilvinilo, 1-isopropilvinilo, 4-metilpent-4-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-enilo, 1-metilpent-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo, (E)-3-metilpent-3-enilo, (Z)-3-metilpent-3-enilo, (E)-2-metilpent-3-enilo, (Z)-2-metilpent-3-enilo, (E)-1-metilpent-3-enilo, (Z)-1-metilpent-3-enilo, (E)-4-metilpent-2-enilo, (Z)-4-metilpent-2-enilo, (E)-3-metilpent-2-enilo, (Z)-3-metilpent-2-enilo, (E)-2-metilpent-2-enilo, (Z)-2-metilpent-2-enilo, (E)-1-metilpent-2-enilo, (Z)-1-metilpent-2-enilo, (E)-4-metilpent-1-enilo, (Z)-4-metilpent-1-enilo, (E)-3-metilpent-1-enilo, (Z)-3-metilpent-1-enilo, (E)-2-metilpent-1-enilo, (Z)-2-metilpent-1-enilo, (E)-1-metilpent-1-enilo, (Z)-1-metilpent-1-enilo, 3-etilbut-3-enilo, 2-etilbut-3-enilo, 1-etilbut-3-enilo, (E)-3-etilbut-2-enilo, (Z)-3-etilbut-2-enilo, (E)-2-etilbut-2-enilo, (Z)-2-etilbut-2-enilo, (E)-1-etilbut-2-enilo, (Z)-1-etilbut-2-enilo, (E)-3-etilbut-1-enilo, (Z)-3-etilbut-1-enilo, 2-etilbut-1-enilo, (E)-1-etilbut-1-enilo, (Z)-1-etilbut-1-enilo, 2-propilprop-2-enilo, 1-propilprop-2-enilo, 2-isopropilprop-2-enilo, 1-isopropilprop-2-enilo, (E)-2-propilprop-1-enilo, (Z)-2-propilprop-1-enilo, (E)-1-propilprop-1-enilo, (Z)-1-propilprop-1-enilo, (E)-2-isopropilprop-1-enilo, (Z)-2-isopropilprop-1-enilo, (E)-1-isopropilprop-1-enilo, (Z)-1-isopropilprop-1-enilo, (E)-3,3-dimetilprop-1-enilo, (Z)-3,3-dimetilprop-1-enilo, 1-(1,1-dimetiletil)etenilo.

Se prefiere un radical vinilo o alilo.

20 Alquinilo C_n:

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

25 Un radical alquinilo C₂-C₆ comprende, entre otros, por ejemplo: etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo, hex-4-inilo, hex-5-inilo, 1-metilprop-2-inilo, 2-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-2-inilo, 3-metilbut-1-inilo, 1-etilprop-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-4-inilo, 1-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-3-inilo, 1-metilpent-3-inilo, 4-metilpent-2-inilo, 1-metilpent-2-inilo, 4-metilpent-1-inilo, 3-metilpent-1-inilo, 2-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-2-inilo, 1-propilprop-2-inilo, 1-isopropilprop-2-inilo, 2,2-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo o un radical 3,3-dimetilbut-1-inilo.

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

35 Cicloalquilo C_n:

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

Un anillo cicloalquilo C₃-C₇ comprende:

40 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

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

45 Alcoxi C_n:

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

50 Fluoroalcoxi C_n:

Radical fluoroalquil C_n-éter de cadena lineal o ramificada, de la fórmula -OR, con R = fluoroalquilo C_n.

Arilo C_n:

55 Arilo C_n es un sistema de anillos monovalente y aromático sin heteroátomo con n átomos de hidrocarburos. Arilo C₆ es igual a fenilo, arilo C₁₀ es igual a naftilo. Preferiblemente es fenilo,

60 Heteroátomos

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

Heteroarilo

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

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

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

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

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

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

Anillos heteroarilo con 10 átomos del anillo comprenden, por ejemplo, los anillos: isoquinolinilo, quinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, 1,7- ó 1,8-naftiridinilo, pteridinilo.

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

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

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

Anillos arilo o heteroarilo bicíclicos hidrogenados, en los que un anillo se presenta parcial o totalmente hidrogenado pueden contener, eventualmente, uno o dos grupos carbonilo en el sistema de anillos. Ejemplos de ellos son indolonilo, isoindolonilo, benzoxazinonilo, ftalazinonilo, quinolonilo, isoquinolonilo, ftalidilo, tioftalidilo.

Heterociclilo

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

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

Anillo heterociclilo con 4 átomos del anillo comprende, por ejemplo: azetidínilo, oxetanilo.

Anillos heterociclilo con 5 átomos del anillo comprenden, por ejemplo, los anillos: pirrolidinilo, imidazolidínilo, pirazolidínilo y tetrahidrofuranilo.

Anillos heterociclilo con 6 átomos del anillo comprenden, por ejemplo, los anillos: piperidinilo, piperazinilo, morfolínilo, tetrahidropiranilo y tiomorfolínilo.

Anillos heterociclilo con 7 átomos del anillo comprenden, por ejemplo:

azepanilo, oxepanilo, [1,3]-diazepanilo, [1,4]-diazepanilo.

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

5 Anillos heterociclilo pueden estar eventualmente insaturados en parte y/o contener también un grupo carbonilo en el anillo.
Ejemplos de ellos son dihidro-furan-2-onilo, pirrolidin-2-onilo, piperazin-2-onilo, morfolin-2-onilo, 3(2H)-piridazinonilo, 5,6-dihidro-2-piran-2-onilo, 5,6-dihidropiridin-2(1H)-onilo, 2-piperidonilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo.

10 Halógeno

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

15 Asimismo se han de considerar incluidos por la presente invención todos los compuestos que resultan de cualquier combinación posible de los significados posibles, preferidos y particularmente preferidos arriba mencionados de los sustituyentes.

Formas de realización particulares de la invención consisten, además de ello, en compuestos que resultan mediante la combinación de los significados directamente divulgados en los ejemplos para los sustituyentes.

20 Asimismo se han de considerar comprendidas por la presente invención las sales de los compuestos.

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

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

35 Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma sólida, por ejemplo en forma de comprimidos, grageas, píldoras, supositorios, cápsulas, sistemas transdermales o en forma semisólida, por ejemplo en forma de pomadas, cremas, geles, supositorios, emulsiones o en forma líquida, por ejemplo en forma de disoluciones, tinturas, suspensiones o emulsiones.

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

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

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

- 55 (i) enfermedades pulmonares que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos;
- enfermedades pulmonares obstructivas crónicas de cualquier tipo de génesis, ante todo asma bronquial
- bronquitis de génesis diversa
- síndrome del distrés respiratorio del adulto (ARDS – siglas en inglés), síndrome de sofocación agudo
- bronquiectasias
- todas las formas de las enfermedades pulmonares restrictivas, ante todo alveolitis alérgica,
60 - edema pulmonar, en particular alérgico
- sarcoidosis y granulomatosis, en particular morbus Boeck

- (ii) enfermedades reumáticas/enfermedades autoinmunes/enfermedades de las articulaciones que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- todas las formas de enfermedades reumáticas, en particular artritis reumatoide, fiebre reumática aguda, polimialgia reumática, morbus de Behcet
 - artritis reactiva
 - enfermedades de las partes blandas inflamatorias de otra génesis
 - síntomas artríticos en el caso de enfermedades degenerativas de las articulaciones (artrosis)
 - vitíligo
 - colagenosis de cualquier tipo de génesis, p. ej. lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis – síndrome de Sjögren, síndrome de Still, síndrome de Felty
 - sarcoidosis y granulomatosis
 - reumatismo de partes blandas
- (iii) alergias o enfermedades pseudoalérgicas que van acompañadas de procesos inflamatorios y/o proliferativos:
- todas las formas de reacciones alérgicas, p. ej. edema de Quincke, fiebre del heno, picaduras de insectos, reacciones alérgicas a medicamentos, derivados de sangre, agentes de contraste, etc., choque anafiláctico, urticaria, dermatitis por contacto alérgica e irritativa, enfermedades vasculares alérgicas
 - vasculitis alérgica
- (iv) inflamaciones vasculares (vasculitis)
- panarteritis nodosa, arteriitis temporal, eritema nodoso
 - poliarteritis nodosa
 - granulomatosis de Wegner
 - arteritis de células gigantes
- (v) enfermedades dermatológicas que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- dermatitis atópica (ante todo en niños)
 - todas las formas de eczemas tales como, p. ej. eczema atópico (ante todo en niños)
 - exantemas de cualquier tipo de génesis o dermatosis
 - psoriasis y círculo de formas de parapsoriasis
 - pitiriasis rubra pilaris
 - enfermedades eritematosas, desencadenadas por distintas noxas, p. ej. rayos, productos químicos, quemaduras, etc.
 - dermatosis bullosas tales como, p. ej., pénfigo vulgar autoinmune, pénfigo bulloso
 - enfermedades del círculo de formas liquenoides
 - prurito (p. ej. de génesis alérgica)
 - círculo de formas de rosácea
 - eritema exudativo multiforme
 - manifestación de enfermedades vasculares
 - caída del pelo tal como alopecia areata
 - linfomas cutáneos
- (vi) enfermedades renales que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- síndrome nefrótico
 - todas las nefritis, p. ej. glomerulonefritis
- (vii) enfermedades hepáticas que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- hepatitis aguda de diferentes génesis
 - hepatitis crónica agresiva y/o crónica intermitente
- (viii) enfermedades gastrointestinales que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- enteritis regional (morbus Crohn)
 - colitis ulcerosa
 - gastroenteritis de otras génesis, p. ej. esprúe autóctono
- (ix) enfermedades de los ojos que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- queratitis alérgica, uveítis, iritis,
 - conjuntivitis
 - blefaritis
 - neuritis de los nervios ópticos

- corioiditis
 - oftalmia simpática
- 5 (x) enfermedades de la zona del cuello-nariz-oidos que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- rinitis alérgica, fiebre del heno
 - otitis externa, p. ej. condicionada por eczema de contacto
- 10 (xi) enfermedades neurológicas que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- edema cerebral, ante todo edema cerebral alérgico
 - esclerosis múltiple
 - encefalomielitis aguda
 - meningitis, ante todo alérgica
 - síndrome de Guillain-Barre
- 15 - enfermedad de Alzheimer
- (xii) enfermedades de la sangre que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos tales como, p. ej.: m. Hodgkin o linfomas no Hodgkin, trombocitemias, eritrocitosis
- 20 - anemia hemolítica adquirida
- trombocitopenia idiopática
 - granulocitopenia idiopática
- (xiii) enfermedades tumorales que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- 25 - leucemia linfática aguda
- linfomas malignos
 - linfogranulomatosis
 - linfosarcomas
- (xiv) enfermedades endocrinas que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos tales como p. ej.:
- 30 - orbitopatía endocrina
- tireoiditis de Quervain
 - tireoiditis de Hashimoto
 - enfermedad de Basedow
- 35 - tiroiditis granulomatosa
- estruma linfomatoso
 - adrenalitis autoinmune
 - diabetes mellitus, en particular diabetes de tipo 1
 - endometriosis
- 40 (xv) trasplantes de órganos y tejidos, enfermedad de injerto frente a hospedante
- (xvi) estados de choque graves, p. ej. choque anafilático, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)
- 45 Un objeto de la invención es el uso de los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento.
- Otro objeto de la invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento de enfermedades que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos.
- 50 En la fórmula general (I), Q_1 puede representar un anillo heteroarilo con 5 átomos del anillo.
- Preferiblemente, Q_1 representa un anillo de pirazolilo, tienilo, imidazolilo o 1,2,4-oxadiazolilo.
- 55 De manera particularmente preferida, Q_1 representa un anillo de pirazolilo o tienilo.
- En la fórmula general (I) R^1 y R^2 , independientemente uno de otro, pueden representar:
- (i) hidrógeno, hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, $-CF_3$, $-NR^5R^6$ o
- (ii) $-C(O)-OR^{10}$, $-C(O)-R^7$, $-C(O)$ -fluoroalquilo C_1-C_3 , $-C(O)-NR^5R^6$, $-NH-C(O)-R^7$ o
- 60 (iii) un radical alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 o un radical fluoroalcoxi C_1-C_6 ,

en cada caso eventualmente sustituido con $-\text{alcoxi } C_1-C_3$, hidroxilo, $-\text{C(O)-OR}^{10}$ o $-\text{NR}^8\text{R}^9$ una o varias veces, de manera igual o diferente, o

(iv) $-\text{O-SO}_2\text{-NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{-R}^7$, $-\text{SO}_2\text{-NR}^5\text{R}^6$.

5 Preferiblemente, R^1 y R^2 , independientemente uno de otro, representan:

(i) hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$ o

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

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

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

(i) hidrógeno o

(ii) un radical alquilo C_1-C_6 .

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

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

De manera particularmente preferida, Q_2 representa un anillo pirazolilo.

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

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

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

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

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

(ii) un radical alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ,

en cada caso eventualmente sustituido con morfolina o $-\text{NR}^8\text{R}^9$.

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

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

45 R^5 y R^6 forman, alternativamente junto con el átomo de nitrógeno, un anillo de 5 a 7 miembros que eventualmente contiene de manera adicional al átomo de nitrógeno otro heteroátomo y que está eventualmente sustituido una o varias veces, de manera igual o distinta, con alquilo C_1-C_6 y/o con $-\text{C(O)-R}^7$.

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

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

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

Preferiblemente, R^7 puede representar un radical alquilo C_1-C_4 .

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

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

alquilo C₁-C₆.

Preferiblemente, R⁸ y R⁹ representan, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₄, y R¹⁰ representa hidrógeno.

5 De manera particularmente preferida, R⁸ y R⁹ representan, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₃, y R¹⁰ representa hidrógeno.

10 En la fórmula general (I), R¹¹ y R¹², independientemente uno de otro, pueden representar: hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₆ que eventualmente está sustituido, una o varias veces, de manera igual o distinta, con hidroxilo, -alcoxi C₁-C₃, -NR⁸R⁹ o heterociclilo, pudiendo estar el anillo heterociclilo sustituido una o varias veces, de manera igual o distinta, con alquilo C₁-C₃ o -C(O)-R⁷,

15 Preferiblemente, R¹¹ y R¹² representan, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₆ que eventualmente puede estar sustituido, una o varias veces, de manera igual o distinta, con morfolina o con -N(CH₃)₂, -NH-CH₃ o -NH-C₂H₅.

20 Un subgrupo preferido lo forman compuestos de la fórmula (I) con los componentes A, B, C y D, en el que los componentes B y D están en posición orto entre sí y

Q₁ representa un anillo pirazolilo, tienilo, imidazolilo o 1,2,4-oxadiazolilo,
R¹ y R², independientemente uno de otro, representan

- (i) hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, -CF₃, -NR⁵R⁶ o
- (ii) un radical alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆ o un radical fluoroalcoxi C₁-C₆ o
- (iii) -SO₂-R⁷,

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

30 R³ y R⁴, independientemente uno de otro, representan

- (i) hidrógeno, halógeno, -NR¹¹R¹² o
 - (ii) un radical alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆,
- en cada caso eventualmente sustituido con morfolina o -NR⁸R⁹,

35 en donde

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

R⁷ representa un radical alquilo C₁-C₄, y

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

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

así como sus sales, enantiómeros y diastereoisómeros.

45 Particularmente preferidos son compuestos de la fórmula general (I) con los componentes A, B, C y D, en el que los componentes B y D están en posición orto entre sí y

Q₁ representa un anillo pirazolilo o tienilo, y

50 R¹ y R², independientemente uno de otro, representan

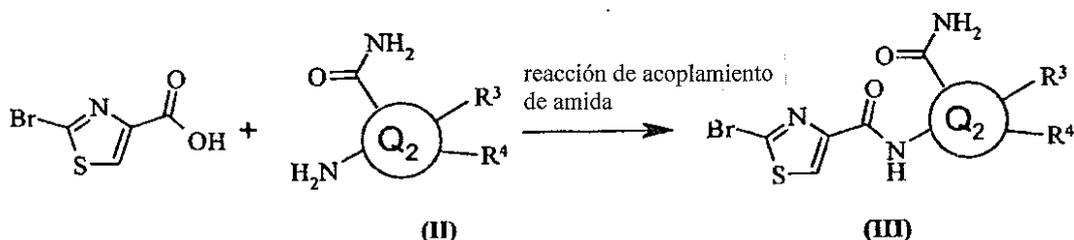
- (i) hidrógeno
- (ii) un radical alquilo C₁-C₆

Q₂ representa un anillo pirazolilo, y

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

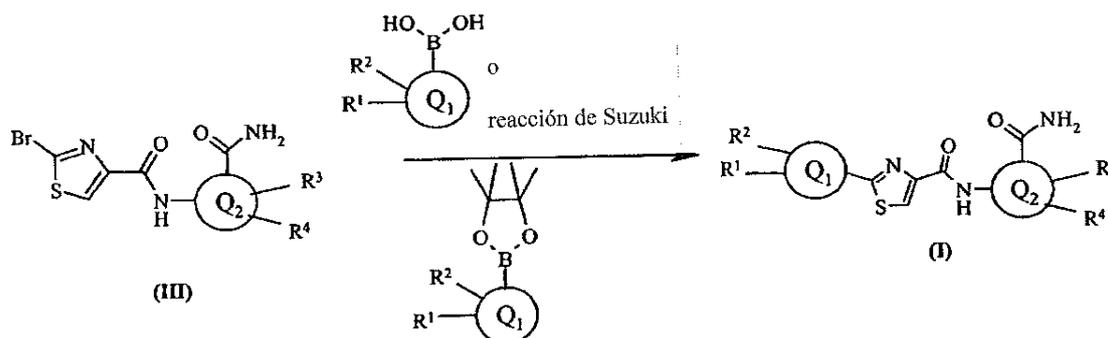
así como sus sales, enantiómeros y diastereoisómeros.

55

Preparación de los compuestos de acuerdo con la invención**a) Preparación de compuestos intermedios de la fórmula (III)**

5 Esquema 1

10 Ácido 2-bromotiazol-4-carboxílico se hace reaccionar con compuestos intermedios de la fórmula (II) mediante un reactivo de acoplamiento de amida (véase Publikation Chemfiles, Peptide Synthesis, 2007, 7 No. 2 de la razón social Sigma-Aldrich) para formar compuestos intermedios de la fórmula (III). En este caso pueden utilizarse, por ejemplo, carbodiimidas (por ejemplo, meto-p-toluenosulfonato de N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil)carbodiimida CAS2491-17-0) o sales de uronio (por ejemplo hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU)), en combinación con una base tal como, por ejemplo, piridina.

b) Preparación del producto final

Esquema 2

20 Compuestos intermedios de la fórmula (III) se hacen reaccionar con ácidos borónicos o ésteres pinacólicos del ácido borónico en el marco de una reacción *Suzuki-Miyaura* para dar los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención. En calidad de catalizadores o bien ligandos entran en tal caso en consideración, por ejemplo, los catalizadores o bien sistemas de catalizadores descritos en N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*; **1995**; 95(7); 2457-2483 o en C. J. O'Brien et al. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4743-4748, así como en la Publikation *Chemfiles, Catalysis*, **2007**, 7 N° 5 de la razón social Sigma-Aldrich.

25 En este caso, Q₁, Q₂, R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados indicados en la fórmula general (I) conforme a las reivindicaciones 1 a 7.

Purificación de los compuestos de acuerdo con la invención

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

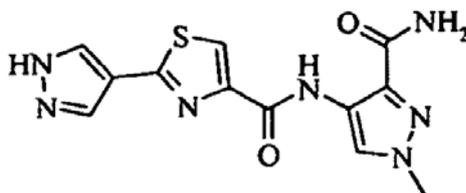
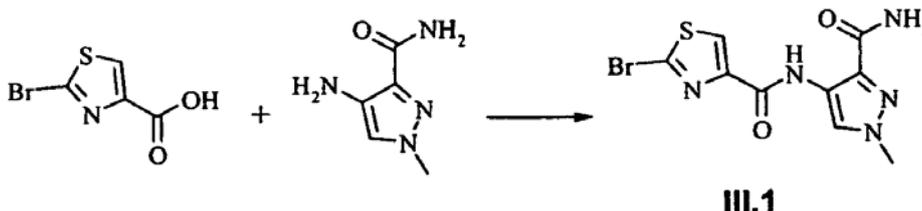
40 invención pueden purificarse mediante cromatografía en gel de sílice. En este caso entran en consideración, por ejemplo, cartuchos de gel de sílice empaquetados (por ejemplo de la razón social Separtis, *Isolute® Flash silica gel*) en combinación con el aparato de cromatografía Flashmaster II (Argonaut/Biotage) y disolventes o bien mezclas de disolventes para cromatografía tales como, por ejemplo, hexano, acetato de etilo, así como diclorometano y metanol.

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

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

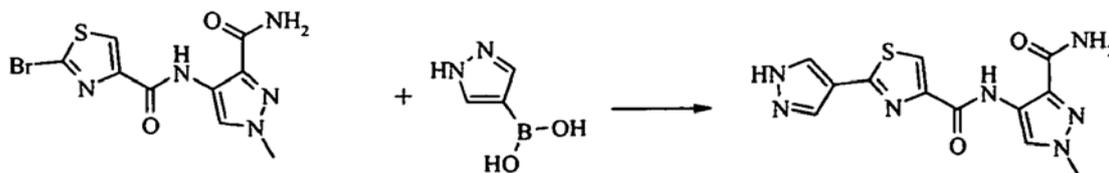
Ejemplo 1

15 **(3-carbamoil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 2-(1H-pirazol-4-il)-tiazol-4-carboxílico**

**a) Preparación del compuesto intermedio III.1**

Una mezcla a base de ácido 2-bromotiazol-4-carboxílico (891 mg), amida del ácido 4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (600 mg) y HATU (1,95 g) en DMF (5 ml) y etildisopropilamina (1,5 ml) se agita a lo largo de 20 h a la temperatura ambiente y luego se vierte sobre agua helada. El sólido precipitado se separa por filtración, se lava dos veces con agua y en cada caso se lava tres veces con dietiléter y acetato de etilo y se seca en vacío (889 mg).

$C_9H_8BrN_5O_2S$ (329,0), LC-MS (ZQ): $R_t = 0,87$, $m/z = 330$ [M+H]⁺. 1H-RMN (300 MHz, D₆-DMSO): 3,88 (s, 3H), 7,45 (s ancho, 1 H), 7,70 (s ancho, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,41 (s, 1H), 11,0 (s, 1H).

b) Preparación del producto final

El compuesto intermedio III.1 (150 mg) y ácido 1H-pirazol-4-borónico (152 mg) se mezclan con THF (3 ml) y disolución de carbonato de potasio (acuosa, 1M, 2 ml) y luego se añade complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio y diclorometano (74 mg) y se calienta durante 45 min en un microondas a 130°C (aparato CEM Explorer de la razón social CEM, 300 vatios). Se lleva a cabo un tratamiento acuoso con acetato de etilo y agua, la fase orgánica se seca con sulfato de sodio, se concentra y el residuo se purifica mediante HPLC. Se obtienen 4,5 mg de una espuma blanca.

Condiciones para la purificación preparativa:

40 Columna: XBridge (razón social *Waters*) C18 5 μ 150 x 30 mm

Disolvente A: H₂O / HC(O)OH al 0,1%

Disolvente B: acetonitrilo

Gradiente: 0 min 90% de A 10% de B
 1,00 min 90% de A 10% de B
 7,50 min 60% de A 40% de B
 7,52 min 1% de A 99% de B
 10,00 min 1% de A 99% de B

5

10 Caudal: 50,0 mL/min

Volumen de inyección: 1 x 1,5 mL

Detección: DAD (200-400 nm) TAC ; MS-ESI+ (m/z=160-1000 m/z) TIC

Temperatura: temperatura ambiente.

15 Condiciones para la analítica por HPLC:

Columna: Acquity BEH C18 1,7 µm 50 x 2,1 mm

Disolvente A: H₂O / HC(O)OH al 0,05%

Disolvente B: acetonitrilo

20

Gradiente: 0 min 99% de A 1% de B
 1,6 min 1% de A 99% de B
 2,0 min 1% de A 99% de B

25 Caudal: 0,8 mL/min

Volumen de inyección: 2,0 µl

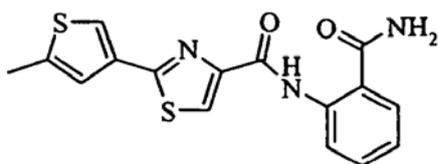
Detección: DAD (200-400 nm) TAC ; MS-ESI+, ESI- (120-1000 m/z) TIC

Temperatura: 60°C

30 C₁₂H₁₁N₇O₂S (317,3), R_t = 0,71, m/z = 318,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

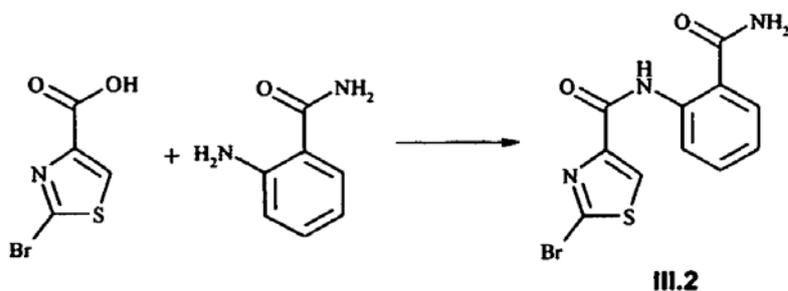
N-[2-(aminocarbonil)fenil]-2-(5-metil-3-tienil)-4-tiazolcarboxamida



35

a) Preparación del compuesto intermedio III.2

N-[2-(aminocarbonil)fenil]-2-bromo-4-tiazolcarboxamida



40

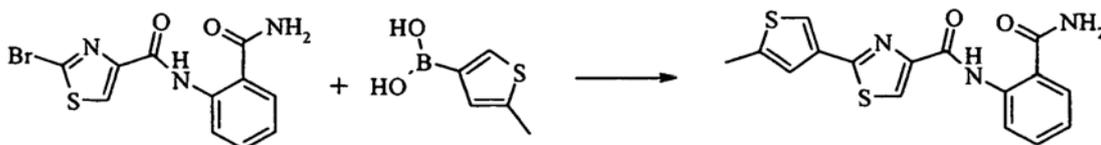
Se disponen ácido 2-bromo-4-tiazolcarboxílico (1 g), HATU (2,01 g) y 2-aminobenzamida (0,65 g) en N,N-dimetilformamida (DMF) (20 ml). Se enfría con un baño de hielo y se añade N,N-diisopropiletilamina (0,90 ml). Se deja agitar durante 6 días a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte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

45

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

5 b) Preparación del producto final

N-[2-(aminocarbonil)fenil]-2-(5-metil-3-tienil)-4-tiazolcarboxamida se prepara con ayuda de la reacción de *Suzuki* (análogamente a A. Suzuki et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 314).

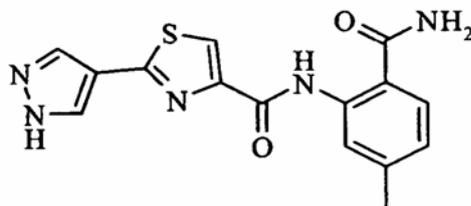


El compuesto intermedio III.2 (65 mg) y ácido 2-metil-4-tiofenborónico (40 mg) se disponen en tolueno (1,5 ml), etanol (1,5 ml) y disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 180 microlitros), se añade $Pd(PPh_3)_4$ (23 mg) y se calienta en el microondas durante 15 min a $120^\circ C$ (300 W) (aparato CEM Explorer). La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se concentra y el residuo se purifica mediante HPLC. Se obtiene el Ejemplo 2 (35 mg) en forma de un sólido.

$C_{16}H_{13}N_3O_2S_2$, $M = 343,4$, LC-MS (ZQ): $R_t = 1,20$, $m/z = 344$ $[M+H]^+$

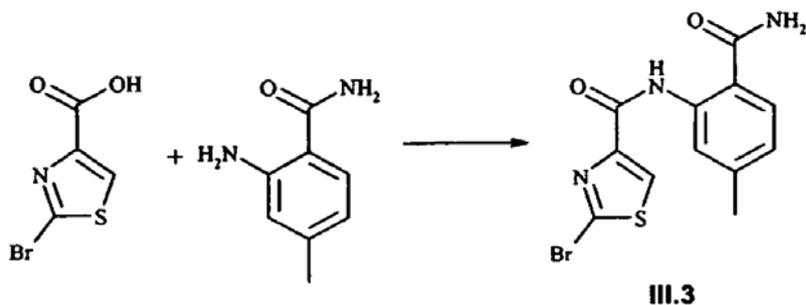
20 Ejemplo 3

Amida del ácido N-[2-(aminocarbonil)-5-metilfenil]-2-(1H-pirazol-4-il)-tiazol-4-carboxílico



25 a) Preparación del compuesto intermedio III.3

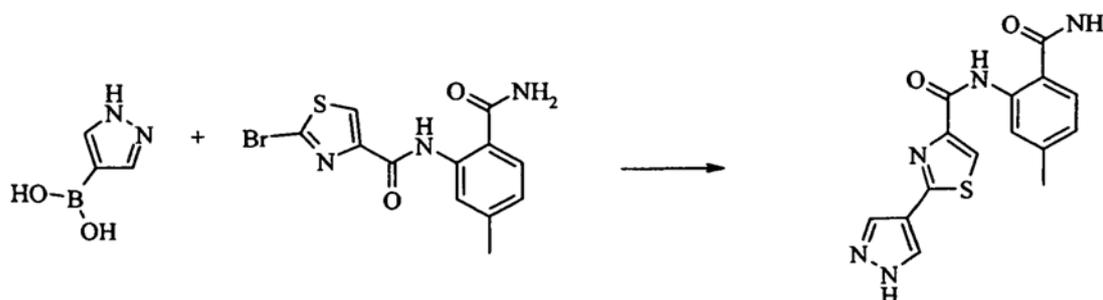
N-[2-(aminocarbonil)-5-metilfenil]-2-bromo-4-tiazolcarboxamida



Análogamente a la síntesis del compuesto intermedio III.2, ácido 2-bromo-4-tiazolcarboxílico y 2-amino-4-metilbenzamida se hacen reaccionar para formar N-[2-(aminocarbonil)-5-metilfenil]-2-bromo-4-tiazolcarboxamida (compuesto intermedio III.3).

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

b) Preparación del producto final



5 Una mezcla a base del compuesto intermedio III.3 (150 mg), ácido 1H-pirazol-4-borónico (63 mg) en etilenglicoldimetiléter (3 ml) y disolución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (2 ml, 2M) se calienta en presencia de Pd(PPh₃)₄ (55 mg) en un microondas (aparato CEM Explorer, 300 vatios) a 110°C durante 40 min. Después del tratamiento como en el Ejemplo 2, se obtiene amida del ácido N-[2-(aminocarbonyl)-5-metilfenil]-2-(1H-pirazol-4-il)-tiazol-4-carboxílico en forma de un sólido (4,9 mg).

10

C₁₅H₁₃N₅O₂S, M = 327,1, LC-MS (ZQ): R_t = 0,99, m/z = 328 [M+H]⁺

Liberación de citoquina inducida por TLR en “células mononucleares de la sangre periférica” (PBMC – siglas en inglés) humanas

15

Principio del ensayo

15

PBMCs aisladas a partir de sangre entera humana se estimulan con un ligando de TLR. La determinación de citoquina se lleva a cabo mediante kits de ELISA, una determinación de la proliferación/metabolismo celular se lleva a cabo con azul alamar.

20

Aislamiento de PBMC:

Para la preparación de células, aprox. 200 ml de sangre se mezclan con un anticoagulante (p. ej. Monovette citrato). Por cada tubito de Leucosep se introducen 15 ml de Histopaque (temperatura ambiente, TA) y mediante breve centrifugación (un minuto a 1000 x g, TA) se presiona hacia abajo a través de la frita empleada. En los tubitos, así preparados, se añaden 20 ml de sangre y se centrifuga durante 15 minutos a 800 x g (TA). Después de la centrifugación, resulta desde arriba hacia abajo, la siguiente estratificación:

25

plasma-PBMC-Histopaque-disco de filtro-Histopaque-eritrocitos y granulocitos. El plasma sobrenadante se filtra con succión. Las PBMCs se transfieren, conjuntamente con el Histopaque situado por debajo, en un nuevo tubito de 50 ml, añadiéndose siempre el contenido de dos tubitos de Leucosep en un tubito de 50 ml. Los tubitos de 50 ml se completan entonces con PBS hasta 50 ml. Esta suspensión de células se centrifuga durante 10 minutos a 300 x g (TA).

30

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

35

40

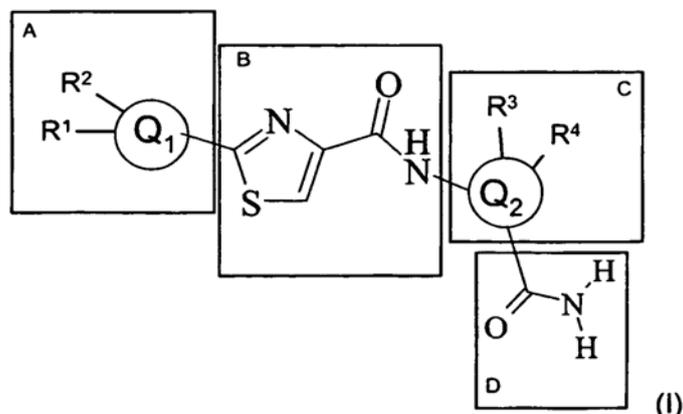
Resultados:

Ejemplo	CE ₅₀ (TNF-α TLR7)
1	5,0 ⁻⁸ mol/L
2	3,8 ⁻⁶ mol/L
3	1,2 ⁻⁷ mol/L

45

REIVINDICACIONES

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



5 en la que
 los componentes B y D están situados en posición orto entre sí y
 Q_1 representa un anillo heteroarilo con 5 átomos del anillo,
 R^1 y R^2 , independientemente uno de otro, representan
 10 (i) hidrógeno, hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, $-CF_3$, $-NR^5R^6$ o
 (ii) $-C(O)-OR^{10}$, $-C(O)-R^7$, $-C(O)$ -fluoroalquilo C_1-C_3 , $-C(O)-NR^5R^6$, $NH-C(O)-R^7$ o
 (iii) un radical alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 ,
 fluoroalquilo C_1-C_6 o un radical fluoroalcoxi C_1-C_6 ,
 en cada caso eventualmente sustituido una o varias veces, de manera igual o
 15 distinta, con $-alcoxi C_1-C_3$, hidroxilo, $-C(O)-OR^{10}$ o $-NR^8R^9$, o
 (iv) $-O-SO_2-NR^5R^6$, $-SO_2-R^7$, $-SO_2-NR^5R^6$,
 Q_2 representa un anillo heteroarilo o un anillo heteroarilo bicíclico hidrogenado;
 R^3 y R^4 , independientemente uno de otro, representan
 20 (i) hidrógeno, halógeno o $-NR^{11}R^{12}$, o
 (ii) un radical alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 que en cada caso están eventualmente
 sustituidos, una o varias veces, de manera igual o distinta, con hidroxilo, alcoxi C_1-C_3 ,
 $-NR^8R^9$ o heterociclilo, pudiendo estar el anillo heterociclilo sustituido una o
 varias veces, de manera igual o distinta, con alquilo C_1-C_3 o $-C(O)-R^7$,
 en donde
 25 R^5 y R^6 , independientemente uno de otro, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 que
 eventualmente está sustituido, una o varias veces, de manera igual o distinta, con hidroxilo,
 $-alcoxi C_1-C_3$, $-NR^8R^9$ o heterociclilo, pudiendo estar el anillo heterociclilo sustituido una o
 varias veces, de manera igual o distinta, con alquilo C_1-C_3 o $-C(O)-R^7$, o
 R^5 y R^6
 30 forman, alternativamente junto con el átomo de nitrógeno, un anillo de 5 a 7 miembros
 que eventualmente contiene de manera adicional al átomo de nitrógeno otro heteroátomo
 y que está eventualmente sustituido una o varias veces, de manera igual o distinta, con
 alquilo C_1-C_6 y/o con $-C(O)-R^7$, y
 R^7
 R^8 , R^9 , R^{10} ,
 35 R^{11} y R^{12} ,
 representan hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 , y
 independientemente uno de otro, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 que
 eventualmente está sustituido, una o varias veces, de manera igual o distinta, con hidroxilo,
 $-alcoxi C_1-C_3$, $-NR^8R^9$ o heterociclilo, pudiendo estar el anillo heterociclilo sustituido una o
 varias veces, de manera igual o distinta, con alquilo C_1-C_3 o $-C(O)-R^7$,
 así como sus sales, enantiómeros y diastereoisómeros.

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

en la que

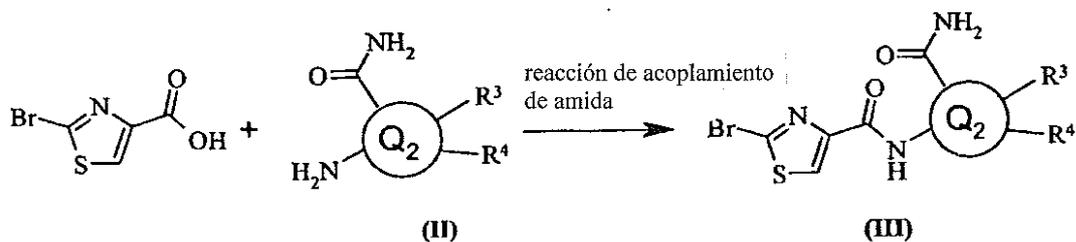
los componentes B y D están situados en posición orto entre sí y

Q_1 representa un anillo pirazolilo, tienilo, imidazolilo o 1,2,4-oxadiazolilo,

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

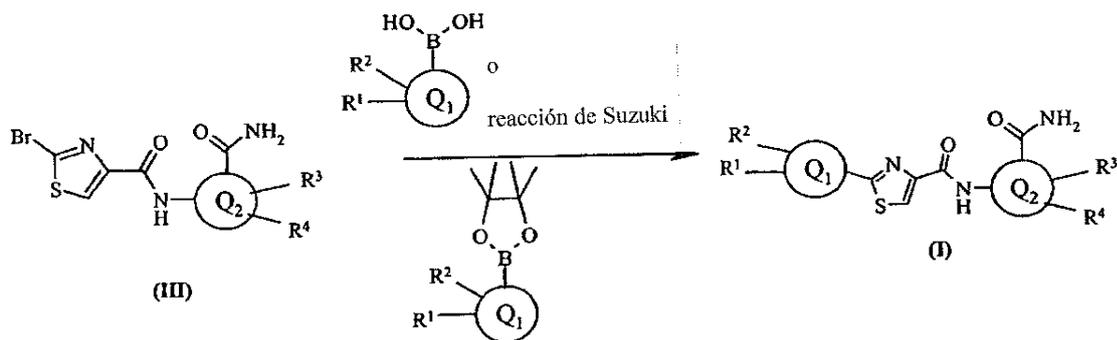
- (i) hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, $-CF_3$, $-NR^5R^6$ o
- (ii) un radical alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 o un radical fluoroalcoxi C_1-C_6 , o
- (iii) $-SO_2-R^7$,

- 5 Q_2 representa un anillo tienilo, tiazolilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 2,3-dihidro-1H-isoindolilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo o un anillo 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo,
- 10 R^3 y R^4 , independientemente uno de otro, representan
 (i) hidrógeno, halógeno, $-NR^{11}R^{12}$ o
 (ii) un radical alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ,
 en cada caso eventualmente sustituido con morfolina o $-NR^8R^9$,
- 15 en donde
 R^5 y R^6 , independientemente uno de otro, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 , que eventualmente puede estar sustituido, una o varias veces, de manera igual o distinta, con hidroxilo, $-NR^8R^9$ o alcoxi C_1-C_3 , y
 R^7 representa un radical alquilo C_1-C_4 , y
 R^8 y R^9 , independientemente uno de otro, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_4 ,
 R^{11} y R^{12} , independientemente uno de otro, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 , que eventualmente puede estar sustituido, una o varias veces, de manera igual o distinta, con morfolina o con $-N(CH_3)_2$, $-NH-CH_3$ o $-NH-C_2H_5$,
- 20 así como sus sales, enantiómeros y diastereoisómeros.
- 3.- Compuestos de la fórmula general (I) con los componentes A, B, C y D según la reivindicación 1 ó 2, en la que
 Q_1 representa un anillo pirazolilo o tienilo,
 así como sus sales, enantiómeros y diastereoisómeros.
- 25 4.- Compuestos de la fórmula general (I) con los componentes A, B, C y D según una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que
 R^1 y R^2 , independientemente uno de otro, representan
 (i) hidrógeno o
 (ii) un radical alquilo C_1-C_6 ,
 así como sus sales, enantiómeros y diastereoisómeros.
- 30 5.- Compuestos de la fórmula general (I) con los componentes A, B, C y D según una de las reivindicaciones 1 a 4, en la que
 Q_2 representa un anillo pirazolilo,
 así como sus sales, enantiómeros y diastereoisómeros.
- 35 6.- Compuestos de la fórmula general (I) con los componentes A, B, C y D según una de las reivindicaciones 1 a 5, en la que
 R^3 y R^4 , independientemente uno de otro, representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ,
 así como sus sales, enantiómeros y diastereoisómeros.
- 40 7.- Compuestos de la fórmula general (I) con los componentes A, B, C y D, en la que
 los componentes B y D están situados en posición orto entre sí y
 Q_1 representa un anillo pirazolilo o tienilo,
 R^1 y R^2 , independientemente uno de otro, representan
 (i) hidrógeno
 (ii) un radical alquilo C_1-C_6
- 50 Q_2 representa un anillo pirazolilo,
 R^3 y R^4 , independientemente uno de otro, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 ,
 así como sus sales, enantiómeros y diastereoisómeros.
- 55 8.- Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7, a saber
 (3-carbamoil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 2-(1H-pirazol-4-il)-tiazol-4-carboxílico.
- 9.- Procedimiento para la preparación de compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por las etapas
- 60 a) reacción de ácido 2-bromotiazol-4-carboxílico con compuestos intermedios de la fórmula (II) mediante un reactivo de acoplamiento de amida



b) reacción de los compuestos intermedios de la fórmula (III) con ácidos borónicos o ésteres pinacólicos de ácidos borónicos en el marco de una reacción de *Suzuki-Miyaura* para formar compuestos de la fórmula (I)

5



en donde

Q_1 , Q_2 , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 poseen los significados indicados en la fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 a 7.

10

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

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

15

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

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