

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 639**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09707435 .5**

96 Fecha de presentación: **05.02.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2245026**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.11.2010**

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

30 Prioridad:

07.02.2008 EP 08101353

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

12.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

12.12.2012

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**HIMMELSBACH, FRANK;
JUNG, BIRGIT y
LOTZ, RALF**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 392 639 T3

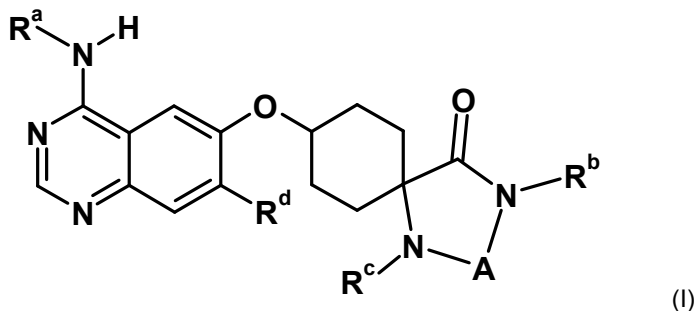
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

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

5

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



10 sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en especial sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos inorgánicos u orgánicos, que presentan valiosas propiedades farmacológicas, en especial una acción inhibidora sobre la transducción de señales mediada por tirosina quinasa, su uso para el tratamiento de enfermedades, en especial enfermedades tumorales, así como hiperplasia benigna de próstata (BPH), enfermedades del pulmón y de las vías respiratorias y su producción.

15

Es misión de la presente invención proporcionar nuevos compuestos los cuales, en virtud de su actividad farmacéutica como inhibidores de la tirosina quinasa, pueden pasar a emplearse en el sector terapéutico, es decir para el tratamiento de procesos patofisiológicos que son provocados por una suprafunción de tirosina quinasa. Inhibidores de tirosina quinasa con una estructura similar se conocen, por ejemplo, del documento WO 03/082290.

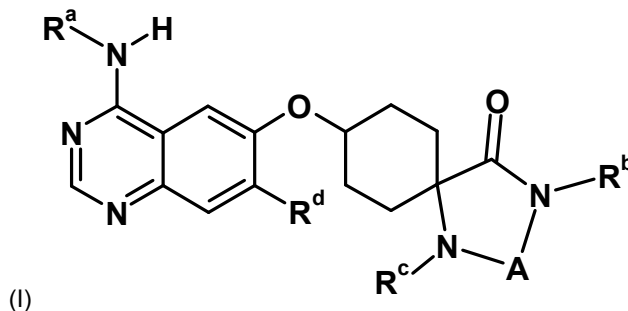
20

Descripción detallada de la invención

Sorprendentemente se halló que el problema antes mencionado se soluciona por medio de compuestos de la fórmula (I), en donde los radicales R^a a R^d y A tienen los significados mencionados a continuación.

25

La presente invención se refiere, por ello, a compuestos de la fórmula general (I),



en donde

30 R^a significa un grupo fenilo ó 1-feniletilo, en los que el núcleo fenilo está sustituido en cada caso con los radicales R¹ a R³, en donde R¹ y R²,

35

iguales o diferentes, significan hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, NO₂, NH₂ y OH,

o

un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-O-, alqueno C₂₋₃, alquino C₂₋₃, fenilo, fenil-O-, fenil-alquilo C₁₋₃- y fenil-alquil C₁₋₃-O-, heteroarilo, heteroaril-O-, heteroaril-alquil C₁₋₃- y heteroaril-alquil C₁₋₃-O, en donde los grupos fenilo precedentemente mencionados están mono- o di-sustituidos con radicales R⁵,

40

y R³ significa hidrógeno,

o un radical seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br y CH₃,

45

- R^b** significa hidrógeno, o un radical, eventualmente sustituido, seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆- y cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₃,
- R^c** significa hidrógeno, o un radical, eventualmente sustituido, seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-, cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₃-, alquil C₁₋₆-CO-, cicloalquil C₃₋₆-CO-, cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₃-CO-, alquil C₁₋₆-SO₂-, cicloalquil C₃₋₆-SO₂-, cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₃-SO₂-, fenil-CO- y fenil-SO₂-,
- R^d** significa hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, OH, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-O-, alquil C₁₋₂-O- sustituido con 1 a 3 átomos de fluro, cicloalquil C₃₋₇-O-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₄-O-, tetrahidrofuran-3-il-O-, tetrahidropiran-3-il-O-, tetrahidro-piran-4-il-O-, tetrahidrofuranil-alquil C₁₋₄-O- y tetrahidropiraniil-alquil C₁₋₄-O-,
- o R⁴-alquil C₁₋₄-, en donde el enlace de los radicales R⁴ puede tener lugar a través de cualquier átomo de C del radical alquilo,
- o R⁴-alquil C₂₋₄-O-, en donde el radical R⁴ está separado del átomo de oxígeno por al menos 2 átomos de C,
- o un radical seleccionado del grupo compuesto por pirrolidin-2-il-alquil C₁₋₄-O-, pirrolidin-3-il-alquil C₁₋₄-O-, piperidin-2-il-alquil C₁₋₄-O-, piperidin-3-il-alquil C₁₋₄-O-, piperidin-4-il-alquil C₁₋₄-O-, azepan-2-il-alquil C₁₋₄-O-, azepan-3-il-alquil C₁₋₄-O-, azepan-4-il-alquil C₁₋₄-O-, morfolin-2-il-alquil C₁₋₄-O-, morfolin-3-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-pirrolidin-2-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-pirrolidin-3-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-piperidin-2-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-piperidin-3-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-piperidin-4-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-azepan-2-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-azepan-3-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-azepan-4-il-alquil C₁₋₄-O-, 4-(alquil C₁₋₃)-morfolin-2-il-alquil C₁₋₄-O- y 4-(alquil C₁₋₃)-morfolin-3-il-alquil C₁₋₄-O-,
- en donde **R⁴** significa un radical, igual o diferente, seleccionado del grupo compuesto por OH, alquil C₁₋₃-O-, cicloalquil C₃₋₆-O-, NH₂, alquil C₁₋₃-NH-, (alquil C₁₋₃)₂N-, (2-metoxietil)₂N-, pirrolidin-1-il-, piperidin-1-il-, azepan-1-il-, morfolin-4-il-, 1,4-oxazepan-4-il-, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il-, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il-, piperazin-1-il-, 4-(alquil C₁₋₃)-piperazin-1-il-, 1,4-diazepan-1-il-, 4-(alquil C₁₋₃)-1,4-diazepan-1-il-, HCO-NH-, alquil C₁₋₄-CO-NH-, alquil C₁₋₃-O-alquil C₁₋₃-CO-NH-, alquil C₁₋₄-O-CO-NH-, H₂NCONH-, alquil C₁₋₃-NH-CO-NH-, (alquil C₁₋₃)₂N-CONH-, pirrolidin-1-il-CO-NH-, piperidin-1-il-CO-NH-, piperazin-1-il-CO-NH-, 4-(alquil C₁₋₃)-piperazin-1-il-CO-NH-, morfolin-4-il-CO-NH- y alquil C₁₋₄-SO₂-NH-,
- en donde los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, azepan-1-ilo, piperazinilo, 1,4-diazepan-1-ilo, morfolinilo y 1,4-oxazepan-4-ilo, precedentemente mencionados en la definición del radical R^d, pueden estar sustituidos adicionalmente en cada caso con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃,
- y en donde los grupos fenilo precedentemente mencionados están mono- o di-sustituidos con radicales R⁵, en donde **R⁵** significa hidrógeno, o un radical, igual o diferente, seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, OH, CN, alquil C₁₋₃-, alquil C₁₋₃-O-, CHF₂, CF₃, -O-CHF₂ y -O-CF₃,
- y siempre y cuando no se haya mencionado otra cosa, los grupos alquilo previamente mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificada,
- A** significa -CO- o -alquilen C₁-C₃-, en donde el radical -alquilen C₁-C₃- puede estar sustituido 1, 2, 3 ó 4 veces con un radical R⁶,
- y **R⁶** iguales o diferentes, significan hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por OH, alquilo C₁-C₄ y -O-alquilo C₁-C₄, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos, solvatos e hidratos farmacológicamente inocuos.
- Se prefieren compuestos de fórmula (I), en la cual **R^a** significa un radical seleccionado del grupo compuesto por 3-cloro-2-fluoro-fenil-, 3-cloro-4-fluoro-fenil-, 5-cloro-2-fluoro-fenil-, 2-fluoro-3-metil-fenil-, 2-fluoro-5-metil-fenil-, 4-fluoro-3-metil-fenil- y 3-cloro-2-metil-fenil-, **R^b** y **R^c**, iguales o diferentes, significan hidrógeno o alquilo C₁₋₃,
- R^d** significa alquil C₁₋₃-O-, siempre y cuando no se haya mencionado otra cosa, los grupos alquilo previamente mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificada,
- A** significa -CH₂CH₂-, en donde el radical -CH₂CH₂- puede estar sustituido con 1 ó 2 grupos metilo, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos, solvatos e hidratos farmacológicamente inocuos.

Otro objeto de la invención son compuestos de la fórmula (I) para usar como medicamentos.

Se prefiere el uso de los compuestos de la fórmula (I), en donde se trata de enfermedades inflamatorias o alérgicas de las vías respiratorias.

Es particularmente preferido el uso de los compuestos de la fórmula (I), en donde se trata de una enfermedad, la cual se selecciona del grupo compuesto por bronquitis crónica, bronquitis aguda, bronquitis en virtud de infección bacteriana o viral u hongos o helmintos, bronquitis alérgica, bronquitis tóxica, bronquitis obstructiva crónica (COPD - siglas en inglés), asma (intrínseca o alérgica), asma pediátrica, bronquioectasis, alveolitis alérgica, rinitis alérgica o no alérgica, sinusitis crónica, fibrosis quística o mucoviscidosis, carencia de alfa-1-antitripsina, tos, enfisema pulmonar, enfermedades pulmonares intersticiales, alveolitis, vías respiratorias hiperreactivas, pólipos nasales, edemas pulmonares, pneumonitis en virtud de diversa génesis, tal como la inducida por radiación o por aspiración o colagenosis infecciosa, tal como lupus eritematoso, esclerodermia sistémica, sarcoidosis y M. Boeck, así como para tratamientos de exacerbaciones en el caso de asma y COPD, que fueron desencadenadas por vía viral, bacteriana o por otras causas, para el tratamiento de infecciones virales o bacterianas de las vías respiratorias o de los pulmones.

Se prefiere, además, el uso de los compuestos de la fórmula (I), en donde se trata de estados patológicos inflamatorios o alérgicos, en los que participan reacciones autoinmunes.

Se prefiere, además, el uso de los compuestos de la fórmula (I), en donde se trata de una enfermedad en forma de tumores benignos o malignos.

Otro objeto de la invención es una formulación farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I).

Se prefiere una formulación farmacéutica de aplicación oral que contiene un compuesto de la fórmula (I).

Otro objeto de la invención son combinaciones medicamentosas que, junto a uno o varios compuestos de la fórmula (I), contienen como otro principio activo uno o varios compuestos que están seleccionados de las clases de los betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, otros inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, agonistas de dopamina, antihistamínicos H1, antagonistas de PAF e inhibidores de PI3-quinasa o combinaciones dobles o triples de ellos.

Términos y definiciones utilizados

Por la expresión "eventualmente sustituido" se entiende, en el marco de la invención, el grupo mencionado que está eventualmente sustituido con un radical de bajo peso molecular. Por radicales de bajo peso molecular se entienden grupos considerados químicamente convenientes, consistentes en 1-25 átomos. Con preferencia, estos grupos no tienen un efecto negativo sobre la eficacia farmacológica de los compuestos.

A modo de ejemplo, los grupos pueden comprender:

- Cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas, eventualmente interrumpidas por heteroátomos, eventualmente sustituidas con anillos, heteroátomos u otros grupos funcionales convencionales.
- Sistemas de anillos aromáticos o no aromáticos compuestos por átomos de carbono y eventualmente heteroátomos, que pueden estar a su vez sustituidos con grupos funcionales.
- Varios sistemas de anillos aromáticos o no aromáticos compuestos por átomos de carbono y eventualmente heteroátomos, que pueden estar unidos por una o varias cadenas de carbonos, eventualmente interrumpidas por heteroátomos, eventualmente sustituidas con heteroátomos u otros grupos funcionales convencionales.

Asimismo quedan abarcados por el objeto de esta invención los compuestos de acuerdo con la invención, incluidas sus sales, en los que uno o más átomos de hidrógeno, por ejemplo uno, dos, tres, cuatro o cinco átomos de hidrógeno están intercambiados con deuterio.

Siempre que en la fórmula estructural de un sustituyente se use un guión "-" abierto por un solo lado, se debe entender este guión como punto de enlace con el resto de la molécula. El sustituyente aparece en el sitio de los correspondientes radicales R^a , R^b , etc. Siempre que en la designación o fórmula estructural de un sustituyente se use un guión abierto por un lado, el punto de enlace con el resto de la molécula resulta claramente de la designación o fórmula estructural en sí.

Compuestos de la fórmula general (I) pueden poseer grupos ácidos, principalmente grupos carboxilo, y/o grupos de carácter básico, tales como, p. ej., funciones amino. Por lo tanto, compuestos de la fórmula general (I) pueden presentarse en forma de sales internas, en forma de sales con ácidos inorgánicos farmacéuticamente utilizables, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfónico, o ácidos orgánicos (tales como, por ejemplo, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido acético) o en forma de sales con bases farmacéuticamente utilizables, tales como hidróxidos o carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, hidróxidos de zinc o de amonio, o aminas orgánicas, tales como, p. ej., dietilamina, trietilamina, trietanolamina, y otras. Para preparar las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos del compuesto de fórmula (I) entran en consideración preferiblemente los hidróxidos e hidruros de metales alcalinos y alcalinotérreos, prefiriéndose los hidróxidos e hidruros de metales alcalinos, especialmente los de sodio y de potasio, siendo especialmente preferidos el hidróxido sódico y el hidróxido potásico. (Véase también Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

Como se ha mencionado precedentemente, los compuestos de la fórmula general (I) pueden convertirse con un ácido inorgánico u orgánico en sus sales, especialmente para la aplicación farmacéutica, en sus sales por adición de

ácidos farmacológicamente inocuas. Entran en consideración como ácidos para ello, por ejemplo, ácido succínico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido málico o ácido cítrico. También pueden utilizarse mezclas de los ácidos antes mencionados.

Son objeto de la invención los respectivos compuestos, eventualmente en forma de los diastereoisómeros individuales, mezclas de los diastereoisómeros individuales y/o de los enantiómeros individuales, mezclas de los distintos enantiómeros o racematos, en forma de los tautómeros, así como en forma de las bases libres o de las correspondientes sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos - tales como, por ejemplo, sales por adición de ácidos con hidrácidos halogenados - por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico - o con ácidos orgánicos - tales como, por ejemplo, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido cítrico o ácido metansulfónico.

"Grupos protectores" en el sentido de la presente invención se deben entender como una denominación conjunta para restos orgánicos con los cuales se pueden proteger temporalmente grupos funcionales determinados de una molécula que contiene varios centros activos, contra el ataque de reactivos, de modo que las reacciones sólo tienen lugar en las posiciones deseadas (sin proteger). Los grupos protectores se deben introducir de forma selectiva, bajo condiciones suaves. Tienen que ser estables durante toda la duración de la protección, bajo todas las condiciones de las reacciones que se van a realizar y las operaciones de purificación; se deben evitar racemizaciones y epimerizaciones. Los grupos protectores se deben poder separar de nuevo, bajo condiciones suaves, de forma selectiva y de forma ideal con un alto rendimiento. La elección de un grupo protector adecuado, las condiciones de la reacción (disolvente, temperatura, duración, etc.), pero también las posibilidades para eliminar de nuevo un grupo protector, son conocidas en el estado de la técnica (p. ej. Philip Kocienski, Protecting Groups, 3ª ed. 2004, THIEME, Stuttgart, ISBN: 3131370033).

Por un "disolvente orgánico" se entiende, en el ámbito de la invención, una sustancia orgánica de bajo peso molecular que puede disolver otras sustancias orgánicas por medios físicos. La premisa para la aptitud como disolvente es que en el proceso de disolución, no se produzcan cambios químicos ni en la sustancia que se va a disolver ni en la sustancia disuelta, de modo que también los componentes de la solución se puedan volver a obtener en la forma original, mediante procedimientos físicos de separación, tales como destilación, cristalización, sublimación, evaporación, adsorción. Por diversas razones, no sólo se pueden utilizar los disolventes puros, sino mezclas que reúnan las propiedades de la solución. Por ejemplo, se mencionan:

- alcoholes, preferentemente metanol, etanol, propanol, butanol, octanol, ciclohexanol;
 - glicoles, preferentemente etilenglicol, dietilenglicol;
 - éteres / éteres glicólicos, preferentemente éter dietílico, terc-butil-metiléter, éter dibutílico, anisol, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter mono-, di-, tri-, poli-etilenglicólico;
 - cetonas, preferentemente acetona, butanona, ciclohexanona;
 - ésteres, preferentemente éster de ácido acético, éster glicólico;
 - amidas, entre otros, compuestos nitrogenados, preferentemente N,N-dimetilformamida, piridina, N-metilpirrolidona, acetonitrilo;
 - compuestos de azufre, preferentemente sulfuro de carbono, dimetilsulfóxido, sulfolano;
 - compuestos nitrogenados, preferentemente nitrobenzono;
 - hidrocarburos halogenados, preferentemente diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, tri-, tetra-cloroetano, 1,2-dicloroetano, clorofluorocarbonos;
 - hidrocarburos alifáticos o alicíclicos, preferentemente bencina, éter de petróleo, ciclohexano, metilciclohexano, decalina, terpeno-L.; o
 - hidrocarburos aromáticos, preferentemente benceno, tolueno, *o*-xileno, *m*-xileno, *p*-xileno;
- o mezclas correspondientes de los mismos.

La designación diastereoméricamente puro describe, en el marco de la presente invención, compuestos de la fórmula (I) que existen en una unidad de pureza diastereoisomérica de al menos 85%de, con preferencia de al menos 90%de, con preferencia especial de > 95%de. La designación de (exceso diastereomérico) es conocida en el estado de la técnica y describe el grado de pureza óptica de compuestos diastereoisómeros.

La designación enantioméricamente puro describe, en el marco de la presente invención, compuestos de la fórmula (I) que existen en una unidad de pureza enantiomérica de al menos 85%ee, con preferencia de al menos 90%ee, con preferencia especial de > 95%ee. La designación ee (exceso enantiomérico) es conocida en el estado de la técnica y describe el grado de pureza óptica de compuestos quirales.

Por el término "alquilo C₁₋₆" (también en la medida en que sea componente de otros radicales) se entienden grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, ramificados y no ramificados, y por el término "alquilo C₁₋₄" se entienden grupos alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, ramificados y no ramificados. Se prefieren grupos alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, de manera particularmente preferida grupos alquilo con 1 a 2 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo, *neo*-pentilo o hexilo. Eventualmente, para los grupos antes mencionados, también se usan las abreviaturas Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc. Salvo que se describa de otra manera, las definiciones propilo,

butilo, pentilo y hexilo comprenden todas las formas isoméricas imaginables de los respectivos radicales. De esta manera, por ejemplo propilo comprende *n*-propilo e *iso*-propilo, butilo comprende *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc.*-butilo, etc.

5 Por el término "alquileo C₁₋₃" (también siempre que sea componente de otros radicales) se entienden grupos alquileo ramificados y no ramificados, con 1 a 3 átomos de carbono. Se prefieren grupos alquileo con 1 a 2 átomos de carbono. Se mencionarán como ejemplo de los mismos: metileno, etileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno y 1,2-dimetiletileno. En la medida en que no se describa de otra manera, la definición alquileo comprende todas las formas isómeras imaginables de los respectivos radicales de un número
10 igual de carbonos. Así, por ejemplo propileno comprende también 1-metiletileno.

Por el término "cicloalquilo C₃₋₇" (también siempre que sea componente de otros radicales) se entienden grupos alquilo cíclicos con 3 a 7 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. En la medida en que no se describa de otro modo, los grupos alquilo cíclicos pueden estar sustituidos con uno o más radicales seleccionados del grupo consistente en metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc.*-butilo, hidroxilo y fluoro.
15

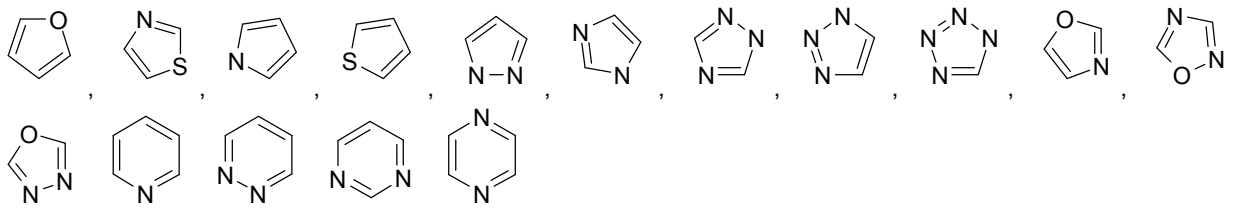
Por el término "arilo" (también siempre que sea componente de otros radicales) se entienden sistemas de anillos aromáticos con 6, 10 ó 14 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: fenilo, naftilo, antraceno o fenantrenilo, un radical arilo preferido es fenilo. En la medida en que no se describa de otro modo, los compuestos aromáticos pueden estar sustituidos con uno o varios radicales R⁵.
20

De manera especialmente preferida, por el término "arilo" se ha de entender en cada caso un grupo fenilo, que está mono- o di-sustituido con R⁵, en donde los sustituyentes R⁵ pueden ser iguales o diferentes, y

25 R⁵ significa hidrógeno, o un radical seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, OH, CN, alquil C₁₋₃-, alquil C₁₋₃-O-, CHF₂, CF₃, -O-CHF₂ y -O-CF₃.

Por el término "heteroarilo" se designan anillos heteroarilo mono- o bi-cíclicos de 5-10 miembros en los que hasta tres átomos de C pueden estar reemplazados por uno o varios heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde puede contener tantos enlaces dobles conjugados que se forma un sistema aromático. Cada uno de los heterocíclicos previamente mencionados puede estar también eventualmente condensado con un anillo benceno. Los anillos heteroarilo pueden llevar, siempre que no se describa otra cosa, por ejemplo, uno o varios sustituyentes.
30

35 El anillo puede estar unido a través de un átomo de carbono o, de estar presente, a través de un átomo de nitrógeno con la molécula. Como ejemplos de compuestos aromáticos heterocíclicos de cinco o seis miembros se mencionan:



Como ejemplo de anillos heteroarilo bicíclicos de 5-10 miembros se mencionan pirrolizina, indol, indolizina, isoindol, indazol, purina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, bencimidazol, benzofurano, benzotiofeno, benzotiazol, benzoisotiazol, piridopirimidina, pteridina, pirimidopirimidina.

Se ha de entender especialmente por el término "heteroarilo" un grupo piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, en donde éstos están mono- o di-sustituidos en cada caso con el radical R⁵, en donde los sustituyentes R⁵ pueden ser iguales o diferentes y R⁵ está definido como se menciona precedentemente.
45

"Halógeno" representa, en el marco de la presente invención, flúor, cloro, bromo o yodo. Siempre que no se indique otra cosa, flúor, cloro y bromo se consideran halógenos preferidos.
50

El sustituyente R^a puede significar un grupo fenilo ó 1-feniletilo, de preferencia un grupo fenilo, en los que el núcleo de fenilo está sustituido en cada caso con los radicales R¹ a R³. De manera especialmente preferida, el sustituyente R^a significa un radical seleccionado del grupo compuesto por 3-cloro-2-fluoro-fenil-, 3-cloro-4-fluoro-fenil-, 5-cloro-2-fluoro-fenil-, 2-fluoro-3-metil-fenil-, 2-fluoro-5-metil-fenil-, 4-fluoro-3-metil-fenil- y 3-cloro-2-metil-fenil-. De manera muy particularmente preferida, el sustituyente R^a significa un grupo 3-cloro-2-fluoro-fenilo.
55

El sustituyente R^b puede significar hidrógeno o un radical, eventualmente sustituido, seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆- y cicloalquil C₃₋₆-alquilo-C₁₋₃, de preferencia hidrógeno y alquilo C₁₋₃, de manera especialmente preferida hidrógeno y metilo.
60

El sustituyente R^c puede significar hidrógeno o un radical, eventualmente sustituido, seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-6} -CO-, cicloalquil C_{3-6} -CO-, cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-3} -CO-, alquil C_{1-6} -SO₂-, cicloalquil C_{3-6} -SO₂-, cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-3} -SO₂-, fenil-CO- y fenil-SO₂-, de preferencia hidrógeno y alquilo C_{1-3} , de manera especialmente preferida, hidrógeno y metilo.

El sustituyente R^d puede significar hidrógeno o

un radical seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, OH, alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -O-, alquil C_{1-2} -O- sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, cicloalquil C_{3-7} -O-, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} -O-, tetrahidrofuran-3-il-O-, tetrahidropiran-3-il-O-, tetrahidropiran-4-il-O-, tetrahidrofuranil-alquil C_{1-4} -O- y tetrahidropiranil-alquil C_{1-4} -O-,

o R^4 -alquilo C_{1-4} -, en donde el enlace de los radicales R^4 puede tener lugar a través de cualquier átomo de C del radical alquilo,

o R^4 -alquil C_{2-4} -O-, en donde el radical R^4 está separado del átomo de oxígeno por al menos 2 átomos de C,

o un radical seleccionado del grupo compuesto por pirrolidin-2-il-alquil C_{1-4} -O-, pirrolidin-3-il-alquil C_{1-4} -O-, piperidin-2-il-alquil C_{1-4} -O-, piperidin-3-il-alquil C_{1-4} -O-, piperidin-4-il-alquil C_{1-4} -O-, azepan-2-il-alquil C_{1-4} -O-, azepan-3-il-alquil C_{1-4} -O-, azepan-4-il-alquil C_{1-4} -O-, morfolin-2-il-alquil C_{1-4} -O-, morfolin-3-il-alquil C_{1-4} -O-, 1-(alquil C_{1-3})-pirrolidin-2-il-alquil C_{1-4} -O-, 1-(alquil C_{1-3})-pirrolidin-3-il-alquil C_{1-4} -O-, 1-(alquil C_{1-3})-piperidin-2-il-alquil C_{1-4} -O-, 1-(alquil C_{1-3})-piperidin-3-il-alquil C_{1-4} -O-, 1-(alquil C_{1-3})-piperidin-4-il-alquil C_{1-4} -O-, 1-(alquil C_{1-3})-azepan-2-il-alquil C_{1-4} -O-, 1-(alquil C_{1-3})-azepan-3-il-alquil C_{1-4} -O-, 1-(alquil C_{1-3})-azepan-4-il-alquil C_{1-4} -O-, 4-(alquil C_{1-3})-morfolin-2-il-alquil C_{1-4} -O- y 4-(alquil C_{1-3})-morfolin-3-il-alquil C_{1-4} -O-,

de preferencia alquil C_{1-3} -O-, de manera especialmente preferida CH₃-O-, en donde los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, azepan-1-ilo, piperazinilo, 1,4-diazepan-1-ilo, morfolinilo y 1,4-oxazepan-4-ilo, precedentemente mencionados en la definición del radical R^d , pueden estar sustituidos adicionalmente en cada caso con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} ,

y en donde los grupos fenilo precedentemente mencionados están mono- o di-sustituidos con radicales R^5 .

El sustituyente R^1 puede significar hidrógeno o

un radical seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, NO₂, NH₂ y OH,

o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -O-, alqueno C_{2-3} , alqueno C_{2-3} , fenilo, fenil-O-, fenil-alquil C_{1-3} -, fenil-alquil C_{1-3} -O-, heteroarilo, heteroaril-O-, heteroaril-alquil C_{1-3} - y heteroaril-alquil C_{1-3} -O-,

en donde los grupos fenilo precedentemente mencionados están mono- o di-sustituidos con radicales R^5 , de preferencia hidrógeno, flúor, cloro, bromo o metilo, de manera especialmente preferida hidrógeno, flúor, cloro o metilo.

El sustituyente R^2 puede significar hidrógeno o

un radical seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, NO₂, NH₂ y OH,

o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -O-, alqueno C_{2-3} , alqueno C_{2-3} , fenilo, fenil-O-, fenil-alquilo C_{1-3} -, fenil-alquil C_{1-3} -O-, heteroarilo, heteroaril-O-, heteroaril-alquil C_{1-3} - y heteroaril-alquil C_{1-3} -O-, en donde los grupos fenilo precedentemente mencionados están mono- o di-sustituidos con radicales R^5 ,

de preferencia hidrógeno, flúor, cloro o metilo, de manera especialmente preferida hidrógeno, flúor o cloro.

El sustituyente R^3 puede significar hidrógeno o

un radical seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br y CH₃, de preferencia hidrógeno.

El sustituyente R^4 puede significar un radical, igual o diferente, seleccionado del grupo compuesto por OH, alquil C_{1-3} -O-, cicloalquil C_{3-6} -O-, NH₂, alquil C_{1-3} -NH-, (alquil C_{1-3})₂N-, (2-metoxietil)₂N-, pirrolidin-1-ilo-, piperidin-1-ilo-, azepan-1-ilo-, morfolin-4-ilo-, 1,4-oxazepan-4-ilo-, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo-, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo-, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo-, piperazin-1-ilo-, 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-ilo-, 1,4-diazepan-1-ilo-, 4-(alquil C_{1-3})-1,4-diazepan-1-ilo-, HCO-NH-, alquil C_{1-4} -CO-NH-, alquil C_{1-3} -O-alquil C_{1-3} -CO-NH-, alquil C_{1-4} -O-CO-NH-, H₂NCONH-, alquil C_{1-3} -NH-CO-NH-, (alquil C_{1-3})₂N-CONH-, pirrolidin-1-il-CO-NH-, piperidin-1-il-CO-NH-, piperazin-1-il-CO-NH-, 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-il-CO-NH-, morfolin-4-il-CO-NH- y alquil C_{1-4} -SO₂-NH-.

El sustituyente R^5 puede significar hidrógeno o un radical, igual o diferente, seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, OH, CN, alquil C_{1-3} -, alquil C_{1-3} -O-, CHF_2 , CF_3 , -O- CHF_2 y -O- CF_3 .

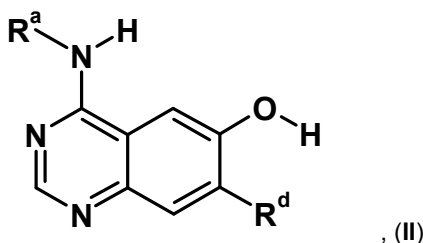
5 **A** puede ser -CO- o -alquilen C_{1-3} -, de preferencia - CH_2CH_2 -, en donde el radical -alquilen C_{1-3} - puede estar sustituido con un radical R^6 1, 2, 3 ó 4 veces, de preferencia 1 ó 2 veces.

10 El sustituyente R^6 puede ser, igual o diferente, hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por OH, alquilo C_{1-4} y -O-alquilo C_{1-4} , de preferencia metilo. Un significado particularmente preferido para A es - CH_2CH_2 -.

Procedimientos de preparación

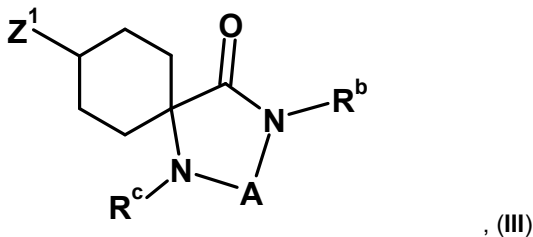
15 Para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) son adecuados, por ejemplo, los siguientes procedimientos:

a) Reacción de un compuesto de la fórmula general



20

en la cual R^a y R^d se definen como se mencionó al principio, con un compuesto de la fórmula general



25

en la cual R^b , R^c y **A** se definen como se mencionó al principio y Z^1 representa un grupo lábil tal como un átomo de halógeno, p. ej. un átomo de cloro, bromo o yodo, un grupo sulfoniloxi tal como un grupo metanosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi o un grupo hidroxilo.

30

Con un compuesto de la fórmula general (III), en el que Z^1 representa un átomo de halógeno o un grupo sulfoniloxi, la reacción tiene lugar convenientemente en un disolvente tal como etanol, isopropanol, acetonitrilo, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidinona, con preferencia en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de potasio, terc-butolato de potasio, hidruro de sodio o N-etil-diisopropilamina, a temperaturas comprendidas en el intervalo de 20°C a 160°C, por ejemplo a temperaturas comprendidas en el intervalo de 60°C a 140°C.

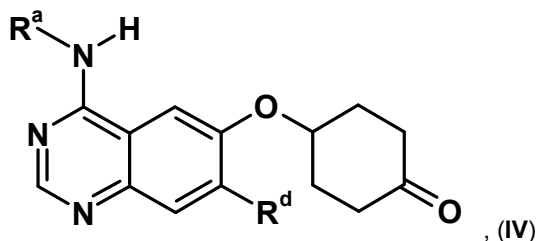
35

Con un compuesto de la fórmula general III, en el que Z^1 representa un grupo hidroxilo, la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente sustractor de agua, preferentemente en presencia de una fosfina y de un derivado de ácido azodicarboxílico tal como, por ejemplo, trifenilfosfina/éster dietílico de ácido azodicarboxílico, convenientemente en un disolvente tal como cloruro de metileno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno o dietiléter de etilenglicol a temperaturas de entre -50 y 150°C, pero preferentemente a temperaturas de entre -20 y 80°C.

40

b) Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que R^b y R^c significan en cada caso un átomo de hidrógeno y **A** significa un grupo -CO-, reacción de un compuesto de la fórmula general

45



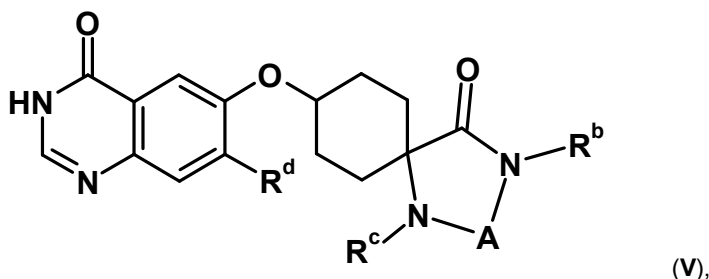
en la cual

R^a y R^d se definen como se mencionó al principio, con un cianuro de metal alcalino y carbonato de amonio.

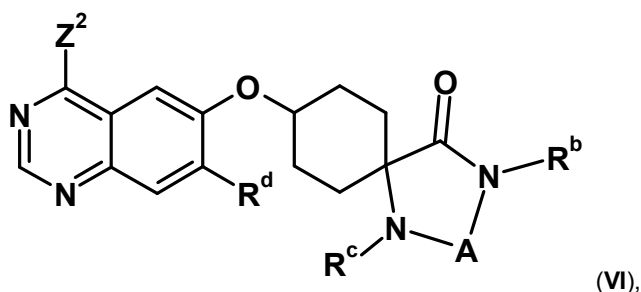
La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente o mezcla de disolventes tal como metanol, etanol, etanol/agua o isopropanol, a temperaturas entre la temperatura ambiente y 120°C. Otras indicaciones para la síntesis de hidantoínas se encuentran, por ejemplo, en la siguiente publicación:

Meusel, M.; Guetschow, M., *Organic Preparations and Procedures International* (2004), 36(5), 391-443.

c) Reacción de un compuesto de la fórmula general (V)



en la que R^b , R^c , R^d y A se definen como se mencionó al principio, con un agente de halogenación, por ejemplo un halogenuro de ácido tal como cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo u oxiclорuro de fósforo para dar un compuesto intermedio de la fórmula general (VI),



en la cual R^b , R^c , R^d y A se definen tal como se mencionó al principio, y Z^2 representa un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro o de bromo,

y subsiguiente reacción con un compuesto de la fórmula general (VII),

R^a-NH_2 (VII), en la que R^a se define como se mencionó al principio, o sus sales.

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

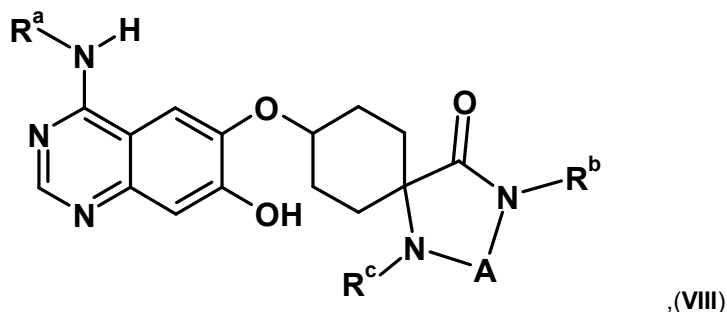
La reacción del compuesto de la fórmula general (VI) con el compuesto de la fórmula general (VII) o de sus sales tiene lugar convenientemente en un disolvente tal como etanol, isopropanol, acetonitrilo, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida, eventualmente en presencia de una base tal como carbonato de potasio, trietilamina o N-etil-diisopropilamina, a temperaturas en el intervalo de 20°C a 160°C, preferentemente de 60°C a 120°C. Sin embargo, la reacción se lleva a cabo preferentemente en isopropanol a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

La reacción de un compuesto de la fórmula general (V) para dar un compuesto de la fórmula general (I) también se puede llevar a cabo como reacción en un solo recipiente, por ejemplo en acetonitrilo, en presencia de trietilamina.

d) Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que R^d representa uno de los grupos alquiloxi mencionados al principio, eventualmente sustituidos:

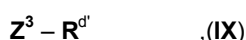
reacción de un compuesto de la fórmula general

5



en la que R^a , R^b , R^c y A se definen como se mencionó al principio, con un compuesto de la fórmula general

10



en la que R^d significa un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-2} sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , tetrahidrofuran-3-il-, tetrahidropiran-3-il-, tetrahidropiran-4-il-, tetrahidrofuranil-alquil C_{1-4} y tetrahidropiranil-alquil C_{1-4} ,

15

o R^4 -alquil C_{2-4} -O-, en donde el radical R^4 está separado de Z^3 por al menos 2 átomos de C,

o

significa un radical seleccionado del grupo compuesto por pirrolidin-2-il-alquil C_{1-4} , pirrolidin-3-il-alquil C_{1-4} , piperidin-2-il-alquil C_{1-4} , piperidin-3-il-alquil C_{1-4} , piperidin-4-il-alquil C_{1-4} , azepan-2-il-alquil C_{1-4} , azepan-3-il-alquil C_{1-4} , azepan-4-il-alquil C_{1-4} , morfolin-2-il-alquil C_{1-4} , morfolin-3-il-alquil C_{1-4} , 1-(alquil C_{1-3})-pirrolidin-2-il-alquil C_{1-4} , 1-(alquil C_{1-3})-pirrolidin-3-il-alquil C_{1-4} , 1-(alquil C_{1-3})-piperidin-2-il-alquil C_{1-4} , 1-(alquil C_{1-3})-piperidin-3-il-alquil C_{1-4} , 1-(alquil C_{1-3})-piperidin-4-il-alquil C_{1-4} , 1-(alquil C_{1-3})-azepan-2-il-alquil C_{1-4} , 1-(alquil C_{1-3})-azepan-3-il-alquil C_{1-4} , 1-(alquil C_{1-3})-azepan-4-il-alquil C_{1-4} , 4-(alquil C_{1-3})-morfolin-2-il-alquil C_{1-4} y 4-(alquil C_{1-3})-morfolin-3-il-alquil C_{1-4} ,

20

25

y Z^3 representa un grupo lábil tal como un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi o un grupo hidroxilo.

30

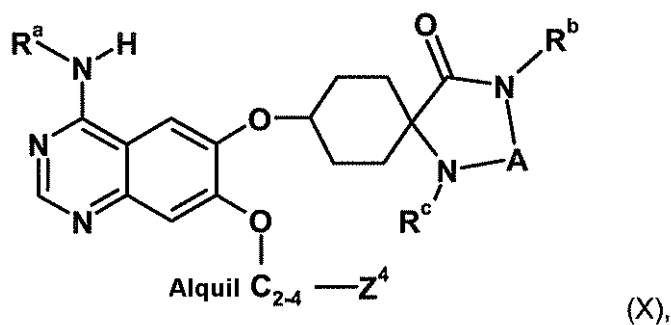
Si en el caso del grupo lábil se trata de un átomo de halógeno como un átomo de cloro, de bromo o de yodo o de un grupo alquilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi tal como el grupo metansulfoniloxi o p-toluensulfoniloxi, la reacción se lleva a cabo con preferencia en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio o N-etil-diisopropilamina. Si en el caso del grupo lábil se trata de un grupo hidroxilo, entonces la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente sustractor de agua, con preferencia en presencia de una fosfina y de un derivado de ácido azodicarboxílico tal como, por ejemplo, trifenilfosfina/éster dietílico del ácido azodicarboxílico.

35

e) Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que R^d representa un grupo R^4 -alquil C_{2-4} -O-, en donde el radical R^4 está separado del átomo de oxígeno por al menos 2 átomos de C, y R^4 significa un radical seleccionado del grupo compuesto por NH_2 , alquil C_{1-3} -NH-, (alquil C_{1-3}) $_2$ N-, (2-metoxietil) $_2$ N-, pirrolidin-1-il-, piperidin-1-il-, azepan-1-il-, morfolin-4-il-, 1,4-oxazepan-4-il-, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il-, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il-, piperazin-1-il-, 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-il-, 1,4-diazepan-1-il-, 4-(alquil C_{1-3})-1,4-diazepan-1-ilo:

40

reacción de un compuesto de la fórmula general



en la que R^a , R^b , R^c y A se definen como se mencionó al principio y Z^4 representa un grupo lábil tal como un átomo de halógeno, p. ej. un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonyloxi tal como un grupo metanosulfonyloxi o p-toluenosulfonyloxi, con

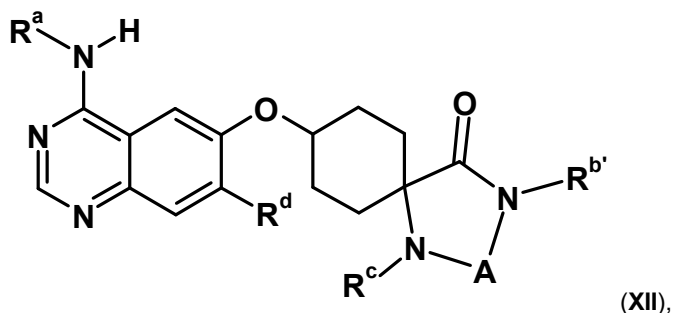
5



en donde $R^{4'}$ se define como se mencionó con anterioridad.

10 f) Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que R^b significa un átomo de hidrógeno:

Separación de un radical protector de un compuesto de la fórmula general



15

en la que R^a , R^c , R^d y A se definen como se mencionó al principio y $R^{b'}$ significa un grupo protector, por ejemplo un grupo bencilo eventualmente sustituido, un grupo terc.-butilo o un grupo 2-(trimetilsilil)etilo.

20 La separación de un grupo bencilo, eventualmente sustituido, tiene lugar, sin embargo, por ejemplo, por hidrogenólisis, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbón en un disolvente apropiado tal como metanol, etanol, éster etílico del ácido acético o acetato de etilo, eventualmente con la adición de un ácido tal como ácido clorhídrico a temperaturas de entre 0 y 100 °C, pero con preferencia a temperaturas entre 20 y 60 °C, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, pero con preferencia de 3 a 5 bar. La separación de un radical 2,4-dimetoxibencilo tiene lugar, de preferencia, en ácido trifluoroacético en presencia de anisol, tioanisol, pentametilbenceno o trietilsilano.

25

La separación de un radical bencilo eventualmente sustituido o de un radical terc.-butilo puede tener lugar, por ejemplo, también mediante tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, eventualmente utilizando un disolvente tal como 1,4-dioxano, isopropanol, cloruro de metileno o tolueno, eventualmente en presencia de anisol, tioanisol, pentametilbenceno o trietilsilano.

30

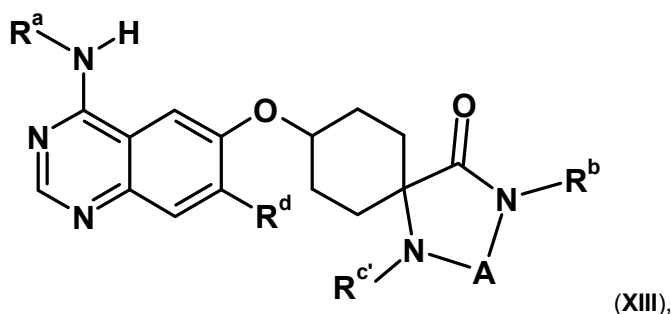
La separación de un grupo 2-(trimetilsilil)etilo tiene lugar, por ejemplo, mediante tratamiento con fluoruros tal como fluoruro de tetrabutilamonio, eventualmente con utilización de un disolvente tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano.

35

Otros grupos protectores adecuados y posibilidades para su introducción y separación se describen, por ejemplo, en „Protective Groups in Organic Synthesis“ de Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, Wiley-VCH, o Philip Kocienski, Protecting Groups, 3ª ed. 2004, THIEME.

40 g) Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que R^c significa un átomo de hidrógeno:

separación de un radical protector de un compuesto de la fórmula general



5 en la que R^a , R^b , R^d y A se definen como se mencionó al principio y $R^{c'}$ significa un grupo protector, por ejemplo un grupo bencilo eventualmente sustituido, un grupo formilo, acetilo, trifluoroacetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc.-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

10 La separación del radical protector tiene lugar, por ejemplo, por hidrólisis en un disolvente acuoso, por ejemplo en agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahidrofurano/agua ó 1,4-dioxano/agua, en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o en presencia de una base alcalina tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio o aprótica, por ejemplo en presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas de entre 0 y 120 °C, con preferencia a temperaturas de entre 10 y 100 °C.

15 La separación de un grupo bencilo, eventualmente sustituido, o de un radical benciloxicarbonilo tiene lugar, sin embargo, por ejemplo, por hidrogenólisis, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbón en un disolvente apropiado tal como metanol, etanol, éster etílico del ácido acético o ácido acético glacial, eventualmente con la adición de un ácido tal como ácido clorhídrico, a temperaturas de entre 0 y 100 °C, pero con preferencia a temperaturas entre 20 y 60 °C, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, pero con preferencia de 3 a 5 bar.

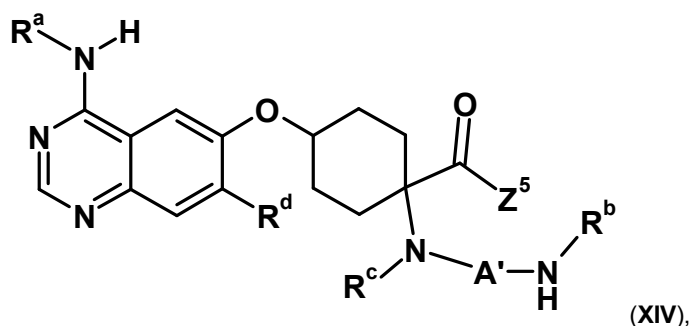
20 La separación de un radical terc.-butoxicarbonilo tiene lugar, preferiblemente, mediante tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, eventualmente con el uso de un disolvente tal como cloruro de metileno, 1,4-dioxano, metanol o dietiléter.

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

30 Otros grupos protectores adecuados y posibilidades para su introducción y separación se describen, por ejemplo, en „Protective Groups in Organic Synthesis“ de Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, Wiley-VCH, o Philip Kocienski, Protecting Groups, 3ª ed. 2004, THIEME.

35 h) Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que A significa un grupo $-alquilen\ C_2-C_3-$:

ciclación de un compuesto de la fórmula general



40 en la que R^a , R^b , R^c y R^d se definen como se mencionó al principio, A' significa un grupo $-alquilen\ C_2-C_3-$ y Z^5 significa un grupo lábil tal como un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o alquiloxi.

45 Si en el caso del grupo lábil se trata de un grupo hidroxilo, entonces la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente sustractor de agua tal como N,N'-carbonildiimidazol, N,N'-diclohexilcarbodiimida, tetrafluoroborato de O-

(benzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio (TBTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio (HATU), convenientemente en un disolvente tal como cloruro de metileno, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o etilenglicoldietiléter, a temperaturas entre -50°C y 100°C, pero preferiblemente a temperaturas entre -20°C y 60°C.

Si en el caso del grupo lábil se trata de un átomo de halógeno, entonces la reacción se lleva a cabo, de preferencia, en presencia de una base tal como trietilamina, piridina o N-etil-diisopropilamina, convenientemente en un disolvente tal como cloruro de metileno, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o etilenglicoldietiléter, a temperaturas entre -50°C y 100°C, pero de preferencia a temperaturas entre -20°C y 60°C.

Si en el caso del grupo lábil se trata de un grupo alquiloxi, entonces la reacción se lleva a cabo, eventualmente, en presencia de una base tal como carbonato de potasio, hidróxido de sodio, trietilamina o N-etil-diisopropilamina, convenientemente en un disolvente tal como metanol, etanol, isopropanol, cloruro de metileno, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o etilenglicoldietiléter, a temperaturas entre -50°C y 120°C, pero de preferencia a temperaturas entre 0°C y 80°C.

Si según la invención se obtiene un compuesto de la fórmula general I que contiene un grupo amino, alquilamino o imino, éste se puede convertir por acilación o sulfonilación en un correspondiente compuesto de acilo o sulfonilo de la fórmula general I, en donde como agente de acilación se tienen en cuenta, por ejemplo, halogenuros de ácido carboxílico, anhídridos de ácido carboxílico y ácidos carboxílicos con agentes de activación tal como N,N'-carbonildiimidazol, N,N'-diclohexilcarbodiimida o tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio y como agente de sulfonilación, halogenuros de sulfonilo, y/o un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo amino, alquilamino o imino, se puede convertir por alquilación reductiva o por alquilación en un correspondiente compuesto de alquilo de la fórmula general I y/o

un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo alcoxicarbonilo, se puede convertir por separación del éster en un ácido carboxílico y/o

un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo alcoxicarbonilo, se puede convertir por reacción con una amina en un derivado de amida de ácido carboxílico y/o

un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo carboxi, se puede convertir por reacción con una amina en un derivado de amida de ácido carboxílico.

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

A modo de ejemplo, se tienen en cuenta como radical protector para un grupo hidroxilo el grupo trimetilsililo, acetilo, tritilo, bencilo o tetrahidropiranilo.

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

La ulterior separación eventual de un radical protector utilizado tiene lugar, por ejemplo, por hidrólisis en un disolvente acuoso, por ejemplo en agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahidrofurano/agua o 1,4-dioxano/agua, en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o en presencia de una base alcalina tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio o aprótica, por ejemplo en presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas de entre 0 y 120 °C, con preferencia a temperaturas de entre 10 y 100 °C.

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

La separación de un radical terc.-butilo o terc.-butiloxicarbonilo tiene lugar, con preferencia, por tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico o por tratamiento con trimetilsilano de yodo eventualmente usando un disolvente tal como cloruro de metileno, 1,4-dioxano, metanol, isopropanol o éter dietílico.

La separación de un radical trifluoroacetilo tiene lugar, con preferencia, por tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico, eventualmente en presencia de un disolvente tal como ácido acético, a temperaturas de entre 50 y 120

°C o por tratamiento con lejía de sosa, eventualmente en presencia de un disolvente tal como tetrahidrofurano o metanol, a temperaturas de entre 0 y 50 °C.

5 Otros grupos protectores adecuados y posibilidades para su introducción y separación se describen, por ejemplo, en „Protective Groups in Organic Synthesis“ de Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts , Wiley-VCH, o Philip Kocienski, Protecting Groups, 3ª ed. 2004, THIEME.

10 Además, los compuestos de la fórmula general I obtenidos, tal como se mencionó ya al comienzo, se pueden separar en sus enantiómeros y/o diastereoisómeros. De esta manera, se pueden separar, por ejemplo, mezclas cis/trans en sus isómeros cis y trans, y compuestos con al menos un átomo de carbono ópticamente activo en sus enantiómeros.

15 De esta manera, se pueden separar, por ejemplo, las mezclas obtenidas cis/trans por cromatografía en sus isómeros cis y trans, los compuestos obtenidos de la fórmula general I, que aparecen en racematos, de acuerdo con métodos conocidos en sí (véase Allinger N. L. y Eliel E. L. en "Topics en Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) se pueden separar en sus antípodos ópticos y compuestos de la fórmula general I con al menos 2 átomos de carbono asimétricos debido a sus diferencias fisicoquímicas se pueden separar, según métodos conocidos en sí, por ejemplo por cromatografía y/o cristalización por fraccionamiento, en sus diastereoisómeros que, en caso de que se produzcan en forma racémica, se pueden separar luego, tal como se mencionó con anterioridad, en los enantiómeros.

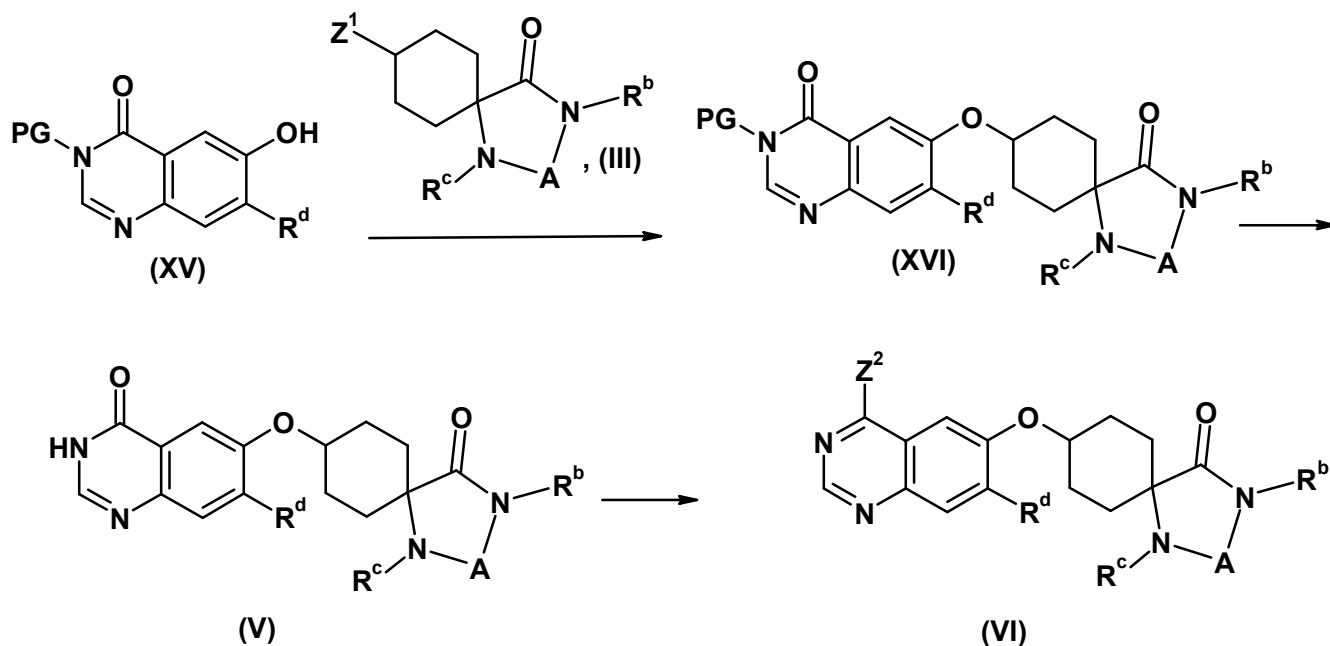
20 La separación en los enantiómeros se efectúa, preferiblemente, mediante separación en columna en fases quirales o por recristalización en un disolvente ópticamente activo, o por reacción con una sustancia ópticamente activa que forma con el compuesto racémico sales o derivados, tales como, p. ej., ésteres o amidas, en particular ácidos y sus derivados o alcoholes activados, y separación de la mezcla de sales diastereoisómeras o del derivado, así obtenido, p. ej. en virtud de diferentes solubilidades, pudiendo liberarse a partir de las sales diastereoisómeras puras o de los derivados los antípodos libres por la acción de agentes adecuados. Ácidos ópticamente activos, particularmente habituales, son, p. ej., las formas D y L de ácido tartárico o ácido dibenzotartárico, ácido di-o-toliltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfosulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido quinaico. Como alcohol ópticamente activo se tiene en cuenta, por ejemplo, (+)- o (-)-mentol y como radical acilo ópticamente activo en amidas, por ejemplo, (+)- o (-)-mentiloxicarbonilo.

25 Además, se pueden convertir los compuestos obtenidos de la fórmula I en sus sales, en especial para uso farmacéutico en sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. En calidad de ácidos entran en consideración para ello, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido malónico, ácido cítrico, ácido L-málico, ácido L-tartárico o ácido maleico. Como bases se tienen en cuenta, por ejemplo, lejía de sosa, lejía potásica, hidróxido de calcio, dietanolamina o N-metil-D-glucamina.

40 Los compuestos de las fórmulas generales II a XIV utilizados como sustancias de partida son en parte conocidos en la bibliografía o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (véanse los Ejemplos I a XII) o los procedimientos previamente descritos, eventualmente con introducción adicional de radicales protectores.

45 Procedimientos estándares para preparar los materiales de partida se describen, por ejemplo, en "March's Advanced Organic Chemistry" de Michael B. Smith y Jerry March, Wiley-VCH o en "Science of Synthesis/Houben-Weyl", Thieme.

50 A modo de ejemplo, los compuestos de las fórmulas generales (V) y (VI) se pueden obtener de la siguiente manera:



Esquema 1

5

A partir de un compuesto de la fórmula general (XV), en el que PG significa un grupo protector tal como, por ejemplo, bencilo, 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo, se realiza la reacción con un compuesto de la fórmula general (III) análogamente al procedimiento a) previamente descrito para dar un compuesto de la fórmula general (XVI). Los compuestos de la fórmula general (XVI) se conocen de la bibliografía (véanse, por ejemplo, los documentos WO 2004/108664 o WO 2007/003486) o se pueden obtener de acuerdo con procedimientos conocidos de la bibliografía.

10

La separación del grupo protector a partir de un compuesto de la fórmula general (XVI) en un compuesto de la fórmula general (V) se realiza, en caso de que PG signifique bencilo, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbón (por ejemplo, análogamente al Ejemplo XI). La separación del radical protector, en caso de que PG signifique 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo, también puede realizarse de modo oxidativo (por ejemplo, con nitrato de amonio y cerio(IV) o con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona) o con ácidos (por ejemplo con ácido trifluoroacético en presencia de anisol, tioanisol, pentametilbenceno o trietilsilano).

15

Un compuesto de la fórmula general (V) se puede convertir luego, tal como se describió en el procedimiento c) anterior, en un compuesto de la fórmula general (VI). Los significados para R^b, R^c, R^d, A, Z¹ y Z² en los compuestos del esquema 1 se definen como se menciona precedentemente.

20

Tal como ya se mencionó al comienzo, los compuestos de la fórmula general (I) conformes a la invención y sus sales fisiológicamente tolerables presentan propiedades farmacológicas valiosas, especialmente un efecto inhibitor sobre la transducción de señales mediada por el receptor del factor de crecimiento epidermal (EGF-R), pudiendo ser provocada ésta, por ejemplo, por una inhibición de la formación de ligandos, por la dimerización del receptor o por la propia tirosina quinasa. Además, es posible que la transmisión de señales se bloquee a otros componentes que están más abajo.

25

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

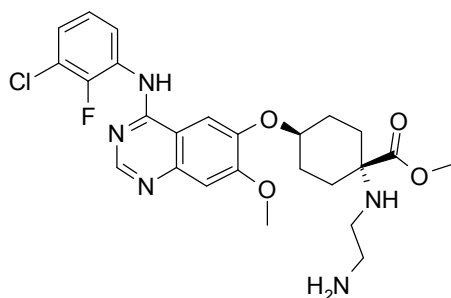
30

Preparación de los compuestos de partida

Ejemplo I

Éster metílico del ácido trans-1-(2-amino-etilamino)-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico

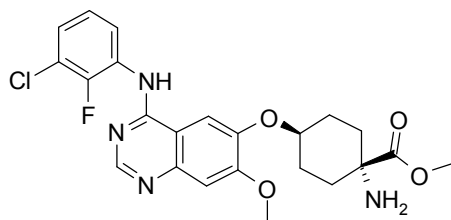
35



- 5 A 1,60 g de éster metílico del ácido trans-1-(2-terc.-butoxicarbonilamino-etilamino)-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexano-carboxílico en 13 ml de cloruro de metileno se añaden 3,30 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita durante tres horas a la temperatura ambiente, y luego se añade de nuevo 1 ml de ácido trifluoroacético. Después de otra hora se ha completado la reacción y la mezcla de reacción se concentra, se recoge en cloruro de metileno y en un poco de metanol y se alcaliniza con solución de carbonato de potasio al 10%. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran.
- 10 Rendimiento: 1,30 g (97 % de la teoría)
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 518, 520 [M+H]⁺

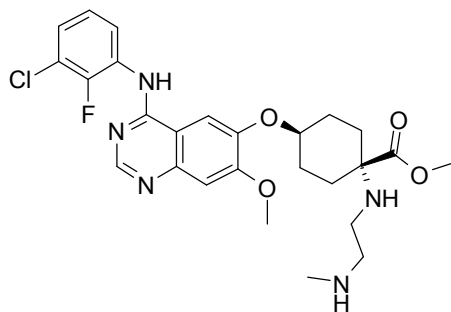
Análogamente al Ejemplo I se obtienen los siguientes compuestos:

- 15 (1) Éster metílico del ácido trans-1-amino-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico



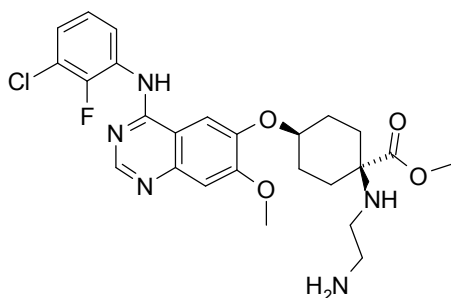
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 475, 477 [M+H]⁺

- 20 (2) Éster metílico del ácido trans-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1-(2-metilamino-etilamino)-ciclohexanocarboxílico

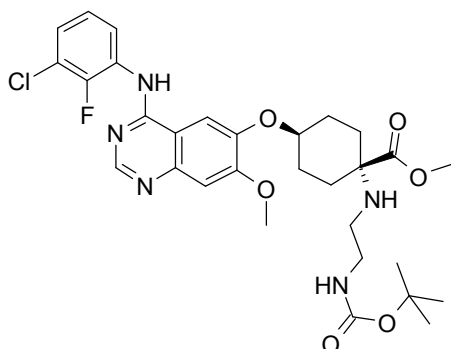


Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 532, 534 [M+H]⁺

- 25 (3) Éster metílico del ácido cis-1-(2-amino-etilamino)-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico

**Ejemplo II**

5 Éster metílico del ácido trans-1-(2-terc.-butoxicarbonilamino-etilamino)-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico



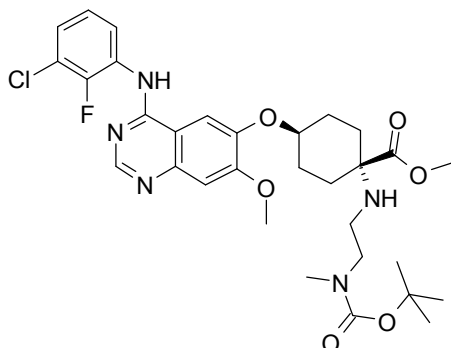
10 A 1,20 g de éster metílico del ácido trans-1-amino-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico en 40 ml de tetrahidrofurano se añaden, bajo una atmósfera de argón, 0,44 g de N-terc.-butoxicarbonil-2-aminoacetaldehído. A continuación, se añaden 0,18 ml de ácido acético glacial y 0,80 g de triacetoxiborohidruro de sodio y la mezcla de reacción se agita durante una noche a la temperatura ambiente. Dado que la reacción no se ha completado, se añaden todavía dos veces sendos 90 mg de N-terc.-butoxicarbonil-2-aminoacetaldehído y sendos 200 mg de triacetoxiborohidruro de sodio. Después de otra noche a la temperatura ambiente, la reacción es completa. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se combina con lejía de sosa. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El producto bruto se sigue haciendo reaccionar sin ulterior purificación.

15 Valor R_f: 0,35 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco conc. = 90:10:1)

20 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 618, 620 [M+H]⁺

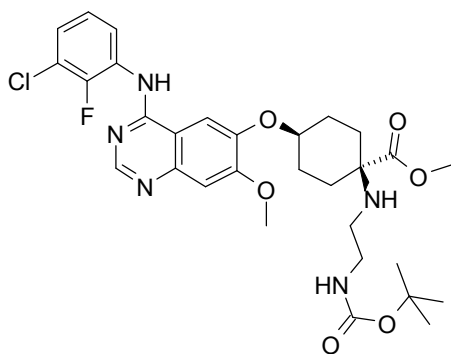
Análogamente al Ejemplo II se obtienen los siguientes compuestos:

(1) Éster metílico del ácido trans-1-[2-(N-terc.-butoxicarbonil-N-metil-amino)-etilamino]-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico



25 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 632, 634 [M+H]⁺

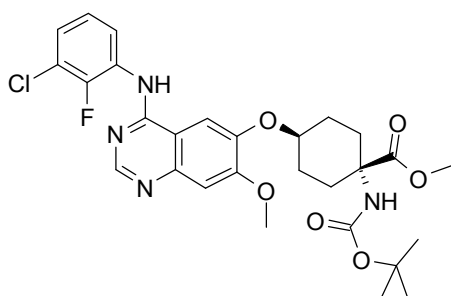
(2) Éster metílico del ácido cis-1-(2-terc.-butoxicarbonilamino-etilamino)-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 618, 620 [M+H]⁺

Ejemplo III

5 Éster metílico del ácido trans-1-terc.-butoxicarbonilamino-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico



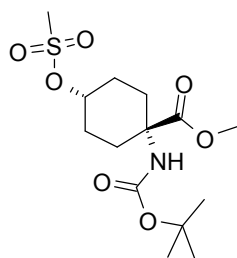
Una mezcla a base de 3,30 g de 4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-ol en 23 ml de N,N-dimetilformamida se calienta hasta 50°C. Luego se añaden 2,30 g de carbonato de potasio y 4,40 g de éster metílico del ácido cis-1-terc.-butoxicarbonilamino-4-metanosulfoniloxi-ciclohexanocarboxílico. La mezcla de reacción se calienta a 80°C y se agita durante una noche a esta temperatura. Entonces se añaden de nuevo 1,00 g de éster metílico del ácido cis-1-terc.-butoxicarbonilamino-4-metanosulfoniloxi-ciclohexanocarboxílico y 0,90 g de carbonato de potasio. Después de otras cuatro horas a 80°C, la mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se lava varias veces con agua. La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo del matraz se purifica mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol/amoniaco conc. (98/2/0,1 a 8/2/0,1).

Rendimiento: 5,50 g (93 % de la teoría)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 575, 577 [M+H]⁺

Ejemplo IV

Éster metílico del ácido cis-1-terc.-butoxicarbonilamino-4-metanosulfoniloxi-ciclohexanocarboxílico

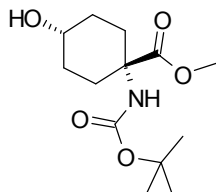


A 4,39 g de éster metílico del ácido cis-1-terc.-butoxicarbonilamino-4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico y 2,80 ml de trietilamina en 45 ml de cloruro de metileno se añaden lentamente, gota a gota, bajo enfriamiento en un baño de hielo, 1,40 ml de cloruro del ácido metanosulfónico, manteniéndose la temperatura por debajo de 10 °C. A continuación se deja que la mezcla de reacción llegue a la temperatura ambiente y se agita durante una noche. Entonces se añaden 20 ml de solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, las fases se separan y la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran, quedando un aceite viscoso. El producto bruto se sigue haciendo reaccionar sin ulterior purificación.

Rendimiento: 5,44 g (96 % de la teoría)

Valor R_f: 0,50 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 95:5)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 352 [M+H]⁺

Ejemplo VÉster metílico del ácido cis-1-terc.-butoxicarbonilamino-4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico

5

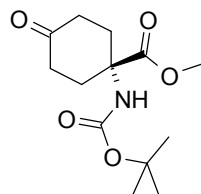
4,50 g de éster metílico del ácido 1-terc.-butoxicarbonilamino-4-oxo-ciclohexanocarboxílico en 45 ml de tetrahidrofurano se combinan, bajo una atmósfera de argón, con 6 ml de agua y 630 mg de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita durante dos horas a la temperatura ambiente, se diluye con dietiléter, se combina con ácido clorhídrico 1N y se mezcla agitando a fondo. La fase orgánica se separa, se lava con solución de carbonato de potasio al 10% y solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Queda un aceite incoloro que cristaliza lentamente a lo largo de la noche.

10

Rendimiento: 4,39 g (97 % de la teoría)

15

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 274 [M+H]⁺

Ejemplo VIÉster metílico del ácido 1-terc.-butoxicarbonilamino-4-oxo-ciclohexanocarboxílico

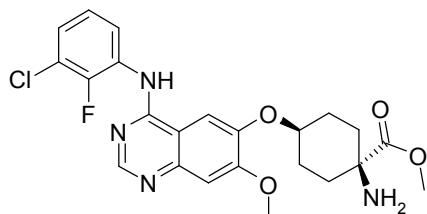
20

A 4,65 g de ácido 1-terc.-butoxicarbonilamino-4-oxo-ciclohexanocarboxílico en 45 ml de N,N-dimetilformamida se añaden 3,90 g de carbonato de potasio y 1,30 ml de yoduro de metilo y la mezcla de reacción se agita durante tres horas a la temperatura ambiente. A continuación, el disolvente se separa por destilación en el evaporador rotatorio y el residuo se reparte entre solución de carbonato de potasio al 10% y dietiléter. La fase acuosa se separa y se extrae con dietiléter y las fases orgánicas reunidas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. Queda un aceite incoloro que cristaliza lentamente.

25

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 272 [M+H]⁺

30

Ejemplo VIIÉster metílico del ácido cis-1-amino-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico

35

1,95 g de ácido cis/trans-1-amino-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico se disuelven en un poco de metanol y, bajo enfriamiento en un baño de hielo, se añaden gota a gota a una solución a base de 700 µl de cloruro de tionilo en 20 ml de metanol. La mezcla de reacción se calienta con agitación durante una noche hasta la temperatura ambiente y, a continuación, se calienta durante otras 2 h a reflujo. Dado que todavía no se puede reconocer reacción alguna, la mezcla de reacción se enfría, se mezcla, bajo enfriamiento en un baño de hielo, con otros 700 µl de cloruro de tionilo y de nuevo se calienta a reflujo durante 8 h. Dado que después del enfriamiento hasta la temperatura ambiente la reacción sigue siendo incompleta, se añaden de nuevo 700 µl de cloruro de tionilo. Después de otras 4 h a reflujo, la reacción es completa y el disolvente se separa por destilación en el evaporador rotatorio. El residuo del matraz se reparte entre cloruro de metileno y solución de

40

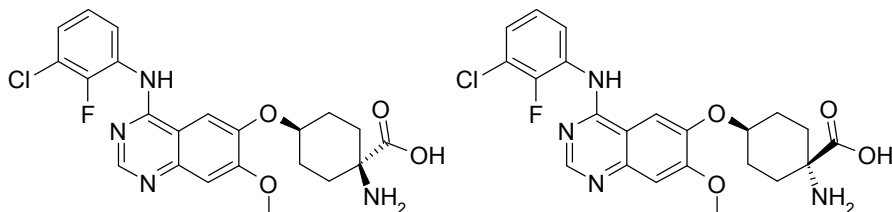
45

carbonato de potasio al 10%. La fase acuosa se separa y se extrae con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo del matraz se cromatografía sobre una columna de fase inversa con una mezcla de acetonitrilo/agua/amoniaco como eluyente, pudiendo separarse compuestos cis y trans.

5 Rendimiento: 330 mg (16 % del teórico)
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 475, 477 [M+H]⁺

Ejemplo VIII

10 Ácido cis/trans-1-amino-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico

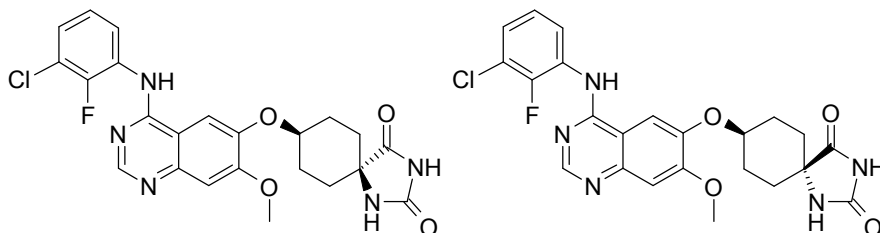


15 Una mezcla a base de 3,00 g de sin/anti-8-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona y 30 ml de lejía de sosa 2 N se calienta con agitación durante aprox. 25 h hasta 135°C. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutraliza con ácido clorhídrico. A continuación, el agua se separa por destilación al vacío en el evaporador rotatorio, formándose un precipitado el cual se filtra con succión y se seca. El producto bruto, obtenido de esta manera, se sigue haciendo reaccionar sin ulterior purificación.

20 Rendimiento: 1,95 g (69 % de la teoría)
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 461, 463 [M+H]⁺

Ejemplo IX

20 sin/anti-8-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona

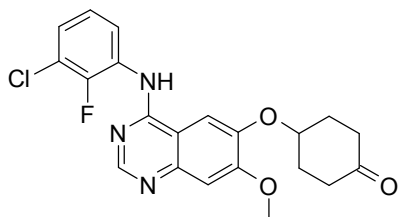


25 Una suspensión de 3,00 g de 4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanona en 30 ml de etanol acuoso al 60% se mezcla con 2,10 g de carbonato de amonio y 470 mg de cianuro de potasio, y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añaden de nuevo 0,50 g de carbonato de amonio y 100 mg de cianuro de potasio, y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante otras 2 h. A continuación, se deja enfriar durante una noche a la temperatura ambiente, formándose un precipitado claro. Éste se filtra con succión, se continúa lavando con agua y se seca.

30 Rendimiento: 3,05 g (87 % de la teoría)
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 486, 488 [M+H]⁺

Ejemplo X

35 4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanona



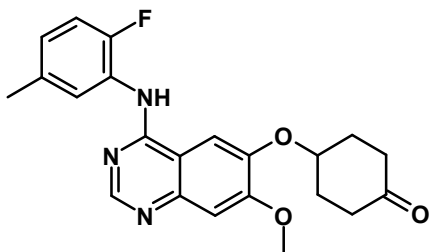
40 A 6,50 g de 6-(1,4-dioxo-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-7-metoxi-3H-quinazolin-4-ona en 65 ml de acetonitrilo se añaden gota a gota, bajo una atmósfera de argón, 3,25 ml de oxiclورو de fósforo. A continuación, la mezcla de reacción se calienta hasta 40°C, se combina gota a gota con 5,00 ml de trietilamina y se calienta a reflujo durante 2 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añaden 1,40 ml de

trietilamina y 2,60 ml de 3-cloro-2-fluoro-anilina, disueltos en 5 ml de acetonitrilo, y la mezcla de reacción se agita durante una noche a 40°C. Después se añaden de nuevo, gota a gota, 0,70 ml de 3-cloro-2-fluoro-anilina, disueltos en 2 ml de acetonitrilo, y la mezcla de reacción se agita durante otras 10 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se filtra con succión el precipitado resultante, se recoge en ácido clorhídrico 1 N, se mezcla con ácido clorhídrico isopropanólico 6 N y se agita a la temperatura ambiente hasta que se haya completado la separación del cetal. El precipitado resultante se filtra con succión y se mezcla con cloruro de metileno y lejía de soda 1 N. La fase acuosa se separa y se extrae con cloruro de metileno, los extractos reunidos se concentran y el residuo del matraz se lleva a cristalización con diisopropiléter.

Rendimiento: 5,90 g (73 % de la teoría)
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 416, 418 [M+H]⁺

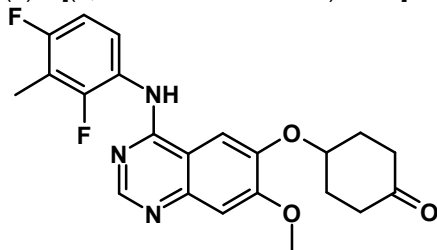
Análogamente al Ejemplo X se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)amino]-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina



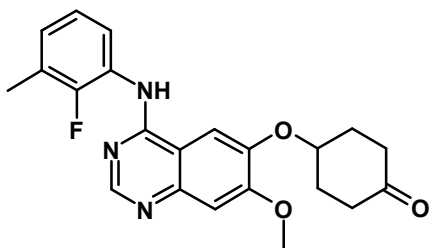
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 396 [M+H]⁺

(2) 4-[(2,4-difluoro-3-metil-fenil)amino]-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina



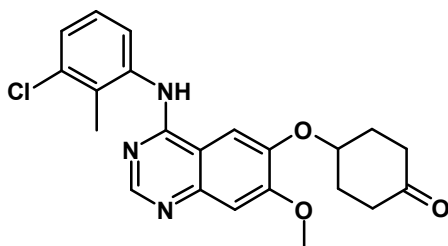
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 414 [M+H]⁺

(3) 4-[(2-fluoro-3-metil-fenil)amino]-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina



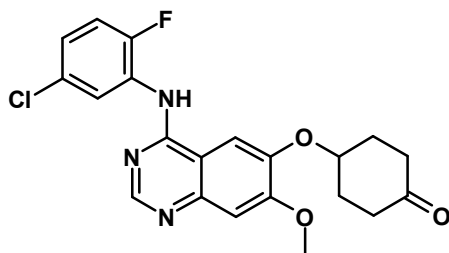
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 396 [M+H]⁺

(4) 4-[(3-cloro-2-metil-fenil)amino]-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina



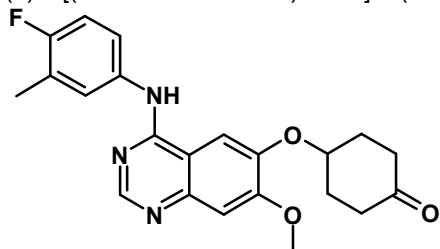
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 412, 414 [M+H]⁺

(5) 4-[(5-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 416, 418 [M+H]⁺

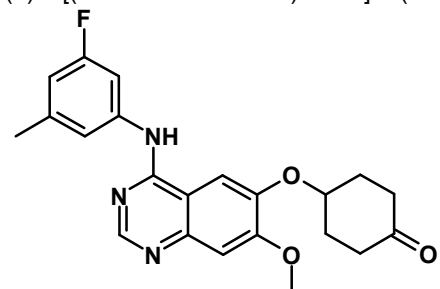
(6) 4-[(4-fluoro-3-metil-fenil)amino]-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina



5

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 396 [M+H]⁺

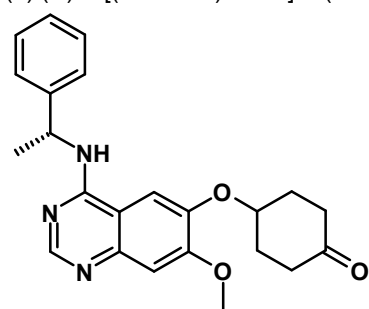
(7) 4-[(3-fluoro-5-metil-fenil)amino]-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina



10

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 396 [M+H]⁺

(8) (R)-4-[(1-feniletil)amino]-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina

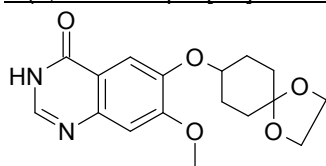


15

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 392 [M+H]⁺

Ejemplo XI

6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-7-metoxi-3H-quinazolin-4-ona



20

27,20 g de 3-bencil-6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il-oxi)-7-metoxi-3H-quinazolin-4-ona se mezclan, disueltos en 270 ml de ácido acético glacial, con 2,70 g de paladio sobre carbón activado (al 10%) y se hidrogenan a 60°C hasta que haya finalizado la absorción de hidrógeno. A continuación, el ácido acético glacial se separa por destilación en el evaporador rotatorio y se continúa evaporando con tolueno. El residuo del matraz se mezcla con agua y se alcaliniza con solución saturada de hidrógeno-carbonato de

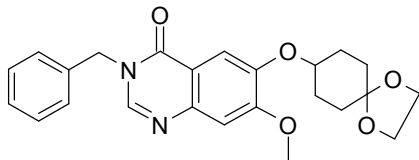
sodio. El precipitado obtenido se filtra por succión y se seca.

Rendimiento: 20,30 g (95 % de la teoría)

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 333 [M+H]⁺

5 Ejemplo XII

3-bencil-6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-7-metoxi-3H-quinazolin-4-ona



10 20,00 g de 3-bencil-6-hidroxi-7-metoxi-3H-quinazolin-4-ona en 150 ml de N,N-dimetilformamida se calientan hasta 50°C, luego se añaden 16,00 g de carbonato de potasio y 20,00 g de éster 1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ílico del ácido metanosulfónico y la mezcla de reacción se agita durante una noche a 80°C. Luego se añaden nuevamente 6,00 g de carbonato de potasio y 8,00 g de éster 1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ílico del ácido metanosulfónico y se agita durante otras 4 h a 80°C. En el espacio de las
15 siguientes 24 h se añaden en porciones, en total, otros 6,00 g de carbonato de potasio y 10,00 g de éster 1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ílico del ácido metanosulfónico, hasta que la reacción se haya completado. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añaden muy lentamente, gota a gota y con agitación, en total 450 ml de agua, formándose un precipitado, el cual se filtra con succión, se lava con agua y se seca.

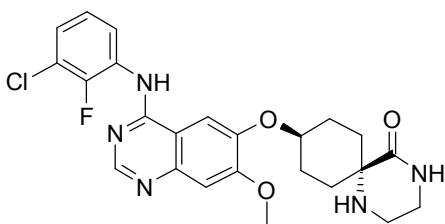
Rendimiento: 27,20 g (91 % de la teoría)

20 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 423 [M+H]⁺

Preparación de los compuestos finales

Ejemplo 1

25 anti-9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona



30 A 1,30 g de éster metílico del ácido trans-1-(2-amino-etilamino)-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico en 14 ml de metanol se añaden 1,30 ml de lejía de sosa 4 N y la mezcla de reacción se agita durante tres horas a la temperatura ambiente. A continuación, el disolvente se separa por destilación en vacío en el evaporador rotatorio. El residuo del matraz se purifica mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol/amoniaco conc.
35 (98/2/0,1 a 8/2/0,1) como agente eluyente. Las fracciones de producto se concentran y se mezclan agitando con diisopropiléter. El residuo sólido se filtra con succión y se seca.

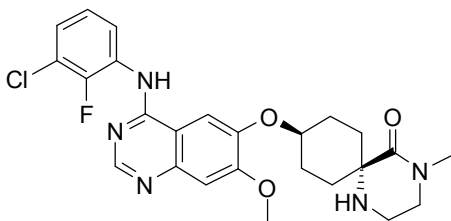
Rendimiento: 700 mg (57 % del teórico)

Valor R_f: 0,30 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco conc. = 90:10:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 486, 488 [M+H]⁺

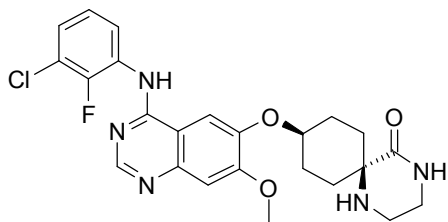
40 Análogamente al Ejemplo 1 se obtienen los siguientes compuestos:

(1) anti-9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-4-metil-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona



45 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

(2) sin-9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona

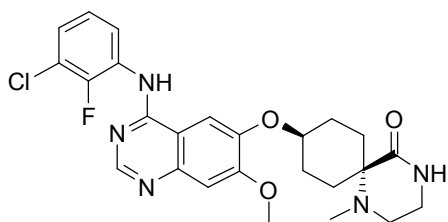


Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 486, 488 [M+H]⁺

5

Ejemplo 2

anti-9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1-metil-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona



10

A 400 mg de anti-9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona en 12 ml de tetrahidrofurano se añaden 125 µl de solución de formaldehído acuosa al 37%, seguido de 50 µl de ácido acético glacial y 280 mg de triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita durante una noche a la temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo, se combina con lejía de sosa 1N y se mezcla agitando. La fase orgánica se separa, se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo del matraz se purifica mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol/amoniaco conc. (99/1/0,2 a 8/2/0,1) como agente eluyente. El producto bruto se mezcla

15

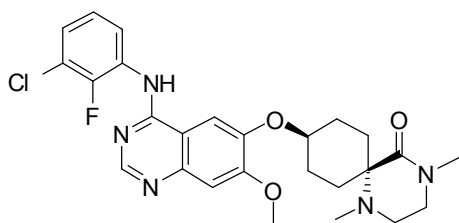
20

Rendimiento: 230 mg (56 % del teórico)
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

Análogamente al Ejemplo 2 se obtiene el siguiente compuesto:

25

(1) anti-9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-dimetil-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona

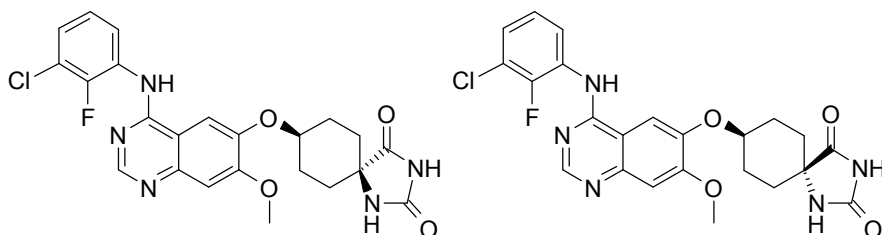


Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 514, 516 [M+H]⁺

30

Ejemplo 3

sin/anti-8-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona



Una suspensión de 3,00 g de 4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanona en 30 ml de etanol acuoso al 60% se mezcla con 2,10 g de carbonato de amonio y 470 mg de cianuro de

potasio, y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añaden de nuevo 0,50 g de carbonato de amonio y 100 mg de cianuro de potasio, y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante otras 2 h. A continuación, se deja enfriar durante una noche a la temperatura ambiente, formándose un precipitado claro. Éste se filtra con succión, se continúa

5 lavando con agua y se seca.
Rendimiento: 3,05 g (87 % de la teoría)
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 486, 488 [M+H]⁺

Test biológico

10 Las propiedades biológicas de los nuevos compuestos se examinan, por ejemplo, tal como sigue:

15 La inhibición de la transmisión de señales inducida por EGF-R se puede comprobar, por ejemplo, con células que expresan EGF-R humano y cuya supervivencia y proliferación depende de la estimulación por EGF o TGF-alfa. Una línea celular hematopoyética murina se modifica genéticamente de modo tal que exprese EGF-R humano funcional. Por ello, la proliferación de esta línea celular se puede estimular por EGF.

El test se realiza de la siguiente manera:

20 Las células se cultivan en medio RPMI/1640. La proliferación se estimula con 20 ng/ml de EGF humano (Promega). Para evaluar la actividad inhibidora de los compuestos según la invención, estos compuestos se disuelven en 100% de dimetilsulfóxido (DMSO) y se añaden en distintas diluciones a los cultivos, en donde la concentración máxima de DMSO es del 1%. Los cultivos se incuban durante 48 horas a 37°C.

25 Para determinar la actividad inhibidora de los compuestos según la invención, se mide el número relativo de células con el ensayo Cell Titer 96TM AQueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega) en unidades de D.O. El número relativo de células se calcula en porcentaje del control y se deriva la concentración de principio activo que inhibe la proliferación de las células hasta un 50% (IC50).

30 Los compuestos según la invención de la fórmula general (I) muestran, por ejemplo, valores de IC50 de < 10 micromolar, con preferencia de < 1 micromolar.

Compuesto (Ejemplo N°)	Inhibición de la proliferación dependiente de EGFR IC ₅₀ [nM]
1	4
1(1)	2
1(2)	2
2	1
2(1)	2

Sectores de indicación

35 Como se halló, los compuestos de la fórmula (I) se distinguen por numerosas posibilidades de aplicación en el campo terapéutico. Se han de destacar aquellas posibilidades de aplicación para las que los compuestos según la invención de la fórmula (I) se pueden usar preferiblemente, en virtud de su eficacia farmacéutica, como inhibidores de tirosina-quinasa.

40 Por consiguiente, los compuestos de la fórmula general (I) conformes a la invención inhiben la transducción de señales a través de tirosina quinasas, tal como se puso de manifiesto en el ejemplo del receptor de EGF humano, y son útiles, por lo tanto, para el tratamiento de procesos patofisiológicos que son provocados por una hiperfunción de las tirosina quinasas. Estos son, por ejemplo, tumores benignos o malignos, especialmente los tumores de origen epitelial y neuroepitelial, la metastación así como la proliferación anormal de células vasculares endoteliales (neoangiogénesis). Además de ello, los inhibidores de EGFR son útiles para el tratamiento de infecciones virales, en las cuales el virus utiliza la vía de producción de señales del EGFR para la entrada o infestación de la célula o para su multiplicación o para la reacción del hospedante sobre el virus.

50 Los compuestos conformes a la invención son también útiles para la prevención y el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y de los pulmones, que van acompañadas de una producción de mucosidad acrecentada o modificada, las cuales son provocadas por estimulación de tirosina quinasas, tales como, por ejemplo, en el caso de enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias tales como bronquitis crónica, bronquitis obstructiva crónica, asma, bronquiectasias, rinitis alérgicas o no alérgicas o sinusitis, fibrosis quística, carencia de α1-antitripsina, o en el caso de tos, enfisema pulmonar, fibrosis pulmonar y vías respiratorias hiperreactivas. Además, los compuestos son útiles para el tratamiento de exacerbaciones virales o bacterianas, así como para tratamientos de infecciones virales o bacterianas de las vías respiratorias o de los pulmones, cuando en la entrada, multiplicación o la reacción con el tejido del hospedante se activa la tirosina quinasa.

Los compuestos son también adecuados para el tratamiento de enfermedades del tracto gastrointestinal y de las vías biliares y de la vesícula biliar, las cuales van acompañadas de una actividad perturbada de las tirosina quinasas, tal como se dan, por ejemplo, en el caso de alteraciones inflamatorias crónicas, tales como colecistitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, y tumores en el tracto gastrointestinal o como se producen en enfermedades del tracto gastrointestinal que van acompañadas de una secreción incrementada, tales como enfermedad de Ménétier, adenomas secernizantes y síndrome de la pérdida de proteínas.

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

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden aplicar solos o en combinación con otros principios activos de la fórmula (I). Eventualmente, los compuestos de la fórmula (I) también se pueden usar en combinación con **W**, en donde **W** representa un ingrediente farmacológicamente activo y está seleccionado, a modo de ejemplo, del grupo compuesto por betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas del receptor LTD4 (CysLT1, CysLT2, CysLT3), inhibidores de EGFR, agonistas de dopamina, antihistamínicos H1, antagonistas de PAF, inhibidores de SYK, inhibidores de PDE3, derivados de lipoxina A4, moduladores de FPRL1, antagonistas del receptor LTB4 (BLT1, BLT2), antagonistas del receptor de histamina H1, antagonistas del receptor de histamina H4, inhibidores de quinasa PI3, inhibidores de tirosina quinasas no receptoras tales como, por ejemplo, LYN, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK o ITK, inhibidores de MAP quinasas tales como, por ejemplo, p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 o SAP, inhibidores de la vía de señales de NF-kappaB tales como, por ejemplo, inhibidores de IKK quinasa, inhibidores de iNOS, inhibidores de MRP4, inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos tales como, por ejemplo, inhibidores de la 5-lipoxigenasa (5-LO), inhibidores de cPLA2, inhibidores de leucotrienos A4 hidrolasa o inhibidores de FLAP, agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), antagonistas de CRTH2, moduladores del receptor DP1, antagonistas del receptor de tromboxano, antagonistas del receptor de quimioquinas de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR11, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CX3CR1, antagonistas de neuroquinina (NK1, NK2), moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato, moduladores de receptores de adenosina, moduladores de receptores purinérgicos tales como, por ejemplo, P2X7, activadores de histona desacetilasa (HDAC), antagonistas de bradiquinina (BK1, BK2), inhibidores de TACE, mucorreguladores, agonistas de PPAR gamma, inhibidores de Rho quinasa, inhibidores de la enzima convertidora de interleuquina 1-beta (ICE), moduladores del receptor tipo Toll (TLR), inhibidores de la HMG-CoA reductasa, antagonistas de VLA-4, inhibidores de ICAM-1, agonistas de SHIP, antagonistas de TNFalfa, antagonistas del receptor de GABAa, inmunoterapéuticos, sustancias contra hinchazones de las vías respiratorias y sustancias antitusivas.

Además, se pueden combinar combinaciones dobles o triples de **W** con los compuestos de la fórmula (I). Combinaciones de **W** con los compuestos de la fórmula 1, mencionadas a título de ejemplo, serían:

- **W** representa un betamimético, combinado con un anticolinérgico, corticosteroide, inhibidor de PDE4, inhibidor de EGFR, inhibidor de quinasa p38 MAP o antagonistas del receptor de LTD4,
- **W** representa un anticolinérgico, combinado con un betamimético, corticosteroide, inhibidor de PDE4, inhibidor de EGFR, inhibidor de quinasa p38 MAP o antagonistas del receptor de LTD4,
- **W** representa un corticosteroide, combinado con un inhibidor de PDE4, inhibidor de EGFR o antagonista del receptor LTD4
- **W** representa un inhibidor de PDE4, combinado con un inhibidor de EGFR, inhibidor de quinasa p38 MAP o antagonista del receptor de LTD4 o inhibidor de quinasa p38 MAP
- **W** representa un inhibidor de EGFR, combinado con un anticolinérgico.

Como betamiméticos se usan, en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por albuterol, arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrina, salmefamol, salmeterol, soterenol, sulfonterol, terbutalina, tiaramida, tolubuterol, zinterol y

3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencil-sulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-[[2-[[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil]etil]-amino]etil]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc.-butilamino)etanol, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(éster etílico del ácido 4-fenoxi-acético)-

1,1-dimetil-etilamino]-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico, 8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 1-(4-etoxi-carbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc.-butilamino)etanol, 2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-benzaldehído, N-[2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-fenil]-formamida, 8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(6-metoxi-bifenil-3-ilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-1H-quinolin-2-ona, 8-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-(6-fenetilamino-hexilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona, 5-[2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil]-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, [3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi)-butil]-5-metil-fenil]-urea, 4-(2-{6-[2-(2,6-dicloro-benciloxi)-etoxi]-hexilamino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroximetil-fenol, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi)-butil)-benceno-sulfonamida, 3-(3-{7-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-heptiloxi)-propil)-bencenosulfonamida, 4-(2-{6-[4-(3-ciclopentanosulfonil-fenil)-butoxi]-hexilamino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroximetil-fenol, N-adamantan-2-il-2-(3-{2-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-propil}-fenil)-acetamida, (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol, (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol, (R,S)-4-(2-{[4,4-difluoro-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol, (R,S)-4-(2-{[6-(4,4-difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol, (R,S)-5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona, (R,S)-2-({6-[2,2-difluoro-2-(3-metilfenil)etoxi]hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol, 4-(1R)-2-({6-[2,2-difluoro-2-feniletoxi]hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol, (R,S)-2-(hidroximetil)-4-(1-hidroxi-2-{[4,4,5,5-tetrafluoro-6-(3-fenilpropoxi)hexil]amino}etil)fenol, (R,S)-[5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroxifenil]formamida, (R,S)-4-[2-({6-[2-(3-bromofenil)-2,2-difluoroetoxi]hexil]amino)-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol, (R,S)-N-[3-(1,1-difluoro-2-({6-({2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)etil)fenil]imidazolidina-2,4-diona, (R,S)-4-[2-({6-[2,2-difluoro-2-(3-metoxifenil)etoxi]hexil]amino)-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol, 5-((1R)-2-({6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, 4-((1R)-2-({4,4-difluoro-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol, (R,S)-4-(2-{[6-(3,3-difluoro-3-fenilpropoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol, (R,S)-2-({[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)-4,4-difluoro]hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol y (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-difluoro-3-fenilpropoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol,

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

Como anticolinérgicos pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por: sales de tiotropio, de preferencia la sal bromuro, sales de oxitropio, de preferencia la sal bromuro, sales de flutropio, de preferencia la sal bromuro, sales de ipratropio, de preferencia la sal bromuro, sales de aclidinio, de preferencia la sal bromuro, sales de glicopirronio, de preferencia la sal bromuro, sales de tropio, de preferencia la sal cloruro, tolterodina, sales de (3R)-1-fenil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano. En las sales antes mencionadas, los cationes representan los componentes farmacológicamente activos. Como aniones X⁻, las sales antes mencionadas pueden contener, con preferencia, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato o p-toluensulfonato, prefiriéndose cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metanosulfonato o p-toluensulfonato como iones conjugados. De todas las sales se prefieren en especial los cloruros, bromuros, yoduros y metanosulfonatos.

Otros compuestos mencionados son: metobromuro del éster tropenólico del ácido 2,2-difenilpropiónico, metobromuro del éster escopínico del ácido 2,2-difenilpropiónico, metobromuro del éster escopínico del ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético, metobromuro del éster tropenólico del ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético, metobromuro del éster tropenólico del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencilico, metobromuro del éster escopínico del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencilico, metobromuro del éster tropenólico del ácido 4,4'-difluorobencilico, metobromuro del éster escopínico del ácido 4,4'-difluorobencilico, metobromuro del éster tropenólico del ácido 3,3'-difluorobencilico, metobromuro del éster escopínico del ácido 3,3'-difluorobencilico, metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico, metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico, metobromuro del éster escopínico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico, metobromuro del éster escopínico del ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico, metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico, metobromuro del éster escopínico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico, metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido bencilico, metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 2,2-difenilpropiónico, metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico, metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico, metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico, metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico, metobromuro del éster

ciclopropiltropínico de éster metílico del ácido 4,4'-difluorobencílico, metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico, metobromuro del éster escopínico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico, metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico, metobromuro del éster escopínico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico, metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-etil-xanten-9-carboxílico, metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-difluorometil-xanten-9-carboxílico y metobromuro del éster escopínico del ácido 9-hidroxi-metil-xanten-9-carboxílico.

Los compuestos antes mencionados también se pueden emplear como sales en el marco de la presente invención, empleando en lugar del metobromuro las sales meto-X, en donde X puede tener los significados antes citados para X.

Como corticosteroides pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por: beclometasona, betametasona, budesonida, butixocort, ciclesonida, deflazacort, dexametasona, etiprednol, flunisolida, fluticasona, loteprednol, mometasona, prednisolona, prednisona, rofleponida, triamcinolona, tipredano y pregna-1,4-dieno-3,20-diona, 6-fluoro-11-hidroxi-16,17-[(1-metiletilideno)bis(oxi)]-21-[[4-[(nitrooxi)metil]benzoi]oxi]-, (6 α ,11 β ,16 α)-(9Cl) (NCX-1024), 16,17-butilidenodioxi-6,9-difluoro-11-hidroxi-17-(metiltio)androst-4-en-3-ona (RPR-106541), éster (S)-fluorometílico del ácido 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico, éster (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-ílico) del ácido 6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico, éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcar-bonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,

eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales y derivados, de sus solvatos y/o hidratos. Toda referencia a esteroides incluye una referencia a sus sales o derivados, hidratos o solvatos eventualmente existentes. Ejemplos de posibles sales y derivados de los esteroides pueden ser: sales alcalinas tales como, por ejemplo, sales de sodio o de potasio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, dicloroacetatos, propionatos, dihidrógeno-fosfatos, palmitatos, pivalatos o también furoatos.

Como inhibidores de PDE4 pasan a emplearse, en este caso, de preferencia compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (cilomilast), tofomilast pumafentrina, lirimilast, apremilast, arofilina, atizoram, oglemilast, tetomilast y 5-[(N-(2,5-dicloro-3-piridinil)-carboxamida]-8-metoxi-quinolina (D-4418), 5-N-(3,5-dicloro-1-oxido-4-piridinil)-carboxamida]-8-metoxi-2-(trifluorometil)-quinolina (D-4396 (Sch-351591)), amida del ácido N-(3,5-dicloropirid-4-il)-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-indol-3-il]gloxílico (AWD-12-281 (GW-842470)), 9-[(2-fluorofenil)metil]-N-metil-2-(trifluorometil)-9H-purin-6-amina (NCS-613), 4-[(2R)-2-[3-(ciclopropiloxi)-4-metoxifenil]-2-feniletil]-piridina (CDP-840), N-[(3R)-3,4,6,7-tetrahydro-9-metil-4-oxo-1-fenilpirrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3-il]-4-piridinacarbo-xamida (PD-168787), 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroxi)metil]-1-naftalenil]-1-(2-metoxietil)-2(1H)-piridinona (T-440), 2-[4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroxi)metil]-1-naftalenil]-2-piridinil]-4-(3-piridinil)-1(2H)-ftalazinona (T-2585), (3-(3-ciclopropiloxi-4-metoxibencil)-6-etilamino-8-isopropil-3H-purina (V-11294A), beta-[3-(ciclopropiloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-propan-amida (CDC-801), imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazin-6(5H)-ona, 9-etil-2-metoxi-7-metil-5-propil-(D-22888)5-[3-(ciclopropiloxi)-4-metoxifenil]-3-[(3-metilfenil)metil]-, (3S,5S)-2-piperidinona (HT-0712), 4-[1-[3,4-bis(difluorometoxi)fenil]-2-(3-metil-1-oxido-4-piridinil)etil]-alfa,alfa-bis(trifluoro-metil)-bencenometanol (L-826141), N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[s][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamidina, (R)-(+)-1-(4-bromobencil)-4-[(3-ciclopropiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona, 3-(ciclopropiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil-isotioureido]bencil)-2-pirrolidona y cis[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopropiloxi-4-metoxifenil)-ciclohexan-1-carboxílico], 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-ciclohexan-1-ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol], (R)-(+)-etil[4-(3-ciclopropiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato, (S)-(-)-etil[4-(3-ciclopropiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ilideno]acetato, 9-ciclopropil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y 9-ciclopropil-5,6-dihidro-7-etil-3-(*terc.*-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina,

eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionados del grupo compuesto por hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobencato e hidro-p-toluensulfonato.

Como inhibidores de EGFR pasan a emplearse en este caso, de preferencia compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por cetuximab, trastuzumab, panitumumab (= ABX-EGF), Mab ICR-62, gefitinib, canertinib, erlotinib, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropil-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-(R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-(R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-

il]amino}-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)-amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-6-[[vinilcarbonil]amino]-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-etoxi-quinolina, 4-[[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]amino]-6-(5-[[2-metanosulfonil-etil]amino]metil)-furan-2-il)quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(terc.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-hidroxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metanosulfonilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(tetrahidropiran-4-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amino]-6-(trans-4-etanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(terc.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[N-(2-metoxi-acetil)-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-biciclo-[2.2.1]hept-5-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amino]-6-[1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-

7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(3-metoxipropil-amino)-carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metanosulfonyl-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metanosulfonyl-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-etoxi-quinolina; [4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-(homomorfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-[4-[(S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)carbonil]-piperazin-1-il)-etoxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(vinilcarbonil)-amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butil-oxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina y 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-{N-[2-(etoxicarbonil)-etil]-N-[(etoxicarbonil)metil]amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, sus solvatos y/o hidratos farmacológicamente compatibles. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometano-sulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Como agonistas del receptor de dopamina pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurida y viozano, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos e hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometano-sulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Como antagonistas de PAF pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por lexipafant y 4-(2-clorofenil)-9-metil-2-[3-(4-morfolinil)-3-propanon-1-il]-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina, 6-(2-clorofenil)-8,9-dihidro-1-metil-8-[(4-morfolinil)carbonil]-4H,7H-ciclo-penta-[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometano-sulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Como antagonistas del receptor LTB4 pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos tales como, p. ej., amebulant (= éster etílico del ácido [[4-[[3-[[4-[1-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]fenoxi]metil]fenil]metoxi]fenil]iminometil]-carbámico), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos, profármacos o hidratos farmacológicamente compatibles. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometano-sulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Como antagonistas del receptor LTD4 pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos, que se seleccionan del grupo compuesto por montelukast, pranlukast, zafirlukast y (E)-8-[2-[4-[4-(4-fluorofenil)butoxi]fenil]etenil]-2-(1H-tetrazol-5-il)-4H-1-benzopiran-4-ona (MEN-91507), ácido 4-[6-acetil-3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfeniltio)propoxi]-2-propilfenoxi]-butírico (MN-001), ácido 1-(((R)-3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)fenil)tio)metilciclopropanoacético, ácido 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-b]piridin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)propil)tio)metil)ciclopropanoacético, ácido [2-[[2-(4-terc.-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acético, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente compatibles. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometano-sulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato. Por sales o derivados, para cuya formación están eventualmente en condiciones los antagonistas del receptor de LTD4, se entienden, a modo de ejemplo: sales alcalinas, tales como, por ejemplo, sales de sodio o de potasio, sales alcalinotérricas, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógeno-fosfatos, palmitatos, pivalatos o también furoatos.

Como antagonistas del receptor de histamina H1 pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, ketotifeno, emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipina, cexclorfeniramina, feniramina, doxilamina, clorfenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, olopatadina, desloratidina y meclozina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionados del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Como antagonistas del receptor de histamina H4 pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos tales como, p. ej., (5-cloro-1H-indol-2-il)(4-metil-1-piperazinil)-metanonas (JNJ-7777120), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente compatibles. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Como inhibidores de tirosina quinasas no receptoras, tales como, por ejemplo, LYN, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK o ITK, pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por 2-[(2-aminoetil)amino]-4-[(3-bromofenil)amino]-5-pirimidinacarboxamida; 2-[[7-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]-3-piridincarboxamida; 6-[[5-fluoro-2-[3,4,5-trimetoxifenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona; N-[3-bromo-7-(4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; 7-(4-metoxifenil)-N-metil-1,6-naftiridin-5-amina; N-[7-(4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-(2-tienil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-etandiamina; N-[7-(4-metoxifenil)-2-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-(4-metoxifenil)-3-fenil-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-(7-fenil-1,6-naftiridin-5-il)-1,3-propandiamina; N-[7-(3-fluorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-(3-clorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-[3-(trifluoro-metoxi)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-(4-clorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-(4'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-1,3-propandiamina; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-[4-(dietilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-(4-bromofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-(4-metilfenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-[4-(metiltio)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-[4-(1-metil-etil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-metil-1,6-naftiridin-5-amina; 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N,N-dimetil-1,6-naftiridin-5-amina; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-butandiamina; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,5-pentandiamina; 3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]oxi]-1-propanol; 4-[5-(4-aminobutoxi)-1,6-naftiridin-7-il]-N,N-dimetilbencenamina; 4-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]-1-butanol; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-N-metil-1,3-propandiamina; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-N'-metil-1,3-propandiamina; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-N,N-dimetil-1,3-propandiamina; 1-amino-3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-2,2-dimetil-1,3-propandiamina; 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(3-piridinilmetil)-1,6-naftiridin-5-amina; N-[(2-aminofenil)-metil]-7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-amina; N-[7-[6-(dimetilamino)[1,1'-bifenil]-3-il]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-[3-cloro-4-(dietilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-[4-(dimetilamino)-3-metoxifenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-[4-(dietilamino)fenil]-3-metil-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-(3'-fluoro[1,1'-bifenil]-3-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-etandiamina; N-[7-(4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,6-naftiridin-1,3-propandiamina; N,N'-bis(3-aminopropil)-7-(4-metoxifenil)-2,5-diamina; N-[7-(4-metoxifenil)-2-(fenilmetoxi)-1,6-naftiridin-5-il]-1,6-naftiridin-1,3-propandiamina; N5-(3-aminopropil)-7-(4-metoxifenil)-N2-(fenilmetil)-2,5-diamina; N-[7-(2-naftalenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-(3,4-dimetilfenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; 1-amino-3-[[7-(2-naftalenil)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol; 1-amino-3-[[7-(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol; 1-amino-3-[[7-(4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol; 1-amino-3-[[7-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol; 1-amino-3-[[7-(4-bromofenil)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol; N-[7-(4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-2,2-dimetil-1,3-propandiamina; 1-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol; 2-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]etil]tio]-etanol; 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(3-metil-5-isoxazolil)-1,6-naftiridin-5-amina; 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-4-pirimidinil-1,6-naftiridin-5-amina; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-ciclohexandiamina; N,N-dimetil-4-[5-(1-piperazinil)-1,6-naftiridin-7-il]-bencenamina; 4-[5-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-7-il]-N,N-dimetilbencenamina; 1-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-4-piperidinol; 1-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-3-pirrolidinol; 7-[4-(dimetil-amino)fenil]-N-(2-furanilmetil)-1,6-naftiridin-5-amina; 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-1,6-naftiridin-5-amina; 1-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-4-piperidincarboxamida; 1-[3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]propil]-2-pirrolidinona; N-[3'-5-[(3-aminopropil)amino]-1,6-naftiridin-7-il][1,1'-bifenil]-3-il]-acetamida; N-[7-(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[4'-5-[(3-aminopropil)amino]-1,6-naftiridin-7-il][1,1'-bifenil]-3-il]-acetamida; N-[7-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-

1,3-propandiamina; N-[7-[4-(2-tienil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-[4-(3-piridinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-(1,3-benzodioxol-5-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-(6-metoxi-2-naftalenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(4-piridinilmetil)-1,6-naftiridin-5-amina; 3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]metilamino]-propanonitrilo; 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(1-(fenilmetil)-4-piperidinil)-1,6-naftiridin-5-amina; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-ciclohexanodiamina, (1R,2S)-rel-, N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-bencenodimetanamina; N-[7-[4-(dietilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-butanodiamina; N-[7-[3',5'-bis(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina; N-[7-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina; N-[7-(3'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina; 4-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]oxi]-1-butanol; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina; 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)-1,6-naftiridin-5-amina; N-[7-[3-bromo-4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina; N-[7-(1-metil-1H-indol-5-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina; N-[7-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina; N-[7-[4-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina; N-[7-(3-bromo-4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina; N-[7-[4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina; N-[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina; N-[7-[4-(dimetilamino)-3-metoxifenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina; N-[7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina; N-[7-[3-bromo-4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina; 4-[[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]oxi]-ciclohexanol; N-[7-[3-bromo-4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina; N,N-dimetil-4-[5-(4-metil-1-piperazinil)-1,6-naftiridin-7-il]-bencenammina; 4-[[7-[4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]oxi]-ciclohexanol; N-[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-butanodiamina; éster 1,1-dimetiletílico del ácido 3-[[5-[(3-aminopropil)amino]-7-(4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-2-il]amino]propil]-carbámico, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionadas del grupo compuesto por hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Como inhibidores de MAP quinasas pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por:

bentamapimod (AS-602801), doramapimod (BIRB-796), 5-carbamoilindol (SD-169), 6-[(aminocarbonil)(2,6-difluorofenil)amino]-2-(2,4-difluorofenil)-3-piridinacarboxamida (VX-702), alfa-[2-[[2-(3-piridinil)etil]amino]-4-pirimidinil]-2-benzotiazolacetónitrilo (AS-601245), ácido 9,12-epoxi-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocina-10-carboxílico (CEP-1347) y 4-[3-(4-clorofenil)-5-(1-metil-4-piperidinil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidina (SC-409),

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

Como inhibidores de iNOS pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por: S-(2-aminoetil)isotiourea, aminoguanidina, 2-aminometilpiridina, 5,6-dihidro-6-metil-4H-1,3-tiazin-2-amina (AMT), L-canavanina, 2-iminopiperidina, S-isopropilisotiourea, S-metilisotiourea, S-etilisotiourea, S-metiltiocitruilina, S-etiltiocitruilina, L-NA (N^ω-nitro-L-arginina), L-NAME (éster metílico de N^ω-nitro-L-arginina), L-NMMA (N^ω-monometil-L-arginina), L-NIO (N^ω-iminoetil-L-ornitina), L-NIL (N^ω-iminoetil-lisina), (1H-tetrazol-5-il)-amida de ácido (S)-6-acetimidoidilamino-2-amino-hexanoico (SC-51), N-[[3-(aminometil)fenil]metil]-etanimidamida (1400W), ácido (S)-4-(2-acetimidoidilamino-etilsulfanil)-2-amino-butírico (GW274150), 2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina (BYK191023), 2-((R)-3-amino-1-fenil-propoxi)-4-cloro-5-fluorobenzonitrilo, 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-6-trifluorometil-nicotinonitrilo, 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-4-cloro-benzonitrilo, 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-5-cloro-benzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-(2-cloro-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-4-tiazol-5-il-butan-1-ol, 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-5-cloro-nicotinonitrilo, 4-((S)-3-amino-4-hidroxi-1-fenil-butilsulfanil)-6-metoxi-nicotinonitrilo, 3-fenil-3,4-dihidro-1-isoqui-nolinamina sustituida, tal como, p. ej., (1S,5S,6R)-7-cloro-5-metil-2-aza-biciclo[4.1.0]hept-2-en-3-ilamina (ONO-1714), (4R,5R)-5-etil-4-metil-tiazolidin-2-ilidenamina, (4R,5R)-5-etil-4-metil-selenazolidin-2-ilidenamina, 4-aminotetrahidrobiopterina, (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(1-{2-oxo-2-[4-(6-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-etil}carbamoil)-2-piridin-2-il-etil-acrilamida (FR260330), 3-(2,4-difluoro-fenil)-6-[2-(4-imidazol-1-ilmetil-fenoxi)-etoxi]-2-fenil-piridina (PPA250), éster metílico del ácido 3-[[benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil]-carbamoil]-metil]-4-(2-imidazol-1-il-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico (BBS-1), (2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-amida del ácido (R)-1-(2-imidazol-1-il-6-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-2-carboxílico (BBS-2) y sus sales, profármacos o solvatos farmacéuticos.

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

Como inhibidores de MRP4 pasan a emplearse en esta caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del

- grupo compuesto por *N*-acetil-dinitrofenil-cisteína, cGMP, colatos, diclofenac, deshidroepiandrosterona 3-glucurónidos, deshidroepiandrosterona 3-sulfatos, dilazep, dinitrofenil-*S*-glutacion, estradiol 17-beta-glucurónidos, estradiol 3,17-disulfatos, estradiol 3-glucurónidos, estradiol 3-sulfatos, estrona 3-sulfatos, flurbiprofeno, folatos, N5-formil-tetrahidrofolatos, glicocolato, ácido glicolítico sulfato, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, ketoprofeno, ácido litocólico sulfato, metotrexato, (ácido (*E*)-3-[[[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-[[3-dimetilamino]-3-oxopropil]tio]metil]tio]-propanoico), alfa-naftil-beta-D-glucurónido nitrobenzil mercaptopurina ribosida, probenecid, sildenafil, sulfipirazonas, tauroquenosoxicolatos, taurocolato, taurodesoxicolato, taurolitocolato, topotecan, trequinsina, zaprinast y dipiridamol, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y de sus sales por adición de ácidos e hidratos farmacológicamente tolerables.
- Como inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos, tales como, por ejemplo, del grupo de los inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO), inhibidores de cPLA2, inhibidores de leucotrieno A4 hidrolasa o inhibidores de FLAP, pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por zileuton, tipelukast, licofelona, darapladib,
- eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.
- Como agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por piroxicam, diclofenac, naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno, ibuprofeno, nimesulida, indometacina, sulindac, azapropazona, fenilbutazona, aspirina; meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib, tenoxicam y etoricoxib, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.
- Como antagonistas de CRTH2 pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por ramatroban y laropirant, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.
- Como moduladores del receptor DP1 pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por ácido 7-[(1R,2R,3S,5S)-2-[[[5-hidroxibenzo[b]tien-3-il]carbonil]amino]-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il]-, (5Z)-5-heptenoico (S-5751), laropirant y ácido 2-[[4-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[(3S)-3-ciclohexil-3-hidroxi-1-propin-1-il]-3-hidroxiciclopentil]butil]tio]-acético (TS-002), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.
- Como antagonistas del receptor de tromboxano pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por seratrodist, N-[[[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil]-2-[(4-metilfenil)amino]-5-nitro-bencenosulfonamidas (BM-573), [2-(4-clorofenilsulfonilaminometil)-indan-5-il]acetato de (+/-)-sodio monohidrato (Z-335) y ácido 2-[[[4-[[[4-clorofenil]sulfonil]amino]butil]][3-[[4-(1-metiletil)-2-tiazolil]metoxi]fenil]metil]amino]-sulfonil]-benzoico (KP-496), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.
- Como antagonistas del receptor de quimioquinas pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por hidroclouros de N-[5-cloro-2-[2-[(2R)-4-[(4-fluorofenil)metil]-2-metil-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]fenil]-urea (1:1) (BX-471), 2,N-[(1S,2S,4R)-4-(aminocarbonil)-1-[(3-fluorofenil)metil]-2,7-dihidroxi-7-metiloctil]-quinoxalina-carboxamidas (CP-481715), (4,6-dimetil-5-pirimidinil)[4-[(3S)-4-[(1R)-2-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-3-metil-1-piperazinil]-4-metil-1-piperidinil]-metanona (Sch-417690), 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-[[2-[[[(1R)-1-(5-metil-2-furanil)propil]amino]-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il]ami-no]-benzamidas (SCH-527123) y bis-hidroclouro de 1,4,8,11-tetraazacicotetradecano, 1,1'-[1,4-fenilenobis(metileno)] (1:8) (AMD-3100), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.
- Como antagonistas de la neuroquinina (NK1 o NK2) pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por: saredutant, nepadutant y figopitant, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.
- Como moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos tales como, p. ej., sonpizumab, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.
- Como mucorreguladores pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por: 3-[2-oxo-2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinil]etil]-1(3H)-isobenzofuranonas (MSI-

2216), erdoesteína, fluorovent, talniflumato, fudosteína, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

5 Como agonista de PPAR gamma pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por: rosiglitazona, ciglitazona, pioglitazona y N-[2-[2-[(3-fluorofenil)imino]-4-[4-(4-morfolinil)fenil]-3(2H)-tiazolil]etil]-N'-metil-urea (SMP-028), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

10 Como inhibidores de rho-quinasa pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos tales como, p. ej., fasudil, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

15 Como moduladores del receptor de adenosina pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por 4-(3,4-diclorofenil)-5-(4-piridinil)-2-tiazolaminas (CGH-2466), 3-etil-3,9-dihidro-1-propil-8-[1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1H-pirazol-4-il]-1H-purina-2,6-dionas (CVT-6883), N-(4-cianofenil)-2-[4-(2,3,6,9-tetrahidro-2,6-dioxo-1,3-dipropil-1H-purin-8-il)fenoxi]-acetamidas (MRS-1754), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

20 Como antagonistas del receptor de bradiquinina pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por icatibanto y 1-piperazinapentanaminio, cloruros, hidroccloruros de delta-amino-4-[[4-[[[2,4-dicloro-3-[[[2,4-dimetil-8-quinolinil)oxi]metil]fenil]sulfonil]amino]tetrahidro-2H-piran-4-il]carbonil]-N,N,N-trimetil-ε-oxo-, (1:1:1), (deltaS)- (MEN-16132), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

25 Como antagonistas de endotelina pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por actelion-1, ambrisentan, sitaxsentan, N-(2-acetil-4,6-dimetilfenil)-3-[[[4-cloro-3-metil-5-isoxazolil)amino]sulfonil]-2-tiofenocarboxa-midas (TBC-3214) y bosentan, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

30 Como inhibidores de la enzima convertidora de interleucina 1-beta (ICE - siglas en inglés) pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por pralnacasan y N-(4-amino-3-clorobenzoil)-3-metil-L-valil-N-[(2R,3S)-2-etoxitetrahidro-5-oxo-3-furanil]-L-prolinamidas (= VX-765), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

35 Como moduladores del receptor tipo toll (TLR - siglas en inglés) pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por resiquimod, heplisav, resatorvid (TAK-242), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

40 Como inhibidores de la HMG-CoA reductasa pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y avorvastatina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

45 Como antagonistas de VLA-4 pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por natalizumab, valategrast, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

50 Como agonistas de SHIP pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por 2,3,4,4a,5,6,6a,11,11a,11b-decahidro-4,4,6a,7,11b-pentametil-, (4aS,6aR,11aR,11bS)-1H-benzo[a]fluoren-9-ol (AQX-MN100) y MN-106, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

55 Como anticuerpos anti-TNF pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por infliximab, adalimumab, golimumab, cytoFab y etanercept.

60 Como sustancias contra hinchazones de las vías respiratorias pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudofedrina,

65 Como sustancias contra hinchazones de las vías respiratorias pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudofedrina,

oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina y levo-desoxiefedrina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

- 5 Como sustancias antitusivas pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por hidrocodona, caramifeno, carbetapentano y dextramorfano, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.
- 10 Como sustancias de derivados de lipoxina A4 preferidos pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por ácido 7,9,11,13-eicosatetraenoico, 5,6,15-trihidroxi-, (5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15R)- (15-epi-lipoxina a4), ácido 7,9,11,13-eicosatetraenoico, 16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-, (5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)- (ATL-1), lipoxina activada por aspirina A(4) y análogos, protectina D1 (ácido 4,7,11,13,15,19-docosahexaenoico, 10,17-dihidroxi-, (4Z,7Z,10R,11E,13E, 15Z,17S,19Z)-, resolvina E1 (ácido 6,8,10,14,16-eicosapentaenoico, 5,12,18-trihidroxi-, (5S,6Z,8E,10E,12R,14Z,16E,18R)-) y análogos de benzo-lipoxina A4, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.
- 20 Como sustancias de moduladores de FPRL1 preferidos pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos tales como, p. ej., éster metílico del ácido 5(S),6(R),7-trihidroxiheptanoico, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.
- 25 Como sustancias de antagonistas de PI3 quinasa preferidos pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por 5-(quinoxalin-6-ilmetileno)tiiazolidin-2,4-dionas (AS-605240), 2-[(6-amino-9H-purin-9-il)metil]-5-metil-3-(2-metilfenil)-4(3H)-quinazolinonas (C-87114) y 2-metil-2-[4-[3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-dihidroimidazo[4,5-c]quinolin-1-il]fenil]propionitrilos (BEZ-235), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.
- 30

Como sustancias de antagonistas de CCR5 preferidos pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por maraviroc (4,4-difluoro-N-[(1S)-3-[(3-exo)-3-[3-metil-5-(1-metiletil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil]-ciclohexanocarboxamida), CCR5mAb004, vicriviroc ((4,6-dimetil-5-pirimidinil)[4-[(3S)-4-[(1R)-2-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-3-metil-1-piperazinil]-4-metil-1-piperidinil]-metanona) y nefeiroc (éster N-[1-[[[(3S,4R)-1-(ciclopentilcarbonil)-4-hidroxi-4-fenil-3-pirrolidinil]metil]-4-piperidinil]-N-2-propen-1-il-(4-nitrofenil)metílico del ácido carbámico), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

40

Como sustancias de antagonistas de CXCR1 o CXCR2 preferidos pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos tales como, p. ej., 3-[[3-[[dimetilamino]carbonil]-2-hidroxifenil]amino]-4-[[[(R)-1-(5-metilfuran-2-il)propil]amino]ciclobut-3-eno-1,2-dionas (SCH-527123), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

45

Conforme a la invención se prefieren las sales por adición de ácidos de los inhibidores de MAP quinasa, inhibidores de iNOS, inhibidores de MRP4, inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos, agentes antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs), antagonistas de CRTH2, moduladores del receptor DP1, antagonistas del receptor de tromboxano, antagonistas del receptor de quimioquinas, antagonistas de neuroquinina (NK1 o NK2), moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato, mucorreguladores, agonsitas de PPAR gamma, inhibidores de rho-quinasa, moduladores del receptor de adenosina, antagonistas del receptor de bradiquinina, antagonistas de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de interleucina 1-beta (ICE), moduladores de receptores tipo toll (TLR), inhibidores de la HMG-CoA reductasa, antagonistas de VLA-4, agonistas de SHIP, anticuerpos anti-TNF, sustancias contra hinchazones de las vías respiratorias, sustancias antitusígenas, derivados de lipoxina A4, antagonistas de PI3 quinasa, moduladores de FPRL1, antagonistas de CCR5, antagonistas de CXCR1 o CXCR2, asimismo seleccionados del grupo compuesto por hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

50

55

60 Formulaciones

Los compuestos según la invención se pueden administrar por vía oral, transdérmica, inhalativa, parenteral o sublingual. Los compuestos según la invención están presentes en este caso como componentes activos en formas de administración usuales, por ejemplo en composiciones que están compuestas esencialmente de un vehículo farmacéutico inerte y una dosis efectiva del principio activo tal como, por ejemplo, comprimidos, grageas, cápsulas,

65

- 5 sellos, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, supositorios, sistemas transdérmicos, etc.. Una dosis eficaz de los compuestos según la invención es, con una aplicación oral, de entre 0,1 y 5000, con preferencia de entre 1 y 500, con preferencia especial de entre 5-300 mg/dosis, en el caso de una aplicación intravenosa, subcutánea o intramuscular, de entre 0,001 y 50, con preferencia de entre 0,1 y 10 mg/dosis. Para la inhalación son apropiadas según la invención las soluciones que contienen 0,01 a 1,0, con preferencia 0,1 a 0,5% de principio activo. Para la aplicación inhalativa, se prefiere el uso de polvos, soluciones etanólicas o acuosas. De la misma manera es posible emplear los compuestos según la invención como solución de infusión, con preferencia en una solución fisiológica de cloruro de sodio o una solución de sal nutriente.
- 10 Los compuestos según la invención se pueden emplear solos o en combinación con otros principios activos según la invención, eventualmente también en combinación con otros principios farmacológicamente activos. Formas de administración apropiadas son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones, zumos, emulsiones o polvos dispersables. Los comprimidos correspondientes se pueden obtener, por ejemplo, por mezcla de la o las sustancias activas con coadyuvantes conocidos, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico, agentes aglutinantes, tales como almidón o gelatina, agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio o talco, y/o
- 15 agentes para conseguir el efecto de depósito, tales como carboximetilcelulosa, acetato-falato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos pueden constar también de varias capas.
- 20 De modo correspondiente, se pueden preparar grageas por revestimiento de núcleos preparados de modo análogo a los comprimidos con agentes utilizados usualmente en revestimientos de grageas, por ejemplo colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto de depósito o para evitar incompatibilidades, el núcleo también puede estar compuesto por varias capas. De igual manera, la envoltura de la gragea, para conseguir un efecto de depósito, puede consistir en varias capas, pudiendo utilizarse los coadyuvantes mencionados anteriormente en el caso de los comprimidos.
- 25 Zumos de las sustancias activas o de las combinaciones de sustancias activas conformes a la invención pueden contener además, adicionalmente, un edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, p. ej. sustancias aromatizantes, tales como vanillina o extracto de naranja. Además,
- 30 pueden contener coadyuvantes de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como p-hidroxibenzoatos.
- 35 Las soluciones inyectables se preparan de manera usual, por ejemplo por adición de agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizantes tales como sales alcalinas del ácido etilendiamintetraacético y se envasan en viales para inyección o ampollas.
- 40 Las cápsulas que contienen una o varias sustancias activas pueden prepararse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con vehículos inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsulándolas en cápsulas de gelatina.
- Se pueden preparar supositorios apropiados, por ejemplo, mezclando con los vehículos previstos para ese fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.
- 45 En el caso de administración farmacéutica, los compuestos conformes a la invención se utilizan por lo regular en animales vertebrados de sangre caliente, especialmente en el ser humano, en dosis de 0,01-100 mg/kg de peso corporal, preferentemente de 0,1-15 mg/kg. Para su administración, se pueden incorporar éstos con una o varias sustancias de soporte inertes y/o diluyentes habituales, por ejemplo con almidón de maíz, lactosa, azúcar de caña, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbita, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol estearílico, carboximetilcelulosa o sustancias
- 50 que contienen grasas tal como grasa dura o sus mezclas adecuadas, en los preparados galénicos habituales tales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones, soluciones, esprais o supositorios.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención, pero sin limitar su alcance:

55 Ejemplos de formulación farmacéutica

A) Grageas con 75 mg de sustancia activa

Composición:

60	1	núcleo de gragea contiene:		
		principio activo	75,0	mg
		fosfato de calcio	93,0	mg
		almidón de maíz	35,5	mg
		polivinilpirrolidona	10,0	mg
65		hidroxipropilmetilcelulosa	15,0	mg
		estearato de magnesio	1,5	mg

ES 2 392 639 T3

230,0 mg

Preparación:

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

10

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

15

Los núcleos de las grageas, así preparados, se revisten con una película, constituida esencialmente por hidroxipropilmetilcelulosa. Las grageas con película, acabadas, se abrillantan con cera de abeja.

Peso de la gragea: 245 mg.

20

B) Comprimidos con 100 mg de sustancia activa

Composición:

25

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

30

Procedimiento de preparación:

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

35

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

40

C) Comprimidos con 150 mg de principio activo

Composición:

45

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

50

Preparación:

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

55

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

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

60

D) Cápsulas de gelatina dura con 150 mg de principio activo

Composición:

65

1 cápsula contiene:
principio activo 150,0 mg
almidón de maíz secado aprox. 180,0 mg

ES 2 392 639 T3

lactosa en polvo	aprox.	87,0	mg
estearato de magnesio		3,0	mg
aprox.		420,0	mg

5 Preparación:

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

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

10 Relleno de la cápsula: aprox. 320 mg

Envuelta de la cápsula: cápsula de gelatina dura del tamaño 1.

E) Supositorios con 150 mg de sustancia activa

Composición:

15 1 supositorio contiene:

principio activo 150,0 mg

polietilenglicol 1500 550,0 mg

polietilenglicol 6000 460,0 mg

20 monoestearato de polioxietilensorbitano 840,0 mg

2000,0 mg

Preparación:

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

25

F) Suspensión con 50 mg de sustancia activa

Composición:

100 ml de suspensión contienen:

30 principio activo 1,00 g

sal de Na de carboximetilcelulosa 0,10 g

éster metílico del ácido p-hidroxibenzoico 0,05 g

éster propílico del ácido p-hidroxibenzoico 0,01 g

35 azúcar de caña 10,00 g

glicerina 5,00 g

solución de sorbita al 70% 20,00 g

aromatizante 0,30 g

agua dest. ad 100,00 ml

40 Preparación:

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

45 5 ml de suspensión contienen 50 mg de principio activo.

G) Ampollas con 10 mg de sustancia activa

Composición:

50 principio activo 10,0 mg

ácido clorhídrico 0,01 N c.s.

Aqua bidest hasta 2,0 ml

Preparación:

55 La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 n, se isotonifica con sal de cocina, se filtra en condiciones estériles y se envasa en ampollas de 2 ml.

H) Ampollas con 50 mg de sustancia activa

60 Composición:

principio activo 50,0 mg

ácido clorhídrico 0,01 N c.s.

Aqua bidest hasta 10,0 ml

65 Preparación:

La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 n, se isotonifica con sal de cocina, se filtra en

condiciones estériles y se envasa en ampollas de 10 ml.

I) Cápsulas para inhalación de polvo con 5 mg de sustancia activa

5 1 cápsula contiene:

sustancia activa	5,0	mg
lactosa para fines inhalativos	15,0	mg
	20,0	mg

10

Preparación:

La sustancia activa se mezcla con lactosa para fines inhalativos. En una máquina para el encapsulado se envasa la mezcla en cápsulas (peso de la cápsula vacía aproximadamente 50 mg).

Peso de la cápsula: 70,0 mg

15

Tamaño de cápsula: 3

J) Solución inhalativa para inhaladores manuales con 2,5 mg de sustancia activa

1 carrera contiene:

20

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

25

Preparación:

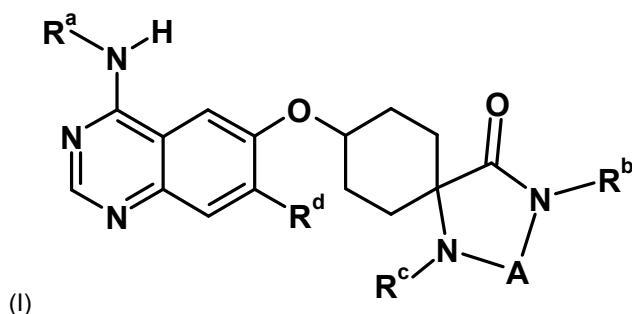
La sustancia activa y el cloruro de benzalconio se disuelven en etanol/agua (50/50). El valor del pH de la solución se ajusta con ácido clorhídrico 1 N. La solución ajustada se filtra y se envasa en recipientes (cartuchos) adecuados para el nebulizador manual.

30

masa volumétrica del recipiente: 4,5 g

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (I)



caracterizados porque

R^a significa un grupo fenilo o 1-feniletilo, en los que el núcleo fenilo está sustituido en cada caso con los radicales R^1 a R^3 , en donde

R^1 y R^2 , iguales o diferentes, significan hidrógeno o

o un radical seleccionado del grupo compuesto por

F, Cl, Br, I, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, NO₂, NH₂ y OH,

o

un radical seleccionado del grupo compuesto por

alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-O-, alqueno C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃,

fenilo, fenil-O-, fenil-alquil C₁₋₃-, fenil-alquil C₁₋₃-O-, heteroarilo, heteroaril-O-, heteroaril-

alquil C₁₋₃- y heteroaril-alquil C₁₋₃-O-, en donde los grupos fenilo precedentemente

mencionados están mono- o di-sustituidos con radicales R^5 ,

y

R^3

significa hidrógeno,

o

un radical seleccionado del grupo compuesto por

F, Cl, Br y CH₃.

R^b significa hidrógeno, o un radical, eventualmente sustituido, seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆- y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃,

R^c significa hidrógeno o un radical, eventualmente sustituido, seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃-, alquil C₁₋₆-CO-, cicloalquil C₃₋₆-CO-, cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₃-CO-, alquil C₁₋₆-SO₂-, cicloalquil C₃₋₆-SO₂-, cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₃-SO₂-, fenil-CO- y fenil-SO₂-,

R^d significa hidrógeno o

un radical seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, OH, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-O-, alquil C₁₋₂-O- sustituido con 1 a 3 átomos de fluro, cicloalquil C₃₋₇-O-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₄-O-, tetrahidrofuran-3-il-O-, tetrahidropiran-3-il-O-, tetrahidropiran-4-il-O-, tetrahidrofuranil-alquil C₁₋₄-O- y tetrahidropiranil-alquil C₁₋₄-O-,

o

R^4 -alquil C₁₋₄-, en donde el enlace de los radicales R^4 puede tener lugar a través de cualquier átomo de C del radical alquilo,

o

R^4 -alquil C₂₋₄-O-, en donde el radical R^4 está separado del átomo de oxígeno por al menos 2 átomos de C,

o

un radical seleccionado del grupo compuesto por

pirrolidin-2-il-alquil C₁₋₄-O-, pirrolidin-3-il-alquil C₁₋₄-O-, piperidin-2-il-alquil C₁₋₄-O-, piperidin-3-il-alquil C₁₋₄-O-, piperidin-4-il-alquil C₁₋₄-O-, azepan-2-il-alquil C₁₋₄-O-, azepan-3-il-alquil C₁₋₄-O-, azepan-4-il-alquil C₁₋₄-O-, morfolin-2-il-alquil C₁₋₄-O-, morfolin-3-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-pirrolidin-2-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-pirrolidin-3-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-piperidin-2-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-piperidin-3-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-piperidin-4-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-azepan-2-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-azepan-3-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-azepan-4-il-alquil C₁₋₄-O-, 4-(alquil C₁₋₃)-morfolin-2-il-alquil C₁₋₄-O- y 4-(alquil C₁₋₃)-morfolin-3-il-alquil C₁₋₄-O-, en donde

R^4 significa un radical, igual o diferente, seleccionado del grupo compuesto por

OH, alquil C₁₋₃-O-, cicloalquil C₃₋₆-O-, NH₂, alquil C₁₋₃-NH-, (alquil C₁₋₃)₂N-, (2-metoxietil)₂N-,

pirrolidin-1-il-, piperidin-1-il-, azepan-1-il-, morfolin-4-il-, 1,4-oxazepan-4-il-, 2-oxa-5-aza-

biciclo[2.2.1]hept-5-il-, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il-, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il-,

piperazin-1-il-, 4-(alquil C₁₋₃)-piperazin-1-il-, 1,4-diazepan-1-il-, 4-(alquil C₁₋₃)-1,4-diazepan-1-il-,

HCO-NH-, alquil C₁₋₄-CO-NH-, alquil C₁₋₃-O-alquil C₁₋₃-CO-NH-, alquil C₁₋₄-O-CO-NH-, H₂NCONH-,

alquil C₁₋₃-NH-CO-NH-, (alquil C₁₋₃)₂N-CO-NH-, pirrolidin-1-il-CO-NH-, piperidin-1-il-CO-NH-,

piperazin-1-il-CO-NH-, 4-(alquil C₁₋₃)-piperazin-1-il-CO-NH-, morfolin-4-il-CO-NH- y alquil C₁₋₄-SO₂-

NH-,

en donde los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, azepan-1-ilo, piperazinilo, 1,4-diazepan-1-ilo, morfolinilo y 1,4-oxazepan-4-ilo, precedentemente mencionados en la definición del radical R^d , pueden estar sustituidos adicionalmente en cada caso con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} ,

5 y en donde los grupos fenilo precedentemente mencionados en la definición del radical R^d están mono- o disustituidos con radicales R^5 , en donde

10 R^5 significa hidrógeno, o un radical, igual o diferente, seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, OH, CN, alquil C_{1-3} -, alquil C_{1-3} -O-, CHF_2 , CF_3 , -O- CHF_2 y -O- CF_3 ,

y siempre y cuando no se haya mencionado otra cosa, los grupos alquilo previamente mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificada,

15 **A** significa -CO- o -alquilen C_{1-3} -, en donde el radical -alquilen C_{1-3} - puede estar sustituido 1, 2, 3 ó 4 veces con un radical R^6 ,

y R^6 iguales o diferentes, significan hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por OH, alquilo C_{1-4} y -O-alquilo C_{1-4} ,

20 eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque

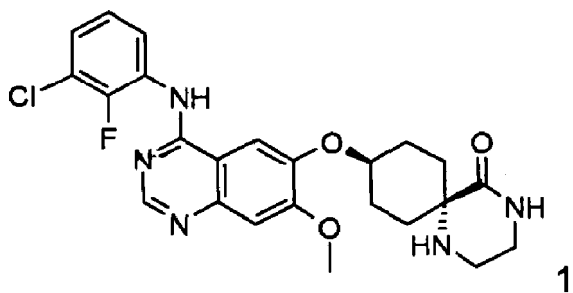
25 R^a significa un radical seleccionado del grupo compuesto por 3-cloro-2-fluoro-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 5-cloro-2-fluoro-fenilo, 2-fluoro-3-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo y 3-cloro-2-metil-fenilo,

R^b y R^c , iguales o diferentes, significan hidrógeno o alquilo C_{1-3} ,

30 R^d significa alquil C_{1-3} -O-, siempre y cuando no se haya mencionado otra cosa, los grupos alquilo previamente mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificada,

35 **A** significa - CH_2CH_2 -, en donde el radical - CH_2CH_2 - puede estar sustituido con 1 ó 2 grupos metilo, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

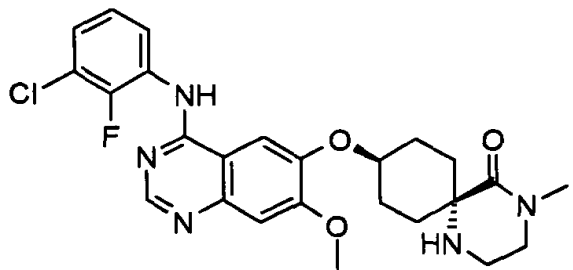
3. Compuesto 1 según la reivindicación 1 ó 2,



1

40 eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

4. Compuesto 1(1) según la reivindicación 1 ó 2,

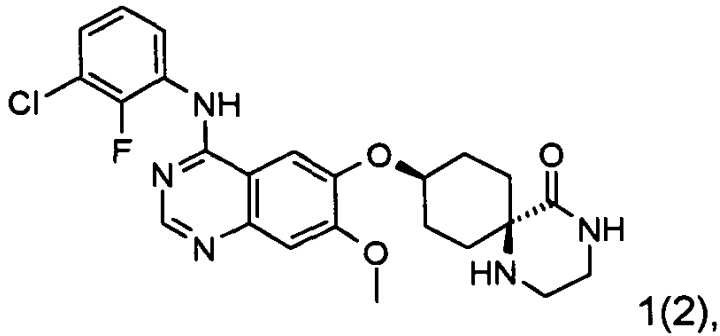


1(1),

45

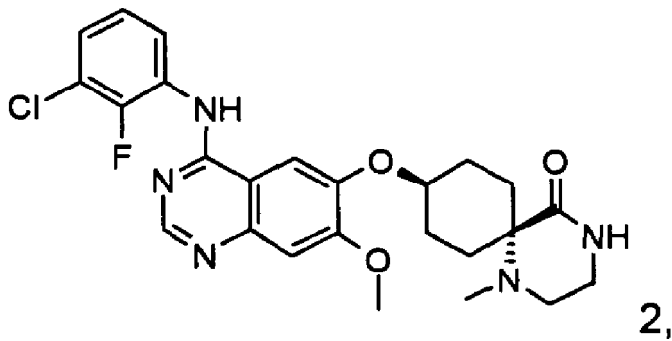
eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

5. Compuesto 1(2) según la reivindicación 1 ó 2,



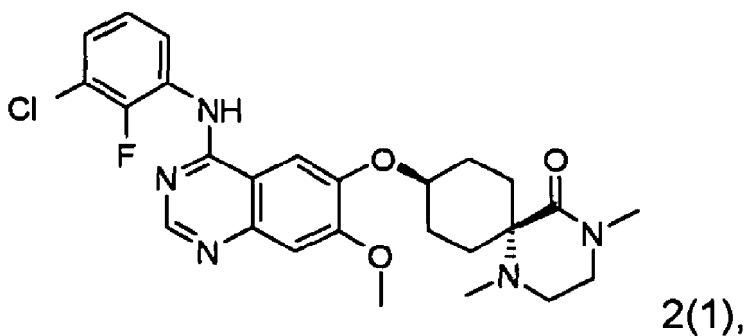
eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

10 6. Compuesto 2 según la reivindicación 1 ó 2,



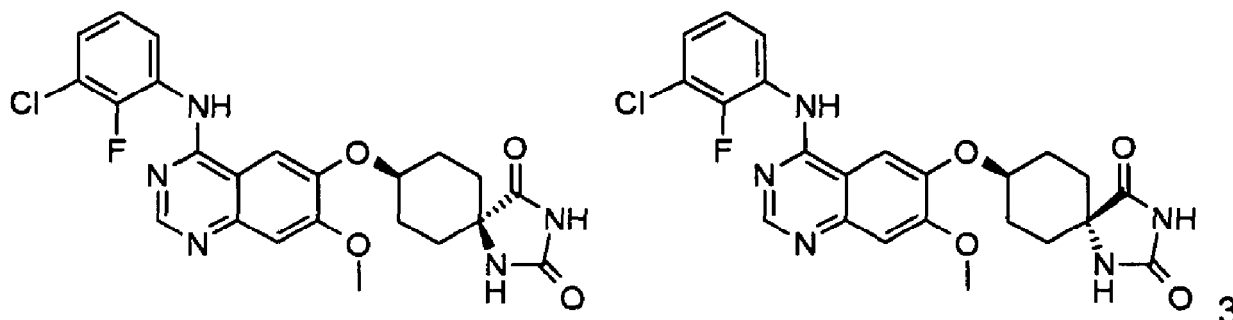
15 eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

7. Compuesto 2(1) según la reivindicación 1 ó 2,



20 eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

25 8. Compuesto 3 según la reivindicación 1 ó 2,



eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

- 5 9. Compuestos de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 8 para uso como medicamentos.
- 10 10. Compuestos de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 8, para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias o alérgicas.
- 10 11. Compuestos según la reivindicación 10, para el tratamiento de una enfermedad que está seleccionada del grupo compuesto por bronquitis crónica, bronquitis aguda, bronquitis debida a una infección bacteriana o viral u hongos o helmintos, bronquitis alérgica, bronquitis tóxica, bronquitis obstructiva crónica (EPOC), asma (intrínseco o alérgico), asma pediátrico, bronquiectasias, alveolitis alérgica, rinitis alérgica o no alérgica, sinusitis crónica, fibrosis quística o mucoviscidosis, carencia de alfa-1-antitripsina, tos, enfisema pulmonar, enfermedades pulmonares intersticiales, alveolitis, vías respiratorias hiperreactivas, pólipos nasales, edemas pulmonares, neumonitis debida a diversa génesis tal como inducida por rayos o por aspiración o colagenosis infecciosas tales como lupus eritematoso, esclerodermia sistémica, sarcoidosis y M. Boeck.
- 15 12. Compuestos de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 8, para el tratamiento de estados patológicos inflamatorios o alérgicos, en los que están implicadas reacciones autoinmunes.
- 20 13. Compuestos de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 8, para el tratamiento de tumores benignos o malignos.
- 25 14. Formulación farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8.
- 30 15. Formulación farmacéutica aplicable por vía oral de acuerdo con la reivindicación 14 que contiene un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8.
- 35 16. Combinaciones medicamentosas que, además de uno o varios compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, contienen como otro principio activo uno o varios compuestos que están seleccionados de las clases de los betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, otros inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, agonistas de dopamina, antihistamínicos H1, antagonistas de PAF e inhibidores de PI3-quinasa o combinaciones dobles o triples de ellos.