



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 200**

51 Int. Cl.:  
**C07D 239/94** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07822171 .0**  
96 Fecha de presentación : **03.11.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2091925**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.08.2009**

54 Título: **Heterociclos bicíclicos, medicamentos que contienen estos compuestos, su uso y procedimiento para su preparación.**

30 Prioridad: **10.11.2006 EP 06123820**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**26.08.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**26.08.2011**

73 Titular/es: **BOEHRINGER INGELHEIM  
INTERNATIONAL GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es: **Himmelsbach, Frank y  
Jung, Birgit**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 364 200 T3

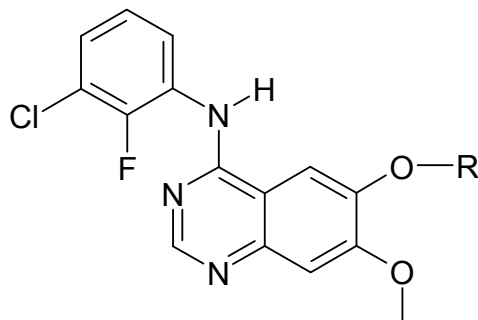
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Heterociclos bicíclicos, medicamentos que contienen estos compuestos, su uso y procedimiento para su preparación

5

Objeto de la presente invención son heterociclos bicíclicos de la fórmula general



(I)

10

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales, especialmente sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos inorgánicos u orgánicos, que presentan propiedades farmacológicas valiosas, especialmente un efecto inhibidor sobre la señal de transducción mediada por tirosina quinasas, su utilización para el tratamiento de enfermedades, especialmente enfermedades tumorales, así como de la hiperplasia benigna de próstata (HBP), de enfermedades pulmonares y de las vías respiratorias, y su preparación.

15

Los documentos WO-A-2005/028469 y WO-A-2005/028470 dan a conocer derivados de quinazolina en calidad de inhibidores de tirosina quinasas o para el tratamiento de enfermedades tumorales.

20

En la fórmula general (I) anterior, significan

R un radical seleccionado del grupo compuesto por

25

cis-4-amino-ciclohexilo, trans-4-amino-ciclohexilo,

cis-4-metilamino-ciclohexilo, trans-4-metilamino-ciclohexilo,

cis-4-(metoxicarbonilamino)-ciclohexilo, trans-4-(metoxicarbonilamino)-ciclohexilo,

cis-4-(N-metoxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-metoxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-(etiloxicarbonilamino)-ciclohexilo, trans-4-(etiloxicarbonilamino)-ciclohexilo,

cis-4-(N-etiloxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-etiloxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo,

30

cis-4-(terc.-butoxicarbonilamino)-ciclohexilo, trans-4-(terc.-butoxicarbonilamino)-ciclohexilo,

cis-4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-(acetilamino)-ciclohexilo, trans-4-(acetilamino)-ciclohexilo,

cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexilo,

35

cis-4-(metoxiacetil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(metoxiacetil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-(N-metoxiacetil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-metoxiacetil-N-metil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-(dimetilaminocarbonil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(dimetilaminocarbonil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-(N-dimetilaminocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-dimetilamino-carbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-(morfolinocarbonil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(morfolinocarbonil-amino)-ciclohexilo,

40

cis-4-(N-morfolinocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-morfolinocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-(piperazin-1-ilcarbonil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(piperazin-1-ilcarbonil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-(N-piperazin-1-ilcarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-piperazin-1-ilcarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-[(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-amino]-ciclohexilo, trans-4-[(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-amino]-ciclohexilo,

cis-4-[N-(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-N-metil-amino]-ciclohexilo, trans-4-[N-(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-N-metil-amino]-ciclohexilo,

45

cis-4-(metansulfonilamino)-ciclohexilo, trans-4-(metansulfonilamino)-ciclohexilo,

cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-ftalimido-ciclohexil y trans-4-ftalimido-ciclohexilo,

eventualmente en forma de sus tautómeros y sus mezclas, así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos, solvatos e hidratos farmacológicamente inocuos.

50

Se prefieren compuestos, en los que

R significa un radical seleccionado del grupo compuesto por

cis-4-(metoxicarbonilamino)-ciclohexilo, trans-4-(metoxicarbonilamino)-ciclohexilo,

cis-4-(N-metoxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-metoxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo,

55

cis-4-(etiloxicarbonilamino)-ciclohexilo, trans-4-(etiloxicarbonilamino)-ciclohexilo,

cis-4-(N-etiloxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-etiloxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-(terc.-butoxicarbonilamino)-ciclohexilo, trans-4-(terc.-butoxicarbonilamino)-ciclohexilo,

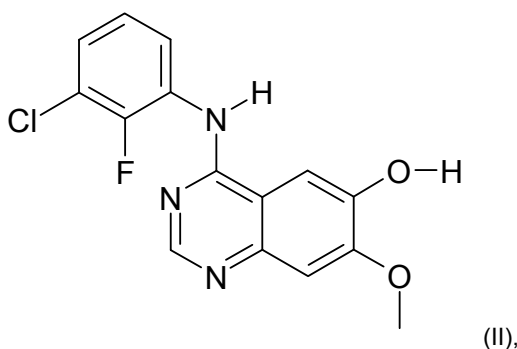
cis-4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-(metoxiacetil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(metoxiacetil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-(N-metoxiacetil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-metoxiacetil-N-metil-amino)-ciclohexilo,  
 cis-4-(dimetilaminocarbonil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(dimetilaminocarbonil-amino)-ciclohexilo,  
 cis-4-(N-dimetilaminocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-dimetilamino-carbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo,  
 cis-4-(morfolinocarbonil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(morfolinocarbonil-amino)-ciclohexilo,  
 5 cis-4-(N-morfolinocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-morfolinocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo,  
 cis-4-(piperazin-1-ilcarbonil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(piperazin-1-ilcarbonil-amino)-ciclohexilo,  
 cis-4-(N-piperazin-1-ilcarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-piperazin-1-ilcarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo,  
 cis-4-[(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-amino]-ciclohexilo, trans-4-[(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-amino]-ciclohexilo,  
 10 cis-4-[N-(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-N-metil-amino]-ciclohexilo, trans-4-[N-(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-N-metil-  
 amino]-ciclohexilo,  
 cis-4-(metansulfonil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(metansulfonil-amino)-ciclohexilo,  
 cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, cis-4-ftalimido-  
 ciclohexil y trans-4-ftalimido-ciclohexilo.

15 Los compuestos de la fórmula general (I) se pueden preparar, por ejemplo, según los procedimientos siguientes:

a) reacción de un compuesto de la fórmula general



20 con un compuesto de la fórmula general



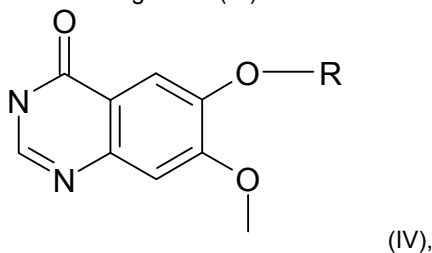
en la que

25 R se define tal como se mencionó al principio y  $Z^1$  representa un grupo lábil tal como un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro o bromo, un grupo sulfoniloxi tal como un grupo metanosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi o un grupo hidroxilo.

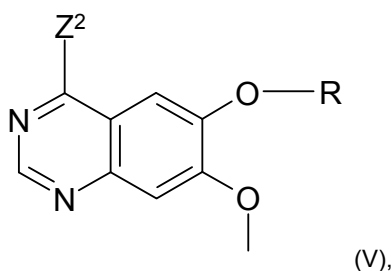
30 La reacción tiene lugar convenientemente en un disolvente tal como etanol, isopropanol, acetonitrilo, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidina, eventualmente en presencia de una base tal como carbonato de potasio o N-etil-diisopropilamina, a temperaturas en el intervalo de 20°C a 160°C, preferentemente a temperaturas en el intervalo de 80°C a 140°C.

35 Con un compuesto de la fórmula general (III), en la cual  $Z^1$  representa un grupo hidroxilo, la reacción se lleva a cabo en presencia de un medio sustractor de agua, preferentemente en presencia de una fosfina y de un derivado de ácido azodicarboxílico tal como, por ejemplo, trifenilfosfina/éster dietílico de ácido azodicarboxílico, convenientemente en un disolvente tal como cloruro de metileno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno o dietiléter de etilenglicol a temperaturas en el intervalo de -50 a 150°C, pero preferentemente a temperaturas en el intervalo de -20 a 80°C.

40 b) Reacción de un compuesto de la fórmula general (IV)



45 en la cual R se define tal como se mencionó al principio, con un agente de halogenación, por ejemplo un halogenuro de ácido tal como cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo u oxiclóruo de fósforo para dar un compuesto intermediario de la fórmula general (V),



en la cual R se definen tal como se mencionó al principio, y Z<sup>2</sup> representa un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro o de bromo,

5 y posterior reacción con 3-cloro-2-fluoro-anilina o sus sales.

La reacción con el agente de halogenación tiene lugar eventualmente en un disolvente tal como cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo o tolueno, y eventualmente en presencia de una base tal como N,N-dietilanilina o N-etil-diisopropilamina a temperaturas en el intervalo de 20°C a 160°C, preferentemente de 40°C a 120°C. Sin embargo la reacción se lleva a cabo preferentemente con cloruro de tionilo o cantidades catalíticas de dimetilformamida a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

10

La reacción del compuesto de la fórmula general (V) con 3-cloro-2-fluoro-anilina o sus sales tiene lugar convenientemente en un disolvente tal como etanol, isopropanol, acetonitrilo, dioxano o dimetilformamida, eventualmente en presencia de una base tal como carbonato de potasio o N-etil-diisopropilamina, a temperaturas en el intervalo de 20°C a 160°C, preferentemente de 60°C a 120°C. Sin embargo, la reacción se lleva a cabo preferentemente en isopropanol a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

15

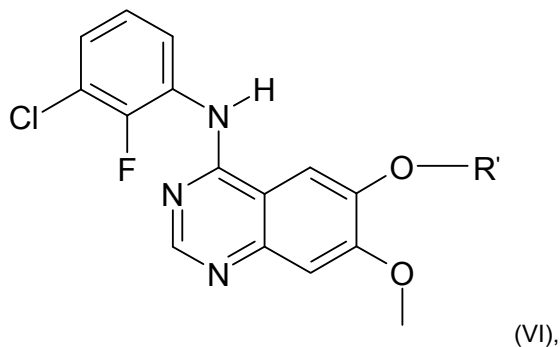
c) Para preparar compuestos de la fórmula general (I), en la que R es un radical seleccionado del grupo compuesto por cis-4-(metoxicarbonilamino)-ciclohexilo, trans-4-(metoxicarbonilamino)-ciclohexilo, cis-4-(N-metoxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-metoxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, cis-4-(etiloxicarbonilamino)-ciclohexilo, trans-4-(etiloxicarbonilamino)-ciclohexilo, cis-4-(N-etiloxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-etiloxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, cis-4-(terc.-butoxicarbonilamino)-ciclohexilo, trans-4-(terc.-butoxicarbonilamino)-ciclohexilo, cis-4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, cis-4-(acetilamino)-ciclohexilo, trans-4-(acetilamino)-ciclohexilo, cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexilo, cis-4-(metoxiacetil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(metoxiacetil-amino)-ciclohexilo, cis-4-(N-metoxiacetil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-metoxiacetil-N-metil-amino)-ciclohexilo, cis-4-(dimetilaminocarbonil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(dimetilaminocarbonil-amino)-ciclohexilo, cis-4-(N-dimetilaminocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-dimetilaminocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, cis-4-(morfolinocarbonil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(morfolinocarbonil-amino)-ciclohexilo, cis-4-(N-morfolinocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-morfolinocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, cis-4-(piperazin-1-ilcarbonil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(piperazin-1-ilcarbonil-amino)-ciclohexilo, cis-4-(N-piperazin-1-ilcarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-piperazin-1-ilcarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, cis-4-[(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-amino]-ciclohexilo, trans-4-[(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-amino]-ciclohexilo, cis-4-[N-(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-N-metil-amino]-ciclohexilo, trans-4-[N-(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-N-metil-amino]-ciclohexilo, cis-4-(metansulfonilamino)-ciclohexilo, trans-4-(metansulfonilamino)-ciclohexilo, cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexilo y trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, reacción de un compuesto de la fórmula general (VI)

20

25

30

35



40

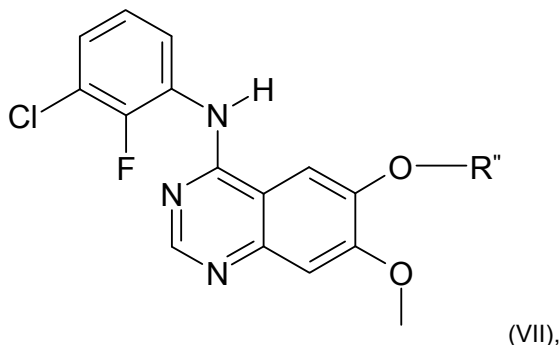
en la que R' representa un grupo cis-4-amino-ciclohex-1-ilo, trans-4-amino-ciclohex-1-ilo, cis-4-(metilamino)-ciclohex-1-ilo o trans-4-(metilamino)-ciclohex-1-ilo,

45 con un correspondiente agente de acilación como éster metílico del ácido clorofórmico, éster etílico del ácido clorofórmico, éster dimetílico del ácido pirocarbónico, éster dietílico del ácido pirocarbónico, acetanhídrido, cloruro de

metoxiacetilo, cloruro de dimetilcarbamoilo, cloruro de morfolin-4-carbonilo, cloruro de 4-metil-piperazin-1-il-carbonilo, cloruro de 4-(ter-butiloxicarbonil)-piperazin-1-il-carbonilo o cloruro de metansulfonilo.

5 La reacción tiene lugar convenientemente en un disolvente tal como cloruro de metileno, acetonitrilo, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidinona, preferentemente en tetrahidrofurano o dioxano, eventualmente en presencia de una base tal como carbonato de potasio, lejía de sodio o N-etil-diisopropilamina, a temperaturas en el intervalo de -20°C a 80°C, preferentemente a 0°C hasta 40°C.

10 d) Para la preparación de compuestos de la fórmula general (I), en la cual R significa un grupo cis-4-ftalimido-ciclohex-1-ilo o trans-4-ftalimido-ciclohex-1-ilo, reacción de un compuesto de la fórmula general (VII)



15 en la que R'' representa un grupo cis-4-amino-ciclohexilo o trans-4-amino-ciclohexilo, con anhídrido de ácido ftálico o con otro derivado reactivo del ácido ftálico.

La reacción tiene lugar convenientemente en un disolvente tal como ácido acético, acetonitrilo, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidinona, preferentemente en ácido acético, eventualmente en presencia de una base tal como carbonato de potasio o N-etil-diisopropilamina, en un intervalo de temperaturas de 60°C a 160°C, preferentemente de 80°C a 120°C.

20 Sin embargo, la reacción se lleva a cabo preferentemente en ácido acético a temperaturas comprendidas entre 80°C a 120°C.

25 En las reacciones descritas previamente se pueden proteger grupos reactivos eventualmente existentes tales como grupo amino, alquilamino o imino durante la reacción por medio de grupos protectores usuales, que se vuelven a separar después de la reacción.

30 Como radicales protectores para un grupo amino, alquilamino o imino se tienen en cuenta, por ejemplo, el grupo formilo, acetilo, trifluoroacetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc.-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo, metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo y para el grupo amino adicionalmente el grupo ftalilo.

35 La ulterior separación eventual de un radical protector usado se lleva a cabo, por ejemplo, por hidrólisis en un disolvente acuoso, por ejemplo, en agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o en presencia de una base alcalina como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio o aprótica, por ejemplo, en presencia de trimetilsilano de yodo, a temperaturas de entre 0 y 120 °C, con preferencia a temperaturas de entre 10 y 100 °C.

40 La separación de un radical bencilo, metoxibencilo o benciloxicarbonilo se lleva a cabo, sin embargo, por ejemplo, por hidrogenólisis, por ejemplo, con hidrógeno en presencia de un catalizador como paladio/carbón en un disolvente apropiado como metanol, etanol, éster etílico del ácido acético o acetato de etilo eventualmente con la adición de un ácido como ácido clorhídrico a temperaturas de entre 0 y 100 °C, pero con preferencia a temperatura ambiente de entre 20 y 60 °C, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, pero con preferencia de 3 a 5 bar. La separación de un radical 2,4-dimetoxibencilo se efectúa, sin embargo, preferiblemente en ácido trifluoroacético en presencia de anisol.

45 La separación de un radical terc.-butilo o terc.-butiloxicarbonilo se lleva a cabo con preferencia por tratamiento con un ácido como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico o por tratamiento con trimetilsilano de yodo eventualmente usando un disolvente como cloruro de metileno, dioxano, metanol, etanol, isopropanol o éter dietílico.

50 La separación de un radical trifluoroacetilo se lleva a cabo con preferencia por tratamiento con un ácido como ácido clorhídrico eventualmente en presencia de un disolvente como ácido acético a temperaturas de entre 50 y 120 °C o por tratamiento con lejía de potasa eventualmente en presencia de un disolvente como tetrahidrofurano o metanol a temperaturas de entre 0 y 50 °C.

La separación de un radical metoxicarbonilo o etoxicarbonilo resulta preferentemente por tratamiento con potasa de sodio, eventualmente en presencia de un disolvente como tetrahidrofurano o metanol a temperaturas de entre 0 y 50 °C.

5 Además, los compuestos de la fórmula general I obtenidos, tal como se mencionó ya al comienzo, se pueden separar en sus enantiómeros y/o diastereómeros. Así, por ejemplo, se pueden separar mezclas cis-/trans en sus isómeros cis y trans, por ejemplo por cromatografía o cristalización.

10 Además de esto, los compuestos de la fórmula (I) obtenidos se pueden transformar en sus sales, especialmente para la administración farmacéutica en sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos entran aquí en consideración, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

15 Los compuestos de las fórmulas generales (II) a (VII) utilizados como sustancias de partida, son parcialmente conocidos en la bibliografía (por ejemplo, de los documentos WO 03/82290 o WO 03/082831) o se pueden obtener según procedimientos en sí conocidos en la bibliografía (véanse Ejemplos I a X), introduciendo eventualmente de forma adicional radicales protectores.

20 Los compuestos de la fórmula general (I) conformes a la invención y sus sales fisiológicamente tolerables presentan propiedades farmacológicas valiosas, especialmente un efecto inhibitorio sobre la transducción de señales mediada por el receptor del factor de crecimiento epidermal (EGF-R), pudiendo ser provocada ésta, por ejemplo, por una inhibición de la formación de ligandos, por la dimerización del receptor o por la propia tirosina quinasa. Además, es posible que la transmisión de señales sea bloqueada en componentes situados más abajo.

25 Las propiedades biológicas de los nuevos compuestos se examinan tal como sigue:

30 La inhibición de la quinasa receptora de EGF humana se determinó con ayuda de los dominios citoplasmáticos de la tirosina quinasa (metionina 664 hasta alanina 1186 en base a la secuencia publicada en Nature 309 (1984), 418). Para ello, la proteína fue expresada en células Sf9 de insectos como proteína de fusión GST utilizando el sistema de expresión del Baculovirus.

35 La medición de la actividad enzimática se llevó a cabo en presencia o ausencia de los compuestos de ensayo en diluciones en serie. El polímero pEY (4:1) de SIGMA se utilizó como sustrato. Como sustrato marcador se añadió pEY biotinilado (bio-pEY). Cada 100 µl de solución de reacción contenía 10 µl de inhibidor en 50% de DMSO, 20 µl de la solución de sustrato (HEPES 200 mM, pH 7,4, acetato de magnesio 50 mM, 2,5 mg/ml de poli(EY), 5 µg/ml de bio-pEY) y 20 µl de preparado enzimático. La reacción enzimática se inició por adición de 50 µl de una solución de ATP 100 µM en 10 cloruro de magnesio 10 mM. La dilución del preparado enzimático se ajustó de tal manera que la incorporación de fosfato en el bio-pEY era lineal en cuanto a tiempo y cantidad de enzima. El preparado enzimático se diluyó en HEPES 20 mM, pH 7,4, EDTA 1 mM, sal común 130 mM, 0,05% de Triton X-100, DTT 1 mM y 10% de glicerina.

45 Los ensayos enzimáticos se efectuaron a la temperatura ambiente durante un espacio de tiempo de 30 minutos y se detuvieron por adición de 50 µl de una solución de detención (EDTA 250 mM en HEPES 20 mM, pH 7,4). 100 µl se dispusieron sobre una placa para microtitulación recubierta con estreptavidina y se incubaron durante 60 minutos a la temperatura ambiente. Después se lavó la placa con 200 µl de una solución de lavado (Tris 50 mM, 0,05% de Tween 20). Tras la adición de 100 µl de un anticuerpo anti-PY marcado con HRPO (PY20H Anti-PTyr:HRP de Transduction Laboratories, 250 ng/ml) se incubó durante 60 Minuten. Después, la placa para microtitulación se lavó tres veces con, en cada caso, 200 µl de solución de lavado. Las muestras se trataron después con 100 µl de una solución de peroxidasa TMB (A:B = 1:1, Kirkegaard Perry Laboratories). Al cabo de 10 minutos se detuvo la reacción. La extinción se midió a  $DO_{450nm}$  con un lector ELISA. Todos los datos de puntos se determinaron por triplicado.

55 Los datos se adaptaron para curvas sigmoidales mediante un cálculo iterativo utilizando un programa de análisis (Graph Pad Prism Versión 3.0) con pendiente Hill variable. Todos los datos iterativos liberados presentaban un coeficiente de correlación superior a 0,9 y los valores superiores e inferiores de las curvas mostraban una dispersión de al menos un factor de 5. A partir de las curvas se dedujo la concentración de principio activo que inhibe en un 50% la actividad de la quinasa receptora de EGF ( $CI_{50}$ ). Los compuestos conformes a la invención presentan valores de  $CI_{50}$  por debajo de 100 µM. Los compuestos conformes a la invención presentan preferentemente valores de  $CI_{50}$  por debajo de 1 µM.

60 Por consiguiente, los compuestos de la fórmula general I conformes a la invención inhiben la transducción de señales a través de tirosina quinasas, tal como se puso de manifiesto en el ejemplo del receptor de EGF humano, y son útiles por lo tanto para el tratamiento de procesos patofisiológicos que son provocados por una hiperfunción de las tirosina quinasas. Estos son, por ejemplo, tumores benignos y malignos, especialmente, los tumores de origen

epitelial y neuroepitelial, la metastación así como la proliferación anormal de células vasculares endoteliales (neovangiogénesis).

Los compuestos conformes a la invención son también útiles para la prevención y el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y de los pulmonares, que transcurren con una producción de mucosidad acrecentada o modificada, las cuales son provocadas por estimulación de tirosina quinazas, como por ejemplo en el caso de enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias tales como bronquitis aguda, bronquitis crónica, bronquitis obstructiva crónica (EPOC), asma, bronquiectasias, rinitis alérgicas o no alérgicas o sinusitis, fibrosis quística, carencia de  $\alpha$ 1-antitripsina, o en el caso de tos, enfisema pulmonar, fibrosis pulmonar y vías respiratorias hiperreactivas, así como enfermedades agudas y crónicas de la mucosa nasal y fosas paranasales, como rinitis agudas y crónicas, sinusitis y pólipos nasales.

Los compuestos son también adecuados para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal y de las vías biliares y de la vesícula biliar, las cuales transcurren con una actividad perturbada de las tirosina quinazas, se dan, por ejemplo, en el caso de modificaciones inflamatorias agudas o crónicas, como colecistitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, y tumores o poliposis en el tracto gastrointestinal o como se producen en enfermedades del tracto gastrointestinal que discurren con una secreción incrementada, tales como enfermedad de Ménétrier, adenomas secretores y síndrome pierde proteínas, aparte de esto, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las articulaciones tales como artritis reumatoide, de enfermedades inflamatorias de la piel, ojos, en el caso de pseudopólipos inflamatorios, colitis quística profunda o en el caso de neumatosis cistoides intestinales. Los compuestos también entran en consideración para el tratamiento de lesiones del SNC (sistema nervioso central) y de la médula espinal.

Como sectores de aplicación preferidos se pueden citar las enfermedades inflamatorias de los órganos de las vías respiratorias o del intestino tales como bronquitis crónica (EPOC), sinusitis crónica, asma, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o poliposis intestinal.

Las áreas de aplicación de especial preferencia son enfermedades inflamatorias de las vías aéreas o del pulmón como bronquitis crónica (EPOC) o asma, o de la mucosa nasal y la mucosa de las fosas paranasales, así como pólipos nasales.

Además, los compuestos de la fórmula general (I) y sus sales fisiológicamente tolerables se pueden utilizar para el tratamiento de otras enfermedades, que son provocadas por una función aberrante de las tirosina quinazas, tales como, por ejemplo, hiperproliferación epidérmica (psoriasis), hiperplasia benigna de próstata (HBP), procesos inflamatorios, enfermedades de sistema inmune, hiperproliferación de células hematopoyéticas, tratamiento de pólipos nasales, etc.

En virtud de sus propiedades biológicas, los compuestos según la invención se pueden usar solos o en combinación con otros compuestos de eficacia farmacológica, por ejemplo, en la terapia tumoral en monoterapia o en combinación con otros terapéuticos antitumorales, por ejemplo, en combinación con inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, etopósido), inhibidores de la mitosis (por ejemplo, vinblastina), compuestos que interactúan con ácidos nucleicos (por ejemplo, cis-platino, ciclofosfamida, adriamicina), antagonistas de hormonas (por ejemplo, tamoxifeno), inhibidores de procesos metabólicos (por ejemplo, 5-FU, etc.), citoquinas (por ejemplo, interferones), anticuerpos, etc. Para el tratamiento de enfermedades en el área del tracto gastrointestinal, estos compuestos también se pueden administrar solos o en combinación con sustancias que afectan la motilidad o la secreción. Estas combinaciones se pueden administrar ya sea simultánea o secuencialmente.

Para el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas, estos compuestos se pueden utilizar solos o en combinación con otros terapéuticos para vías aéreas tales como, por ejemplo, sustancias de acción secretolítica (por ejemplo, ambroxol, N-acetilcisteína), bronquiolítica (por ejemplo, tiotropio o ipratropio o fenoterol, salmeterol, salbutamol) (por ejemplo, teofilinas o glucocorticoides).

Eventualmente, los compuestos de la fórmula 1 también se pueden usar en combinación con **W**, en donde **W** representa un ingrediente farmacológicamente activo y está seleccionado (a modo de ejemplo) del grupo compuesto por betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas del receptor LTD4 (CysLT1, CysLT2, CysLT3), inhibidores de EGFR, agonistas de dopamina, antihistamínicos H1, antagonistas de PAF, inhibidores de SYK, inhibidores de PDE3, derivados de lipoxina A4, moduladores de FPRL1, antagonistas del receptor LTB4 (BLT1, BLT2), antagonistas del receptor de histamina H1, antagonistas del receptor de histamina H4, inhibidores de quinasa PI3, inhibidores de tirosina quinazas no receptoras tales como, por ejemplo, LYN, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK o ITK, inhibidores de MAP quinazas tales como, por ejemplo, p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 o SAP, inhibidores de la vía de señal de NF- $\kappa$ B tales como, por ejemplo, inhibidores de IKK quinasa, inhibidores de iNOS, inhibidores de MRP4, inhibidores de la biosíntesis de leucotrieno tales como, por ejemplo, inhibidores de la 5-lipoxigenasa (5-LO), inhibidores de cPLA2, inhibidores de leucotrieno A4 hidrolasa o inhibidores de FLAP, agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), antagonistas de CRTH2, moduladores del receptor DP1, antagonistas del receptor de tromboxano, antagonistas del receptor de quimioquinas de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR11, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CX3CR1, antagonistas de neuroquinina (NK1, NK2, NK3), moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato, moduladores de receptores de adenosina, moduladores de receptores purinérgicos tales como, por ejemplo, P2X7, activadores de histona desacetilasa (HDAC), antagonistas de bradiquinina (BK1, BK2), moduladores de

péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP) tales como, por ejemplo, antagonistas de CGRP, inhibidores de TACE, mucorreguladores, agonistas de PPAR gamma, inhibidores de Rho quinasa, inhibidores de la enzima convertidora de interleuquina 1-beta (ICE), moduladores del receptor tipo Toll (TLR), inhibidores de la HMG-CoA reductasa, antagonistas de VLA-4, inhibidores de ICAM-1, agonistas de SHIP, antagonistas de TNF $\alpha$ , antagonistas del receptor de GABA $\alpha$ , inmunoterapéuticos, moduladores del canal epitelial de Na $^{+}$  (ENaC) como inhibidores de ENaC, sustancias contra hinchazones de las vías aéreas y sustancias antitusivas.

Además, se pueden combinar dos o más combinaciones de **W** con los compuestos de la fórmula 1. Las combinaciones de W mencionadas a modo de ejemplo serían:

**W** representa un betamimético, combinado con un anticolinérgico, corticosteroide, inhibidor de PDE4, inhibidor de EGFR o antagonistas del receptor de LTD4,

**W** representa un anticolinérgico, combinado con un betamimético, corticosteroide, inhibidor de PDE4, inhibidor de EGFR o antagonistas del receptor de LTD4,

**W** representa un corticosteroide, combinado con un inhibidor de PDE4, inhibidor de EGFR o anticolinérgico,

**W** representa un inhibidor de PDE4, combinado con un inhibidor de EGFR o anticolinérgico,

**W** representa un inhibidor de EGFR, combinado con anticolinérgicos.

Como betamiméticos se usan, en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionadas del grupo que consiste en albuterol, arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reprotol, rimiterol, ritodrina, salmefamol, salmeterol, soterenol, sulfonterol, terbutalina, tiaramida, tolubuterol, zinterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248 y

3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxiometil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencil-sulfonamida

5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

4-hidroxi-7-[2-{{[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil}etil}-amino]etil]-2(3H)-benzotiazolona

1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol

1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol

1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol

1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol

1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol

1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol

5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona

1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc.-butilamino]etanol

6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-fenoxi-acetato de etilo)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-fenoxi-ácido acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico

8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

1-(4-etoxi-carbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc.-butilamino)etanol

2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-[2-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino]-etil)-benzaldehído

N-[2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-[2-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino]-etil)-fenil]-formamida

8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-[2-[4-(6-metoxi-bifenil-3-ilamino)-fenil]-etilamino]-etil)-1H-quinolin-2-ona

8-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-(6-fenetilamino-hexilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona

5-[2-(2-[4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil]-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

[3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxiometil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-5-metil-fenil]-urea

4-(2-{6-[2-(2,6-dicloro-benciloxi)-etoxi]-hexilamino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroxiometil-fenol

3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxiometil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencensulfonamida

3-(3-{7-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxiometil-fenil)-etilamino]-heptiloxi}-propil)-bencensulfonamida

4-(2-{6-[4-(3-ciclopentansulfonil-fenil)-butoxi]-hexilamino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroxiometil-fenol

N-adamantan-2-il-2-(3-{2-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxiometil-fenil)-etilamino]-propil}-fenil)-acetamida

(R,S)-4-(2-{[6-(2,2-difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol

(R,S)-4-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol

(R,S)-4-(2-{[4,4-difluoro-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol

(R,S)-4-(2-{[6-(4,4-difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol

(R,S)-5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona

(R,S)-[2-{{[6-[2,2-difluoro-2-(3-metilfenil)etoxi]hexil]amino}-1-hidroxi-etil}-2-(hidroximetil)fenol

4-(1R)-2-{{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil}-2-(hidroximetil)fenol

(R,S)-2-(hidroximetil)-4-(1-hidroxi-2-[[4,4,5I5-tetrafluoro-6-(3-fenilpropoxi)hexil]amino]etil)fenol

(R,S)-[5-(2-{{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)]formamida

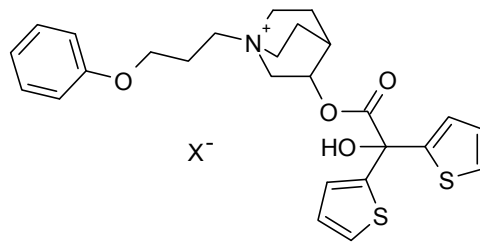
(R,S)-4-[2-{{[6-[2-(3-bromofenil)-2,2-difluoroetoxi]hexil]amino}-1-hidroxi-etil}-2-(hidroximetil)fenol



(R,S)-N-[3-(1,1-difluoro-2-[[6-((2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi]etil)fenil]urea  
 3-[3-(1,1-difluoro-2-[[6-((2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil) fenil]etil)amino)hexil]oxi]etil)fenil]imidazolidin-2,4-diona  
 (R,S)-4-[2-[[6-[[2,2-difluoro-2-(3-metoxifenil)etoxi]hexil]amino]-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol  
 5-((1R)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-8- hidroxiquinolin-2(1H)-ona  
 4-((1R)-2-[[4,4-difluoro-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol  
 (R,S)-4-(2-[[6-(3,3-difluoro-3-fenilpropoxi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol  
 (R,S)-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)-4,4-difluorohexil]amino]-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol  
 (R,S)-4-(2-[[6-(2,2-difluoro-3-fenilpropoxi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol  
 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales  
 por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren  
 las sales por adición de ácidos de los betamiméticos seleccionados del grupo compuesto por hidrocloreto,  
 hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato,  
 hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluensulfonato.

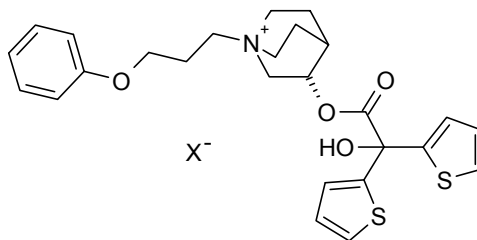
Como anticolinérgicos se usan en este caso con preferencia compuestos que están seleccionados del grupo  
 compuesto por: GSK233705B, GSK573719, AD-237, ALKS-27, LAS-34273, LAS-35201, CHF-5407, QAT-370 y  
 sales de tiotropio, con preferencia la sal de bromuro, sales de oxitropio, con preferencia la sal de bromuro, sales de  
 flutropio, con preferencia la sal de bromuro, sales de ipratropio, con preferencia la sal de bromuro, sales de  
 glucopirronio, con preferencia la sal de bromuro, sales de tropio, con preferencia la sal de cloruro, tolterodina. En  
 las sales antes mencionadas, los cationes representan los componentes farmacológicamente activos. Como  
 aniones, las sales antes mencionadas pueden contener, con preferencia, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato,  
 metansulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato o p-toluensulfonato,  
 prefiriéndose cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metansulfonato o p-toluensulfonato como contraiones. De todas las  
 sales se prefieren particularmente los cloruros, bromuros, yoduros y metanosulfonatos.

Asimismo, los anticolinérgicos preferidos se seleccionan de las sales de la fórmula **AC-1**



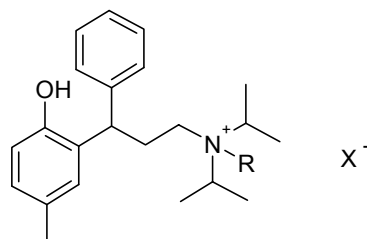
**AC-1**

en donde  $X^-$  es un anión con carga negativa simple, con preferencia un anión seleccionado del grupo formado por  
 fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato,  
 tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluensulfonato, con preferencia un anión con carga negativa simple, con  
 preferencia especial un anión seleccionado del grupo formado por fluoruro, cloruro, bromuro, metansulfonato y p-  
 toluensulfonato, en especial con preferencia bromuro, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o  
 hidratos. Tienen singular importancia aquellas combinaciones de fármacos que contienen los enantiómeros de la  
 fórmula **AC-1-en**



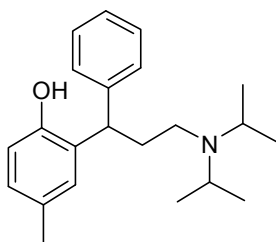
**AC-1-en**

en la que  $X^-$  puede presentar los significados precedentemente mencionados. Otros anticolinérgicos preferidos se  
 seleccionan de las sales de la fórmula **AC-2**



**AC-2**

en donde R es metilo o etilo y en donde X<sup>-</sup> puede presentar los significados previamente mencionados. En una forma de realización alternativa, el compuesto de la fórmula **AC-2** también puede existir en forma de la base libre **AC-2-base**.

**AC-2-base**

- 5 Otros compuestos mencionados son:  
 metobromuro del éster tropenólico del ácido 2,2-difenilpropiónico  
 metobromuro del éster escopínico del ácido 2,2-difenilpropiónico  
 metobromuro del éster escopínico del ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético  
 metobromuro del éster tropenólico del ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético  
 10 metobromuro del éster tropenólico del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencílico  
 metobromuro del éster escopínico del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencílico  
 metobromuro del éster tropenólico del ácido 4,4'-difluorobencílico  
 metobromuro del éster escopínico del ácido 4,4'-difluorobencílico  
 metobromuro del éster tropenólico del ácido 3,3'-difluorobencílico  
 15 metobromuro del éster escopínico del ácido 3,3'-difluorobencílico  
 metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico  
 metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico  
 metobromuro del éster escopínico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico  
 metobromuro del éster escopínico del ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico  
 20 metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico  
 metobromuro del éster escopínico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico  
 metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido bencílico  
 metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 2,2-difenilpropiónico  
 metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico  
 25 metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico  
 metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico  
 metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico  
 metobromuro del éster ciclopropiltropínico del éster metílico del ácido 4,4'-difluorobencílico  
 metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico  
 30 metobromuro del éster escopínico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico  
 metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico  
 metobromuro del éster escopínico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico  
 metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-etil-xanten-9-carboxílico  
 metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-difluorometil-xanten-9-carboxílico  
 35 metobromuro del éster escopínico del ácido 9-hidroximetil-xanten-9-carboxílico

Los compuestos previamente mencionados también se pueden emplear en el marco de la presente invención como sales, en las cuales se pueden utilizar, en lugar del metobromuro, las sales meto-X, en donde X puede tener los significados previamente citados para X<sup>-</sup>.

- 40 Como corticosteroides se usan en este caso con preferencia compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por: beclometasona, betametasona, budesonida, butixocort, ciclesonida, deflazacort, dexametasona, etiprednol, flunisolida, fluticasona, loteprednol, mometasona, prednisolona, prednisona, rofleponida, triamcinolona, RPR-106541, NS-126, CP-4112, NCX-1020, NCX-1024, NS-126, PLD-177, PL-2146 QAE-397 y  
 45 éster (S)-fluorometílico del ácido 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico  
 éster (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-ílico) del ácido 6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico,  
 éster cianometílico del ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-17 $\alpha$ -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxílico  
 50 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales y derivados, de sus solvatos y/o hidratos. Toda referencia a esteroides incluye una referencia a sus sales o derivados, hidratos o solvatos eventualmente existentes. Ejemplos de posibles sales y derivados de los esteroides pueden ser: sales alcalinas tales como, por ejemplo, sales de sodio o de potasio, sulfobenzoatos, fosfaatos, isonicotinatos, acetatos, dicloroacetatos, propionatos, hidrógeno-fosfatos, palmitatos, pivalatos o también furoatos.  
 55

- Como inhibidores de PDE4 se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo que consiste en enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (cilomilast), tofomilast, pumafentrina, lirimilast, apremilast, arofilina, atizoram, oglemilastum, tetomilast, D-4418, Bay-198004, BY343, CP-325,366, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), NCS-613, CDP-840, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, GSK256066, ELB-353, ELB-526, GRC-4039, HT-0712, L-826141 y
- 5 N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida  
 (-)-p-[(4aR\*, 10bS\*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[s][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida  
 (R)-(+)-1-(4-bromobencil)-4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona  
 10 3-(ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil-isotioureido]bencil)-2-pirrolidona  
 ácido cis[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico]  
 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona  
 cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]  
 (R)-(+)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato  
 15 (S)-(-)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato  
 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina  
 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(*terc*-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina  
 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales  
 por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren  
 las sales por adición de ácidos seleccionados del grupo compuesto por hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro,  
 20 hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato,  
 hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluensulfonato.
- Como inhibidores de EGFR se usan aquí, con preferencia, compuestos que están seleccionadas del grupo que  
 25 consiste en cetuximab, trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 y  
 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina  
 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina  
 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina  
 30 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina  
 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-  
 quinazolina  
 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-  
 (tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina  
 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-  
 35 ciclopropilmetoxi-quinazolina  
 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina  
 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-  
 quinazolina  
 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina  
 40 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-  
 quinazolina  
 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-  
 quinazolina  
 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-  
 45 quinazolina  
 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-  
 quinazolina  
 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-  
 quinazolina  
 50 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-  
 quinazolina  
 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-  
 quinazolina  
 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-  
 55 quinazolina  
 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-  
 quinazolina  
 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-  
 quinazolina  
 60 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina  
 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina  
 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidroxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina  
 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-etoxi-quinolina  
 4-[(3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil)amino]-6-(5-[[2-metansulfonil-etil]amino]metil)-furan-2-il]quinazolina  
 65 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metoxi-quinazolina

- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-((4-[N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il)amino)-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina
- 5 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina
- 10 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(terc.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 15 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 20 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[(S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-7-idroxi-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 25 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metansulfonilamino-etoxi)-quinazolina
- 30 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(tetrahidropiran-4-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 35 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina
- 40 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(terc.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 45 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
- 50 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina  
4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina
- 55 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[N-(2-metoxi-acetil)-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
- 60 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
- 65 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina  
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina  
 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(3-metoxipropil-amino)-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina  
 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina  
 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina  
 5 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina  
 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina  
 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina  
 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina  
 10 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina  
 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina  
 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina  
 15 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionados del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobencato e hidro-p-toluensulfonato.
- 20 Como agonistas del receptor de dopamina se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo formado por bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurida y viozano, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos e hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionados del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobencato e hidro-p-toluensulfonato.
- 25 Como antagonistas de PAF se usan aquí, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo que consiste en lexipafant y  
 30 4-(2-clorofenil)-9-metil-2-[3(4-morfolinil)-3-propanon-1-il]-6H-tieno-[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina  
 6-(2-clorofenil)-8,9-dihidro-1-metil-8-[(4-morfolinil)carbonil]-4H,7H-ciclo-penta-[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina  
 35 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionados del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobencato e hidro-p-toluensulfonato.
- 40 Como antagonistas del receptor de LTB4 se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por AM-103, BIIL 284 y BIIL260 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos, profármacos o hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionados del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobencato e hidro-p-toluensulfonato.
- 45 Como antagonistas de LTD4 se usan aquí, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo que consiste en montelukast, pranlukast, zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707, CR-3465, ONO-RS-531, L-733321, BAY-u9773 y  
 50 ácido 1-(((R)-(3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)fenil)tio)metilciclopropanacético, ácido 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-b]piridin-5-yl)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-propil)tio)metil)ciclopropanacético  
 ácido [2-[[2-(4-terc.-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acético  
 55 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionados del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobencato e hidro-p-toluensulfonato. Por sales o derivados, para cuya formación están eventualmente en condiciones los antagonistas del receptor de LTD4, se entienden, a modo de ejemplo: sales alcalinas, tales como, por ejemplo, sales de sodio o de potasio, sales alcalinotérreas, sulfobencatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógeno-fosfatos, palcon atos, pivalatos o también furoatos.
- 60 Como antagonistas del receptor de histamina H1 se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo formado por epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, ketotifeno, emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipina, cexclorfeniramina, feniramina, doxilamina,
- 65

clorfenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, olopatadina, desloratidina y meclozina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionados del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluensulfonato.

Como antagonistas del receptor de histamina H4 se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por: JNJ-7777120 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionados del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluensulfonato.

Como inhibidores de las tirosina quinasas no receptoras tales como, por ejemplo, LYN, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK o ITK se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por

2-[(2-aminoetil)amino]-4-[(3-bromofenil)amino]-5-pirimidincarboxamida;  
 2-[[7-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]-3-piridincarboxamida;  
 6-[[5-fluoro-2-[3,4,5-trimetoxifenil)amino]-4-pirimidinil]amino]-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona;  
 N-[3-bromo-7-(4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina  
 7-(4-metoxifenil)-N-metil-1,6-naftiridin-5-amina;  
 N-[7-(4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 N-[7-(2-tienil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-etandiamina;  
 N-[7-(4-metoxifenil)-2-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 N-[7-(4-metoxifenil)-3-fenil-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 N-(7-fenil-1,6-naftiridin-5-il)-1,3-propandiamina;  
 N-[7-(3-fluorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 N-[7-(3-clorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 N-[7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 N-[7-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 N-[7-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 N-[7-(4-clorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 N-[7-(4'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-1,3-propandiamina;  
 N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 N-[7-[4-(dietilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 N-[7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 N-[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 N-[7-(4-bromofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 N-[7-(4-metilfenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 N-[7-[4-(metiltio)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 N-[7-[4-(1-metiletil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-metil-1,6-naftiridin-5-amina;  
 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N,N-dimetil-1,6-naftiridin-5-amina;  
 N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-butandiamina;  
 N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,5-pentandiamina;  
 3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]oxi]-1-propanol;  
 4-[5-(4-aminobutoxi)-1,6-naftiridin-7-il]-N,N-dimetil-bencenamida;  
 4-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]-1-butanol;  
 N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-N-metil-1,3-propandiamina;  
 N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-N'-metil-1,3-propandiamina;  
 N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-N,N'-dimetil-1,3-propandiamina;  
 1-amino-3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;  
 N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-2,2-dimetil-1,3-propandiamina;  
 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(3-piridinilmetil)-1,6-naftiridin-5-amina;  
 N-[(2-aminofenil)metil]-7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-amina;  
 N-[7-[6-(dimetilamino)[1,1'-bifenil]-3-il]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 N-[7-[3-cloro-4-(dietilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 N-[7-[4-(dimetilamino)-3-metoxifenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 N-[7-[4-(dietilamino)fenil]-3-metil-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 N-[7-(3'-fluoro[1,1'-bifenil]-3-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-etandiamina,  
 N-[7-(4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,6-naftiridin-1,3-propandiamina;  
 N,N'-bis(3-aminopropil)-7-(4-metoxifenil)-2,5-diamina;  
 N-[7-(4-metoxifenil)-2-(fenilmetoxi)-1,6-naftiridin-5-il]-1,6-naftiridin-1,3-propandiamina;  
 N5-(3-aminopropil)-7-(4-metoxifenil)-N2-(fenilmetil)-2,5-diamina;

- N-[7-(2-naftalenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 N-[7-(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 N-[7-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 N-[7-(3,4-dimetilfenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 5 1-amino-3-[[7-(2-naftalenil)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;  
 1-amino-3-[[7-(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;  
 1-amino-3-[[7-(4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;  
 1-amino-3-[[7-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;  
 1-amino-3-[[7-(4-bromofenil)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;  
 10 N-[7-(4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-2,2-dimetil-1,3-propandiamina;  
 1-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;  
 2-[[2-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]etil]tio]-etanol;  
 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(3-metil-5-isoxazolil)-1,6-naftiridin-5-amina;  
 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-4-pirimidinil-1,6-naftiridin-5-amina;  
 15 N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-ciclohexandiamina;  
 N,N-dimetil-4-[5-(1-piperazinil)-1,6-naftiridin-7-il]-bencenamina;  
 4-[5-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-7-il]-N,N-dimetil-bencenamina;  
 1-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-4-piperidinol;  
 1-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-3-pirrolidinol;  
 20 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(2-furanilmetil)-1,6-naftiridin-5-amina;  
 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-1,6-naftiridin-5-amina;  
 1-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-4-piperidincarboxamida;  
 1-[3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]propil]-2-pirrolidinona;  
 N-[3'-[5-[(3-aminopropil)amino]-1,6-naftiridin-7-il][1,1'-bifenil]-3-il]-acetamida;  
 25 N-[7-(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 N-[4'-[5-[(3-aminopropil)amino]-1,6-naftiridin-7-il][1,1'-bifenil]-3-il]-acetamida;  
 N-[7-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 N-[7-[4-(2-tienil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 N-[7-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 30 N-[7-[4-(3-piridinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 N-[7-(1,3-benzodioxol-5-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 N-[7-(6-metoxi-2-naftalenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;  
 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(4-piridinilmetil)-1,6-naftiridin-5-amina;  
 3-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]metilamino]-propanonitrilo;  
 35 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-1,6-naftiridin-5-amina;  
 N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-ciclohexandiamina.  
 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionados del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobencato e hidro-p-toluensulfonato.
- Como inhibidores de MAP quinasas se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por: SCIO-323, SX-011, SD-282, SD-169, NPC-037282, SX-004, VX-702, GSK-681323, GSK-856553, ARRY-438162, ARRY-p38-002, ARRY-371797, AS-602801, AS-601245, AS-602183, CEP-1347, KC706, TA-5493, RO-6226, Ro-1487, SC-409 y BIRB-796 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.
- Como inhibidores de la vía de señal de NF- $\kappa$ B o de las IKK quinasas se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por: MD-1041, MLN-041 y AVE-0547 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.
- Como inhibidores de iNOS se usan en este caso con preferencia compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por: S-(2-aminoetil)isotiourea, aminoguanidina, 2-aminometilpiridina, AMT, L-canavanina, 2-iminopiperidina, S-isopropilisotiourea, S-metilisotiourea, S-etilisotiourea, S-metiltiocitruilina, S-etiltiocitruilina, L-NA (N<sup>w</sup>-nitro-L-arginina), L-NAME (éster metílico de N<sup>w</sup>-nitro-L-arginina), L-NMMA (N<sup>w</sup>-monometil-L-arginina), L-NIO (N<sup>w</sup>-iminooetil-L-ornitina), L-NIL (N<sup>w</sup>-iminooetil-lisina), (1H-tetrazol-5-il)-amida de ácido (S)-6-acetimidooilamino-2-amino-hexanoico (SC-51), 1400W, ácido (S)-4-(2-acetimidooilamino-etilsulfanil)-2-amino-butírico (GW274150), 2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina (BYK191023), 2-((R)-3-amino-1-fenil-propoxi)-4-clor-5-fluorobenzonitrilo, 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-6-trifluorometil-nicotinonitrilo, 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-4-cloro-benzonitrilo, 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-5-cloro-benzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-(2-cloro-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-4-tiazol-5-il-butan-1-ol, 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-5-cloro-nicotinonitrilo, 4-((S)-3-amino-4-hidroxi-1-fenil-butilsulfanil)-6-metoxinicotinonitrilo, 3-fenil-3,4-dihidro-1-isoquinolinamina sustituida, como, por ejemplo, AR-C102222, (1S,5S,6R)-7-cloro-5-metil-2-aza-biciclo[4.1.0]hept-2-en-3-ilamina (ONO-1714), (4R,5R)-5-etil-4-metil-tiazolidin-2-ilidenamina, (4R,5R)-5-

etil-4-metil-selenazolidin-2-ilidenamina, 4-aminotetrahidrobiopterina, (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(1-{2-oxo-2-[4-(6-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-etilcarbamoil}-2-piridin-2-il-etil)-acrilamida (FR260330), 3-(2,4-difluoro-fenil)-6-[2-(4-imidazol-1-ilmetil-fenoxi)-etoxi]-2-fenil-piridina (PPA250), éster metílico del ácido 3-[[benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil]-carbamoil]-metil]-4-(2-imidazol-1-il-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico (BBS-1), (2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-amida del ácido (R)-1-(2-imidazol-1-il-6-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-2-carboxílico (BBS-2) y sus sales, profármacos o solvatos farmacéuticos.

Como inhibidores de iNOS en el marco de la presente invención también se pueden emplear oligonucleótidos antisentido, en especial aquellos oligonucleótidos antisentido que se unen con ácidos nucleicos que codifican los iNOS. Por ejemplo, se describen en el documento WO 01/52902 oligonucleótidos antisentido, en especial oligonucleótidos antisentido que se unen con ácidos nucleicos que codifican iNOS para la modulación de la expresión de iNOS.

Como inhibidores de MRP4 se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por N-acetil-dinitrofenil-cisteína, cGMP, colato, diclofenac, deshidroepiandrosterona 3-glucurónido, deshidroepiandrosterona 3-sulfato, dilazep, dinitrofenil-S-glutati6n, 17-β-glucur6nido de estradiol, 3,17-disulfato de estradiol, 3-glucur6nido de estradiol, 3-sulfato de estradiol, 3-sulfato de estrona, flurbiprofeno, folato, N5-formil-tetrahidrofolato, glucocolato, sulfato de ácido glucolitol6c6lico, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, quetoprofeno, sulfato de ácido litol6c6lico, metotrexato, MK571 (ácido (E)-3-[[[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-[[3-dimetilamino]-3-oxopropil]tio]metil]tio]-propanoico), α-naftil-β-D-glucur6nido, rib6sido de nitrobencilmercaptapurina, probenecid, PSC833, sildenafil, sulfonpirazona, tauroquenodesoxicolato, taurocolato, taurodesoxicolato, taurolitocolato, sulfato de ácido taurolitol6c6lico, topotecano, trequinsina y zaprinast, dipiridamol, eventualmente en forma de sus racematos, enanti6meros, diastere6meros y de sus sales por adici6n de ácidos e hidratos farmacol6gicamente tolerables.

Se prefieren en especial N-acetil-dinitrofenil-cisteína, deshidroepiandrosterona 3-sulfato, dilazep, dinitrofenil-S-glutati6n, 3,17-disulfato de estradiol, flurbiprofeno, glucocolato, sulfato de ácido glucolitol6c6lico, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, sulfato de ácido litol6c6lico, MK571, PSC833, sildenafil, tauroquenodesoxicolato, taurocolato, taurolitocolato, sulfato de ácido taurolitol6c6lico, trequinsina y zaprinast, dipiridamol, eventualmente en forma de sus racematos, enanti6meros, diastere6meros y de sus sales por adici6n de ácidos e hidratos farmacol6gicamente tolerables.

Como inhibidores de la biosíntesis de los leucotrienos tales como, por ejemplo, del grupo de los inhibidores de la 5-lipoxigenasa (5-LO), inhibidores de cPLA2, inhibidores de la leucotrieno A4 hidrolasa o inhibidores de FLAP, se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por zileutona, tipelukast, licofelona, darapladi6b, TA-270, IDEA-033, IDEA-070, NIK-639, ABT-761, fenleutona, tepoxalina, Abbott-79175, Abbott-85761, PLT-3514, CMI-903, PEP-03, CMI-977, MLN-977, CMI-947, LDP-977, efipladi6b, PLA-695, veliflazona, MK-591, MK-886 y BAYx1005 eventualmente en forma de sus racematos, enanti6meros, diastere6meros y eventualmente en forma de sus sales por adici6n de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacol6gicamente tolerables.

Como agentes antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs) se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por piroxicam, diclofenac, naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, quetoprofeno e ibuprofeno, nimesulida, indometacina, sulindac, azapropazona, fenilbutazona, aspirina; meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib, tenoxicam y etoricoxib, eventualmente en forma de sus racematos, enanti6meros, diastere6meros y eventualmente en forma de sus sales por adici6n de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacol6gicamente tolerables.

Como antagonistas de CRTH2 se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por ramatroban, AP-761, ODC-9101, SAR-398171, SAR-389644, laropirant, TM-30642, TM-30643 y TM-30089 eventualmente en forma de sus racematos, enanti6meros, diastere6meros y eventualmente en forma de sus sales por adici6n de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacol6gicamente tolerables.

Como moduladores del receptor de DP1 se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por S-5751, laropirant, SAR-389644 y TS-002 eventualmente en forma de sus racematos, enanti6meros, diastere6meros y eventualmente en forma de sus sales por adici6n de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacol6gicamente tolerables.

Como antagonista del receptor de tromboxano se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por seratrodast, BM-573, [2-(4-clorofenilsulfonilaminometil)-indan-5-il]acetato de (+/-)-sodio monohidratado (Z-335) y KP-496 eventualmente en forma de sus racematos, enanti6meros, diastere6meros y eventualmente en forma de sus sales por adici6n de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacol6gicamente tolerables.

Como antagonistas del receptor de quimioquinas se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por BX-471, SH-T-04268-H, MLN-3701, MLN-3897; MLX-010, MLX-025, MLX-011, MLX-031, MLX-045, AVE-0545, CP-481715, INCB-003284, INCB-8696, INCB-15050, INCB-9471, JNJ-27553292, Sch-417690, CCX-282, SB-656933, SCH-527123, SB-656933 y AMD-3100 eventualmente en forma de



sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

- 5 Como antagonistas de la neuroquinina (NK1 o NK2) se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por: saregutant, nepadutant, PRX-96026 y figopitant eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.
- 10 Como moduladores del receptor de 1-fosfato de esfingosina se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por: c-6448 y FTY720 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.
- 15 Como mucorreguladores se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por: MSI-2216, erdosteína, fluorovent, talniflumato, INO-4995, BIO-11006, VR-496, fudosteína y bloqueante ENAC 552617 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.
- 20 Como agonista PPAR gamma se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por: rosiglitazona, ciglitazona, pioglitazona y SMP-028 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.
- 25 Como inhibidores de la Rho quinasa se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por: fasudil, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.
- 30 Como moduladores del receptor de adenosina se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por CGH-2466, CVT-6883, MRS-1754, UK-432097 y L-971 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.
- 35 Como antagonistas de bradiquinina (BK2 o BK1) se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por Icatibant y MEN-16132 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.
- 40 Como antagonistas de endotelina se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por acteliona-1, ambrisentano, sitaxsentano, TBC-3711, TBC-3214 y bosentano eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.
- 45 Como inhibidores de la enzima convertidora de interleuquina 1-beta (ICE) se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por pralnacasano, VRT-18858, RU-36384, VX-765 y VRT-43198 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.
- 50 Como moduladores del receptor de tipo Toll (TLR) se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por resiquimod, PF-3512676, AVE-0675, heplisav, IMO-2055, CpG-28, TAK-242, SAR-21609, RC-52743198 y 852A eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.
- 55 Como inhibidores de la HMG-CoA reductasa se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y avorvastatina eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.
- 60 Como antagonistas de VLA-4 se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por natalizumab, valategrast, TBC-4746, CDP-323 y TL-1102 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.
- 65 Como inhibidores de ICAM-1 se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por BIRT-2584 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y

eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

5 Como agonistas de SHIP se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por AQX-MN100 y MN-106 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

10 Como antagonistas de TNF $\alpha$  se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por infliximab, adalimumab, golimumab, CytoFab y etanercept eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

15 Como sustancias contra hinchazones de las vías aéreas, se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudofedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina y levo-desoxiefedrina eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

20 Como sustancias antitusivas se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por hidrocodona, caramifeno, carbetapentano y dexametorfano eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

25 La administración de estos compuestos, sola o en combinación con otros principios activos puede tener lugar por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, por inhalación o transdermal o por vía oral, siendo especialmente adecuados para la inhalación las formulaciones aerosol.

30 En el caso de administración farmacéutica, los compuestos conformes a la invención se utilizan por lo regular en animales vertebrados de sangre caliente, especialmente en el ser humano, en dosis de 0,001-100 mg/kg de peso corporal, preferentemente de 0,1-15 mg/kg. Para su administración, se incorporan éstos con una o varias sustancias inertes y/o diluyentes habituales, por ejemplo con almidón de maíz, lactosa, azúcar de caña, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbita, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol estearílico, carboximetilcelulosa o sustancias que contienen grasas tal como grasa dura o sus mezclas adecuadas, en los preparados galénicos habituales tales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones, soluciones, esprais o supositorios.

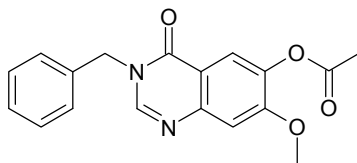
35

Los siguientes ejemplos deben ilustrar con más detalle la presente invención sin limitar el alcance de ésta:

#### Preparación de los compuestos de partida:

40

#### Ejemplo I



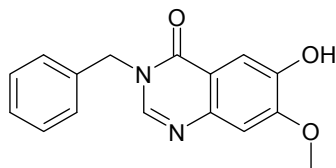
3-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-6-acetiloxi-7-metoxi-quinazolina

45 169 g de 3,4-dihidro-4-oxo-6-acetiloxi-7-metoxi-quinazolina, 118,8 ml de bromuro de bencilo y 138,2 g de carbonato de potasio se calientan en 1600 ml de acetona durante 8 horas a 35-40°C. La mezcla se agita durante 15 horas a la temperatura ambiente y, a continuación, se mezcla con 2000 ml de agua. La suspensión se enfría a 0°C, el precipitado se filtra con succión, se lava con 400 ml de agua y 400 ml de terc-butilmetiléter y se seca a 50°C. La sustancia sólida se disuelve en 4.000 ml de cloruro de metileno, se filtra y se concentra. El residuo se suspende en terc-butilmetiléter, se filtra con succión y se seca a 50°C. Rendimiento: 203 g (86 % de la teoría)

50

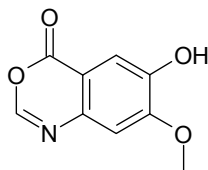
Valor R<sub>f</sub>: 0,80 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 9:1)

Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>): m/z = 325 [M+H]<sup>+</sup>

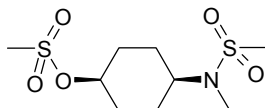
**Ejemplo II****3-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-6-hidroxi-7-metoxi-quinazolina**

5 Procedimiento A:  
168,5 g de 6-hidroxi-7-metoxi-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona se disuelven en 1.200 ml de tolueno y se añaden 74,7 ml de bencilamia. La mezcla se calienta a reflujo durante 15 horas y, después, se enfría hasta la temperatura ambiente. El precipitado se separa por filtración y se lava con terc-butilmetiléter.  
10 Rendimiento 124 g (72% del valor teórico)

Procedimiento B:  
15 200 g de 3-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-6-acetiloxi-7-metoxi-quinazolina se suspenden en 200 ml de agua y 1000 ml de etanol. Se añaden a la temperatura ambiente 300 ml de solución de hidróxido de sodio 10N y la mezcla se calienta durante 1 hora a 30°C. Tras la adición de 172 ml de ácido acético y 2000 ml de agua la mezcla se agita durante 20 horas a la temperatura ambiente. El precipitado se filtra con succión, se lava con agua y acetona y se seca a 60°C.  
Rendimiento: 172,2 g (98 % de la teoría)  
Valor R<sub>f</sub>: 0,25 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 19:1)  
Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>): m/z = 283 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo III****6-hidroxi-7-metoxi-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona**

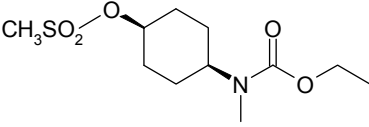
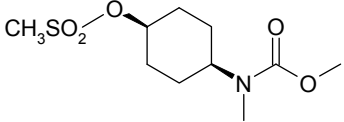
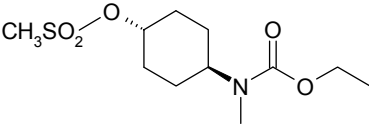
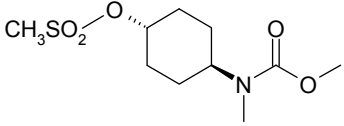
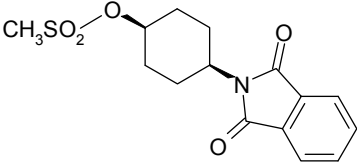
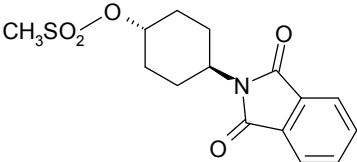
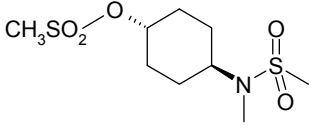
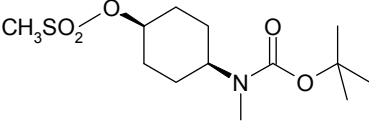
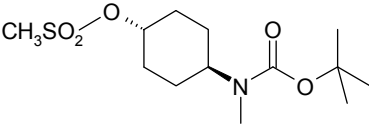
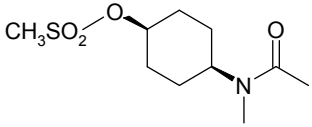
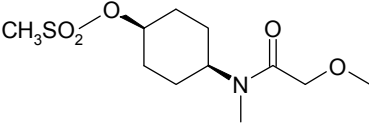
25 1 g de ácido 2-amino-5-hidroxi-4-metoxi-benzoico (preparado por reacción de éster metílico del ácido 2-nitro-4,5-dimetoxi-benzoico con lejía de potasio para dar la sal de potasio del ácido 2-nitro-5-hidroxi-4-metoxi-benzoico y subsiguiente hidrogenación catalítica en presencia de paladio sobre carbón activo) y 20 ml de éster trietilico del ácido ortofórmico se calientan a 100°C durante 2,5 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente el precipitado se filtra con succión y se lava con dietiléter.  
Rendimiento: 0,97 g (93 % de la teoría)  
30 Valor R<sub>f</sub>: 0,86 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/ácido acético = 90:10:1)  
Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>): m/z = 194 [M+H]<sup>+</sup>

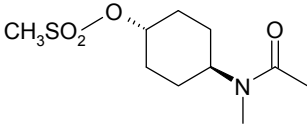
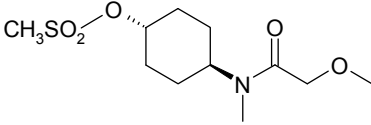
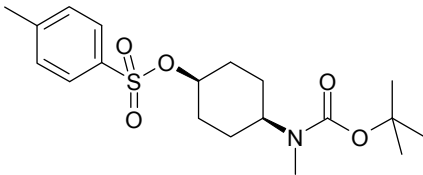
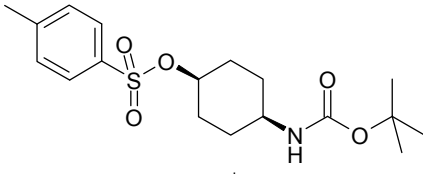
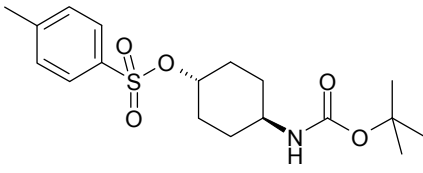
**Ejemplo IV****cis-1-(metanosulfoniloxi)-4-(N-metanosulfonil-N-metil-amino)-ciclohexano**

35 Preparado por reacción de cis-1-hidroxi-4-metilamino-ciclohexano con cloruro del ácido metanosulfónico en tetrahidrofurano en presencia de trietilamina.  
Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>): m/z = 286 [M+H]<sup>+</sup>  
Análogamente al Ejemplo IV se pueden obtener:

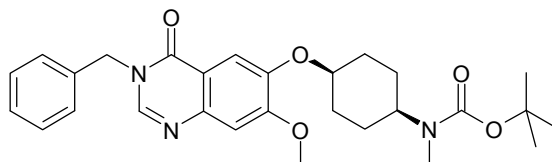
40

45

Ejemplo	Estructura
IV(1)	
IV(2)	
IV(3)	
IV(4)	
IV(5)	
IV(6)	
IV(7)	
IV(8)	 <p data-bbox="695 1527 1161 1554">Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>): m/z = 308 [M+H]<sup>+</sup></p>
IV(9)	 <p data-bbox="695 1688 1161 1715">Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>): m/z = 308 [M+H]<sup>+</sup></p>
IV(10)	
IV(11)	

Ejemplo	Estructura
IV(12)	
IV(13)	
IV(14)	 <p data-bbox="695 757 1161 790">Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>): m/z = 401 [M+H]<sup>+</sup></p>
IV(15)	 <p data-bbox="695 967 1161 994">Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>): m/z = 370 [M+H]<sup>+</sup></p>
IV(16)	 <p data-bbox="683 1171 1177 1196">Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>): m/z = 387 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup></p>

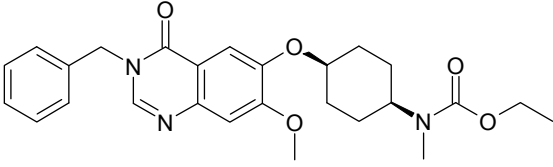
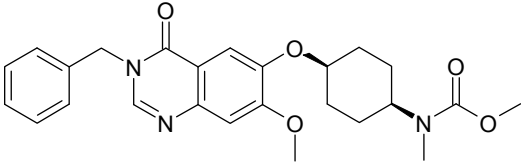
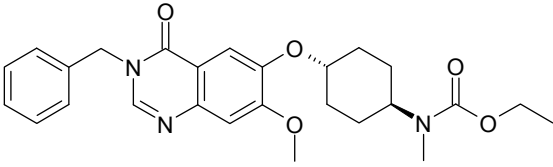
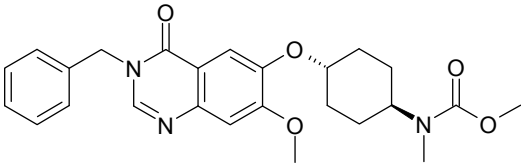
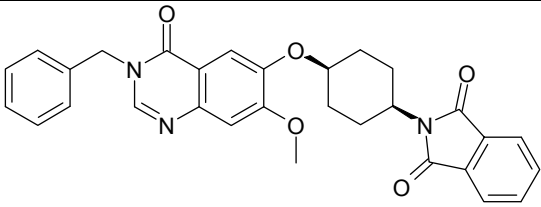
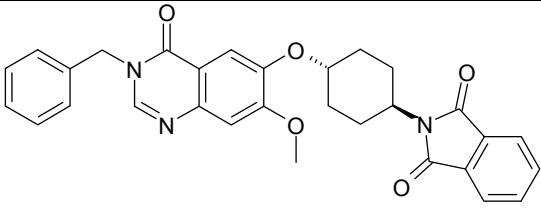
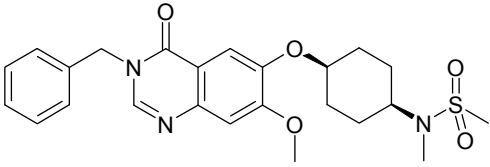
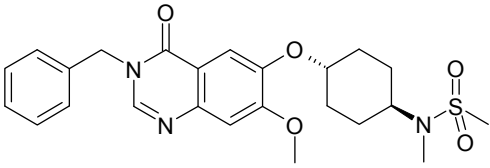
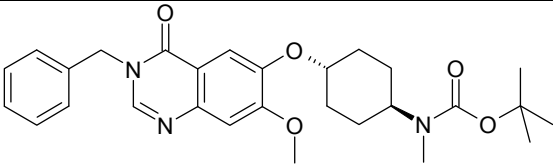
## Ejemplo V



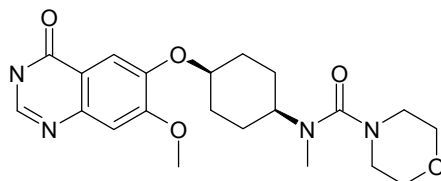
3-Bencil-3,4-dihidro-4-oxo-6-{cis-4-[N-(terc-butiloxicarbonil)-N-metil-amino]-ciclohexil-oxi}-7-metoxi-quinazolina

- 5 Preparada por reacción de 4 g de 3-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-6-hidroxi-7-metoxi-quinazolina y 8,77 g de cis-1-metansulfonilo-4-[N-(terc-butiloxicarbonil)-N-metil-amino]-ciclohexano en presencia de 4,33 g de carbonato de potasio en 32 ml de N-metil-pirrolidinona a 100-120 °C.
- 10 Valor R<sub>f</sub>: 0,78 (gel de sílice; acetato de etilo/metanol = 95:5)  
Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>): m/z = 494 [M+H]<sup>+</sup>

Análogamente al Ejemplo V se pueden obtener:

Ejemplo	Estructura
V(1)	
V(2)	
V(3)	
V(4)	
V(5)	
V(6)	
V(7)	
V(8)	
V(9)	

Ejemplo	Estructura
V(10)	
V(11)	
V(12)	
V(13)	

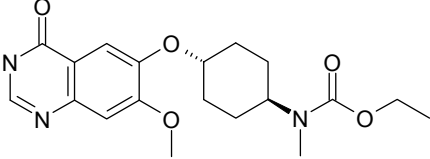
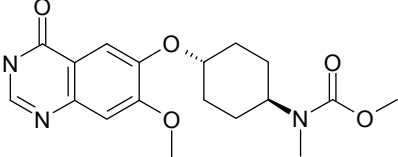
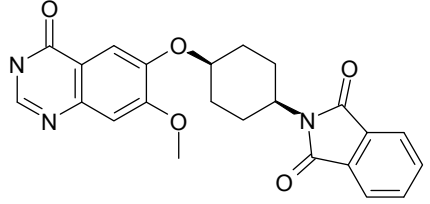
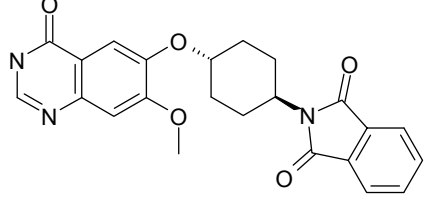
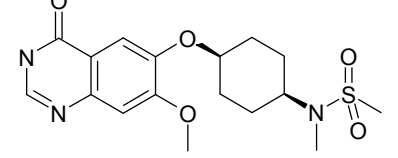
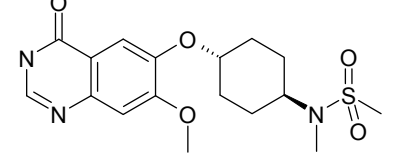
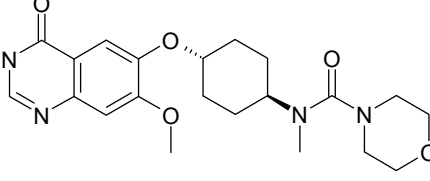
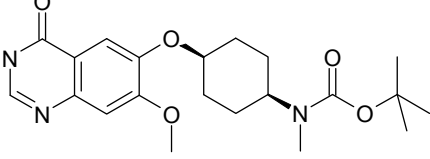
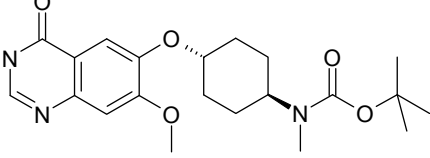
**Ejemplo VI****3,4-Dihidro-4-oxo-6-[cis-4-(N-morfolinocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexil-oxi]-7-metoxi-quinazolina**

5 Una mezcla de 1,4 g de 3-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-6-[cis-4-(N-morfolinocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexil-oxi]-7-metoxi-quinazolina y 20 ml de acetato de etilo se hidrogenan en presencia de 0,3 g de paladio sobre carbón activado (Pd al 10%) a 80 °C y una presión de hidrógeno de 50 psi hasta la reacción completa. El catalizador se filtra por succión, el filtrado se concentra hasta sequedad y se mezcla con 15 ml de acetato de etilo. El precipitado se filtra por succión, se lava con 5 ml de acetato de etilo y se seca. Rendimiento: 0,8 g (70 % de la teoría)

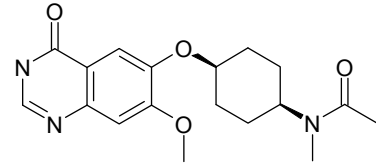
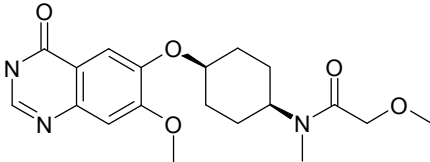
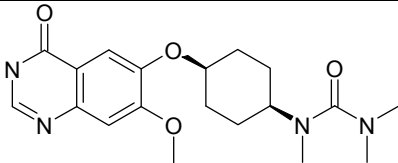
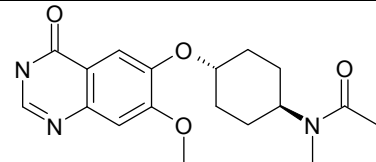
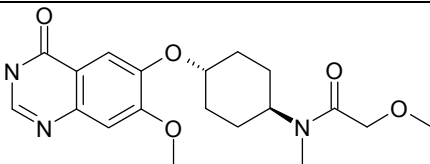
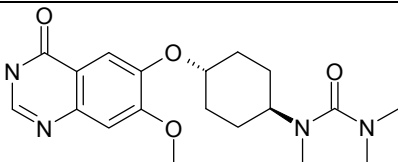
10 Valor R<sub>f</sub>: 0,40 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)  
Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>): m/z = 417 [M+H]<sup>+</sup>

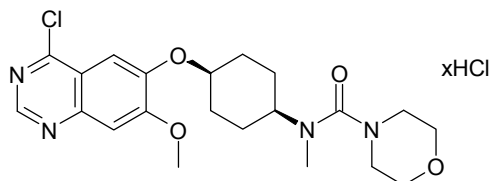
15 Análogamente al Ejemplo VI se pueden obtener:

Ejemplo	Estructura
VI(1)	
VI(2)	

Ejemplo	Estructura
VI(3)	
VI(4)	
VI(5)	
VI(6)	
VI(7)	
VI(8)	
VI(9)	
VI(10)	
VI(11)	



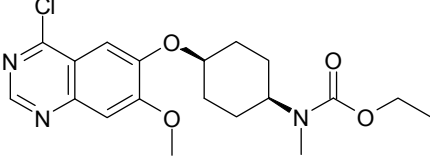
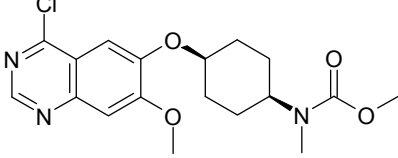
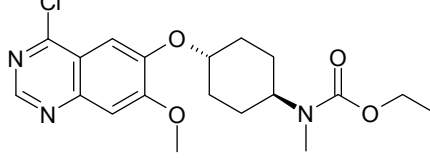
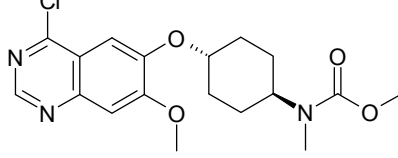
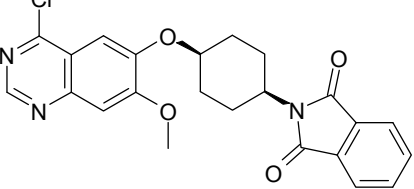
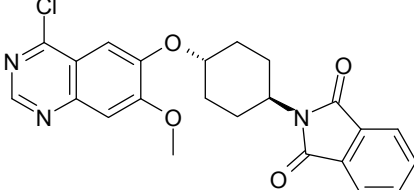
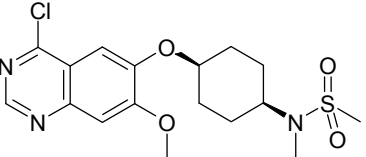
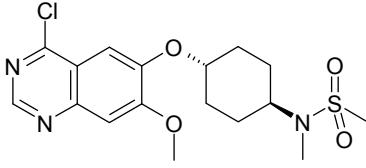
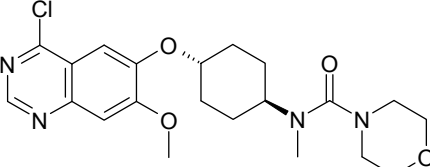
Ejemplo	Estructura
VI(12)	
VI(13)	
VI(14)	
VI(15)	
VI(16)	
VI(17)	

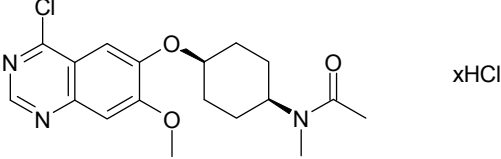
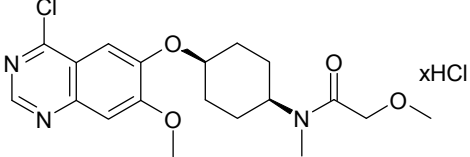
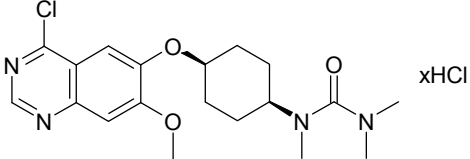
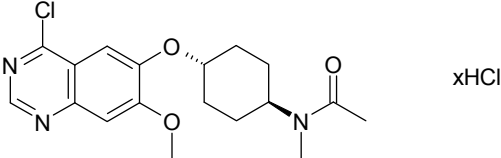
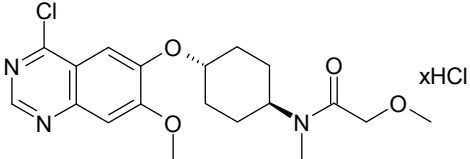
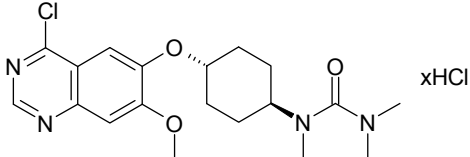
**Ejemplo VII**

Hidrocloruro de 4-cloro-6-[cis-4-(N-morfolinocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexil-oxi]-7-metoxi-quinazolina

- 5 800 mg de 3,4-dihidro-4-oxo-6-[cis-4-(N-morfolinocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexil-oxi]-7-metoxi-quinazolina, 7 ml de cloruro de tionilo y 0,1 ml de dimetilformamida se calientan a reflujo durante 3 horas. Las partes volátiles de la mezcla de reacción se retiran del evaporador rotativo, el residuo se mezcla con tolueno y se vuelve a rotar.
- 10 Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>): m/z = 435, 437 [M+H]<sup>+</sup>  
Por elaboración alcalina se puede obtener también la base libre.

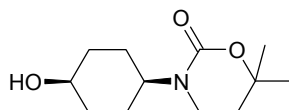
Análogamente al Ejemplo VII se pueden obtener:

Ejemplo	Estructura
VII(1)	 <p style="text-align: right;">xHCl</p>
VII(2)	 <p style="text-align: right;">xHCl</p>
VII(3)	 <p style="text-align: right;">xHCl</p>
VII(4)	 <p style="text-align: right;">xHCl</p>
VII(5)	 <p style="text-align: right;">xHCl</p>
VII(6)	 <p style="text-align: right;">xHCl</p>
VII(7)	 <p style="text-align: right;">xHCl</p>
VII(8)	 <p style="text-align: right;">xHCl</p>
VII(9)	 <p style="text-align: right;">xHCl</p>

Ejemplo	Estructura
VII(10)	
VII(11)	
VII(12)	
VII(13)	
VII(14)	
VII(15)	

Por elaboración alcalina se pueden obtener también las bases libres de los compuestos mencionados anteriormente.

### Ejemplo VIII



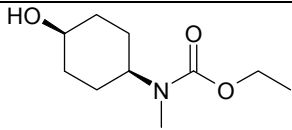
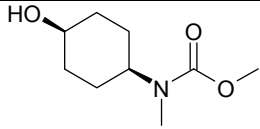
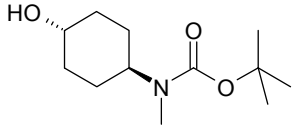
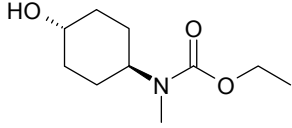
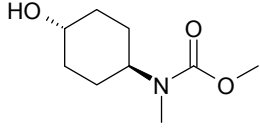
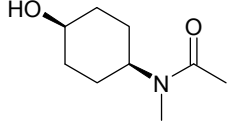
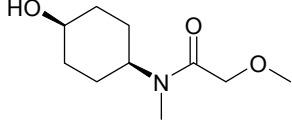
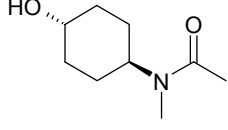
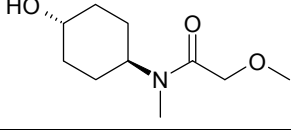
5

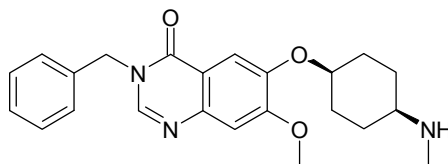
cis-1-hidroxi-4-(N-terc-butiloxycarbonil-N-metil-amino)-ciclohexano

Preparado por reacción de cis-1-hidroxi-4-metilamino-ciclohexano con di-terc-butiléster del ácido pirocarbónico en éster de ácido acético a la temperatura ambiente.

10 Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>): m/z = 230 [M+H]<sup>+</sup>

Análogamente al Ejemplo VIII se pueden obtener:

Ejemplo	Estructura
VIII(1)	
VIII(2)	
VIII(3)	
VIII(4)	
VIII(5)	
VIII(6)	
VIII(7)	
VIII(8)	
VIII(9)	

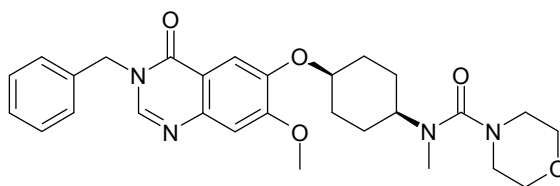
**Ejemplo IX**

Hidrocloruro de 3-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-6-(cis-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

- 5 Preparado por tratamiento de 3-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-6-{cis-4-[N-(terc-butiloxicarbonil)-N-metil-amino]-ciclohexil-oxi}-7-metoxi-quinazolina con ácido clorhídrico isopropanólico en etanol a 40 °C.  
Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>): m/z = 394 [M+H]<sup>+</sup>

Análogamente al Ejemplo IX se pueden obtener:

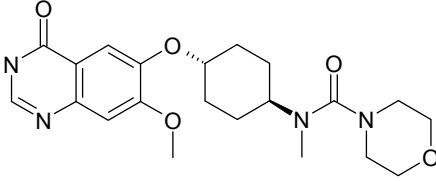
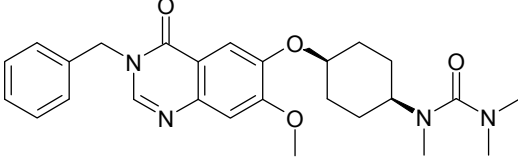
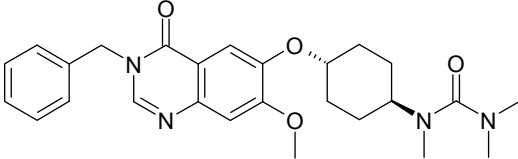
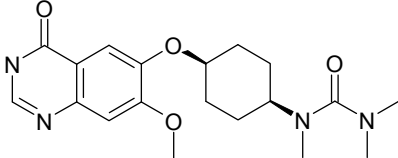
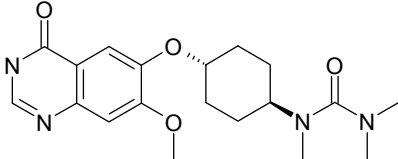
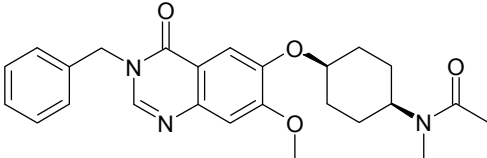
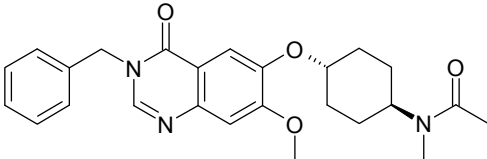
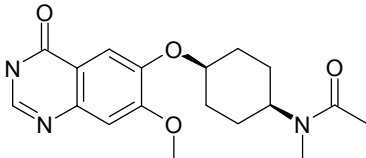
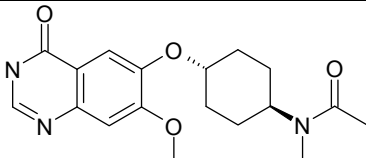
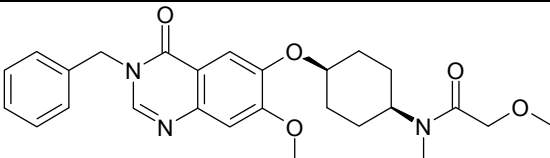
Ejemplo	Estructura
IX(1)	
IX(2)	
IX(3)	

**Ejemplo X**5 3-Bencil-3,4-dihidro-4-oxo-6-[cis-4-(N-morfolinocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexil-oxi]-7-metoxi-quinazolina

- A una mezcla de 3 g de hidrocloreuro de 3-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-6-(cis-4-metilamino-ciclohexil-oxi)-7-metoxi-quinazolina, 2,67 ml de N-etil-diisopropilamina y 25 ml de acetonitrilo se añaden gota a gota bajo enfriamiento en baño de hielo 1,18 ml de cloruro de morfolinocarbonilo disueltos en 5 ml de acetonitrilo. Tras agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se divide en 50 ml de agua y 30 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se extrae con 50 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavan con 20 ml de agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secan y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía a través de una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol (97:3 a 95:5).
- 10 Rendimiento: 1,5 g (42 % de la teoría)
- 15 Valor  $R_f$ : 0,60 (gel de sílice; cloruro de metileno/metanol = 9:1)  
Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 507 [M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo X se pueden obtener:

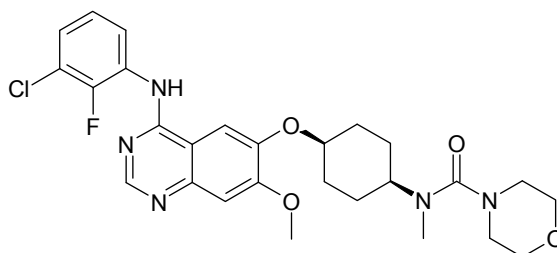
Ejemplo	Estructura
X(1)	
X(2)	

Ejemplo	Estructura
X(3)	
X(4)	
X(5)	
X(6)	
X(7)	
X(8)	
X(9)	
X(10)	
X(11)	
X(12)	

Ejemplo	Estructura
X(13)	
X(14)	
X(15)	

### Preparación de los compuestos finales:

#### Ejemplo 1



#### 5 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-morfolinocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexil-oxi]-7-metoxi-quinazolina

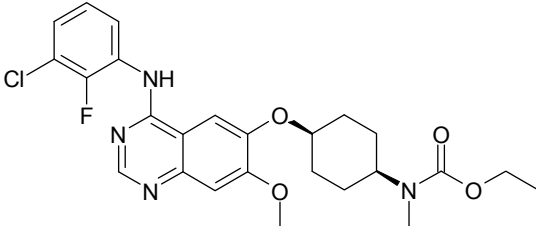
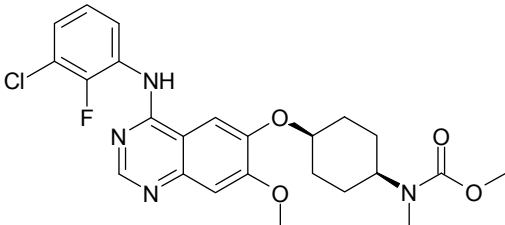
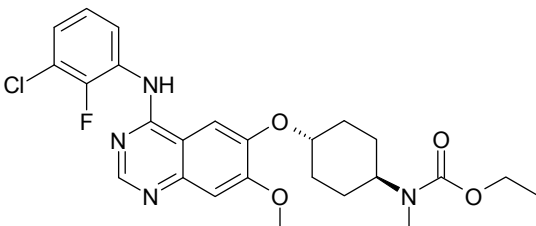
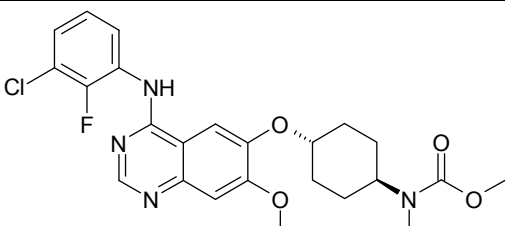
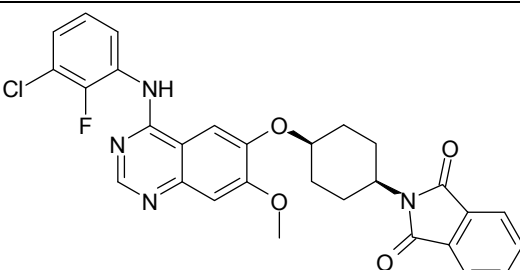
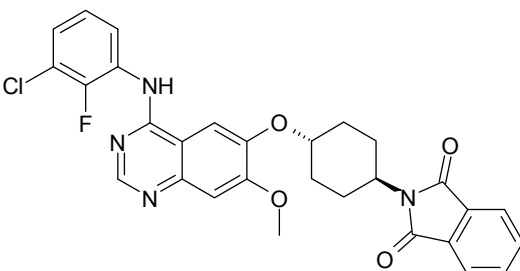
800 mg de 3,4-dihidro-4-oxo-6-[cis-4-(N-morfolinocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexil-oxi]-7-metoxi-quinazolina, 7 ml de cloruro de tionilo y 0,1 ml de dimetilformamida se calientan a reflujo durante 3 horas. Las partes volátiles de la mezcla de reacción se retiran del evaporador rotativo, el residuo se mezcla con tolueno y se vuelve a rotar. El residuo se mezcla con 30 ml de isopropanol y 643 mg de 3-cloro-2-fluoro-anilina. La mezcla se calienta a reflujo durante 1,5 horas. Luego se concentra hasta sequedad y el residuo se divide entre 70 ml de acetato de etilo y 30 ml de solución acuosa al 10% de carbonato de potasio. La fase orgánica se lava con agua y solución de cloruro de sodio, se seca y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía a través de una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol (95:5 a 70:30).

10 Rendimiento: 580 mg (56 % del valor teórico)  
 Valor R<sub>f</sub>: 0,55 (gel de sílice; cloruro de metileno/metanol = 7:1)  
 Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>): m/z = 544, 546 [M+H]<sup>+</sup>

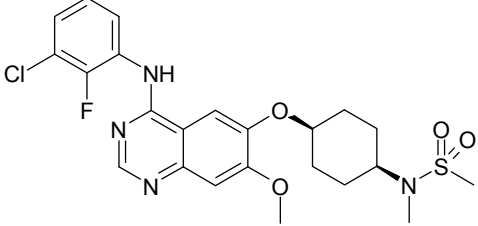
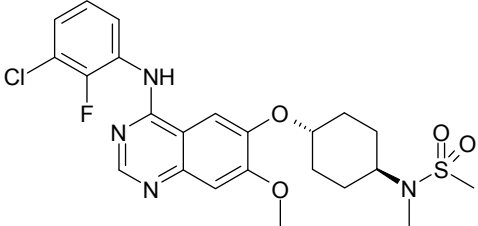
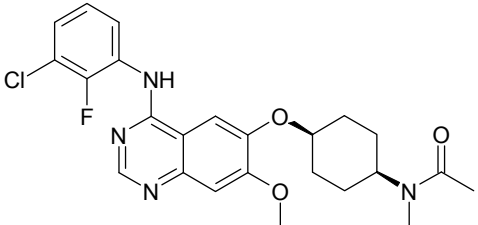
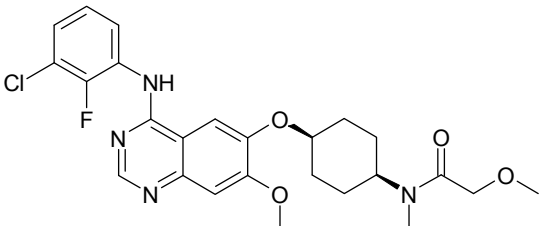
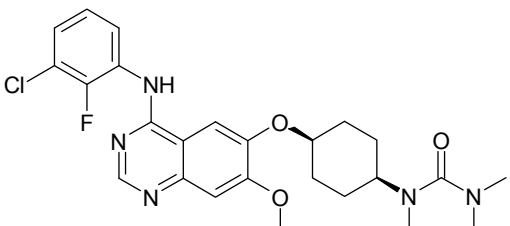
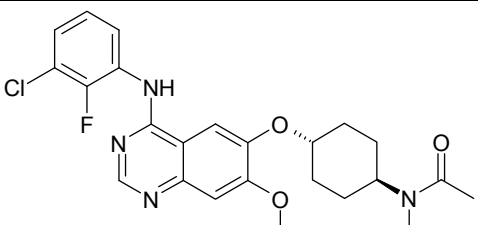
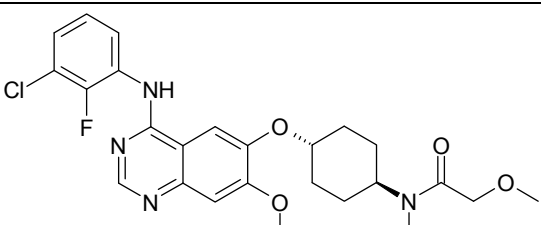
15 Análogamente al Ejemplo 1, se pueden obtener:

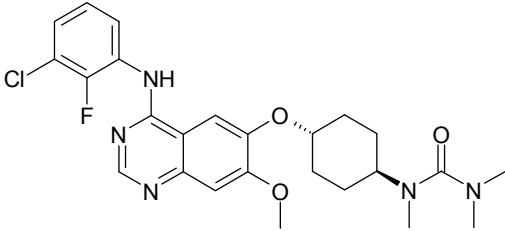
20

Ejemplo 1	Estructura
(1)	<p>Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>): m/z = 544, 546 [M+H]<sup>+</sup></p>

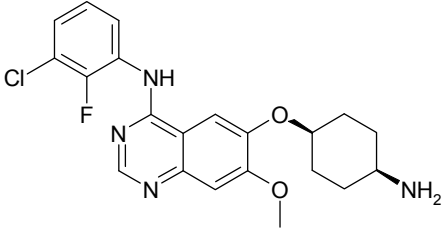
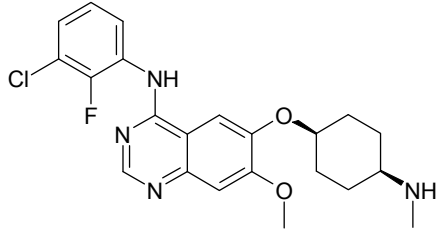
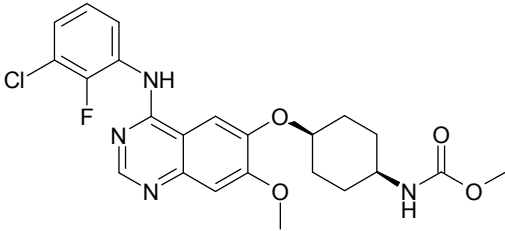
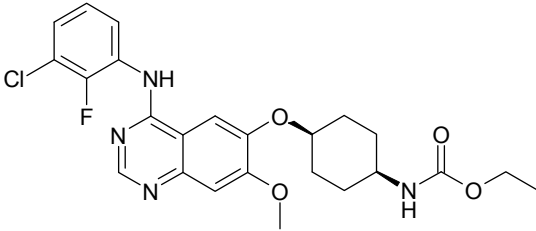
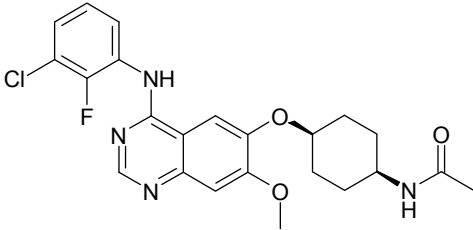
Ejemplo 1	Estructura
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	

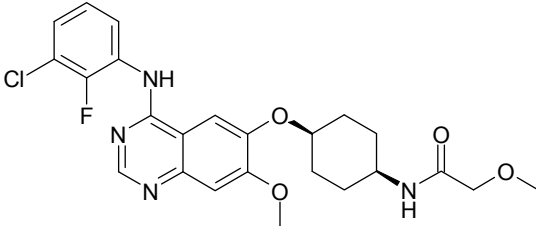
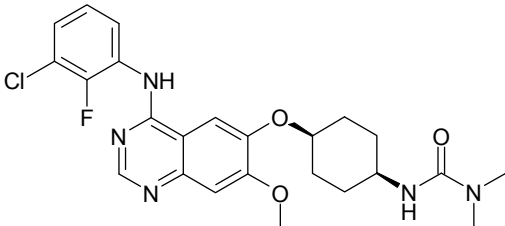
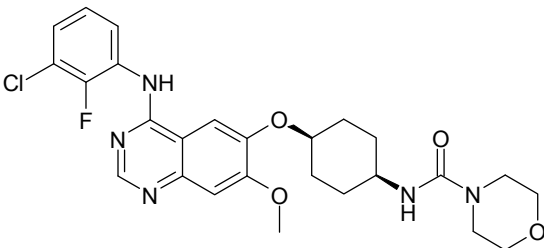
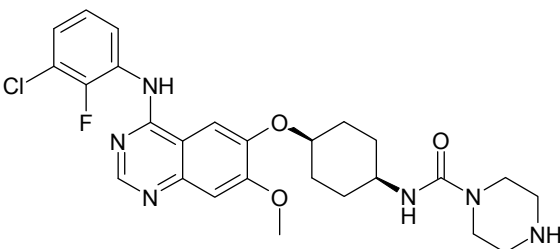
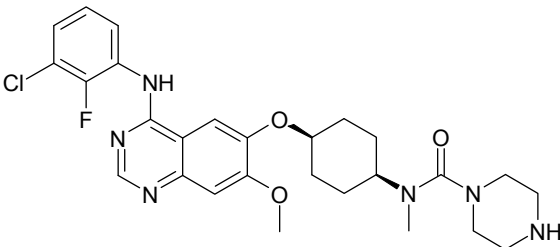
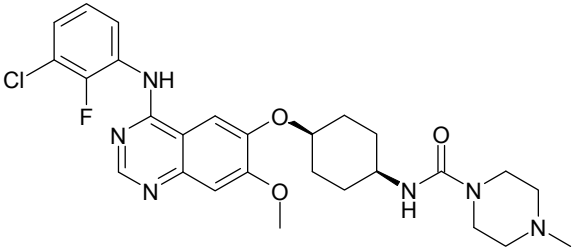


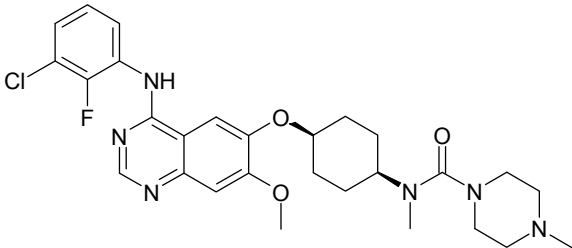
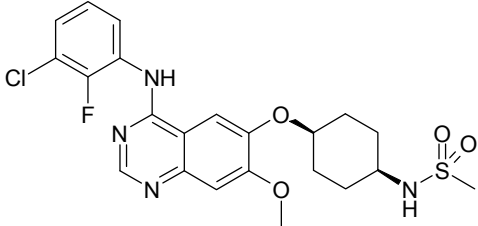
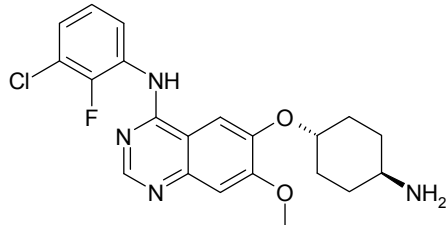
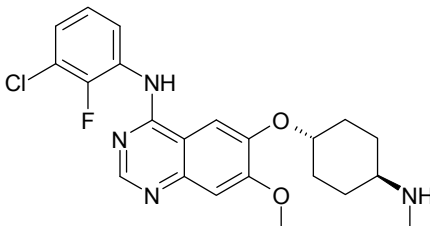
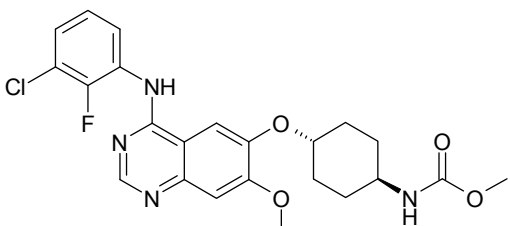
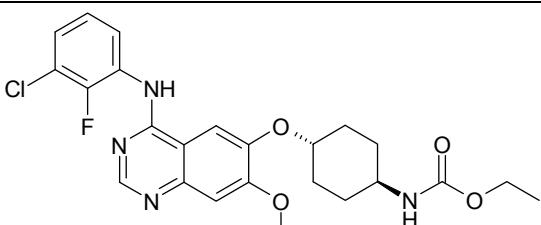
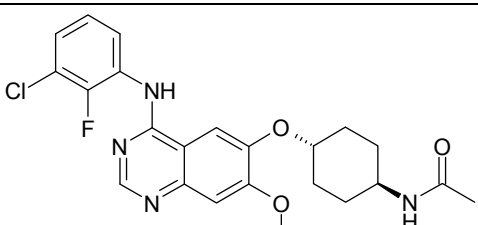
Ejemplo 1	Estructura
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	
(13)	
(14)	

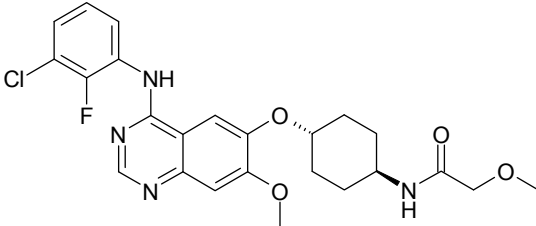
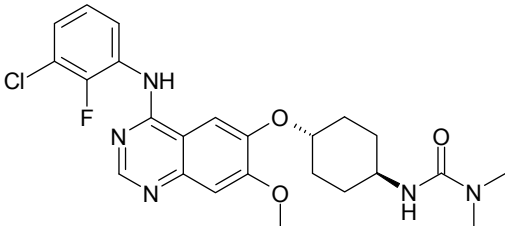
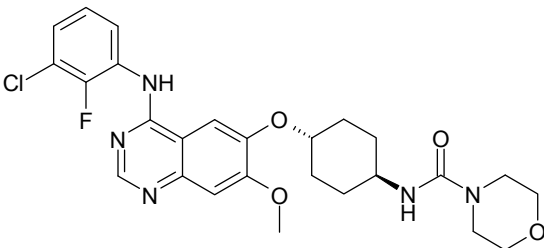
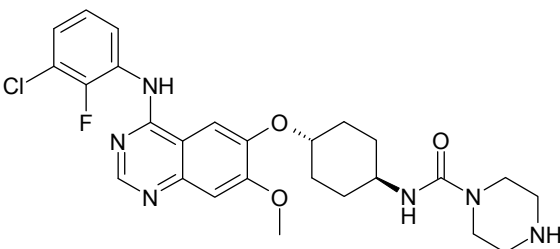
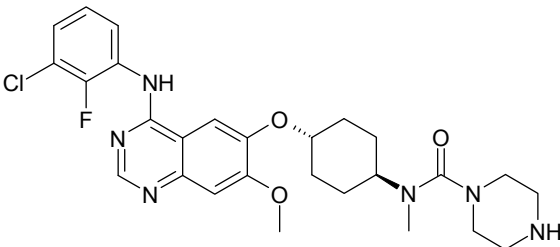
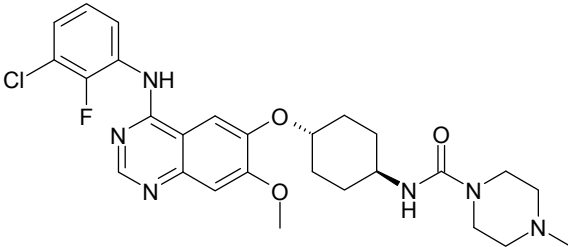
Ejemplo 1	Estructura
(15)	

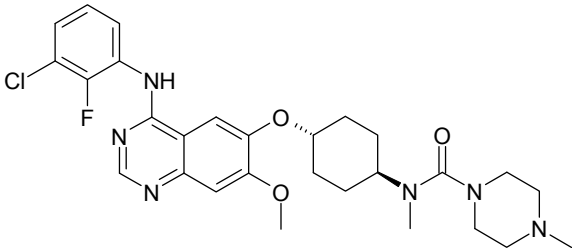
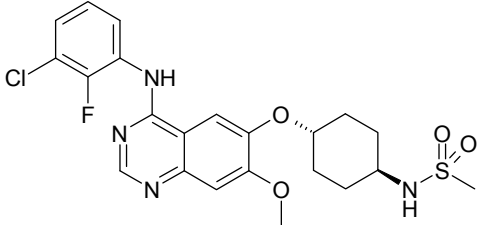
Análogamente a los ejemplos citados anteriormente y a otros ejemplos conocidos en la bibliografía se pueden obtener también los siguientes compuestos:

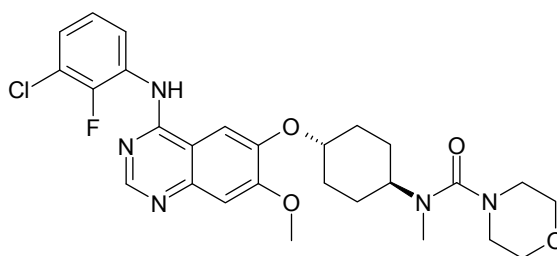
Ejemplo 1	Estructura
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	

Ejemplo 1	Estructura
(21)	
(22)	
(23)	 <p data-bbox="667 1055 1190 1088">Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>): m/z = 530, 532 [M+H]<sup>+</sup></p>
(24)	
(25)	
(26)	

Ejemplo 1	Estructura
(27)	
(28)	
(29)	
(30)	
(31)	
(32)	
(33)	

Ejemplo 1	Estructura
(34)	
(35)	
(36)	 <p data-bbox="667 1055 1190 1088">Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>): m/z = 530, 532 [M+H]<sup>+</sup></p>
(37)	
(38)	
(39)	

Ejemplo 1	Estructura
(40)	
(41)	

**Ejemplo 2**

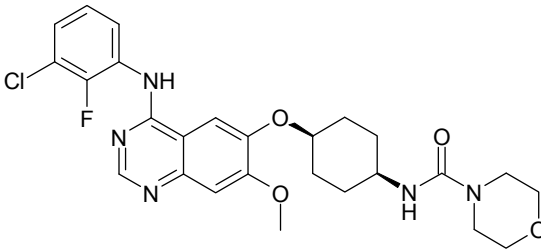
4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-morfolinocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexil-oxi]-7-metoxi-quinazolina

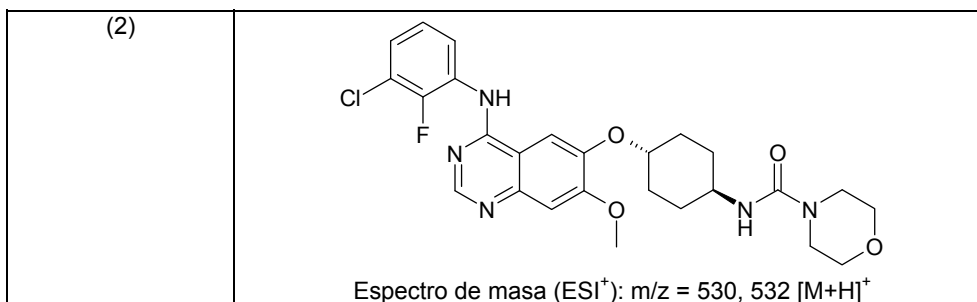
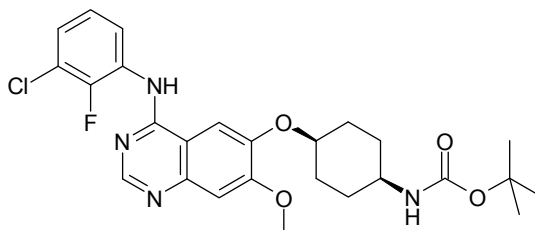
5 Se suspenden 2600 mg hidrocloreto de 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(metilamino)-ciclohexil-oxi]-7-metoxi-quinazolina en 20 ml de acetonitrilo, luego se añaden gota a gota 3,1 ml de trietilamina y 0,723 ml de cloruro de morfolin-N-carbonilo, disuelto en 5 ml de acetonitrilo, a < 8 °C. Tras agitar a temperatura ambiente durante la

10 de sodio. La fase orgánica se seca y se concentra. El residuo se agita con acetonitrilo, el sólido se filtra por succión y se seca.

Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>): m/z = 544, 546 [M+H]<sup>+</sup>

15 Análogamente al Ejemplo 2, se pueden obtener:

Ejemplo 2	Estructura
(1)	 <p data-bbox="654 1803 1197 1825">Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>): m/z = 530, 532 [M+H]<sup>+</sup></p>

**Ejemplo 3**

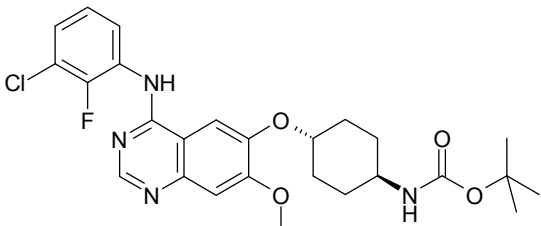
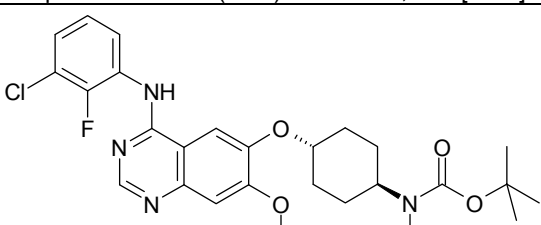
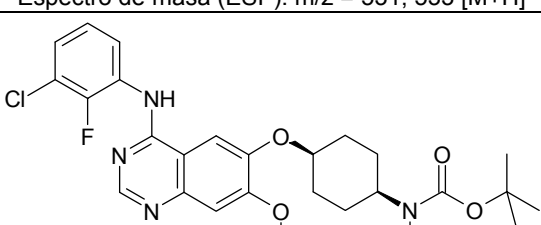
4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(terc.-butoxicarbonil-amino)-ciclohexil-oxi]-7-metoxi-quinazolina

5 Preparada por reacción de 5 g de 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-hidroxi-7-metoxi-quinazolina y 8,7 g del compuesto del Ejemplo IV(16) en presencia de 4,3 g de carbonato de potasio en 40 ml de N,N-dimetilformamida a 80 °C.

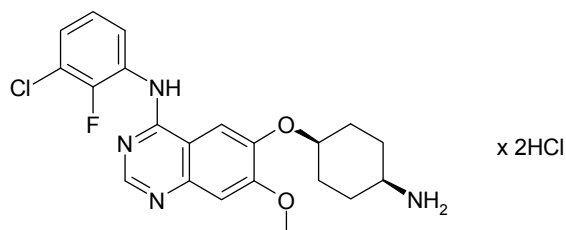
Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>): m/z = 517, 519 [M+H]<sup>+</sup>

10

Análogamente al Ejemplo 3, se pueden obtener:

Ejemplo 3	Estructura
(1)	 <p style="text-align: center;">Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>): m/z = 517, 519 [M+H]<sup>+</sup></p>
(2)	 <p style="text-align: center;">Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>): m/z = 531, 533 [M+H]<sup>+</sup></p>
(3)	 <p style="text-align: center;">Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>): m/z = 531, 533 [M+H]<sup>+</sup></p>

**Ejemplo 4**



Dihidrocloruro de 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(amino)-ciclohexil-oxi]-7-metoxi-quinazolina

- 5 Preparado por tratamiento de 843 mg del compuesto del Ejemplo 3 con 3,3 ml de ácido clorhídrico isopropanólico (5-6 M) en 8 ml de diclorometano a temperatura ambiente.  
Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>): m/z = 417, 419 [M+H]<sup>+</sup>

Análogamente al Ejemplo 4 se obtienen los siguientes compuestos:

10

Ejemplo 4	Estructura
(1)	<p data-bbox="667 1039 1190 1070">Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>): m/z = 417, 419 [M+H]<sup>+</sup></p>
(2)	<p data-bbox="667 1317 1190 1348">Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>): m/z = 431, 433 [M+H]<sup>+</sup></p>
(3)	<p data-bbox="667 1592 1190 1624">Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>): m/z = 431, 433 [M+H]<sup>+</sup></p>

**Ejemplo 5**

- 15 Grageas con 75 mg de sustancia activa

Composición:

1	núcleo de gragea contiene:	
	principio activo	75,0 mg
20	fosfato de calcio	93,0 mg
	almidón de maíz	35,5 mg
	polivinilpirrolidona	10,0 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	15,0 mg
25	estearato de magnesio	1,5 mg
		230,0 mg



Preparación:

5 El principio activo se mezcla con fosfato de calcio, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y la mitad de la cantidad de estearato de magnesio indicada. En una máquina para la formación de comprimidos se preparan los comprimidos con un diámetro de aproximadamente 13 mm, en una máquina apropiada estas piezas se trituran a través de un tamiz con 1,5 mm de amplitud de malla y se mezclan con la cantidad restante de estearato de magnesio. En una máquina para la formación de comprimidos este granulado se prensa en comprimidos con la forma deseada.

10           Peso del núcleo:           230    mg  
              Troquel:                    9       mm, convexo

15 Los núcleos de las grageas así preparados se revisten con una película, constituida esencialmente por hidroxipropilmetilcelulosa. Las grageas con película, acabadas, se abrillantan con cera de abeja.  
          Peso de la gragea:           245 mg.

Ejemplo 6

Comprimidos con 100 mg de sustancia activa

---

20

Composición:

1           comprimido contiene:  
              principio activo                   100,0   mg  
              lactosa                               80,0    mg  
25           almidón de maíz                        34,0    mg  
              polivinilpirrolidona               4,0     mg  
              estearato de magnesio           2,0     mg  
  220,0   mg

Procedimiento de preparación:

30

Se mezclan principio activo, lactosa y almidón, y se humedecen con una solución acuosa de polivinilpirrolidona de modo homogéneo. Después de tamizar la masa húmeda (anchura de malla 2,0 mm) y de secar en la estufa de secado por soleras a 50°C se tamiza de nuevo (anchura de malla 1,5 mm) y se añade por mezcladura el lubricante. La mezcla lista para ser prensada se elabora en forma de comprimidos.

35           Peso del comprimido:       220 mg  
              Diámetro:                10 mm, biplano, facetado por ambas caras  
  y muesca parcial en una cara.

Ejemplo 7

40

Comprimidos con 150 mg de sustancia activa

---

Composición:

45           1           comprimido contiene:  
              principio activo                   150,0   mg  
              lactosa en polvo                   89,0    mg  
              almidón de maíz                    40,0    mg  
              ácido silícico coloidal            10,0    mg  
              polivinilpirrolidona               10,0    mg  
50           estearato de magnesio                1,0     mg  
  300,0   mg

Preparación:

55 El principio activo, mezclado con lactosa, almidón de maíz y ácido silícico, se humedece con una solución acuosa de polivinilpirrolidona al 20% y se bate a través de un tamiz con una anchura de malla de 1,5 mm.

El granulado, secado a 45°C, se tritura otra vez a través del mismo tamiz y se mezcla con la cantidad indicada de estearato de magnesio. A partir de la mezcla se prensan comprimidos.

60           Peso del comprimido:       300    mg  
              Troquel:                    10     mm, plano

Ejemplo 8

Cápsulas de gelatina dura con 150 mg de sustancia activa

---

Composición:

1	cápsula contiene:			
	principio activo		150,0	mg
5	almidón de maíz secado	aprox.	180,0	mg
	lactosa en polvo	aprox.	87,0	mg
	estearato de magnesio		3,0	mg
	aprox.		420,0	mg

10 Preparación:

El principio activo se mezcla con los coadyuvantes, se añade a un tamiz de una anchura de malla de 0,75 mm y se mezcla homogéneamente en un aparato adecuado.

La mezcla final se envasa en cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

15	Relleno de la cápsula:	aprox. 320 mg
	Cubierta de la cápsula:	cápsula de gelatina dura del tamaño 1.

Ejemplo 9

20 Supositorios con 150 mg de sustancia activa

---

Composición:

1	supositorio contiene:		
	principio activo	150,0	mg
25	polietilenglicol 1500		550,0 mg
	polietilenglicol 6000		460,0 mg
	monoestearato de polioxietilensorbitano	840,0	mg
			2000,0 mg

30 Preparación:

Después de fundir la masa para supositorios, se distribuye allí dentro del principio activo y se vierte la masa fundida en moldes previamente enfriados.

Ejemplo 10

35 Suspensión con 50 mg de sustancia activa

---

Composición:

	100 ml de suspensión contienen:		
	principio activo	1,00	g
40	sal de Na de carboximetilcelulosa	0,10	g
	éster metílico del ácido p-hidroxibenzoico	0,05	g
	éster propílico del ácido p-hidroxibenzoico	0,01	g
	azúcar de caña	10,00	g
	glicerina	5,00	g
45	solución de sorbita al 70%	20,00	g
	aromatizante	0,30	g
	agua dest.		ad 100,00 ml

50 Preparación:

Se calienta agua destilada a 70°C. Aquí se disuelven bajo agitación éster metílico y éster propílico del ácido p-hidroxibenzoico, así como glicerina y sal sódica de carboximetilcelulosa. Se enfría hasta la temperatura ambiente y el principio activo se añade bajo agitación y se dispersa de manera homogénea. Tras añadir y disolver el azúcar, la solución de sorbita y el aromatizante, se evacúa la suspensión bajo agitación para la eliminación de aire.

55 5 ml de suspensión contienen 50 mg de principio activo.

Ejemplo 11

60 Ampollas con 10 mg de sustancia activa

---

Composición:

	principio activo	10,0	mg
	ácido clorhídrico	0,01 n c.s.	
65	Aqua bidest hasta	2,0	ml

Preparación:

El principio activo se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N, se isotonifica con sal común, se filtra en condiciones estériles y se envasa en ampollas de 2 ml.

5 Ejemplo 12

Ampollas con 50 mg de sustancia activa

---

Composición:

10	principio activo	50,0	mg	
	ácido clorhídrico	0,01	n c.s.	
	Aqua bidest			hasta 10,0 ml

Preparación:

15 El principio activo se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N, se isotonifica con sal común, se filtra en condiciones estériles y se envasa en ampollas de 10 ml.

Ejemplo 13

20

Cápsulas para inhalación de polvo con 5 mg de principio activo

---

1 cápsula contiene:

25	principio activo	5,0	mg	
	Lactosa para fines inhalativos	15,0	mg	
			20,0	mg

Preparación:

30 El principio activo se mezcla con lactosa para fines inhalativos. En una máquina para el encapsulado se envasa la mezcla en cápsulas (peso de la cápsula vacía aproximadamente 50 mg).  
 Peso de la cápsula: 70,0 mg  
 Tamaño de cápsula 3

35 Ejemplo 14

Solución inhalativa para inhaladores manuales con 2,5 mg de principio activo

---

1 carrera contiene:

40	principio activo	2,500	mg	
	cloruro de benzalconio	0,001	mg	
	ácido clorhídrico	1 N	c.s.	
	etanol/agua (50/50)	ad		15,000 mg

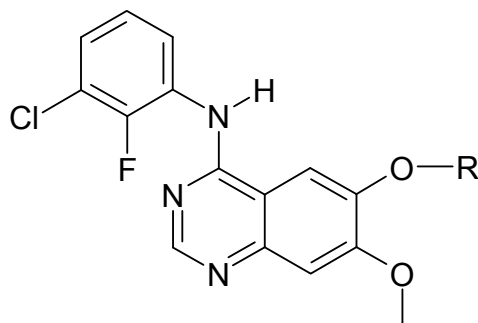
45 Preparación:

El principio activo y el cloruro de benzalconio se disuelven en etanol/agua (50/50). El valor del pH de la solución se ajusta con ácido clorhídrico 1 N. La solución ajustada se filtra y se envasa en recipientes (cartuchos) adecuados para el nebulizador manual.

50 masa volumétrica del recipiente: 4,5 g

## REIVINDICACIONES

1. Heterociclos bicíclicos de la fórmula general (I)



(I)

5 en donde

R significa un radical seleccionado del grupo compuesto por

cis-4-amino-ciclohexilo, trans-4-amino-ciclohexilo,

cis-4-metilamino-ciclohexilo, trans-4-metilamino-ciclohexilo,

cis-4-(metoxicarbonilamino)-ciclohexilo, trans-4-(metoxicarbonilamino)-ciclohexilo,

10 cis-4-(N-metoxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-metoxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-(etiloxicarbonilamino)-ciclohexilo, trans-4-(etiloxicarbonilamino)-ciclohexilo,

cis-4-(N-etiloxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-etiloxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-(terc.-butoxicarbonilamino)-ciclohexilo, trans-4-(terc.-butoxicarbonilamino)-ciclohexilo,

15 cis-4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-(acetilamino)-ciclohexilo, trans-4-(acetilamino)-ciclohexilo,

cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-(metoxiacetil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(metoxiacetil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-(N-metoxiacetil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-metoxiacetil-N-metil-amino)-ciclohexilo,

20 cis-4-(dimetilaminocarbonil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(dimetilaminocarbonil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-(N-dimetilaminocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-dimetilaminocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-(morfolinocarbonil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(morfolinocarbonil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-(N-morfolinocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-morfolinocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-(piperazin-1-ilcarbonil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(piperazin-1-ilcarbonil-amino)-ciclohexilo,

25 cis-4-(N-piperazin-1-ilcarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-piperazin-1-ilcarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-[(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-amino]-ciclohexilo, trans-4-[(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-amino]-ciclohexilo,

cis-4-[N-(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-N-metil-amino]-ciclohexilo, trans-4-[N-(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-N-metil-amino]-ciclohexilo,

cis-4-(metansulfonilamino)-ciclohexilo, trans-4-(metansulfonilamino)-ciclohexilo,

30 cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, cis-4-ftalimido-ciclohexil y trans-4-ftalimido-ciclohexilo,

eventualmente en forma de sus tautómeros y sus mezclas, así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos, solvatos e hidratos farmacológicamente inocuos .

2. Compuestos según la reivindicación 1, en donde

35 R significa un radical seleccionado del grupo compuesto por

cis-4-(metoxicarbonilamino)-ciclohexilo, trans-4-(metoxicarbonilamino)-ciclohexilo,

cis-4-(N-metoxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-metoxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-(etiloxicarbonilamino)-ciclohexilo, trans-4-(etiloxicarbonilamino)-ciclohexilo,

40 cis-4-(N-etiloxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-etiloxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-(terc.-butoxicarbonilamino)-ciclohexilo, trans-4-(terc.-butoxicarbonilamino)-ciclohexilo,

cis-4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-(metoxiacetil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(metoxiacetil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-(N-metoxiacetil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-metoxiacetil-N-metil-amino)-ciclohexilo,

45 cis-4-(dimetilaminocarbonil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(dimetilaminocarbonil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-(N-dimetilaminocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-dimetilaminocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-(morfolinocarbonil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(morfolinocarbonil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-(N-morfolinocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-morfolinocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-(piperazin-1-ilcarbonil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(piperazin-1-ilcarbonil-amino)-ciclohexilo,

50 cis-4-(N-piperazin-1-ilcarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-piperazin-1-ilcarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo,

cis-4-[(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-amino]-ciclohexilo, trans-4-[(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-amino]-ciclohexilo,

cis-4-[N-(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-N-metil-amino]-ciclohexilo, trans-4-[N-(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-N-metil-amino]-ciclohexilo,

cis-4-(metansulfonilamino)-ciclohexilo, trans-4-(metansulfonilamino)-ciclohexilo,

cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, cis-4-ftalimido-ciclohexil y trans-4-ftalimido-ciclohexilo.

eventualmente en forma de sus tautómeros y sus mezclas, así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos, solvatos e hidratos farmacológicamente inocuos .

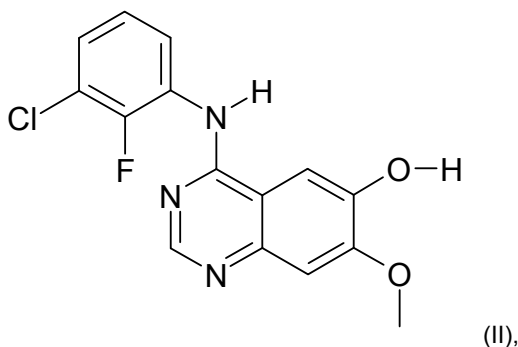
3. Sales fisiológicamente tolerables de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 con ácidos inorgánicos u orgánicos.

4. Medicamentos que contienen un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal fisiológicamente tolerables de acuerdo con la reivindicación 2 además de eventualmente uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes.

5. Uso de un compuesto de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 2 para la preparación de un medicamento el cual es adecuado para el tratamiento de tumores benignos o malignos, para la prevención y el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y de los pulmones, así como para el tratamiento de enfermedades del tracto gastrointestinal y de las vías biliares y de la vesícula biliar.

6. Procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque

a) un compuesto de la fórmula (II)



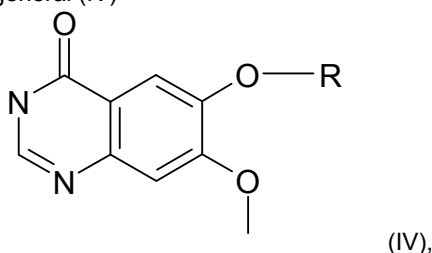
se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general (III)



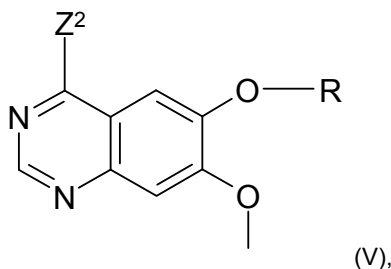
en donde

R se define como en la reivindicación 1, y representa un grupo lábil o un grupo hidroxilo,

o un compuesto de la fórmula general (IV)



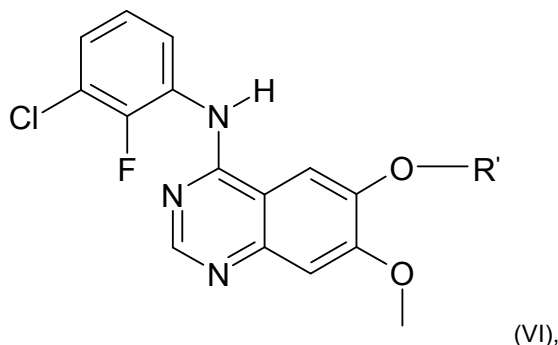
en la que R se define como en la reivindicación 1, se hace reaccionar con un agente de halogenación para dar un compuesto intermedio de la fórmula general (V),



en la que R se define como en la reivindicación 1, y Z<sup>2</sup> representa un átomo de halógeno, y luego se hace reaccionar con 3-cloro-2-fluoro-anilina.

7. Procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque

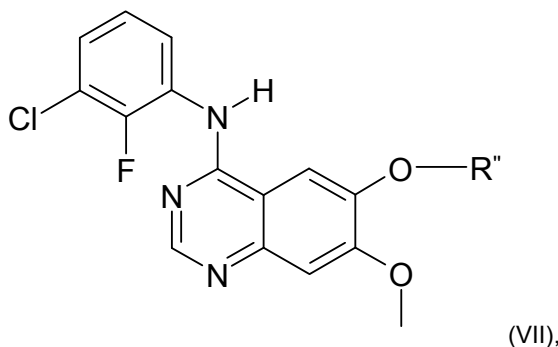
R representa un radical seleccionado del grupo compuesto por cis-4-(metoxicarbonilamino)-ciclohexilo, trans-4-(metoxicarbonilamino)-ciclohexilo, cis-4-(N-metoxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-metoxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, cis-4-(etiloxicarbonilamino)-ciclohexilo, trans-4-(etiloxicarbonilamino)-ciclohexilo, cis-4-(N-etiloxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-etiloxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, cis-4-(terc.-butoxicarbonilamino)-ciclohexilo, trans-4-(terc.-butoxicarbonilamino)-ciclohexilo, cis-4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, cis-4-(acetilamino)-ciclohexilo, trans-4-(acetilamino)-ciclohexilo, cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexilo, cis-4-(metoxiacetil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(metoxiacetil-amino)-ciclohexilo, cis-4-(N-metoxiacetil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-metoxiacetil-N-metil-amino)-ciclohexilo, cis-4-(dimetilaminocarbonil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(dimetilaminocarbonil-amino)-ciclohexilo, cis-4-(N-dimetilaminocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-dimetilaminocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, cis-4-(morfolinocarbonil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(morfolinocarbonil-amino)-ciclohexilo, cis-4-(N-morfolinocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-morfolinocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, cis-4-(piperazin-1-ilcarbonil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(piperazin-1-ilcarbonil-amino)-ciclohexilo, cis-4-(N-piperazin-1-ilcarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, trans-4-(N-piperazin-1-ilcarbonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, cis-4-[(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-amino]-ciclohexilo, trans-4-[(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-amino]-ciclohexilo, cis-4-[N-(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-N-metil-amino]-ciclohexilo, trans-4-[N-(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-N-metil-amino]-ciclohexilo, cis-4-(metansulfonilamino)-ciclohexilo, trans-4-(metansulfonilamino)-ciclohexilo, cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexilo y trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexilo, un compuesto de la fórmula general (VI)



en donde  
 R' representa un radical seleccionado del grupo compuesto por cis-4-amino-ciclohex-1-ilo, trans-4-amino-ciclohex-1-ilo, cis-4-(metilamino)-ciclohex-1-ilo y trans-4-(metilamino)-ciclohex-1-ilo, se hace reaccionar con un correspondiente agente de acilación.

8. Procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque

30 R significa un grupo cis-4-ftalimido-ciclohex-1-ilo o trans-4-ftalimido-ciclohex-1-ilo y un compuesto de la fórmula general (VII)



en donde  
 R'' representa un grupo cis-4-amino-ciclohex-1-ilo o trans-4-amino-ciclohex-1-ilo, se hace reaccionar con anhídrido de ácido ftálico o con otro derivado reactivo del ácido ftálico.

9. Combinaciones farmacológicas que, además de uno o varios compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 ó 2, contienen como otro principio activo uno o varios compuestos que están seleccionados de las clases de los betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, otros inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, agonistas de dopamina, antihistamínicos H1, antagonistas de PAF, inhibidores de PI3-quinasa, inhibidores de MPR4, inhibidores de iNOS e inhibidores de SYK o combinaciones dobles o triples de ellos.