

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 254**

51 Int. Cl.:  
**C07D 239/94** (2006.01)  
**A61K 31/517** (2006.01)  
**A61P 37/02** (2006.01)  
**A61P 37/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09800010 .2**  
96 Fecha de presentación: **18.07.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2321284**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.05.2011**

54 Título: **Derivados de quinazolina sustituidos con sulfono como agentes inmunomoduladores para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y alérgicas**

30 Prioridad:  
**24.07.2008 EP 08075664**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.09.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.09.2012**

73 Titular/es:  
**Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft  
Müllerstrasse 178  
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:  
**BUCHMANN, Bernd;  
KOSEMUND, Dirk;  
NGUYEN, Duy y  
VON BONIN, Arne**

74 Agente/Representante:  
**Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 387 254 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de quinazolina sustituidos con sulfono como agentes inmunomoduladores para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y alérgicas

El presente invento se refiere a derivados de quinazolina sustituidos con sulfono, a procedimientos para su preparación así como a su utilización como un medicamento para el tratamiento de diversas enfermedades.

## Antecedentes biológicos

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

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

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

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

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

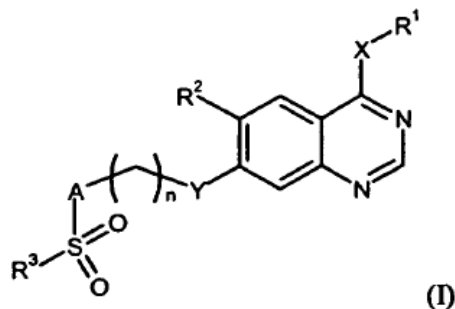
Después de una activación de los TLRs o respectivamente de los receptores de IL-1, -18 por medio de los correspondientes ligandos, se pone en marcha una cascada de señales de varias etapas. EL TLR o respectivamente el complejo de receptores de IL-1/-18 interactúa a través de contactos de TIR con TIR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

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

Unos derivados de quinazolina sustituidos con benciloxi se mencionan en las siguientes solicitudes de patentes: En el documento de solicitud de patente internacional WO 2006/076246 (inhibidores de serina proteasas), no obstante es imperativamente necesaria una cadena lateral de amida junto a la posición bencílica. El documento WO 93/17682 (antagonistas del receptor de angiotensina II). El grupo sulfonilo no es divulgado como sustituyente.

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

El problema planteado por esta misión se resuelve mediante unos compuestos sustituidos con sulfono de la fórmula general (I),



- 10 en la que
- R<sup>1</sup>** representa
- (i) un anillo de arilo o de heteroarilo eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-OR<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>, ciano, halógeno, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y/o heterociclilo con 3 hasta 8 átomos de anillo, o
- 15 (ii) un radical alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-OR<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>, ciano, halógeno, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y/o heterociclilo con 3 hasta 8 átomos de anillo, o
- 20 (iii) un anillo de cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> y/o de heterociclilo con 3 hasta 8 átomos de anillo, eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-OR<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>, ciano, halógeno, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y/o heterociclilo con 3 hasta 8 átomos de anillo,
- 25 **R<sup>2</sup>** representa
- (i) hidrógeno,
- (ii) hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)OH, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(S)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-OR<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>, o
- 30 (iii) un radical alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con halógeno, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> ó -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, o
- (iv) un anillo de cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con halógeno, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> ó -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> y/ó alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- 35 **R<sup>3</sup>** representa un radical alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un anillo de cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o de arilo, un anillo de heterociclilo con 3 a 8 átomos de anillo o un anillo de heteroarilo monocíclico, en cada caso eventualmente sustituido por su parte una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, ciano, halógeno, -CF<sub>3</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OCF<sub>3</sub> y/o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- 40 **X, Y** representan, independientemente uno de otro, -O- o el grupo -NR<sup>4</sup>-,
- A** representa un anillo de arilo o de heteroarilo eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-OR<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>, ciano, halógeno, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y/o heterociclilo con 3 hasta 8 átomos de anillo,
- 45 **n** representa 1-6,
- R<sup>4</sup>** representa
- (i) hidrógeno,
- (ii) un radical alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o un anillo de cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo, un anillo de heterociclilo con 3 hasta 8 átomos de anillo o un anillo de heteroarilo,
- 50 (iii) -C(O)-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)-fenilo o -C(O)-bencilo, estando sustituidos (ii) y (iii) eventualmente una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, ciano, halógeno, -CF<sub>3</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y/o -OCF<sub>3</sub>, o, cuando **X** represente -NR<sup>4</sup>-, alternativamente

- X, R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup>** forman en común un anillo de 3 a 8 miembros, que eventualmente contiene, de manera adicional al átomo de nitrógeno, uno o varios otros heteroátomos, que eventualmente está sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, halógeno o el grupo -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, eventualmente contiene de 1 a 3 enlaces dobles y/o eventualmente está interrumpido por uno o varios grupos -C(O)-,
- R<sup>5</sup>** representa hidrógeno o un radical alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>** representan, independientemente uno de otro,
- (i) hidrógeno y/o
- (ii) un radical alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un anillo de cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> y/o de arilo, un anillo de heterociclilo con 3 a 8 átomos de anillo y/o un anillo de heteroarilo, que eventualmente están sustituidos una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, ciano, halógeno, -CF<sub>3</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y/o -OCF<sub>3</sub>, o
- R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>** forman en común con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 a 7 miembros, que eventualmente contiene, de manera adicional al átomo de nitrógeno, 1 ó 2 otro(s) heteroátomo(s), y que puede estar sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, ciano, halógeno, -CF<sub>3</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y/o -OCF<sub>3</sub>,
- R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>** representan, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, que eventualmente está sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo o halógeno,
- R<sup>10</sup>** representa un radical alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un anillo de cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o de arilo, un anillo de heterociclilo con 3 a 8 átomos de anillo, o un anillo de heteroarilo, en cada caso eventualmente sustituido por su parte una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CF<sub>3</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y/o -OCF<sub>3</sub>, así como sus sales, diastereoisómeros y enantiómeros.

25 Las siguientes definiciones constituyen el fundamento del invento:

Alquilo de C<sub>n</sub>:

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

- 30 Un radical alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> abarca, entre otros, por ejemplo: los radicales metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, terc.-butilo, iso-pentilo, 2-metil-butilo, 1-metil-butilo, 1-etil-propilo, 1,2-dimetil-propilo, neo-pentilo, 1,1-dimetil-propilo, 4-metil-pentilo, 3-metil-pentilo, 2-metil-pentilo, 1-metil-pentilo, 2-etil-butilo, 1-etil-butilo, 3,3-dimetil-butilo, 2,2-dimetil-butilo, 1,1-dimetil-butilo, 2,3-dimetil-butilo, 1,3-dimetil-butilo y 1,2-dimetil-butilo. Se prefiere un radical metilo, etilo, propilo o isopropilo.

- 35 Alqueno de C<sub>n</sub>:  
Un radical hidrocarbilo monovalente, lineal o ramificado, con n átomos de carbono y con por lo menos un enlace doble.

- 40 Un radical alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> comprende, entre otros, por ejemplo los radicales: vinilo, alilo, (E)-2-metil-vinilo, (Z)-2-metil-vinilo, homoalilo, (E)-but-2-enilo, (Z)-but-2-enilo, (E)-but-1-enilo, (Z)-but-1-enilo, pent-4-enilo, (E)-pent-3-enilo, (Z)-pent-3-enilo, (E)-pent-2-enilo, (Z)-pent-2-enilo, (E)-pent-1-enilo, (Z)-pent-1-enilo, hex-5-enilo, (E)-hex-4-enilo, (Z)-hex-4-enilo, (E)-hex-3-enilo, (Z)-hex-3-enilo, (E)-hex-2-enilo, (Z)-hex-2-enilo, (E)-hex-1-enilo, (Z)-hex-1-enilo, isopropenilo, 2-metil-prop-2-enilo, 1-metil-prop-2-enilo, 2-metil-prop-1-enilo, (E)-1-metil-prop-1-enilo, (Z)-1-metil-prop-1-enilo, 3-metil-but-3-enilo, 2-metil-but-3-enilo, 1-metil-but-3-enilo, 3-metil-but-2-enilo, (E)-2-metil-but-2-enilo, (Z)-2-metil-but-2-enilo, (E)-1-metil-but-2-enilo, (Z)-1-metil-but-2-enilo, (E)-3-metil-but-1-enilo, (Z)-3-metil-but-1-enilo, (E)-2-metil-but-1-enilo, (Z)-2-metil-but-1-enilo, (E)-1-metil-but-1-enilo, (Z)-1-metil-but-1-enilo, 1,1-dimetil-prop-2-enilo, 1-etil-prop-1-enilo, 1-propil-vinilo, 1-isopropil-vinilo, 4-metil-pent-4-enilo, 3-metil-pent-4-enilo, 2-metil-pent-4-enilo, 1-metil-pent-4-enilo, 4-metil-pent-3-enilo, (E)-3-metil-pent-3-enilo, (Z)-3-metil-pent-3-enilo, (E)-2-metil-pent-3-enilo, (Z)-2-metil-pent-3-enilo, (E)-1-metil-pent-3-enilo, (Z)-1-metil-pent-3-enilo, (E)-4-metil-pent-2-enilo, (Z)-4-metil-pent-2-enilo, (E)-3-metil-pent-2-enilo, (Z)-3-metil-pent-2-enilo, (E)-2-metil-pent-2-enilo, (Z)-2-metil-pent-2-enilo, (E)-1-metil-pent-2-enilo, (Z)-1-metil-pent-2-enilo, (E)-4-metil-pent-1-enilo, (Z)-4-metil-pent-1-enilo, (E)-3-metil-pent-1-enilo, (Z)-3-metil-pent-1-enilo, (E)-2-metil-pent-1-enilo, (Z)-2-metil-pent-1-enilo, (E)-1-metil-pent-1-enilo, (Z)-1-metil-pent-1-enilo, 3-etil-but-3-enilo, 2-etil-but-3-enilo, 1-etil-but-3-enilo, (E)-3-etil-but-2-enilo, (Z)-3-etil-but-2-enilo, (E)-2-etil-but-2-enilo, (Z)-2-etil-but-2-enilo, (E)-1-etil-but-2-enilo, (Z)-1-etil-but-2-enilo, (E)-3-etil-but-1-enilo, (Z)-3-etil-but-1-enilo, 2-etil-but-1-enilo, (E)-1-etil-but-1-enilo, (Z)-1-etil-but-1-enilo, 2-propil-prop-2-enilo, 1-propil-prop-2-enilo, 2-isopropil-prop-2-enilo, 1-isopropil-prop-2-enilo, (E)-2-propil-prop-1-enilo, (Z)-2-propil-prop-1-enilo, (E)-1-propil-prop-1-enilo, (Z)-1-propil-prop-1-enilo, (E)-2-isopropil-prop-1-enilo, (Z)-2-isopropil-prop-1-enilo, (E)-1-isopropil-prop-1-enilo,

(Z)-1-isopropil-prop-1-en-ilo, (E)-3,3-dimetil-prop-1-en-ilo, (Z)-3,3-dimetil-prop-1-en-ilo, o 1-(1,1-dimetil-etil)etenilo.

Se prefiere un radical vinilo o alilo.

5

Alquinilo de C<sub>n</sub>:

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

- 10 Un radical alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> comprende, entre otros, por ejemplo los radicales: etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo, hex-4-inilo, hex-5-inilo, 1-metil-prop-2-inilo, 2-metil-but-3-inilo, 1-metil-but-3-inilo, 1-metil-but-2-inilo, 3-metil-but-1-inilo, 1-etil-prop-2-inilo, 3-metil-pent-4-inilo, 2-metil-pent-4-inilo, 1-metil-pent-4-inilo, 2-metil-pent-3-inilo, 1-metil-pent-3-inilo, 4-metil-pent-2-inilo, 1-metil-pent-2-inilo, 4-metil-pent-1-inilo,
- 15 3-metil-pent-1-inilo, 2-etil-but-3-inilo, 1-etil-but-3-inilo, 1-etil-but-2-inilo, 1-propil-prop-2-inilo, 1-isopropil-prop-2-inilo, 2,2-dimetil-but-3-inilo, 1,1-dimetil-but-3-inilo, 1,1-dimetil-but-2-inilo o 3,3-dimetil-but-1-inilo.

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

20 Cicloalquilo de C<sub>n</sub>:

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

Un anillo de cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> comprende: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

25

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

Alcoxi de C<sub>n</sub>:

Un radical alquil-éter de C<sub>n</sub> lineal o ramificado de la fórmula -OR con **R** = alquilo.

30

Arilo:

Un arilo es un sistema anular aromático, monovalente sin ningún heteroátomo.

El arilo de C<sub>6</sub> es igual a fenilo. El arilo de C<sub>10</sub> es igual a naftilo.

Siempre y cuando que no se haya indicado otra cosa distinta, un arilo abarca sólo fenilo y naftilo:

35

Se prefiere fenilo.

Heteroátomos

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

40 Heteroarilo

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

- 45 Siempre y cuando que no se haya indicado otra cosa distinta, un heteroarilo abarca sólo anillos monocíclicos y bicíclicos.

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

- 50 Los anillos de heteroarilo con 5 átomos de anillo abarcan, por ejemplo, los anillos de: tienilo, tiazolilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y tiadiazolilo.

Los anillos de heteroarilo con 6 átomos de anillo abarcan, por ejemplo, los anillos de: piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo.

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

Los anillos de heteroarilo con 9 átomos de anillo abarcan por ejemplo los anillos de: ftalidilo, tioftalidilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotiazolilo, indolonilo, isoindolonilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, azocinilo, indolizínilo, purínilo.

60

Los anillos de heteroarilo con 10 átomos de anillo abarcan por ejemplo los anillos de: isoquinolinilo, quinolinilo, benzoxazinonilo, ftalazinonilo, quinolonilo, isoquinolonilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, 1,7- o 1,8-naftiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo o quinoxalinilo.

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

#### Heterociclilo

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

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

Unos anillos de heterociclilo con 4 átomos de anillo abarcan, por ejemplo: azetidínilo, oxetanilo.

Unos anillos de heterociclilo con 5 átomos de anillo abarcan, por ejemplo, los anillos de: pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo y tetrahidrofuranilo.

15 Unos anillos de heterociclilo con 6 átomos de anillo abarcan, por ejemplo, los anillos de: piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo y tiomorfolinilo.

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

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

Siempre y cuando que no se haya indicado otra cosa distinta, un heterociclilo significa un anillo de heterociclilo con 3 a 8 átomos de anillo.

#### Halógeno

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

Un subconjunto preferido lo constituyen los compuestos de la fórmula general (I), en la que

$R^1$  representa

- 30 (i) un anillo de heteroarilo eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo,  $-NR^6R^7$ , ciano, halógeno, alcoxi de  $C_1-C_6$ ,  $-NR^5-C(O)R^{10}$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CF_3$ , alquilo de  $C_1-C_6$ , o
- (ii) un radical alquilo de  $C_1-C_6$  eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo,  $-NR^6R^7$ , ciano, halógeno, alcoxi de  $C_1-C_6$ ,  $-NR^5-C(O)R^{10}$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CF_3$ , alquilo de  $C_1-C_6$ , o
- 35 (iii) un anillo de cicloalquilo de  $C_3-C_8$  o de heterociclilo con 3 hasta 8 átomos de anillo, eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo,  $-NR^6R^7$ , ciano, halógeno, alcoxi de  $C_1-C_6$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CF_3$ , alquilo de  $C_1-C_6$ ,

40  $R^2$  representa hidrógeno, halógeno, ciano,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ , o un radical alquilo de  $C_1-C_6$  o alcoxi de  $C_1-C_6$  eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con halógeno, hidroxilo, alcoxi de  $C_1-C_6$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  ó  $-NR^6R^7$ ,

$R^3$  representa un radical alquilo de  $C_1-C_6$  o un anillo de cicloalquilo de  $C_3-C_7$ , eventualmente sustituido por su parte una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ , ciano, halógeno,  $-CF_3$ , alcoxi de  $C_1-C_6$ ,  $-OCF_3$  y/o alquilo  $C_1-C_6$ ,

45  $X$  representa el grupo  $-NR^4$ ,

$Y$  representa  $-O-$  o el grupo  $-NR^4$ ,

$A$  representa un anillo de arilo o de heteroarilo eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo,  $-NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ , ciano, halógeno, alcoxi de  $C_1-C_6$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CF_3$ , alquilo de  $C_1-C_6$ , cicloalquilo de  $C_3-C_6$  y/o heterociclilo con 3 hasta 8 átomos de anillo,

50  $n$  representa 1-5,

$R^4$  representa hidrógeno, un radical alquilo de  $C_1-C_6$ , un anillo de cicloalquilo de  $C_3-C_8$  ó  $-C(O)$ -alquilo de  $C_1-C_6$ , en cada caso eventualmente sustituidos una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo,  $-NR^8R^9$ , ciano, halógeno,  $-CF_3$ , alcoxi de  $C_1-C_6$  y/o  $-OCF_3$ ,

$R^5$  representa hidrógeno o un radical alquilo de  $C_1-C_6$ ,

55  $R^6$  y  $R^7$  representan, independientemente uno de otro,

(i) hidrógeno y/o

(ii) un radical alquilo de  $C_1-C_6$ , un anillo de cicloalquilo de  $C_3-C_8$  y/o de arilo,

un anillo de heterociclilo con 3 a 8 átomos de anillo y/o un anillo de heteroarilo,

eventualmente sustituidos una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo,

60  $-NR^8R^9$ , ciano, halógeno,  $-CF_3$ , alcoxi de  $C_1-C_6$  y/o  $-OCF_3$ , o

$R^8$  y  $R^9$  representan, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical alquilo de  $C_1-C_3$ ,

$R^{10}$  representa un radical alquilo de  $C_1-C_3$ , un anillo de cicloalquilo de  $C_3-C_8$  o de arilo, un anillo de heterociclilo con 3 a 8 átomos de anillo, o un anillo de heteroarilo, en cada caso eventualmente sustituidos por su parte una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, halógeno, ciano, nitro,  $-NR^6R^7$ ,

65 alquilo de  $C_1-C_6$ ,  $-CF_3$ , alcoxi de  $C_1-C_6$  y/o  $-OCF_3$ ,

así como sus sales, diastereoisómeros y enantiómeros.

Un subconjunto más preferido lo constituyen los compuestos de la fórmula general (I),  
en la que

- 5  $R^1$  representa un anillo de heteroarilo eventualmente sustituido con hidroxilo, o un radical alquilo de  $C_1-C_6$  o un anillo de cicloalquilo de  $C_3-C_8$  eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con  $-NR^6R^7$  o con alcoxi de  $C_1-C_6$ ,  
 $R^2$  representa hidrógeno, halógeno,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OH$ , o un radical alcoxi de  $C_1-C_6$ ,  
 $R^3$  representa un radical alquilo de  $C_1-C_6$ ,  
 $X$  representa  $-NH-$ ,  
10  $Y$  representa  $-O-$ ,  
 $A$  representa un anillo de arilo,  
 $n$  representa 1-4,  
 $R^6$  y  $R^7$  representan, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical alquilo de  $C_1-C_6$ , y  
15  $R^{10}$  representa un radical alquilo de  $C_1-C_3$  o un anillo de arilo, en cada caso eventualmente sustituidos por su parte con nitro,  
así como sus sales, diastereoisómeros y enantiómeros.

Un subconjunto asimismo más preferido lo constituyen los compuestos de la fórmula general (I),  
en la que

- 20  $R^1$  representa  
(i) un anillo de heteroarilo monocíclico eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo,  $-NR^5-C(O)-R^{10}$ , ciano, alquilo de  $C_1-C_6$ , o  
(ii) un radical alquilo de  $C_1-C_6$  eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo,  $-NR^6R^7$ , alcoxi de  $C_1-C_6$  y/o cicloalquilo de  $C_3-C_6$ , o  
25 (iii) un radical cicloalquilo de  $C_3-C_8$   
 $R^2$  representa hidrógeno, halógeno, ciano,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OH$ , o un radical alcoxi de  $C_1-C_6$   
 $R^3$  representa un radical alquilo de  $C_1-C_6$ ,  
 $X$  representa  $-NH-$ ,  
 $Y$  representa  $-O-$  ó  $-NH-$ ,  
30  $A$  representa un anillo de fenilo o de heteroarilo monocíclico,  
 $n$  representa 1-4,  
 $R^5$  representa hidrógeno,  
 $R^6$  y  $R^7$  representan, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical alquilo de  $C_1-C_6$ , y  
35  $R^{10}$  representa un radical alquilo de  $C_1-C_6$  o un anillo de fenilo, en cada caso eventualmente sustituidos por su parte con nitro,  
así como sus sales, diastereoisómeros y enantiómeros.

Un subconjunto especialmente preferido lo constituyen los compuestos de la fórmula general (I),  
en la que

- 40  $R^1$  representa un radical alquilo de  $C_1-C_6$ , eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo,  $-NR^6R^7$ , alcoxi de  $C_1-C_6$  y/o cicloalquilo de  $C_3-C_6$ ,  
 $R^2$  representa hidrógeno, halógeno, ciano o un radical alcoxi de  $C_1-C_6$ ,  
 $R^3$  representa un radical alquilo de  $C_1-C_6$ ,  
 $X$  representa  $-NH-$ ,  
45  $Y$  representa  $-O-$  ó  $-NH-$ ,  
 $A$  representa un anillo de fenilo o de heteroarilo monocíclico,  
 $n$  representa 1 ó 2, y  
 $R^6$  y  $R^7$  representan, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical alquilo de  $C_1-C_3$ ,  
así como sus sales, diastereoisómeros y enantiómeros

50 Un subconjunto extraordinariamente preferido lo constituyen los compuestos de la fórmula general (I),  
en la que

- $R^1$  representa un radical alquilo de  $C_1-C_3$ ,  
 $R^2$  representa halógeno o un radical alcoxi de  $C_1-C_6$ ,  
55  $R^3$  representa un radical alquilo de  $C_1-C_3$ ,  
 $X$  representa  $-NH-$ ,  
 $Y$  representa  $-O-$ ,  
 $A$  representa un anillo de fenilo, y  
 $n$  representa 1,  
60 así como sus sales, diastereoisómeros y enantiómeros.

En la fórmula general (I)  $R^1$  puede representar

- (i) un anillo de arilo o de heteroarilo eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^5-C(O)-R^{10}$ ,  $-NR^5-C(O)-OR^{10}$ ,  $-NR^5-C(O)-NR^6R^7$ ,  $-NR^6-SO_2-R^{10}$ , ciano, halógeno, alcoxi de  $C_1-C_6$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CF_3$ , alquilo de  $C_1-C_6$ , cicloalquilo de  $C_3-C_6$  y/o heterociclilo con 3 hasta 8 átomos de anillo, o

- (ii) un radical alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)R<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-OR<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>, ciano, halógeno, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y/o heterociclilo con 3 hasta 8 átomos de anillo, o
- 5 (iii) un anillo de cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o de heterociclilo con 3 hasta 8 átomos de anillo, eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-OR<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>, ciano, halógeno, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y/o heterociclilo con 3 hasta 8 átomos de anillo,

10 De manera preferida, R<sup>1</sup> representa

- (i) un anillo de heteroarilo eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, ciano, halógeno, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NR<sup>5</sup>-C(O)R<sup>10</sup>, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o
- (ii) un radical alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, ciano, halógeno, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NR<sup>5</sup>-C(O)R<sup>10</sup>, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o
- 15 (iii) un anillo de cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o de heterociclilo con 3 hasta 8 átomos de anillo, eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, ciano, halógeno, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

De manera más preferida, R<sup>1</sup> representa:

- 20 (i) un anillo de heteroarilo monocíclico eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, -NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>10</sup>, ciano o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o
- (ii) un radical alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y/o cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o
- (iii) un anillo de cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>.

25 De manera asimismo más preferida, R<sup>1</sup> representa:

un anillo de heteroarilo eventualmente sustituido con hidroxilo, o representa un radical alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un anillo de cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> o alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

30 De manera especialmente preferida, R<sup>1</sup> representa un radical alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y/o cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, realizándose que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

35 De manera extraordinariamente preferida R<sup>1</sup> representa un radical alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

En la fórmula general (I) R<sup>2</sup> puede representar

- (i) hidrógeno
- 40 (ii) hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)OH, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(S)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-OR<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>, o
- (iii) un radical alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con halógeno, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> o -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, o
- (iv) un anillo de cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con halógeno, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> y/o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

45 De manera preferida, R<sup>2</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)OH, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> o un radical alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con halógeno, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> o -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>.

50 De manera más preferida, R<sup>2</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)OH o un radical alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

55 De manera más preferida, R<sup>2</sup> representa también hidrógeno, halógeno, -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)OH o un radical alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

De manera especialmente preferida, R<sup>2</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano o un radical alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

60 De manera extraordinariamente preferida, R<sup>2</sup> representa halógeno o un radical alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

65 En la fórmula general (I), R<sup>3</sup> puede representar un radical alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un anillo de cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o de arilo, un anillo de heterociclilo con 3 hasta 8 átomos de anillo o un anillo de heteroarilo monocíclico, en cada caso eventualmente sustituidos por su parte una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, ciano, halógeno, -CF<sub>3</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OCF<sub>3</sub> y/o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.



- De manera preferida,  $R^3$  representa un radical alquilo de  $C_1-C_6$  o un anillo de cicloalquilo de  $C_3-C_7$ , eventualmente sustituidos por su parte una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)-NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ , ciano, halógeno,  $-CF_3$ , alcoxi de  $C_1-C_6$ ,  $-OCF_3$  y/o alquilo de  $C_1-C_6$ .
- 5 De manera especialmente preferida,  $R^3$  representa un radical alquilo de  $C_1-C_6$ .
- De manera extraordinariamente preferida,  $R^3$  representa un radical alquilo de  $C_1-C_3$ .
- 10 En la fórmula general (I)  $X$  e  $Y$  pueden representar, independientemente uno de otro,  $-O-$  o el grupo  $-NR^4-$ .
- De manera preferida,  $X$  representa el grupo  $-NR^4-$ .  
De manera especialmente preferida,  $X$  representa  $-NH-$ .
- 15 De manera preferida,  $Y$  representa  $-O-$  o el grupo  $-NR^4-$ .  
De manera especialmente preferida,  $Y$  representa  $-O-$  o  $-NH-$ .  
De manera extraordinariamente preferida,  $Y$  representa  $-O-$ .
- En la fórmula general (I),  $A$  puede representar
- 20 un anillo de arilo o de heteroarilo eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^5-C(O)-R^{10}$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-NR^5-C(O)-OR^{10}$ ,  $-NR^5-C(O)-OR^6R^7$ ,  $-NR^5-SO_2-R^{10}$ , ciano, halógeno, alcoxi de  $C_1-C_6$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CF_3$ , alquilo de  $C_1-C_6$ , cicloalquilo de  $C_3-C_6$  y/o heterociclilo con 3 hasta 8 átomos de anillo.
- 25 De manera preferida,  $A$  representa:  
un anillo de arilo o de heteroarilo eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo,  $-NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ , ciano, halógeno, alcoxi de  $C_1-C_6$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CF_3$ , alquilo de  $C_1-C_6$ , cicloalquilo de  $C_3-C_6$  y/o heterociclilo con 3 hasta 8 átomos de anillo.
- 30 De manera más preferida,  $A$  representa un anillo de arilo.
- De manera especialmente preferida,  $A$  representa un anillo de fenilo o de heteroarilo monocíclico.
- De manera extraordinariamente preferida,  $A$  representa un anillo de fenilo.
- 35 En la fórmula general (I)  $n$  puede representar 1-6.  
De manera preferida,  $n$  representa 1-5.  
De manera más preferida,  $n$  representa 1-4.  
De manera especialmente preferida,  $n$  representa 1 ó 2.
- 40 De manera extraordinariamente preferida,  $n$  representa 1.
- En la fórmula general (I)  $R^4$  puede representar
- (i) hidrógeno,
- 45 (ii) un radical alquilo de  $C_1-C_6$ , un anillo de cicloalquilo de  $C_3-C_8$  o de arilo, un anillo de heterociclilo con 3 hasta 8 átomos de anillo o un anillo de heteroarilo, o
- (iii)  $-C(O)$ -alquilo de  $C_1-C_6$ ,  $-C(O)$ -fenilo o  $-C(O)$ -bencilo, estando sustituidos (ii) y (iii) eventualmente una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo,  $-NR^8R^9$ , ciano, halógeno,  $-CF_3$ , alcoxi de  $C_1-C_6$  y/o  $-OCF_3$ , o, cuando  $X$  represente  $-NR^4-$ , alternativamente
- 50  $X$ ,  $R^1$  y  $R^4$  forman en común un anillo de 3 a 8 miembros, que contiene eventualmente, de manera adicional al átomo de nitrógeno, uno o varios otros heteroátomos, y que eventualmente está sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, alquilo de  $C_1-C_6$ , alcoxi de  $C_1-C_6$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-SO_2R^{10}$ , halógeno o el grupo  $-NR^8R^9$ , eventualmente contiene de 1 a 3 enlaces dobles y/o eventualmente está interrumpido por uno o varios grupos  $-C(O)-$ .
- 55 De manera preferida  $R^4$  representa:  
hidrógeno, un radical alquilo de  $C_1-C_6$ , un anillo de cicloalquilo de  $C_3-C_8$  o  $-C(O)$ -alquilo de  $C_1-C_6$ , en cada caso eventualmente sustituidos una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo,  $-NR^8R^9$ , ciano, halógeno,  $-CF_3$ , alcoxi de  $C_1-C_6$  y/o  $-OCF_3$ .
- 60 De manera especialmente preferida,  $R^4$  representa hidrógeno.
- En la fórmula general (I)  $R^5$  puede representar hidrógeno o un radical alquilo de  $C_1-C_6$ .
- 65 De manera preferida,  $R^5$  representa hidrógeno o un radical alquilo de  $C_1-C_3$ .  
De manera especialmente preferida,  $R^5$  representa hidrógeno.

En la fórmula general (I)  $R^6$  y  $R^7$  pueden representar, independientemente uno de otro:

- (i) hidrógeno y/o
- (ii) un radical alquilo de  $C_1-C_6$ , alqueno de  $C_2-C_6$ , un anillo de cicloalquilo de  $C_3-C_8$  y/o de arilo, un anillo de heterociclilo con 3 a 8 átomos de anillo y/o un anillo de heteroarilo, eventualmente sustituidos una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo,  $-NR^8R^9$ , ciano, halógeno,  $-CF_3$ , alcoxi de  $C_1-C_6$  y/o  $-OCF_3$ , o

$R^6$  y  $R^7$  forman en común con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 a 7 miembros, que contiene eventualmente de manera adicional al átomo de nitrógeno, 1 ó 2 otros heteroátomo(s), y que puede estar sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo,  $-NR^8R^9$ , ciano, halógeno,  $-CF_3$ , alquilo de  $C_1-C_6$ , alcoxi de  $C_1-C_6$  y/o  $-OCF_3$ ,

De manera preferida,  $R^6$  y  $R^7$  representan, independientemente uno de otro:

- (i) hidrógeno y/o
- (ii) un radical alquilo de  $C_1-C_6$ , un anillo de cicloalquilo de  $C_3-C_8$  y/o de arilo, un anillo de heterociclilo con 3 a 8 átomos de anillo y/o un anillo de heteroarilo, eventualmente sustituidos una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo,  $-NR^8R^9$ , ciano, halógeno,  $-CF_3$ , alcoxi de  $C_1-C_6$  y/o  $-OCF_3$ .

De manera especialmente preferida,  $R^6$  y  $R^7$  representan, independientemente uno de otro:

hidrógeno o un radical alquilo de  $C_1-C_6$ .

De manera extraordinariamente preferida  $R^6$  y  $R^7$  representan, independientemente uno de otro:

hidrógeno o un radical alquilo de  $C_1-C_3$ .

En la fórmula general (I)  $R^8$  y  $R^9$  pueden representar, independientemente uno de otro:

hidrógeno o un radical alquilo de  $C_1-C_6$ , que está eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo o halógeno.

De manera preferida,  $R^8$  y  $R^9$  representan, independientemente uno de otro:

hidrógeno o un radical alquilo de  $C_1-C_3$ .

En la fórmula general (I),  $R^{10}$  puede representar

un radical alquilo de  $C_1-C_6$ , alqueno de  $C_2-C_6$  o alquino de  $C_2-C_6$ , un anillo de cicloalquilo de  $C_3-C_8$  o de arilo, un anillo de heterociclilo con 3 a 8 átomos de anillo, o un anillo de heteroarilo, en cada caso eventualmente sustituidos por su parte una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, halógeno, ciano, nitro,  $-NR^6R^7$ , alquilo de  $C_1-C_6$ ,  $-CF_3$ , alcoxi de  $C_1-C_6$  y/o  $-OCF_3$ .

De manera preferida,  $R^{10}$  representa

un radical alquilo de  $C_1-C_3$ , un anillo de cicloalquilo de  $C_3-C_8$  o de arilo, un anillo de heterociclilo con 3 a 8 átomos de anillo, o un anillo de heteroarilo, en cada caso eventualmente sustituidos por su parte una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, halógeno, ciano, nitro,  $-NR^6R^7$ , alquilo de  $C_1-C_6$ ,  $-CF_3$ , alcoxi de  $C_1-C_6$  y/o  $OCF_3$ .

De manera especialmente preferida,  $R^{10}$  representa:

un radical alquilo de  $C_1-C_6$  o un anillo de fenilo, en cada caso eventualmente sustituidos por su parte con nitro.

De manera asimismo especialmente preferida,  $R^{10}$  representa:

un radical alquilo de  $C_1-C_3$  o un anillo de arilo, en cada caso eventualmente sustituidos por su parte con nitro. Asimismo, se han de considerar como abarcados por el presente invento todos los compuestos, que resultan por cualquier combinación posible de los significados posibles, preferidos y especialmente preferidos, que se han mencionado antes, de los sustituyentes.

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

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

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

Como sustancias auxiliares pasan a emplearse en este contexto, por ejemplo, sustancias de vehículo, materiales de carga y relleno, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes retenedores de la humedad, agentes de deslizamiento, agentes de absorción y adsorción, agentes diluyentes, disolventes, disolventes concomitantes, agentes emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes correctores del sabor, agentes colorantes, agentes

conservantes, agentes estabilizadores, agentes humectantes, sales para la modificación de la presión osmótica o tampones.

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

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

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

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

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

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

- (i) Enfermedades pulmonares, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- Enfermedades pulmonares obstructivas crónicamente, de cualquier génesis, sobre todo el asma bronquial
  - 30 - Bronquitis de diversas génesis
  - Síndrome de dificultad respiratoria de adultos (ARDS), síndrome de ahogo respiratorio agudo
  - Bronquiectasias
  - Todas las formas de las enfermedades pulmonares restrictivas, sobre todo la alveolitis alérgica
  - Un edema pulmonar, en particular alérgico
  - 35 - Sarcoidosis y granulomatosis, en particular la enfermedad de Boeck
- (ii) Enfermedades reumáticas / enfermedades autoinmunitarias / enfermedades de las articulaciones, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- Todas las formas de enfermedades reumáticas, en particular artritis reumatoide, fiebre reumática aguda, polimialgia reumática, la enfermedad de Behcet
  - 40 - Artritis reactiva
  - Enfermedades inflamatorias de las partes blandas de otra génesis
  - Síntomas artríticos en el caso de enfermedades degenerativas de las articulaciones (artrosis)
  - Vitiligo
  - 45 - Colagenosis de cualquier génesis, p.ej. lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, el síndrome de Sjögren, el síndrome de Still, el síndrome de Felty
  - Sarcoidosis y granulomatosis
  - Reumatismo de las partes blandas
- (iii) Alergias o enfermedades pseudoalérgicas, que van acompañadas de procesos inflamatorios y/o proliferativos:
- Todas las formas de reacciones alérgicas, p.ej. el edema de Quincke, catarro del heno, picadura de insectos, reacciones alérgicas a medicamentos, derivados sanguíneos, agentes de contraste, etc., choque anafiláctico, urticaria, dermatitis por contacto alérgica e irritativa, enfermedades vasculares alérgicas
  - 50 - Vasculitis alérgica
- (iv) Inflamaciones vasculares (vasculitis)
- Panarteritis nodosa, arteritis temporal, eritema nodoso
  - 60 - Poliarteritis nodosa
  - Granulomatosis de Wegner
  - Arteritis de células gigantes
- (v) Enfermedades dermatológicas, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- Dermatitis atópica (sobre todo en el caso de niños)
  - 65

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

- Tiroiditis de Hashimoto
- Enfermedad de Basedow
- Tiroiditis granulomatosa
- Estruma linfomatoso,
- 5 - Diabetes mellitus, en particular la diabetes de tipo 1
- Endometriosis

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

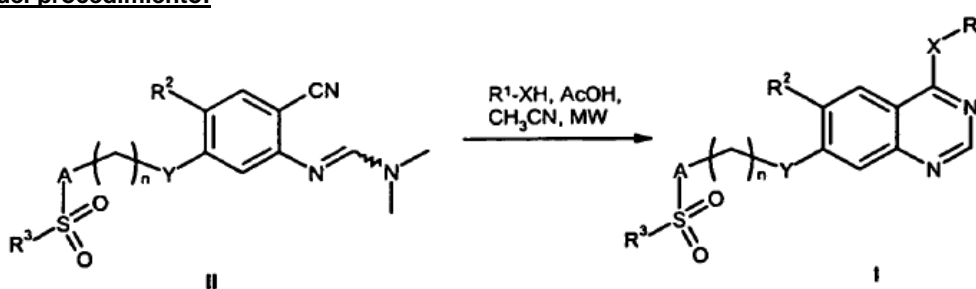
10 (xvi) Estados graves de choque, p.ej. un choque anafiláctico, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

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

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

20 Preparación de los compuestos conformes al invento

**Variante 1 del procedimiento:**

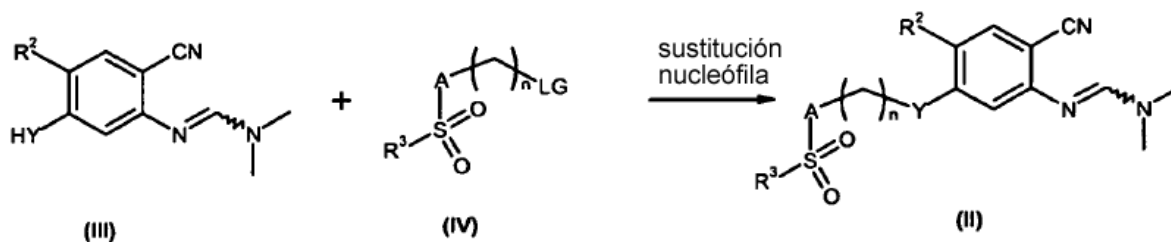


25 Esquema 1

De acuerdo con Y. Hang y colaboradores (Org. Lett., **2004**, 6, 4775-4778) la preparación de los compuestos conformes al invento de la fórmula general (I) se efectúa mediante reacción de los compuestos intermedios de acuerdo con la fórmula (II) con los compuestos  $R^1-XH$  en presencia de ácido acético en acetonitrilo como disolvente con un sistema de microondas, realizándose que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  así como X, Y, A y n tienen los significados indicados en la fórmula general (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 hasta 11.

30

Preparación de los compuestos intermedios de la fórmula (II):



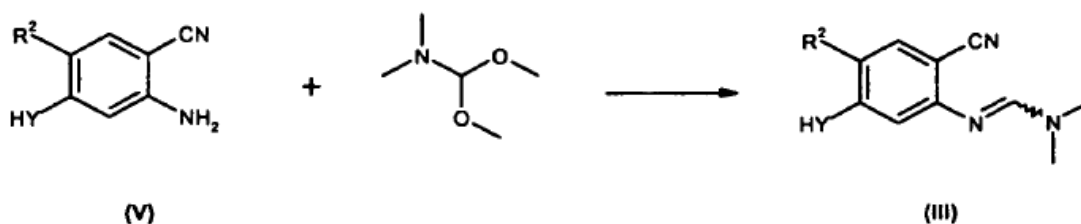
35 Esquema 2

Los sustituyentes  $R^2$ ,  $R^3$  así como Y, A y n tienen los significados indicados en la fórmula general (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 hasta 11.

40 Los compuestos intermedios de la fórmula (II) se obtienen mediante una reacción de sustitución nucleófila de los compuestos intermedios de la fórmula (III) con los compuestos intermedios de la fórmula (IV). Los compuestos intermedios de la fórmula (IV) están funcionalizados en este caso con un grupo LG adecuado para esta finalidad. Como grupos LG son adecuados, por ejemplo, un halógeno así como un grupo mesilato, tosilato o triflato.

45 Para la reacción de los compuestos intermedios (III) con los (IV) se utilizan como base, entre otros, los carbonatos de sodio, potasio o cesio. Unos disolventes adecuados son, por ejemplo, acetona o dimetil-formamida.

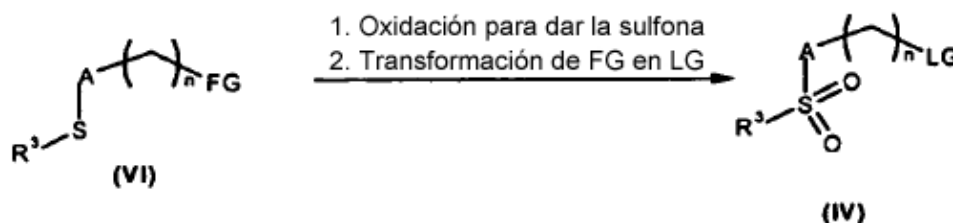
Preparación de los compuestos intermedios de la fórmula (III)



5 Esquema 3

Los compuestos intermedios de la fórmula (III) se obtienen mediante reacción de los compuestos intermedios de la fórmula (V) con el dimetil-acetal de N,N-dimetil-formamida, realizándose que  $R^2$  e Y tienen los significados indicados en la fórmula general (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 hasta 11.

Preparación de los compuestos intermedios de la fórmula (IV)



15 Esquema 4

1. Oxidación para dar la sulfona.

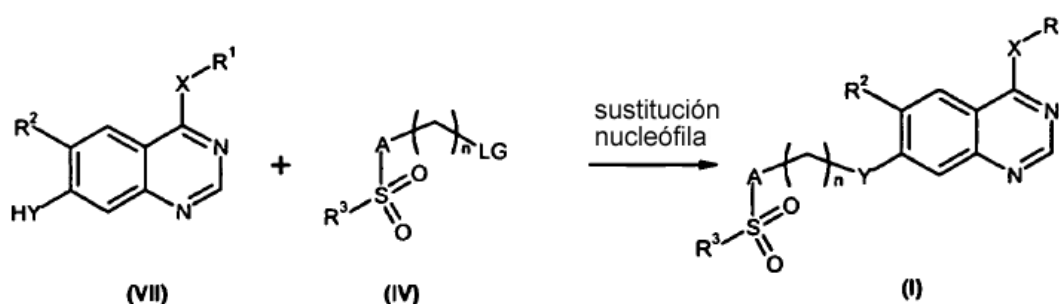
Un tioéter de la fórmula (VI) se transforma primeramente en el correspondiente compuesto sulfonado, realizándose que A y  $R^3$  tienen los significados indicados en la fórmula general (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 hasta 11. Agentes de oxidación adecuados para esta transformación son, por ejemplo, peryodato de sodio, ácido metacloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno o peroxomonosulfato de potasio. La oxidación para dar la sulfona se suprime cuando el correspondiente compuesto sulfonado ya es adquirible comercialmente.

2. Transformación de FG en LG

Unos grupos funcionales FG son, por ejemplo, un ácido carboxílico y un éster. Estos grupos se pueden reducir para dar el correspondiente alcohol. En una subsiguiente etapa, el alcohol se transforma en un grupo mesilato, tosilato o triflato que pertenece al grupo LG .

En el caso de que A = arilo/hetarilo y n = 1, FG puede significar, por ejemplo, un grupo hidroxilo presente eventualmente en una forma protegida, o hidrógeno. Mediante una halogenación por radicales se puede intercambiar este hidrógeno por un sustituyente halogenado.

**Variante 2 del procedimiento**



35 Esquema 5

La preparación de los compuestos conformes al invento de la fórmula general (I) se efectúa en el caso de esta variante mediante la reacción de las quinazolinonas de la fórmula (VII) con los compuestos intermedios de la fórmula

(IV), realizándose que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  así como  $X$ ,  $Y$ ,  $A$  y  $n$  tienen los significados indicados en la fórmula general (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 hasta 11. La reacción se efectúa de una manera análoga a la de la reacción de los compuestos intermedios de la fórmula (III) con los compuestos intermedios de la fórmula (IV) (compárese el Esquema 2).

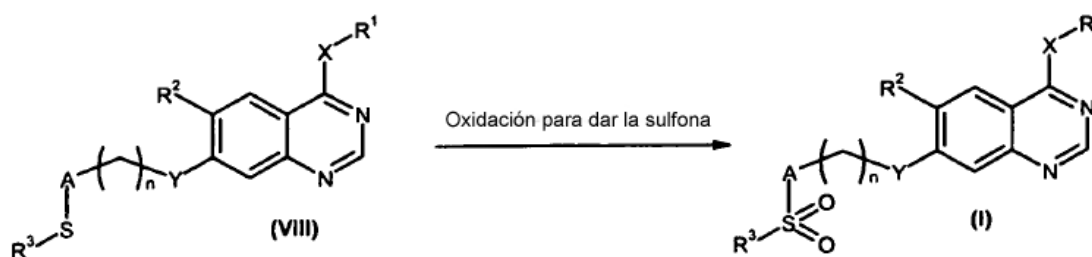
5

Preparación de los compuestos intermedios de la fórmula (VII)

La síntesis de las quinazolininas de la fórmula (VII) se efectúa de una manera análoga a como se ha descrito en la variante 1 del procedimiento (compárese el Esquema 1) o según otros métodos conocidos para un experto en la especialidad (compárese para esto Science of Synthesis (la ciencia de las síntesis), Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations (Métodos de transformaciones moleculares), editorial Thieme, 2004, tomo 16, páginas 573-749).

10

15 **Variante 3 del procedimiento**

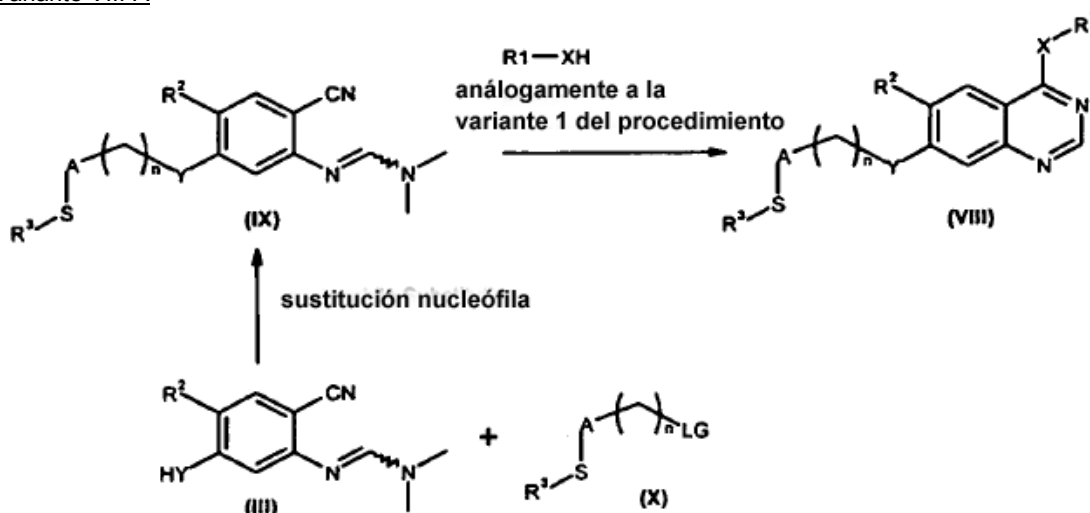


Esquema 6

20 En el caso de esta variante del procedimiento los compuestos conformes al invento de la fórmula general (I) se pueden transformar mediante oxidación junto al centro de azufre de los compuestos de la fórmula (VIII) para dar la correspondiente sulfona, realizándose que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  así como  $X$ ,  $Y$ ,  $A$  y  $n$  tienen los significados indicados en la fórmula general (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 hasta 11.

25 Preparación de los compuestos intermedios de la fórmula (VIII):

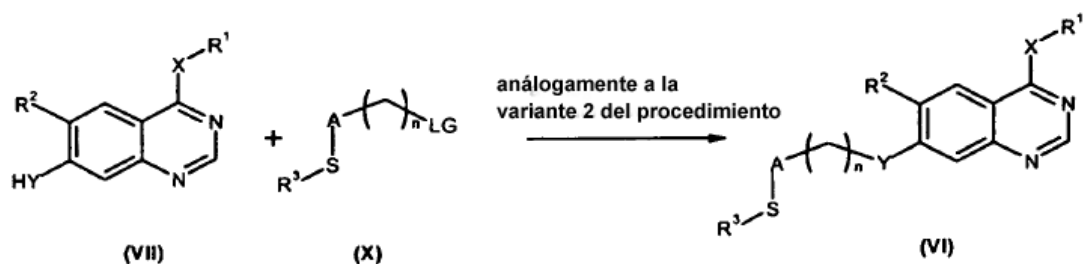
Variante VIII-A



Esquema 7

30 Los compuestos intermedios de la fórmula (VIII) se pueden preparar de una manera análoga a la de la variante 1 del procedimiento (compárese el Esquema 1). Los compuestos intermedios de la fórmula (IX) se obtienen de una manera análoga a la del Esquema 3 mediante reacción de los compuestos intermedios de la fórmula (III) con los compuestos intermedios de la fórmula (X).  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  así como  $X$ ,  $Y$ ,  $A$  y  $n$  tienen los significados indicados en la fórmula general (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 hasta 11.

35



Esquema 8

Variante VIII-B

5 Alternativamente y de una manera análoga a la de la variante 2 del procedimiento (compárese el Esquema 5), los compuestos intermedios de la fórmula (VIII) se pueden preparar mediante reacción de los compuestos intermedios de la fórmula (VII) con los compuestos intermedios de la fórmula (X). Como LG se adecuan, por ejemplo, un halógeno así como un grupo mesilato, tosilato o triflato así como en este caso también un grupo hidroxilo.

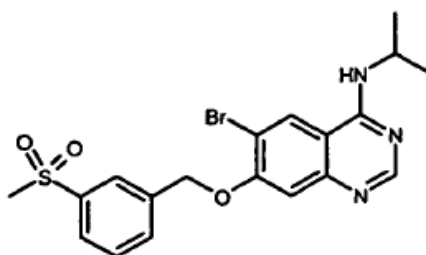
10 Cuando LG es un grupo hidroxilo, la reunión de los compuestos intermedios de la fórmula (V) con los compuestos intermedios de la fórmula (X) se puede efectuar por ejemplo mediante una reacción de Mitsunobu (O. Mitsunobu Synthesis **1981**, 1-27).

Parte experimental:

## 15 I. Síntesis

**Variante 1 del procedimiento****Ejemplo 1.1:**

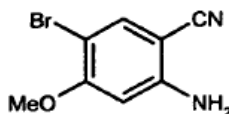
20 **[6-Bromo-7-(3-metanosulfonil-benciloxi)-quinazolin-4-il]-isopropil-amina**



1.1 a) Preparación de los productos intermedios

Compuesto 1.1.a.1

25 2-Amino-5-bromo-4-metoxi-benzonitrilo

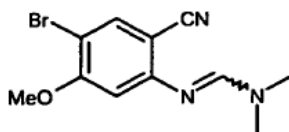


El 2-amino-4-metoxibenzonitrilo (4,47 g, 30,2 mmol) se disuelve en 70 ml de dioxano y se mezcla a 0°C con bromo (1,71 ml, 33,2 mmol). A continuación, se agita durante una hora a 0°C. Después de la adición de dietil-éter, los cristales resultantes se filtran con succión. Se obtiene el producto deseado en un rendimiento de 81 % (5,52 g).

30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,75 (s, 3H), 6,30-6,50 (m, 3H), 7,54 (s, 1H).

Compuesto 1.1.a.2

(E/Z)-N'-(4-Bromo-2-ciano-5-metoxi-fenil)-N,N-dimetil-formimida-amida



35 El 2-amino-5-bromo-4-metoxibenzonitrilo (3,0 g, 13,2 mmol) se mezcla con el dimetil-acetal de N,N-dimetil-formamida (6,5 ml, 48,9 mmol) y a continuación se agita durante 24 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra múltiples veces por evaporación hasta sequedad con tolueno. Después de la purificación por

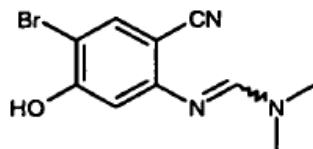


cromatografía (en presencia de gel de sílice, con un gradiente de mezclas de hexano/acetato de etilo:  $0 \pm 100$  % de acetato de etilo, luego con una mezcla de acetato de etilo y metanol: 4/1) se obtiene el producto deseado en un rendimiento de 42 % (1,56 g).

5  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2,95 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,80 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,99 (s, 1H).

Compuesto 1.1.a.3

(E/Z)-N'-(4-Bromo-2-ciano-5-hidroxi-fenil)-N,N-dimetil-formimida-amida



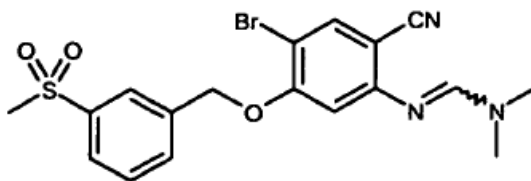
10 La (E/Z)-N'-(4-bromo-2-ciano-5-metoxi-fenil)-N,N-dimetil-formimida-amida (1,28 g, 4,54 mmol) se disuelve en 45 ml de cloruro de metileno. Se añade a esto gota a gota una solución de tribromuro de boro (1 M) en cloruro de metileno (91 ml, 91 mmol). Después de 20 horas a la temperatura ambiente, se lleva a interrupción la reacción mediante adición de metanol. La mezcla de reacción se concentra múltiples veces por evaporación hasta sequedad con tolueno. Después de haber purificado por cromatografía (en presencia de gel de sílice, con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo:  $0 \pm 100$  % de acetato de etilo, luego con una mezcla de acetato de etilo y metanol: 4/1), se obtiene el producto deseado en un rendimiento de 21 % (250 mg).

15  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2,92 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 6,50 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 11,01 (ancho, 1H).

20  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2,92 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 6,50 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 11,01 (ancho, 1H).

Compuesto 1.1.a.4

(E/Z)-N'-[2-Ciano-5-(3-metanosulfonil-benciloxi)-4-bromo-fenil]-N,N-dimetil-formamida



25 A una solución de 1,0 g de 3-metanosulfonil-tolueno en 5,9 ml de tetraclorometano se le añaden a 25°C 1,05 g de N-bromo-succinimida, 11,8 mg de 2,2'-azoisobutironitrilo y a continuación se calienta durante 5 horas bajo reflujo. Se separa por decantación y el precipitado de color anaranjado se lava con tetraclorometano, y las fases orgánicas reunidas se concentran por evaporación en vacío. La 3-bromometil-fenil-metil-sulfona obtenida de esta manera se emplea en la siguiente etapa sin más purificación.

30 100 mg de (E/Z)-N'-(4-bromo-2-ciano-5-hidroxi-fenil)-N,N-dimetil-formimida-amida se suspenden en común con el bromuro recién preparado precedentemente en 1,5 ml de acetona y, después de haber añadido 95,4 mg de carbonato de potasio, se calienta durante 3 horas bajo reflujo. Después de haber enfriado a 25°C, se mezcla con 25 ml de agua y se lava dos veces con en cada caso 25 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 25 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y, después de haber filtrado en vacío, se concentran por evaporación. El residuo obtenido de esta manera se purifica mediante cromatografía en columna en presencia de gel de sílice con acetato de etilo. Se obtienen 166 mg de (E/Z)-N'-[2-ciano-5-(3-metanosulfonil-benciloxi)-4-bromo-fenil]-N,N-dimetil-formamida.

40  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2,38/2,67 (s, 3H), 2,96/3,07 (s, 3H), 3,17/3,21 (s, 3H), 4,61/5,36 (s, 2H), 6,96 (s) y 7,48 - 8,07 (m, 7H).

1.1 b) Preparación del producto final

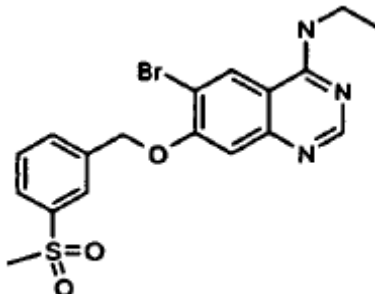
45 166 mg del producto intermedio preparado en 2a) se disuelven en 0,37 ml de acetonitrilo. Después de haber añadido 0,12 ml de ácido acético glacial y 0,04 ml de isopropil-amina, se calienta durante 20 minutos a 160°C en un sistema de microondas.

50 La mezcla de reacción se reúne con 40 ml de una solución diluida de bicarbonato de sodio y se lava tres veces con en cada caso 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio y, después de haber filtrado, se concentran por evaporación en vacío. El residuo obtenido de esta manera se purifica mediante cromatografía en columna en presencia de gel de sílice con unas mezclas de acetato de etilo y metanol 0-1 %. Se obtienen 79 mg de [6-bromo-7-(3-metanosulfonil-benciloxi)-quinazolin-4-il]-isopropil-amina.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 1,21 (d, 6H), 3,21 (s, 3H), 4,42 (dsept, 1H), 5,45 (d, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,90 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,68 (s, 1H).

**Ejemplo 1.2:**

5 **[6-Bromo-7-(3-metanosulfonil-benciloxi)-quinazolin-4-il]-etil-amina**

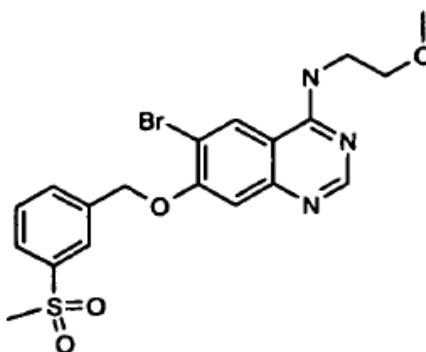


De una manera análoga a la del Ejemplo 1.1 se hizo reaccionar el compuesto 1.1.a.4 con el hidrocloreto de etil-amina (rendimiento 70 %. Cristales incoloros).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 1,21 (t, 3H); 3,34 (s, 3H); 3,48 - 3,57 (m, 2H); 5,48 (s, 2H); 7,32 (s, 1H); 7,73 (t, 1H); 7,87 (d, 1H); 7,93 (d, 1H); 8,11 (s, 1H); 8,24 (t, 1H); 8,42 (s, 1H); 8,63 (s, 1H) ppm.

**Ejemplo 1.3:**

**(6-Bromo-7-(3-metanosulfonil-benciloxi)-quinazolin-4-il)-(2-metoxi-etil)-amina**

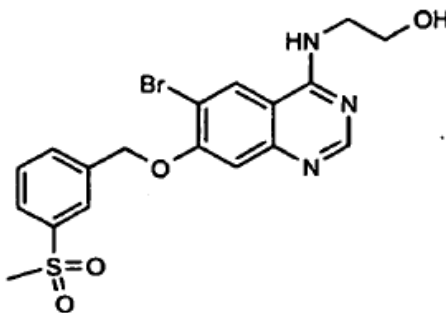


15 De una manera análoga a la del Ejemplo 1.1, se hizo reaccionar el compuesto 1.1.a.4 con 2-metoxi-etil-amina (rendimiento 84 %, cristales incoloros).

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 3,25 (s, 3H); 3,28 (s, 3H); 3,55 (t, 2H); 3,67 (q, 2H); 5,48 (s, 2H); 7,33 (s, 1H); 7,73 (t, 1H); 7,87 (d, 1H); 7,93 (d, 1H); 8,11 (s, 1H); 8,35 (t, 1H); 8,43 (s, 1H); 8,67 (s, 1H) ppm.

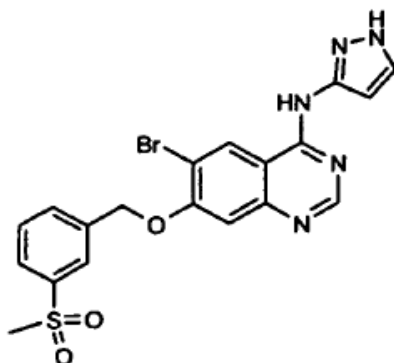
**Ejemplo 1.4:**

**2-[6-Bromo-7-(3-metanosulfonil-benciloxi)-quinazolin-4-il-amino]-etanol**



25 De una manera análoga a la del Ejemplo 1.1, se hizo reaccionar el compuesto 1.1.a.4 con etanol-amina (rendimiento 52 %, cristales incoloros).

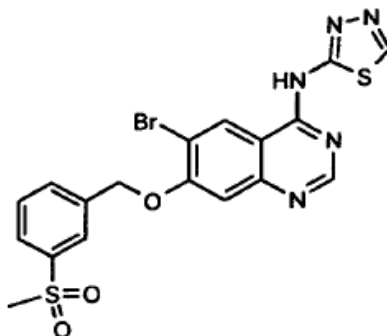
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 3,95 (s, 3H); 3,56-3,64 (m, 4H); 4,87 (ancho, 1H); 5,48 (s, 2H); 7,33 (s, 1H); 7,73 (t, 1H); 7,87 (d, 1H); 7,93 (d, 1H); 8,11 (s, 1H); 8,32 (t, 1H); 8,41 (s, 1H); 8,66 (s, 1H) ppm.

**Ejemplo 1.5:****[6-Bromo-7-(3-metanosulfonil-benciloxi)-quinazolin-4-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina**

5 De una manera análoga a la del Ejemplo 1.1, se hizo reaccionar el compuesto 1.1.a.4 con 1H-pirazol-3-amina (rendimiento 74 %, cristales incoloros).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,25 (s, 3H); 5,52 (s, 2H); 6,81 (s, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,94 (m, 1H); 8,12 (s, 1H); 8,56 (s, 1H); 9,07 (s, 1H); 10,46 (ancho, 1H); 12,50 (ancho, 1H) ppm.

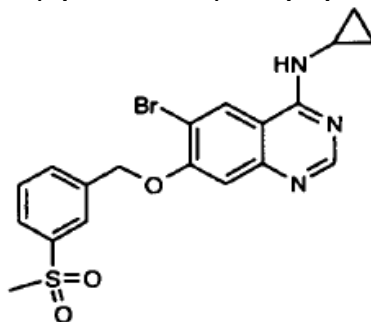
10

**Ejemplo 1.6:****[6-Bromo-7-(3-metanosulfonil-benciloxi)-quinazolin-4-il]-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina**

15 De una manera análoga a la del Ejemplo 1.1, se hizo reaccionar el compuesto 1.1.a.4 con 1,3,4-tiadiazol-2-amina (rendimiento 32 %, cristales de color crema).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,25 (s, 3H); 5,44 (s, 2H); 7,51 (s, 1H); 7,75 (t, 1H); 7,90 (m, 1H); 7,95 (m, 1H); 8,13 (t, 1H); 8,80 (s, 1H); 9,10 (ancho, 1H); 9,19 (s, 1H); 12,90 (ancho, 1H) ppm.

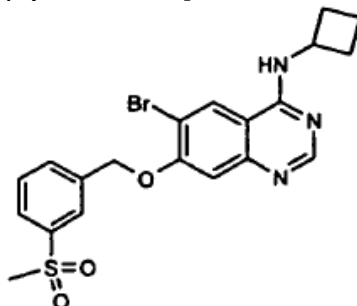
20

**Ejemplo 1.7:****[6-Bromo-7-(3-metanosulfonil-benciloxi)-quinazolin-4-il]-ciclopropil-amina**

25 De una manera análoga a la del Ejemplo 1.1, se hizo reaccionar el compuesto 1.1.a.4 con ciclopropil-amina (rendimiento 61 %, cristales incoloros).

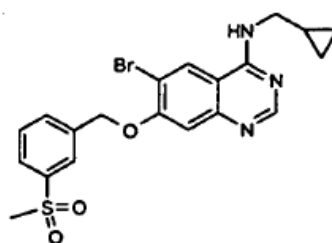
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,60-0,66 (m, 2H); 0,76-0,82 (m, 2H); 2,97-3,06 (m, 1H); 3,24 (s, 3H); 5,48 (s, 2H); 7,34 (s, 1H); 7,73 (t, 1H); 7,87 (dt, 1H); 7,94 (dt, 1H); 8,11 (t, 1H); 8,22 (d, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,61 (s, 1H) ppm.

30

**Ejemplo 1.8:****(6-Bromo-7-(3-metanosulfonil-benciloxi)-quinazolin-4-il)-ciclobutil-amina**

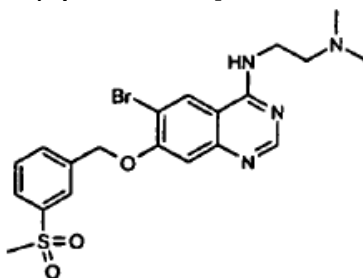
De una manera análoga a la del Ejemplo 1.1, se hizo reaccionar el compuesto 1.1.a.4 con ciclobutil-amina (rendimiento 78 %, cristales incoloros).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,69 - 1,78 (m, 2H); 2,04-2,17 (m, 2H); 2,27-2,37 (m, 2H); 3,24 (s, 3H); 4,61-4,74 (m, 1H); 5,48 (s, 2H); 7,32 (s, 1H); 7,73 (t, 1H); 7,88 (dt, 1H); 7,94 (dt, 1H); 8,11 (t, 1H); 8,32 (d, 1H); 8,41 (s, 1H); 8,71 (s, 1H) ppm.

**Ejemplo 1.9:****[6-Bromo-7-(3-metanosulfonil-benciloxi)-quinazolin-4-il)-ciclopropilmetil-amina**

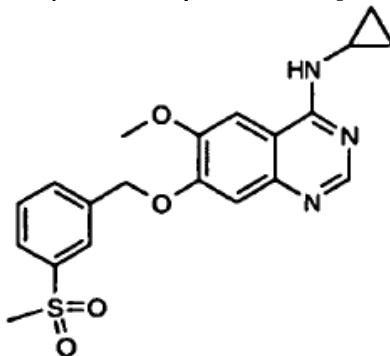
De una manera análoga a la del Ejemplo 1.1, se hizo reaccionar el compuesto 1.1.a.4 con ciclopropilmetil-amina (rendimiento 69 %, cristales incoloros).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0,25 - 0,30 (m, 2H); 0,44-0,50 (m, 2H); 1,11-1,21 (m, 1H); 3,25 (s, 3H); 3,31-3,39 (m, 2H); 5,48 (s, 2H); 7,33 (s, 1H); 7,73 (t, 1H); 7,88 (dt, 1H); 7,94 (dt, 1H); 8,11 (t, 1H); 8,36 (t, 1H); 8,41 (s, 1H); 8,68 (s, 1H) ppm.

**Ejemplo 1.10:****N'-[6-Bromo-7-(3-metanosulfonil-benciloxi)-quinazolin-4-il]-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina**

De una manera análoga a la del Ejemplo 1.1, se hizo reaccionar el compuesto 1.1.a.4 con N,N-dimetil-etilendiamina (rendimiento 47 %, cristales incoloros).

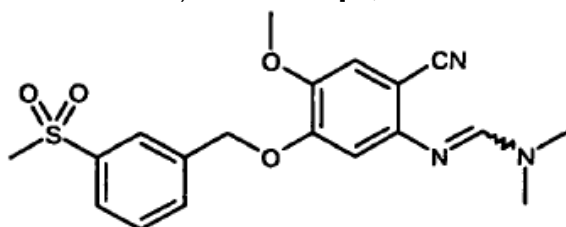
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,20 (s, 6H); 3,24 (s, 3H); 3,64 (q, 4H); 5,48 (s, 2H); 7,33 (s, 1H); 7,73 (t, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,93 (dt, 1H); 8,11 (1H); 8,21 (t, 1H); 8,42 (s, 1H); 8,63 (s, 1H) ppm.

**Ejemplo 1.11:****Ciclopropil-[7-(3-metanosulfonil-benciloxi)-6-metoxi-quinazolin-4-il]-amina****1.11 a) Preparación de los productos intermedios**

5

Compuesto 1.11.a)

(E/Z)-N'-[2-Ciano-5-(3-metanosulfonil-benciloxi)-4-metoxi-fenil]-N,N-dimetil-formamidina



La preparación se efectuó de una manera análoga a la del compuesto 1.1.a.4

10

 $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,96 (s, 3H); 3,06 (s, 3H); 3,25 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 5,28 (s, 3H); 6,90 (s, 1H); 7,14 (s, 1H); 7,71 (t, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,92 (d, 1H); 8,05 (s, 1H) ppm.
**1.11 b) Preparación del producto final**

15

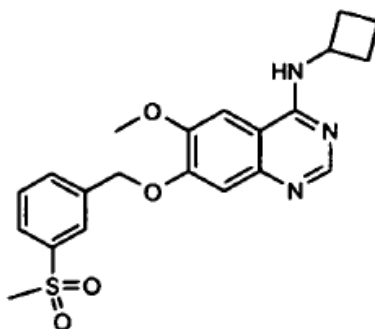
120 mg del producto intermedio preparado en 1.11.a) se disolvieron en 0,65 ml de acetonitrilo. Después de haber añadido 85  $\mu\text{l}$  de ácido acético glacial y 25  $\mu\text{l}$  de ciclopropil-amina se calentó durante 60 minutos a 160°C en un sistema de microondas.

20

La solución de reacción se concentró por evaporación. El residuo obtenido se purificó por cromatografía. Se obtuvieron 53 mg de ciclopropil-[7-(3-metanosulfonil-benciloxi)-6-metoxi-quinazolin-4-il]-amina en forma de una espuma incolora.

 $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0,59-0,64 (m, 2H); 0,78-0,84 (m, 2H); 2,92-3,01 (m, 1H); 3,24 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 5,37 (s, 2H); 7,23 (s, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,84 (d, 1H); 7,91-7,97 (m, 2H); 8,07 (1H); 8,39 (s, 1H) ppm.

25

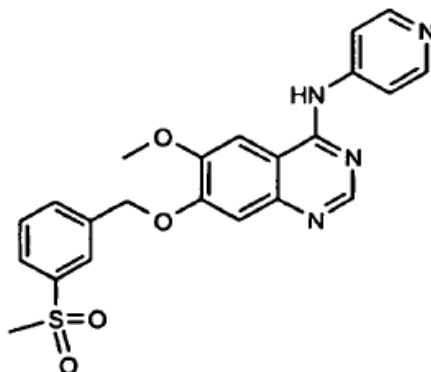
**Ejemplo 1.12:****Ciclobutil-(7-(3-metanosulfonil-benciloxi)-6-metoxi-quinazolin-4-il)-amina**

30

De una manera análoga a la del Ejemplo 1.7, se hizo reaccionar el compuesto 1.11.a con ciclobutil-amina (rendimiento 46 %, espuma incolora).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,70-1,79 (m, 2H); 2,05-2,18 (m, 2H); 2,30-2,39 (m, 2H); 3,25 (s, 3H); 3,92 (s, 3H); 4,64-4,77 (m, 1H); 5,37 (s, 2H); 7,21 (s, 1H); 7,67 (s, 1H); 7,71 (t, 1H); 7,85 (dt, 1H); 7,93 (dt, 1H); 7,99 (d, 1H); 8,07 (t, 1H); 8,14 (s, 1H) 8,32 (s, 1H) ppm.

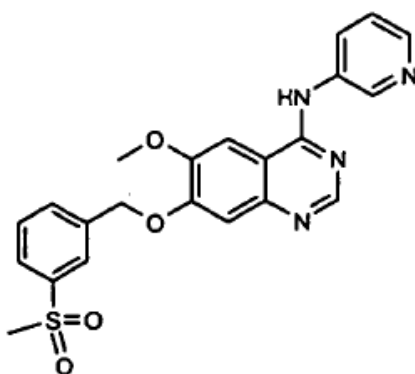
5 **Ejemplo 1.13:**  
**[7-(3-Metanosulfonil-benciloxi)-6-metoxi-quinazolin-4-il]-piridin-4-il-amina**



10 De una manera análoga a la del Ejemplo 1.7, se hizo reaccionar el compuesto 1.11.a con 4-amino-piridina (rendimiento 33 %, espuma incolora).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3,26 (s, 3H); 4,01 (s, 3H); 5,44 (s, 2H); 7,41 (s, 1H); 7,73 (t, 1H); 7,86-7,96 (m, 5H); 8,10 (1H); 8,49 (d, 2H); 8,63 (s, 1H); 9,75 (s ancho, 1H) ppm.

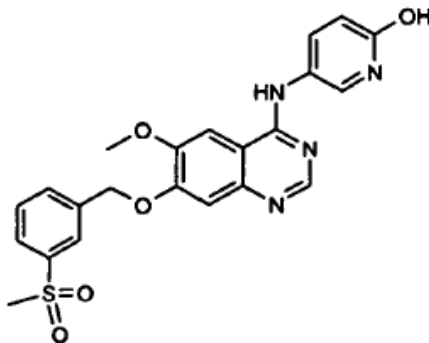
15 **Ejemplo 1.14:**  
**[7-(3-Metanosulfonil-benciloxi)-6-metoxi-quinazolin-4-il]-piridin-3-il-amina**



20 De una manera análoga a la del Ejemplo 1.7, se hizo reaccionar el compuesto 1.11.a con 3-amino-piridina (rendimiento 21 %, espuma incolora).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3,26 (s, 3H); 3,99 (s, 3H); 5,43 (s, 2H); 7,36 (s, 1H); 7,44 (dd, 1H); 7,73 (t, 1H); 7,88 (dt, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,94 (dt, 1H); 8,09 (1H); 8,23-8,27 (m, 1H); 8,32 (dd, 1H); 8,49 (s, 1H); 8,95 (d, 1H); 9,67 (s, 1H) ppm.

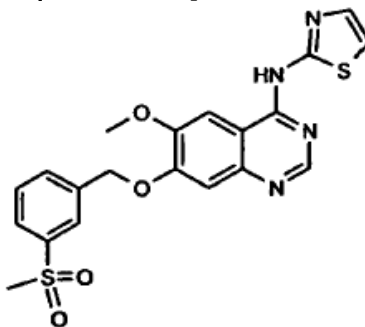
25

**Ejemplo 1.15:****5-[7-(3-Metanosulfonil-benciloxi)-6-metoxi-quinazolin-4-il-amino]-piridin-2-ol**

5 De una manera análoga a la del Ejemplo 1.7, se hizo reaccionar el compuesto 1.11.a con 5-amino-piridin-2-ol (rendimiento 39 %, material sólido de color gris).

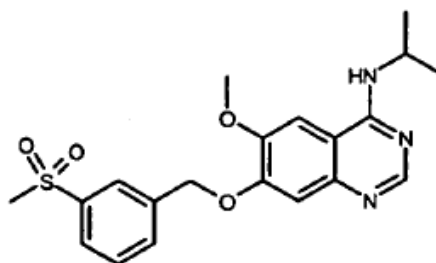
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,27 (s, 3H); 4,01 (s, 3H); 5,46 (s, 2H); 6,45 (d, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,72-7,78 (m, 3H); 7,88 (d, 1H); 7,96 (dt, 1H); 8,10 (1H); 8,29 (s, 1H); 8,80 (s, 1H); 11,26 (s, 1H) ppm.

10

**Ejemplo 1.16:****(7-(3-Metanosulfonil-benciloxi)-6-metoxi-quinazolin-4-il]-tiazol-2-il-amina**

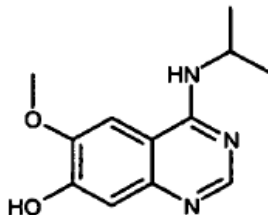
15 De una manera análoga a la del Ejemplo 1.7, se hizo reaccionar el compuesto 1.11.a con tiazol-2-il-amina (rendimiento 36 %, espuma incolora).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,26 (s, 3H); 3,98 (s, 3H); 5,44 (s, 2H); 7,27 (d, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,56 (d, 1H); 7,73 (t, 1H); 7,87 (d, 1H); 7,94 (dt, 1H); 8,09 (1H); 8,18 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 12,18 (ancho, 1H) ppm.

20 **Variante 2 del procedimiento****Ejemplo 2.1:****Isopropil-(7-(3-metanosulfonil-benciloxi)-6-metoxi-quinazolin-4-il]-amina**

**2.1 a) Preparación del producto intermedio**

4-(Isopropil-amino)-6-metoxi-quinazolin-7-ol



5 La (E/Z)-N'-(2-ciano-5-hidroxi-4-metoxi-fenil)-N,N-dimetil-formimida-amida (0,62 g, 2,25 mmol) preparada según el documento WO 2004/58752 se mezcla con isopropil-amina (0,16 g, 2,7 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y ácido acético (0,7 ml) y mediando agitación se irradia durante 10 minutos a 160°C con un sistema de microondas (compárese la cita bibliográfica de Y. Hang, Org., Lett., 2004, 6, 4775-4778). Después de haber enfriado a la temperatura ambiente, la tanda se ajusta a carácter alcalino mediante una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Después de haber concentrado la fase orgánica por evaporación, se obtiene el producto deseado en un rendimiento de 55 % (310 mg).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,26 (d, 6H), 3,91 (s, 3H), 4,49 (dsept, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 10,08 (s ancho, 1H).

15

**2.1 b) Preparación del producto final**

El 4-(isopropil-amino)-6-metoxi-quinazolin-7-ol (30 mg, 0,13 mmol) se dispone previamente en 5 ml de acetona, se mezcla con el bromuro de 3-metil-sulfonil-bencilo (40 mg, 0,16 mmol) preparado según los documentos de solitududes de patentes de los EE.UU. US 2005/222175 y US 2004-94-7995, así como con carbonato de potasio (28 mg, 0,2 mmol) y a continuación se hierve bajo reflujo durante 6 horas. Después de haber enfriado a la temperatura ambiente, la tanda se diluye con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Después de haber concentrado por evaporación el disolvente, así como después de una cromatografía en capa fina preparativa (en presencia de gel de sílice, con una mezcla de diclorometano y metanol: 9/1) se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento de 40 % (21 mg).

20 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,28 (d, 6H), 3,25 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,47-4,54 (m, 1H), 5,38 (d, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,33 (s, 1H).

**30 II. Efectos biológicos de los compuestos conformes al invento**

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

**35 Principio del ensayo**

Unas PBMCs aisladas a partir de sangre humana entera son estimuladas con un ligando de TLR.

La determinación de las citocinas se lleva a cabo mediante un estuche de ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas), y una determinación de la proliferación y del metabolismo celular se lleva a cabo con azul Alamar.

**40 Aislamientos de las PBMC:**

Para la preparación previa de las células se mezclan aproximadamente 200 ml de sangre con un anticoagulante (p.ej. con agujas Monovette con citrato). Unos tubitos Pro Leucosep se rellenan con 15 ml de Histopaque (a la temperatura ambiente, TA) y se comprimen hacia abajo a través de la frita (material sinterizado) empleada mediante una breve centrifugación (durante un minuto a 1.000 x g, TA). En los tubitos preparados previamente de esta manera se introducen 20 ml de sangre y se centrifuga durante 15 minutos a 800xg (a la TA). Después de la centrifugación se establece de arriba hacia abajo la siguiente estratificación: plasma - PBMC - Histopaque - disco de filtro - Histopaque - eritrocitos y granulocitos. El plasma sobrenadante se filtra con succión. Las PBMC se transfieren en común con la Histopaque situada debajo de ella, a un nuevo tubito con una capacidad de 50 ml, añadiéndose siempre el contenido de dos tubitos Leucosep a un tubito con una capacidad de 50 ml. Los tubitos con una capacidad de 50 ml se rellenan luego con PBS hasta un volumen de 50 ml. Esta suspensión de células se centrifuga durante diez minutos a 300 x g (a la TA).

El material sobrenadante líquido se vacía y el sedimento de células se resuspende con un poco de PBS y a continuación se rellena con PBS hasta un volumen de 50 ml. Esta etapa de lavado se repite dos veces. El sedimento resultante se recoge en un volumen definido del medio (con aditivos). Para el ensayo de las sustancias, se incuban las PBMC durante 18 horas con unas concentraciones valoradas de las sustancias de ensayo p.ej. en presencia o ausencia de ligandos de TLR. Al día siguiente se investigan los materiales sobrenadantes mediante ensayos ELISA específicos en cuanto al contenido de IL-12, TNF-alfa u otras quimiocinas. La actividad metabólica de las células tratadas se determina con ayuda de azul Alamar.

55



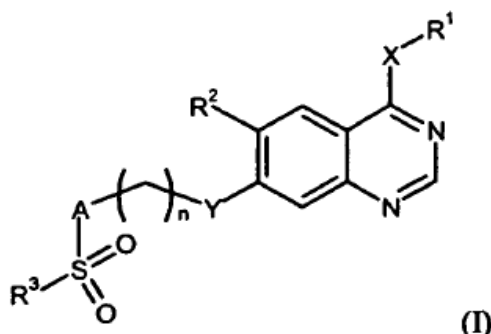
Resultados:

5	Ejemplo 2.1	CI <sub>50</sub> (TNF- $\alpha$ ) 3 $\mu$ M
---	----------------	--

CI<sub>50</sub> = concentración inhibidora del 50 %

## REIVINDICACIONES

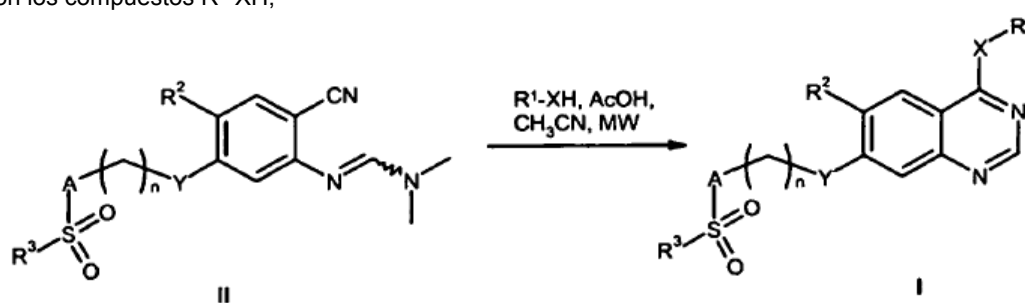
1. Compuestos de la fórmula general (I)



- 5 en la que
- R<sup>1</sup>** representa
- (i) un anillo de arilo o de heteroarilo eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-OR<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>, ciano, halógeno, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y/o heterociclilo con 3 hasta 8 átomos de anillo, o
- 10 (ii) un radical alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)R<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-OR<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>, ciano, halógeno, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y/o heterociclilo con 3 hasta 8 átomos de anillo, o
- 15 (iii) un anillo de cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o de heterociclilo con 3 hasta 8 átomos de anillo, eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-OR<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>, ciano, halógeno, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y/o heterociclilo con 3 hasta 8 átomos de anillo,
- 20 **R<sup>2</sup>** representa
- (i) hidrógeno,
- (ii) hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)OH, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(S)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-OR<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>, o
- 25 (iii) un radical alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con halógeno, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> ó -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, o
- (iv) un anillo de cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con halógeno, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> y/o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- 30 **R<sup>3</sup>** representa
- un radical alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un anillo de cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o de arilo, un anillo de heterociclilo con 3 a 8 átomos de anillo o un anillo de heteroarilo monocíclico, en cada caso eventualmente sustituidos por su parte una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, ciano, halógeno, -CF<sub>3</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OCF<sub>3</sub> y/o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- 35 **X, Y** representan, independientemente uno de otro, -O- o el grupo -NR<sup>4</sup>-,
- A** representa un anillo de arilo o de heteroarilo eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-OR<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>, ciano, halógeno, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y/o heterociclilo con 3 hasta 8 átomos de anillo,
- 40 **n** representa 1-6,
- R<sup>4</sup>** representa
- (i) hidrógeno,
- (ii) un radical alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un anillo de cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o de arilo, un anillo de heterociclilo con 3 hasta 8 átomos de anillo o un anillo de heteroarilo, o
- 45 (iii) -C(O)-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)-fenilo o -C(O)-bencilo, estando sustituidos (ii) y (iii) eventualmente una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, ciano, halógeno, -CF<sub>3</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y/o -OCF<sub>3</sub>,
- ó, cuando **X** represente -NR<sup>4</sup>-, alternativamente
- 50 **X, R<sup>1</sup>** y **R<sup>4</sup>** forman en común un anillo de 3 a 8 miembros, que contiene eventualmente, de manera adicional al átomo de nitrógeno, uno o varios otros heteroátomos, eventualmente está sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, halógeno o el grupo -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, eventualmente contiene de 1 a 3 enlaces dobles y/o eventualmente está interrumpido por uno o varios grupos -C(O)-,

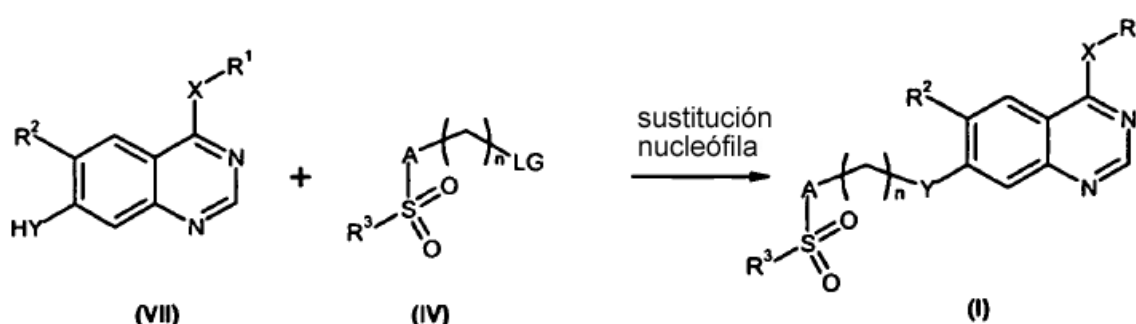
- $R^5$  representa hidrógeno o un radical alquilo de  $C_1-C_6$ ,  
 $R^6$  y  $R^7$  representan, independientemente uno de otro,  
 (i) hidrógeno y/o  
 (ii) un radical alquilo de  $C_1-C_6$ , alqueno de  $C_2-C_6$ , un anillo de cicloalquilo de  $C_3-C_8$  y/o de arilo, un anillo de heterociclilo con 3 a 8 átomos de anillo y/o un anillo de heteroarilo, eventualmente sustituidos una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo,  $-NR^8R^9$ , ciano, halógeno,  $-CF_3$ , alcoxi de  $C_1-C_6$  y/o  $-OCF_3$ , o
- 5  $R^6$  y  $R^7$  forman en común con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 a 7 miembros, que contiene eventualmente de manera adicional al átomo de nitrógeno, 1 ó 2 otros heteroátomo(s), y que puede estar sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo,  $-NR^8R^9$ , ciano, halógeno,  $-CF_3$ , alquilo de  $C_1-C_6$ , alcoxi de  $C_1-C_6$  y/o  $-OCF_3$ .
- 10  $R^8$  y  $R^9$  representan, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical alquilo de  $C_1-C_6$ , que eventualmente está sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo o halógeno,  
 $R^{10}$  representa un radical alquilo de  $C_1-C_6$ , alqueno de  $C_2-C_6$  o alquino de  $C_2-C_6$ , un anillo de cicloalquilo de  $C_3-C_8$  o de arilo, un anillo de heterociclilo con 3 a 8 átomos de anillo, o un anillo de heteroarilo, en cada caso eventualmente sustituidos por su parte una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, halógeno, ciano, nitro,  $-NR^6R^7$ , alquilo de  $C_1-C_6$ ,  $-CF_3$ , alcoxi de  $C_1-C_6$  y/o  $OCF_3$ , así como sus sales, diastereoisómeros y enantiómeros.
- 15
- 20 2. Compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que  
 $R^1$  representa  
 (i) un anillo de heteroarilo eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo,  $-NR^6R^7$ , ciano, halógeno, alcoxi de  $C_1-C_6$ ,  $-NR^5-C(O)R^{10}$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CF_3$ , alquilo de  $C_1-C_6$ , o  
 (ii) un radical alquilo de  $C_1-C_6$  eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo,  $-NR^6R^7$ , ciano, halógeno, alcoxi de  $C_1-C_6$ ,  $-NR^5-C(O)R^{10}$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CF_3$ , alquilo de  $C_1-C_6$ , o  
 (iii) un anillo de cicloalquilo de  $C_3-C_8$  o de heterociclilo con 3 hasta 8 átomos de anillo, eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo,  $-NR^6R^7$ , ciano, halógeno, alcoxi de  $C_1-C_6$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CF_3$ , alquilo de  $C_1-C_6$ , o
- 25  $R^2$  representa hidrógeno, halógeno, ciano,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ , o un radical alquilo de  $C_1-C_6$  o alcoxi de  $C_1-C_6$  eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con halógeno, hidroxilo, alcoxi de  $C_1-C_6$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  ó  $-NR^6R^7$ , o  
 $R^3$  representa un radical alquilo de  $C_1-C_6$  o un anillo de cicloalquilo de  $C_3-C_7$ , eventualmente sustituido por su parte una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ , ciano, halógeno,  $-CF_3$ , alcoxi de  $C_1-C_6$ ,  $-OCF_3$  y/o alquilo  $C_1-C_6$ ,
- 30  $X$  representa un grupo  $-NR^4$ -,  
 $Y$  representa  $-O-$  o el grupo  $-NR^4$ -,  
 $A$  representa un anillo de arilo o de heteroarilo eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo,  $-NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ , ciano, halógeno, alcoxi de  $C_1-C_6$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CF_3$ , alquilo de  $C_1-C_6$ , cicloalquilo de  $C_3-C_6$  y/o heterociclilo con 3 hasta 8 átomos de anillo,  
 $n$  representa 1-5,  
 $R^4$  representa hidrógeno, un radical alquilo de  $C_1-C_6$ , un anillo de cicloalquilo de  $C_3-C_8$  o un radical  $-C(O)$ -alquilo de  $C_1-C_6$ , eventualmente sustituidos en cada caso una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo,  $-NR^6R^9$ , ciano, halógeno,  $-CF_3$ , alcoxi de  $C_1-C_6$  y/o  $-OCF_3$ ,
- 35  $R^5$  representa hidrógeno o un radical alquilo de  $C_1-C_6$ ,  
 $R^6$  y  $R^7$  representan, independientemente uno de otro,  
 (i) hidrógeno y/o  
 (ii) un radical alquilo de  $C_1-C_6$ , un anillo de cicloalquilo de  $C_3-C_8$  y/o de arilo, un anillo de heterociclilo con 3 a 8 átomos de anillo y/o un anillo de heteroarilo, eventualmente sustituidos una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo,  $-NR^8R^9$ , ciano, halógeno,  $-CF_3$ , alcoxi de  $C_1-C_6$  y/o  $-OCF_3$ , o
- 40  $R^8$  y  $R^9$  representan, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical alquilo de  $C_1-C_3$ ,  
 $R^{10}$  representa un radical alquilo de  $C_1-C_3$ , un anillo de cicloalquilo de  $C_3-C_8$  o de arilo, un anillo de heterociclilo con 3 a 8 átomos de anillo, o un anillo de heteroarilo, eventualmente sustituidos por su parte en cada caso una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, halógeno, ciano, nitro,  $-NR^6R^7$ , alquilo de  $C_1-C_6$ ,  $-CF_3$ , alcoxi de  $C_1-C_6$  y/o  $-OCF_3$ , así como sus sales, diastereoisómeros y enantiómeros.
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65 3. Compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que  
 $R^1$  representa un radical alquilo de  $C_1-C_6$  eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo,  $-NR^6R^7$ , alcoxi de  $C_1-C_6$ , y/o cicloalquilo de  $C_3-C_6$ , así como sus sales, diastereoisómeros y enantiómeros.

4. Compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 3, en la que  $R^2$  representa halógeno o un radical alcoxi de  $C_1-C_6$ , así como sus sales, diastereoisómeros y enantiómeros.
5. Compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 4, en la que  $R^3$  representa un radical alquilo de  $C_1-C_3$ , así como sus sales, diastereoisómeros y enantiómeros.
6. Compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 5, en la que **A** representa un anillo de fenilo, así como sus sales, diastereoisómeros y enantiómeros.
7. Compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 6, en la que **X** representa -NH-, así como sus sales, diastereoisómeros y enantiómeros.
8. Compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 7, en la que **Y** representa -O-, así como sus sales, diastereoisómeros y enantiómeros.
9. Compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 8, en la que **n** representa 1, así como sus sales, diastereoisómeros y enantiómeros.
10. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula general (I), en la que  $R^1$  representa un radical alquilo de  $C_1-C_6$ , eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo,  $-NR^6R^7$ , alcoxi de  $C_1-C_6$ , y/o cicloalquilo de  $C_3-C_6$ ,  $R^2$  representa hidrógeno, halógeno, ciano o un radical alcoxi de  $C_1-C_6$ ,  $R^3$  representa un radical alquilo de  $C_1-C_6$ , **X** representa -NH-, **Y** representa -O- o -NH-, **A** representa un anillo de fenilo o de heteroarilo monocíclico, **n** representa 1 ó 2, y  $R^6$  y  $R^7$  representan, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical alquilo de  $C_1-C_3$ , así como sus sales, diastereoisómeros y enantiómeros.
11. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula general (I), en la que  $R^1$  representa un radical alquilo de  $C_1-C_3$ ,  $R^2$  representa halógeno o un radical alcoxi de  $C_1-C_6$ ,  $R^3$  representa un radical alquilo de  $C_1-C_3$ , **X** representa -NH-, **Y** representa -O-, **A** representa un anillo de fenilo, y **n** representa 1, así como sus sales, diastereoisómeros y enantiómeros.
12. Procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 11, que comprende la etapa en la que los compuestos intermedios de acuerdo con la fórmula (II) se hacen reaccionar con los compuestos  $R^1-XH$ ,



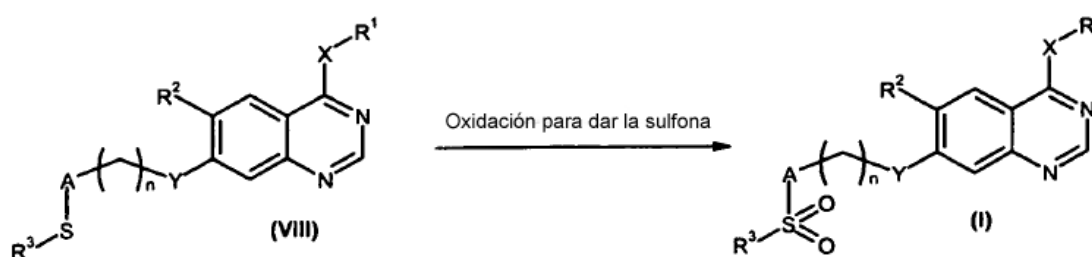
- 50 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  así como **X**, **Y**, **A** y **n** tienen los significados indicados en la fórmula general (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 hasta 11.

13. Procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 11, que comprende la etapa en la que las quinazolininas de la fórmula (VII) se hacen reaccionar con los compuestos intermedios de la fórmula (IV),



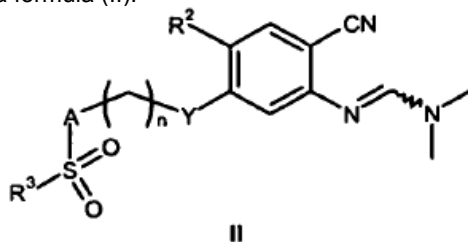
5 realizándose que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  así como X, Y, A y n tienen los significados indicados en la fórmula general (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 hasta 11.

10 14. Procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 11, caracterizado por una oxidación de los compuestos intermedios de la fórmula (VII) para dar la correspondiente sulfona,



realizándose que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , así como X, Y, A y n tienen los significados indicados en la fórmula general (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 hasta 11.

15 15. Compuestos intermedios de la fórmula (II):



realizándose que  $R^2$ ,  $R^3$  así como Y, A y n tienen los significados indicados en la fórmula general (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 hasta 11.

20 16. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 11 para la utilización como medicamentos.

25 17. Utilización de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 11 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos.

18. Formulación farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 11.