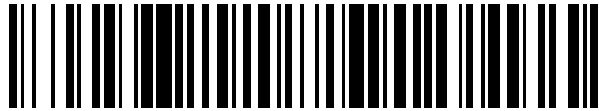


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 051**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2007 E 07727385 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2013 EP 2018385**

54 Título: **Tiazolil-dihidro-quinazolinas**

30 Prioridad:

06.04.2006 EP 06112300

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.10.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BRANDL, TRIXI;
MAIER, UDO;
HOFFMANN, MATTHIAS;
SCHEUERER, STEFAN;
JOERGENSEN, ANNE T.;
PAUTSCH, ALEXANDER;
BREITFELDER, STEFFEN;
GRAUERT, MATTHIAS;
HOENKE, CHRISTOPH;
ERB, KLAUS;
PIEPER, MICHAEL y
PRAGST, INGO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

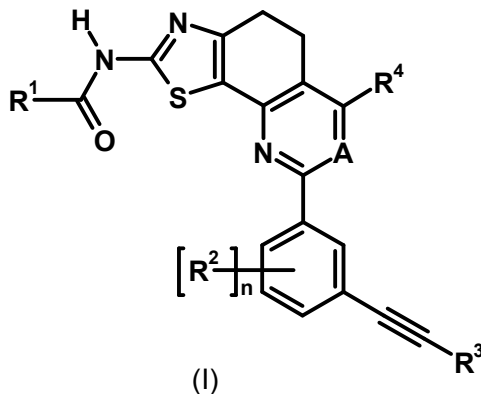
ES 2 425 051 T3

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

Tiazolil-dihidro-quinazolininas

5 La presente invención se refiere a nuevas tiazolil-dihidro-quinazolininas de la fórmula general (I)



en donde X y los radicales R¹ a R⁴ tienen los significados mencionados en las reivindicaciones y en la descripción, a sus isómeros, así como a procedimientos para preparar estas tiazolil-dihidro-quinazolininas y a su uso como medicamentos.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las fosfatidilinositol-3-quinasas (PI3-quinasas) son una subfamilia de las quinazas de los lípidos que catalizan la transferencia de un radical fosfato a la posición 3' del anillo inositol de fosfoinositidas.

15

Están implicadas en numerosos procesos celulares tales como, por ejemplo, los procesos de crecimiento celular y procesos de diferenciación, el control de las modificaciones citoesqueléticas y la regulación de procesos intracelulares de transporte (Vanhaesebroeck et al., Annu Rev Biochem. 2001; 70:535-602).

20

Las PI3-quinasas pueden desempeñar un papel importante en el caso de muchos tumores tales como, por ejemplo, cáncer de mama, de ovario o también carcinoma de páncreas, en tipos tumorales tales como carcinomas de colon, de mama o de pulmón, pero también sobre todo en caso de enfermedades autoinmunes tales como, por ejemplo, morbus Crohn o artritis reumatoidea o en el sistema cardiovascular como, por ejemplo, en la generación de hipertrofia cardíaca (Oudit et al., Circulation. 2003 oct 28; 108(17):2147-52). Modulares de la PI3-quinasa pueden representar una posibilidad para la terapia antiinflamatoria con efectos colaterales comparativamente bajos (Ward u Finan, Curr Opin Pharmacol. 2003 Aug; 3(4):426-34).

25

Los inhibidores de la PI3-quinasa para el tratamiento de enfermedades inflamatorias se conocen en la literatura. De esta manera, el documento WO 03/072557 revela derivados de 5-feniltiazol, el documento WO 04/029055 muestra azolpirimidinas condensadas y el documento WO 04/007491, derivados de benceno unidos con azolidinon-vinilo. Además, también se describen a través de ambos documentos WO 04/052373 y WO 04/056820 derivados de benzoxazina y benzoxazin-3-ona.

30

En el documento WO2005005438 se describe un sistema de tiazol, los compuestos dados a conocer son activos como inhibidores de proteína quinazas. Asimismo se proporciona un procedimiento para la preparación de los compuestos, así como una composición farmacéutica que comprende los compuestos y procedimientos para el uso de los compuestos y composiciones en el tratamiento de diferentes enfermedades, estados y trastornos.

35

En el documento WP2005005438 se describe asimismo un sistema de tiazol que inhibe proteína quinazas. Otros aspectos de la divulgación se refieren a composiciones farmacéuticas y al uso terapéutico para el tratamiento de trastornos proliferativos, enfermedades víricas, enfermedades del SNC, diabetes, apoplejía y enfermedades cardiovasculares.

40

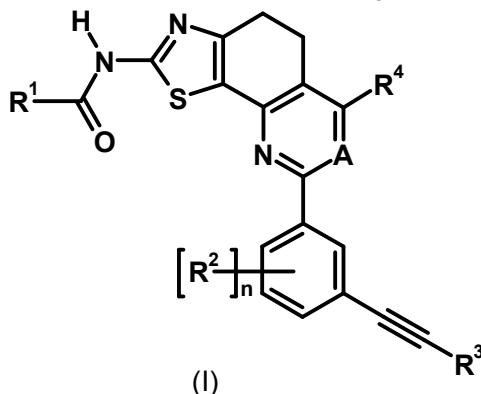
Es misión de la presente invención poner a disposición nuevos compuestos que, en virtud de su eficacia farmacéutica como moduladores de la PI3-quinasa, se pueden usar en el área terapéutica para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o alérgicas. A modo de ejemplo, se han de mencionar aquí las enfermedades inflamatorias y alérgicas de las vías aéreas, enfermedades cutáneas inflamatorias y alérgicas, enfermedades oculares inflamatorias, enfermedades de la mucosa nasal, estados patológicos inflamatorios o alérgicos en los que están implicadas reacciones autoinmunes o inflamaciones renales.

45

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCÓN

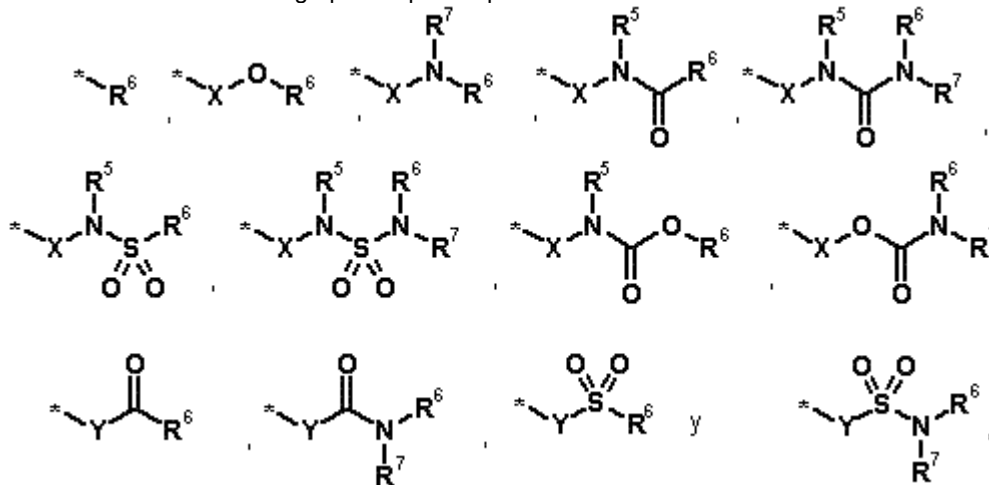
5 Sorprendentemente se halló que el objeto previamente mencionado se soluciona por medio de compuestos de la fórmula (I), en donde los radicales R¹ a R⁴ tienen los significados previamente mencionados. Se halló en especial que los compuestos de la fórmula (I) actúan como inhibidores de la PI3-quinasa, en particular como inhibidores de la PI3-quinasa gamma. De esta forma, los compuestos según la invención se pueden usar, por
10 ejemplo, para el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas.

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



en los que significan

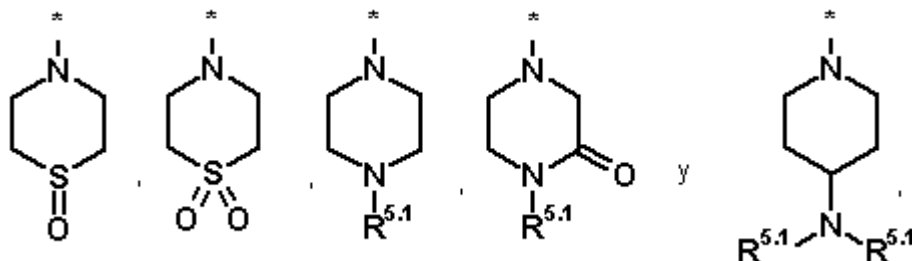
- 15 n 1, 2, 3, 4,
 A CH o N,
 R¹ hidrógeno o un radical compuesto por alquilo C₁₋₄, OR^{1,1} y NR^{1,1}R^{1,2};
 R^{1,1}, R^{1,2} iguales o diferentes, H o alquilo C₁₋₄;
 o
 20 NR^{1,1}R^{1,2} un heterociclo de 5 a 6 miembros, que eventualmente contiene otro átomo de N;
 R² iguales o diferentes, hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂ y NH₂;
 o
 25 R⁴ un radical seleccionado del grupo compuesto por -O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ y alqueno C₂₋₆;
 hidrógeno, OH, NH₂ o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -N(alquilo C₁₋₄)₂ y -NH(alquilo C₁₋₄);
 R³ un radical seleccionado del grupo compuesto por:



- 30 en los que significan
 X un radical seleccionado del grupo compuesto por alqueno C₁₋₆, alqueno C₂₋₅, alqueno C₁₋₅, cicloalqueno C₃₋₇, cicloalqueno C₅₋₇ y -alqueno C₁₋₄-cicloalqueno C₃₋₇;
 Y un enlace o X;
 R⁵, R⁶, R⁷ iguales o diferentes, hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆,

alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄-, arilo, heteroarilo, espiro, heterocicloalquilo-, aril-alquilo C₁₋₆-, heteroaril-alquilo C₁₋₆- y heterocicloalquil-alquilo C₁₋₆,

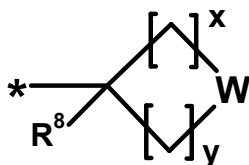
- o
5 NR⁶R⁷ forman un anillo de cinco, seis o siete miembros compuesto por átomos de carbono y eventualmente un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre como otros heteroátomos o un anillo seleccionado del grupo compuesto por:



en donde significan

- 10 R^{5.1} iguales o diferentes, hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -CO-alquilo C₁₋₃ y CONH₂;

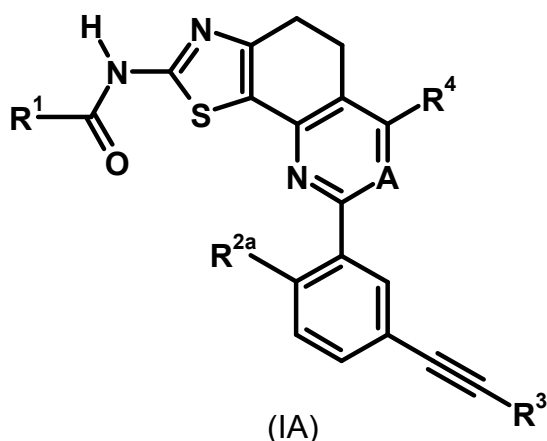
o
R⁵ y R⁶ forman juntos un puente alquilenado saturado o insaturado que eventualmente puede contener otro átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre;
15 o R³ es igual a



en donde significan

- x, y iguales o diferentes 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;
W O, NR⁹ o CR⁹R¹⁰;
20 R⁸ H, OR^{8.1}, NR^{8.1}R^{8.2} o alquilo C₁₋₆;
R^{8.1}, R^{8.2} iguales o diferentes, hidrógeno, COR^{8.1,1}, CONR^{8.1,1}R^{8.1,2}, SO₂NR^{8.1,1}R^{8.1,2} o SO₂R^{8.1,1} o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, alquenilo C₃₋₆, alquinilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, o
25 NR^{8.1}R^{8.2} forman juntos un anillo de cinco, seis o siete miembros que puede contener eventualmente otro heteroátomo;
R^{8.1,1}, R^{8.1,2} iguales o diferentes, hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, o
NR^{8.1,1}R^{8.1,2} forman juntos un anillo de cinco o seis miembros que eventualmente puede contener otro heteroátomo;
30 R⁹, R¹⁰ iguales o diferentes, un radical eventualmente sustituido con OMe, CN, F, Cl o Br, seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄-, arilo, heteroarilo, espiro, heterocicloalquilo, aril-alquilo C₁₋₆- y heteroaril-alquilo C₁₋₆-; o
R⁹, R¹⁰ iguales o diferentes, hidrógeno, COR^{9.1}, CONR^{9.1}R^{9.2}, SO₂R^{9.1} o SO₂NR^{9.1}R^{9.2};
35 R^{9.1}, R^{9.2} iguales o diferentes, hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo, espiro, heterocicloalquilo, aril-alquilo C₁₋₆ y heteroaril-alquilo C₁₋₆;
o
NR^{9.1}R^{9.2} forman juntos un anillo de cinco o seis miembros que eventualmente puede contener otro heteroátomo,
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, solvatos e hidratos farmacológicamente inocuos.

Se prefieren compuestos de la fórmula (IA) de acuerdo con la reivindicación 1,



en donde significan

A CH, N

R¹, R³ y R⁴ pueden tener los significados indicados y

5 R^{2a} un radical seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂ y NH₂;

o

un radical seleccionado del grupo compuesto por -O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ y alqueno C₂₋₆.

También se prefieren los compuestos de la fórmula (I) o (IA), en donde

10 R³ puede tener los significados indicados y

n 1 ó 2,

R¹ alquilo C₁₋₄ o NR^{1,1}R^{1,2};

R^{1,1}, R^{1,2} iguales o diferentes, H o alquilo C₁₋₄;

15 R² o bien R^{2a} iguales o diferentes, hidrógeno, F o Cl;

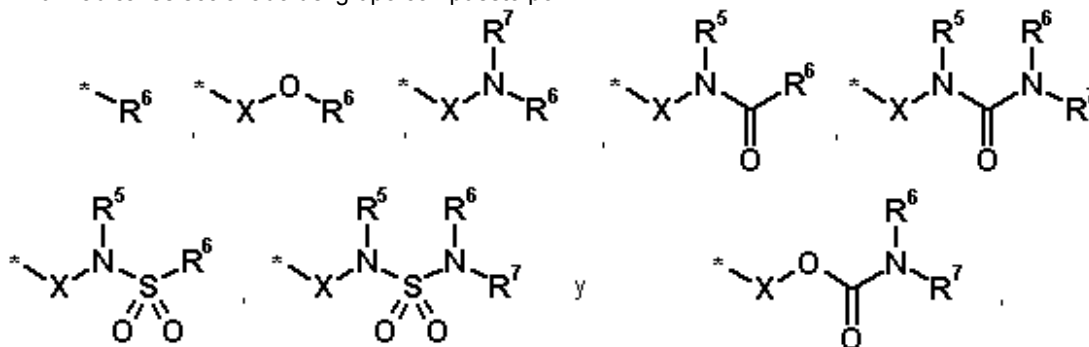
y

R⁴ hidrógeno.

También se prefieren los compuestos de la fórmula (I) o (IA), en donde

20 R¹, R², R^{2a} y R⁴ pueden tener los significados indicados y

R³ un radical seleccionado del grupo compuesto por:



en donde significan

X alqueno C₁₋₃

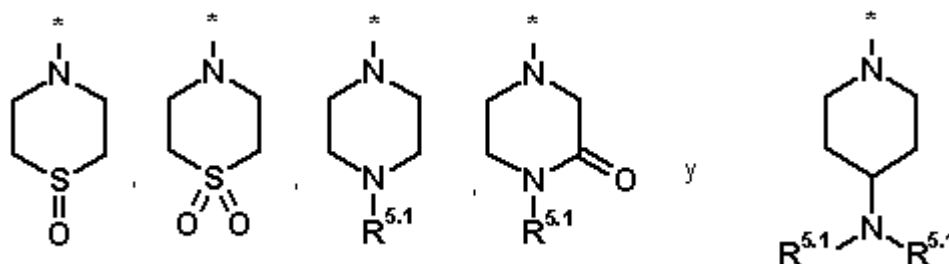
25 R⁵, R⁶, R⁷ iguales o diferentes, hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, aril-alquilo C₁₋₅, heteroaril-alquilo C₁₋₅, heterocicloalquil-alquilo C₁₋₅ y N(alquil C₁₋₃)₂-alquilo C₁₋₄,

o NR⁶R⁷

forman anillo de cinco o seis miembros compuesto por átomos de carbono y eventualmente un nitrógeno u oxígeno como otro heteroátomo,

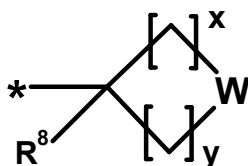
30 o

NR⁶R⁷ forman un anillo seleccionado del grupo compuesto por:



$R^{5.1}$ iguales o diferentes, hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , -CO-alquilo C_{1-3} y $CONH_2$.

5 También se prefieren los compuestos de la fórmula (I), en los que R^1 , R^2 , y R^4 pueden tener los significados indicados y R^3 un radical seleccionado del grupo compuesto por:



x, y iguales o diferentes 0, 1, 2 ó 3

W NR^9 o CR^9R^{10} .

R^8 H, $OR^{8.1}$ o $NR^{8.1}R^{8.2}$

$R^{8.1}$, $R^{8.2}$ iguales o diferentes, hidrógeno, $COR^{8.1,1}$, $CONR^{8.1,1}R^{8.1,2}$, o alquilo C_{1-6} ;

$NR^{8.1}R^{8.2}$ forman juntos un anillo de cinco o seis miembros que eventualmente puede contener otro heteroátomo;

$R^{8.1,1}$, $R^{8.1,2}$ iguales o diferentes, hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ,

R^9 , R^{10} iguales o diferentes, eventualmente sustituidos con OMe, CN, F, Cl o Br, seleccionados del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} o

R^9 , R^{10} iguales o diferentes, hidrógeno, $COR^{9,1}$, $CONR^{9,1}R^{9,2}$, $SO_2R^{9,1}$ o $SO_2NR^{9,1}R^{9,2}$,

$R^{9,1}$, $R^{9,2}$ iguales o diferentes, hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} ,

o $NR^{9,1}R^{9,2}$ forman juntos un anillo de cinco o seis miembros, que puede contener eventualmente oxígeno como otro heteroátomo.

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

Otro objeto de la invención es el uso de los compuestos de la fórmula (I) para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades en cuya patología está implicada una actividad de PI3-quinasas, en los que las dosis de eficacia terapéutica de los compuestos de la fórmula (I) pueden desarrollar un beneficio terapéutico.

Otro objeto de la invención es el uso de los compuestos de la fórmula (I) para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y alérgicas de las vías aéreas.

Otro objeto de la invención es el uso de los compuestos de la fórmula (I) para preparar un medicamento 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, déficit de alfa-1-antitripsina, tos, enfisema pulmonar, enfermedades pulmonares intersticiales, alveolitis, vías aéreas hiperreactivas, pólipos nasales, edemas pulmonares, neumonitis debida a diversa génesis como inducida por rayos o por aspiración o colagenosis infecciosas tales como lupus eritematoso, esclerodermia sistémica, sarcoidosis y M. Boeck.

Otro objeto de la invención es el uso de los compuestos de la fórmula (I) para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y alérgicas de la piel.

Otro objeto de la invención es el uso de los compuestos de la fórmula (I) para preparar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, que está seleccionada del grupo compuesto por psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata (caída del cabello en círculos), eritema exudativo multiforme (síndrome de Stevens-Johnson), dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitiligo, urticaria, lupus eritematoso, piodermias foliculares y

superficiales, acné endógeno y exógeno, acné rosáceo, así como otras enfermedades cutáneas inflamatorias y alérgicas o proliferativas.

5 Otro objeto de la invención es el uso de los compuestos de la fórmula (I) para preparar un medicamento para el tratamiento de inflamaciones del ojo.

10 Otro objeto de la invención es el uso de los compuestos de la fórmula (I) para preparar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, que está seleccionada del grupo compuesto por conjuntivitis de diversos tipos, tales como, por ejemplo, por infecciones por hongos o bacterias, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis irritativa, conjuntivitis inducidas por medicamentos, queratitis y uveítis.

Otro objeto de la invención es el uso de los compuestos de la fórmula (I) para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades de la mucosa nasal.

15 Otro objeto de la invención es el uso de los compuestos de la fórmula (I) para preparar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, que está seleccionada del grupo compuesto por rinitis alérgica, sinusitis alérgica y pólipos nasales.

20 Otro objeto de la invención es el uso de los compuestos de la fórmula (I) para preparar un medicamento para el tratamiento de estados patológicos inflamatorios o alérgicos, en los que están implicadas reacciones autoinmunes.

25 Otro objeto de la invención es el uso de los compuestos de la fórmula (I) para preparar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, que está seleccionada del grupo compuesto por morbus Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, hepatitis crónica, esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, artritis psoriásica, osteoartritis, espondilitis reumatoidea.

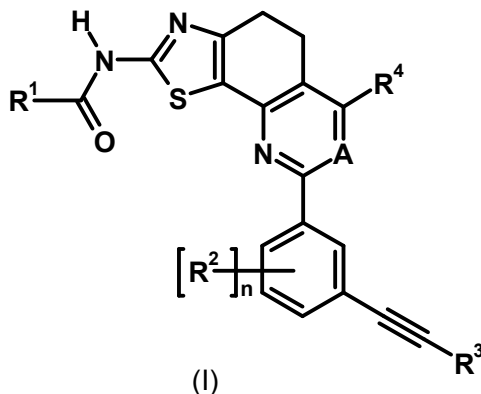
Otro objeto de la invención es el uso de los compuestos de la fórmula (I) para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades renales.

30 Otro objeto de la invención es el uso de los compuestos de la fórmula (I) para preparar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, que está seleccionada del grupo compuesto por glomerulonefritis, nefritis intersticial y síndrome nefrótico idiopático.

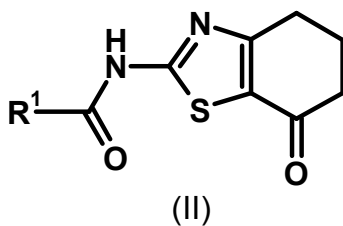
35 Es de particular importancia según la invención una formulación farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I).

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

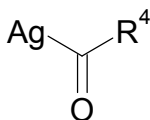
Otro objeto de la invención es un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula general (I),



40 en donde
A, R¹ a R⁴ pueden tener los significados indicados, caracterizado porque
(a) un compuesto de la fórmula (II)

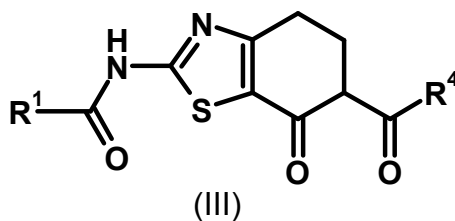


en donde R¹ tiene el significado indicado,
se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula

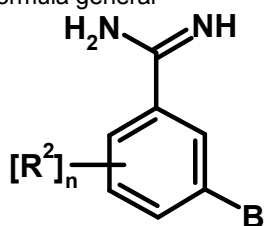


5 en donde R⁴ tiene el significado indicado y Ag es un grupo de salida,
y

(b) el compuesto resultante de la etapa (a) de la fórmula general (III)

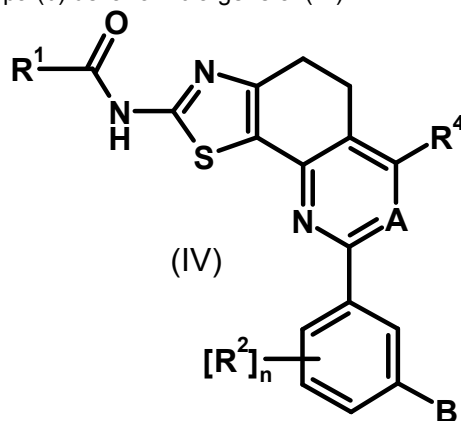


10 en donde R¹ y R⁴ tienen el significado indicado,
se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general



en donde R² y n tienen los significados indicados y B es un grupo de salida, y

15 (c) el compuesto resultante de la etapa (b) de la fórmula general (IV)

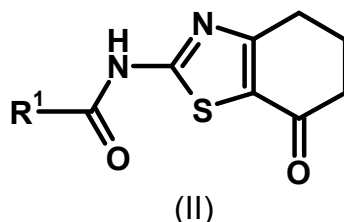


en donde R¹, R², R⁴ y n tienen los significados indicados y B es un grupo de salida,
se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general



20 en donde R³ tiene el significado indicado.

Otro objeto de la invención son compuestos de acuerdo con la fórmula general (II),

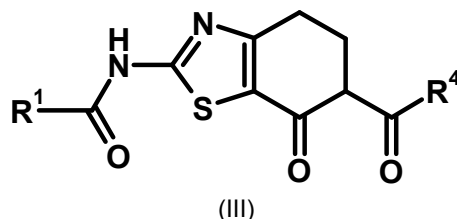


en los que

R¹ tiene los significados indicados,

5 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 inocuos.

Otro objeto de la invención son compuestos de acuerdo con la fórmula general (III),

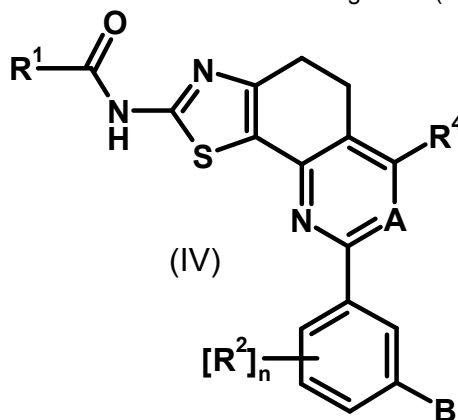


en los que

R¹ y R⁴ tienen los significados indicados,

10 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 inocuos.

Otro objeto de la invención son compuestos de acuerdo con la fórmula general (IV),



en los que

en donde R¹, R², R⁴ y n tienen los significados indicados y B es un grupo de salida,

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 inocuos.

TÉRMINOS Y DEFINICIONES UTILIZADOS

25 Como grupos alquilo, así como grupos alquilo que son componentes de otros radicales, se designan grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 10 átomos de carbono, con preferencia 1 – 6, con preferencia especial 1-4 átomos de carbono, por ejemplo, se mencionan: metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo. Siempre que no se mencione otra cosa, están comprendidos por las denominaciones previamente mencionadas propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo todas las formas isoméricas posibles. Por ejemplo, la

30 definición propilo abarca los dos radicales isómeros n-propilo e iso-propilo, la definición butilo abarca n-butilo, iso-butilo, sec.-butilo y terc.-butilo, la definición pentilo abarca iso-pentilo, neopentilo, etc. En los grupos alquilo precedentemente mencionados, eventualmente uno o varios átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por otros radicales. Por ejemplo, estos grupos alquilo pueden estar sustituidos con los átomos de

35 halógeno flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren los sustituyentes flúor y cloro. Se prefiere en especial el sustituyente cloro. Eventualmente, también pueden estar reemplazados todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo.

Como puente de alquilo, siempre que no se indique otra cosa, se denominan grupos alquilo ramificados y no ramifi-

cados con 4 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, puentes de n-butilo, iso-butilo, sec.-butilo y terc.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, etc.. Se prefieren en especial puentes de n-butilo o n-pentilo. En los puentes de alquilo mencionados, eventualmente 1 a 2 átomos de C pueden estar reemplazados por uno o varios heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno o azufre, con preferencia oxígeno o azufre.

Por "alquileo C_{1-6} " (también en la medida en que sea componente de otros radicales) se entienden grupos alquileo ramificados y no ramificados con 1 a 6 átomos de carbono y por "alquileo C_{1-4} " se entienden grupos alquileo ramificados y no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono. Se prefieren grupos alquileo con 1 a 4 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: metileno, etileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno, pentileno, 1,1-dimetilpropileno, 2,2-dimetilpropileno, 1,2-dimetilpropileno, 1,3-dimetilpropileno o hexileno. Siempre que no se describa otra cosa, las definiciones propileno, butileno, pentileno y hexileno comprenden todas las formas isoméricas imaginables de los correspondientes radicales de igual cantidad de carbonos. De esta manera, por ejemplo propilo también comprende 1-metiletileno y butileno comprende 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno.

Se consideran como grupos alqueno (siempre que sean componente de otros radicales) grupos alqueno ramificados y no ramificados con 2 a 10 átomos de carbono, con preferencia 2 - 6 átomos de carbono, con preferencia especial 2 - 3 átomos de carbono, siempre que presenten al menos un enlace doble. Como ejemplos se mencionan: etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, etc. Siempre que no se mencione otra cosa, quedan comprendidos por las denominaciones precedentemente mencionadas propenilo, butenilo, etc. todas las formas isoméricas posibles. Por ejemplo, la denominación butileno comprende n-butenilo, 1-metilpropenilo, 2-metilpropenilo, 1,1-dimetiletenilo, 1,2-dimetiletenilo, etc.

En los grupos alqueno antes mencionados, eventualmente uno o varios átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por otros radicales, siempre que no se describa otra cosa. Por ejemplo, estos grupos alquilo pueden estar sustituidos con los átomos de halógeno flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren los sustituyentes flúor y cloro. Se prefiere en especial el sustituyente cloro. Eventualmente, también pueden estar reemplazados todos los átomos de hidrógeno del grupo alqueno.

Por "alquilenilo C_{2-6} " (también en la medida en que sea componente de otros radicales) se entienden grupos alquilenilo ramificados y no ramificados con 2 a 6 átomos de carbono y por "alquilenilo C_{2-4} " se entienden grupos alquilenilo ramificados y no ramificados con 2 a 4 átomos de carbono. Se prefieren grupos alquilenilo con 2 a 4 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: etenileno, propenileno, 1-metiletenileno, butenileno, 1-metilpropenileno, 1,1-dimetiletenileno, 1,2-dimetiletenileno, pentenileno, 1,1-dimetilpropenileno, 2,2-dimetilpropenileno, 1,2-dimetilpropenileno, 1,3-dimetilpropenileno o hexenileno. Siempre que no se describa otra cosa, las definiciones propenileno, butenileno, pentenileno y hexenileno comprenden todas las formas isoméricas imaginables de los correspondientes radicales de igual cantidad de carbonos. De esta manera, por ejemplo propenilo también comprende 1-metiletenileno y butenileno comprende 1-metilpropenileno, 1,1-dimetiletenileno, 1,2-dimetiletenileno.

Como grupos alquinilo (siempre que sean componente de otros radicales) se designan grupos alquinilo ramificados y no ramificados con 2 a 10 átomos de carbono, siempre que presenten al menos un enlace triple, por ejemplo etinilo, propargilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, etc., con preferencia etinilo o propinilo.

Se prefieren grupos alquinilo con 2 a 4 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo o hexinilo. Siempre que no se describa de otra manera, las definiciones propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo comprenden todas las formas isoméricas imaginables de cada uno de los radicales. De esta manera, propinilo comprende, por ejemplo, 1-propinilo y 2-propinilo, butinilo comprende 1-, 2- y 3-butinilo, 1-metil-1-propinilo, 1-metil-2-propinilo, etc.

En los grupos alquinilo precedentemente mencionados, eventualmente uno o varios átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por otros radicales, siempre que no se describa otra cosa. Por ejemplo, estos grupos alquilo pueden estar sustituidos con los átomos de halógeno flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren los sustituyentes flúor y cloro. Se prefiere en especial el sustituyente cloro. Eventualmente, también pueden estar reemplazados todos los átomos de hidrógeno del grupo alquinilo.

Por "alquiniilo C_{2-6} " (también en la medida en que sea componente de otros radicales) se entienden grupos alquiniilo ramificados y no ramificados con 2 a 6 átomos de carbono y por "alquiniilo C_{2-4} " se entienden grupos alquiniilo ramificados y no ramificados con 2 a 4 átomos de carbono. Se prefieren los grupos alquiniilo con 2 a 4 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: etinileno, propinileno, 1-metiletinileno, butinileno, 1-metilpropinileno, 1,1-dimetiletinileno, 1,2-dimetiletinileno, pentinileno, 1,1-dimetilpropinileno, 2,2-dimetilpropinileno, 1,2-dimetilpropinileno, 1,3-dimetilpropinileno o hexinileno. Siempre que no se describa otra cosa, las definiciones propinileno, butinileno, pentinileno y hexinileno comprenden todas las formas isoméricas imaginables de los correspondientes radicales de igual cantidad de carbonos. De esta manera, por ejemplo propinilo también comprende 1-metiletinileno y butinileno comprende 1-metilpropinileno, 1,1-dimetiletinileno, 1,2-dimetiletinileno.

Como radicales cicloalquilo (siempre que sean componentes de otros radicales) se designan radicales cicloalquilo saturados con 3 - 8 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo o ciclooctilo, con preferencia ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, en donde cada uno de los radicales cicloalquilo previamente mencionados puede llevar eventualmente uno o varios sustituyentes o puede estar condensado con un anillo benceno. Además, los radicales cicloalquilo pueden formar, además de sistemas de anillos espirocíclicos, sistemas de anillos bicíclicos, en puente o espirocíclicos.

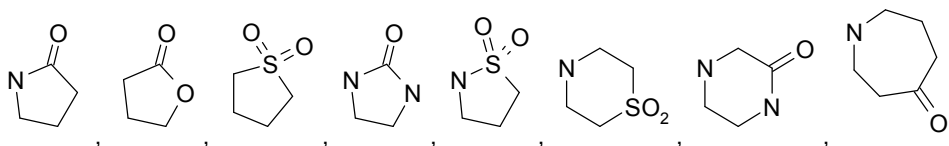
Como cicloalqueno (siempre que sean componentes de otros radicales) se entienden grupos alquilo cíclicos con 5 a 8, con preferencia 5 ó 6 átomos de carbono, que contienen uno o dos enlaces dobles. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, ciclooctenilo o ciclooctadienilo. Además, los radicales cicloalqueno pueden formar, además de sistemas de anillos espirocíclicos, sistemas de anillos bicíclicos, en puente o espirocíclicos.

Como haloalquilo (siempre que sean componentes de otros radicales) se denominan grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 6 átomos de carbono, en los que están intercambiados uno o varios átomos de hidrógeno por un átomo de halógeno seleccionado del grupo flúor, cloro o bromo, con preferencia flúor y cloro, con preferencia especial flúor. Por "haloalquilo C₁₋₄" se entienden grupos alquilo correspondientemente ramificados y no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono, en los que análogamente a lo anterior, están intercambiados uno o varios átomos de hidrógeno. Se prefiere el haloalquilo C₁₋₄. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: CH₂F, CHF₂, CF₃.

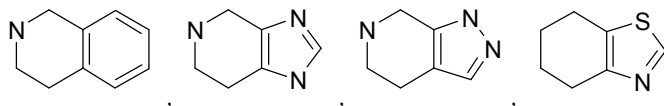
El término arilo es un sistema de anillos aromáticos con 6 a 14 átomos de carbono, con preferencia 6 ó 10 átomos de carbono, con preferencia fenilo que, siempre que no se describa otra cosa, puede llevar, por ejemplo, uno o varios sustituyentes.

Como radicales heterocicloalquilo, siempre que en las definiciones no se describa otra cosa, se entienden heterociclos de 5, 6 ó 7 miembros, saturados o insaturados, en puente, mono- o bicíclicos que pueden contener como heteroátomos nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo, tetrahidrofurano, tetrahidrofuranona, γ -butilrolactona, α -pirano, γ -pirano, dioxolano, tetrahidropirano, dioxano, dihidrotiofeno, tiolano, ditiolano, pirrolina, pirrolidina, pirazolina, pirazolidina, imidazolina, imidazolidina, tetrazol, piperidina, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina, triazina, tetrazina, morfolina, tiomorfolina, diazepam, oxazina, tetrahidro-oxazinilo, isotiazol, pirazolidina, con preferencia pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o tetrahidro-oxazinilo, en donde el heterociclo puede estar eventualmente sustituido. En este caso, el anillo puede estar unido con la molécula a través de un átomo de carbono o, de estar presente, a través de un átomo de nitrógeno.

Siempre que no se mencione otra cosa, un anillo heterocíclico puede estar provisto de un grupo ceto. Como ejemplo se mencionan

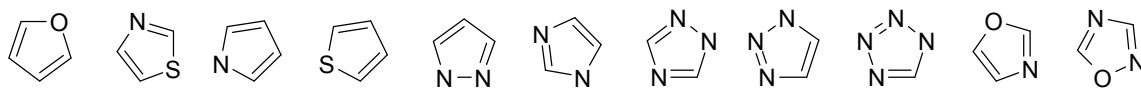


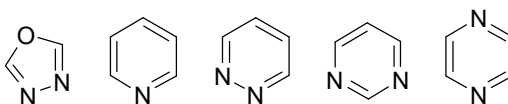
Como ejemplo de heteroanillos bicíclicos de 5-10 miembros se mencionan pirrolizina, indol, indolizina, isoindol, indazol, purina, quinolina, isoquinolina, bencimidazol, benzofurano, benzopirano, benzotiazol, benzotiazol, benzoisotiazol, piridopirimidina, pteridina, pirimidopirimidina,



Como heteroarilo se designan anillos heteroarilo mono- o bicíclicos de 5-10 miembros en los que hasta 3 átomos de C pueden estar reemplazados por uno o varios heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde contienen tantos enlaces dobles conjugados que se forma un sistema aromático. Cada uno de los heterociclos previamente mencionados también puede estar eventualmente condensado con un anillo benceno, con preferencia bencimidazol. Los anillos heteroarilo pueden llevar, siempre que no se describa otra cosa, por ejemplo, uno o varios sustituyentes.

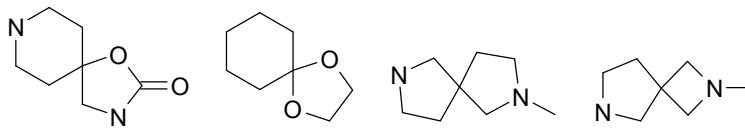
El anillo puede estar unido con la molécula a través de un átomo de carbono o, de estar presente, a través de un átomo de nitrógeno. Como ejemplos para compuestos aromáticos heterocíclicos de cinco o seis miembros se mencionan:





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

5 Por espiroanillos heterocíclicos ("espiro") se entienden anillos espirocíclicos de 5-10 miembros que pueden contener eventualmente uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, azufre y nitrógeno, en este caso, el anillo puede estar unido con la molécula a través de un átomo de carbono o, de estar presente, a través de un átomo de nitrógeno. Siempre que no se mencione otra cosa, un anillo espirocíclico puede estar provisto de un grupo ceto. Como ejemplo se mencionan:



15 Por "eventualmente sustituido" se entiende, en el marco de la invención, el grupo mencionado que está eventualmente sustituido con un radical de bajo peso molecular. Como radicales de bajo peso molecular se entienden grupos convenientes desde un punto de vista químico, compuestos por 1-200 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 sustituidos con anillos, heteroátomos u otros grupos funcionales convencionales.
- 20 • 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 interrumpidos por heteroátomos, eventualmente sustituidos con heteroátomos u otros grupos funcionales convencionales.

25 Como halógeno se designa en general flúor, cloro, bromo o yodo.

Los compuestos según la invención pueden existir en forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales, diastereoisómeros o racematos, en forma de los tautómeros, así como en forma de las bases libres o las correspondientes sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos -tales como, por ejemplo, sales por adición de ácidos halohídricos, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido diglicólico o metanosulfónico.

35 A puede ser N o CH, con preferencia N.

El sustituyente R^1 puede ser un radical seleccionado del grupo compuesto por hidrógeno o un radical compuesto por alquilo C_{1-4} , $OR^{1,1}$ y $NR^{1,1}R^{1,2}$; con preferencia alquilo C_{1-4} y $NR^{1,1}R^{1,2}$. Con preferencia especial, el sustituyente R^1 es metilo o $-NH-CH_3$, en particular metilo.

40 Los sustituyentes $R^{1,1}$, $R^{1,2}$ pueden ser iguales o diferentes, H o alquilo C_{1-4} , con preferencia H o metilo. $NR^{1,1}R^{1,2}$ también puede ser un heterociclo de 5 a 6 miembros, que eventualmente contiene otro átomo de N.

El sustituyente R^2 puede ser igual o diferente, hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 y NH_2 ; con preferencia F, Cl e hidrógeno,

45 o un radical seleccionado del grupo compuesto por $-O$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} y alqueno C_{2-6} .

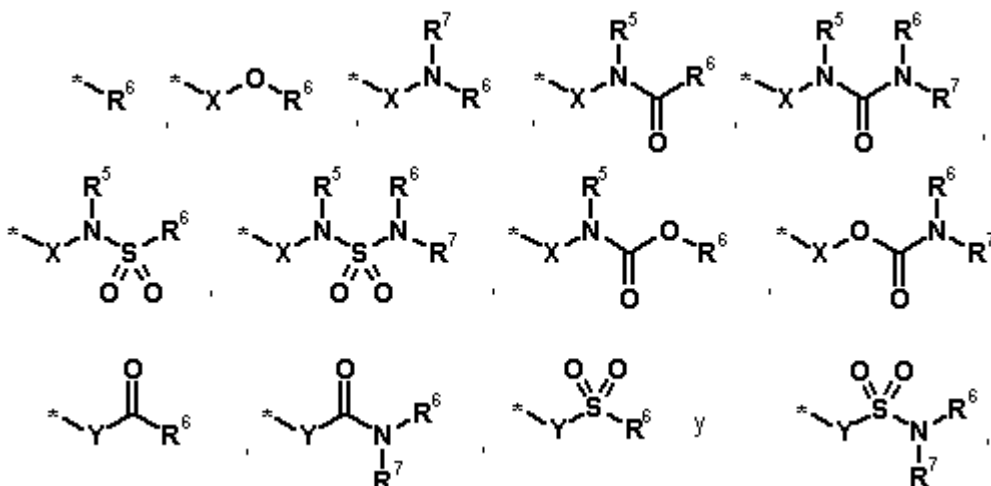
El sustituyente R^{2a} puede ser un radical seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 y NH_2 , con preferencia hidrógeno, F o Cl,

50 o un radical seleccionado del grupo compuesto por $-O$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} y alqueno C_{2-6} .

El sustituyente R^{2b} puede ser un radical seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 y NH_2 , con preferencia hidrógeno, F o Cl,

55 o un radical seleccionado del grupo compuesto por $-O$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} y alqueno C_{2-6} .

El sustituyente R^3 puede ser un radical seleccionado del grupo compuesto por:

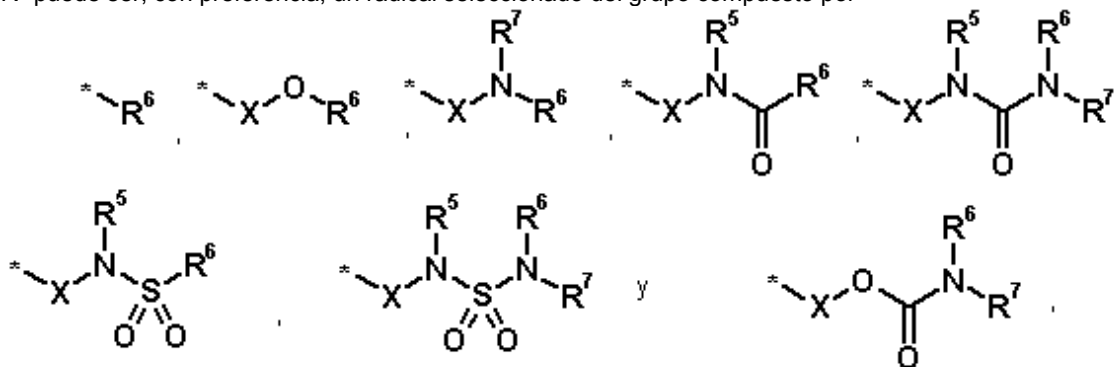


en donde significan

X un radical seleccionado del grupo compuesto por alqueno C_{1-6} , alqueno C_{2-5} , alqueno C_{1-5} , cicloalqueno C_{3-7} , cicloalqueno C_{5-7} y -alqueno C_{1-4} -cicloalqueno C_{3-7} , con preferencia alqueno C_{1-3} ,

5 Y un enlace o X.

R^3 puede ser, con preferencia, un radical seleccionado del grupo compuesto por

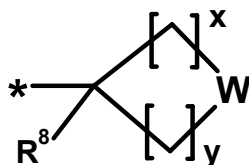


en los que

X un radical, con preferencia no sustituido, seleccionado del grupo compuesto por alqueno C_{1-6} , alqueno C_{2-5} , alqueno C_{1-5} , cicloalqueno C_{3-7} , cicloalqueno C_{5-7} y -alqueno C_{1-4} -cicloalqueno C_{3-7} , con preferencia alqueno C_{1-3} .

10

El sustituyente R^3 es con preferencia especial un radical



15 en donde

x , y iguales o diferentes 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; con preferencia x es igual a 0, 1 ó 2, con preferencia especial 2, e y es igual a 2 ó 3, con preferencia 2.

W puede ser O, NR^9 o CR^9R^{10} ; con preferencia NR^9 o CR^9R^{10} .

20 El sustituyente R^4 puede ser hidrógeno, OH, NH_2 , o

un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , -N(alquilo C_{1-4})₂ y -NH(alquilo C_{1-4}).

Con preferencia, el sustituyente R^4 es hidrógeno.

25

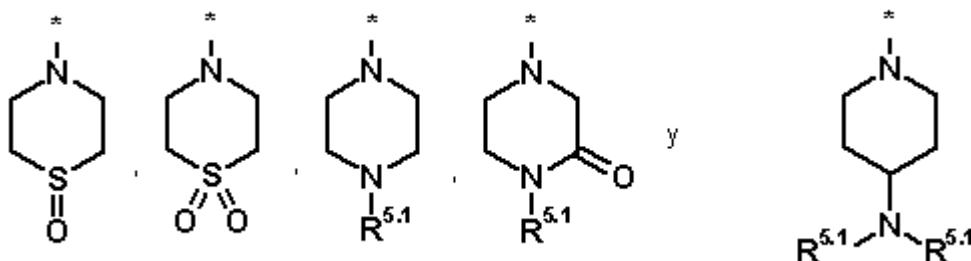
El sustituyente R^5 puede ser hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , arilo, heteroarilo, espiro, heterocicloalquilo, aril-alquilo C_{1-6} , heteroaril-alquilo C_{1-6} y heterocicloalquilo-alquilo C_{1-6} , con preferencia alquilo C_{1-4} e hidrógeno, con preferencia metilo e hidrógeno.

El sustituyente R^6 puede ser hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , arilo, heteroarilo, espiro, heterocicloalquilo, aril-alquilo C_{1-6} , heteroaril-alquilo C_{1-6} y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} , con preferencia hidrógeno o un radical, eventualmente sustituido, seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y aril-alquilo C_{1-6} .

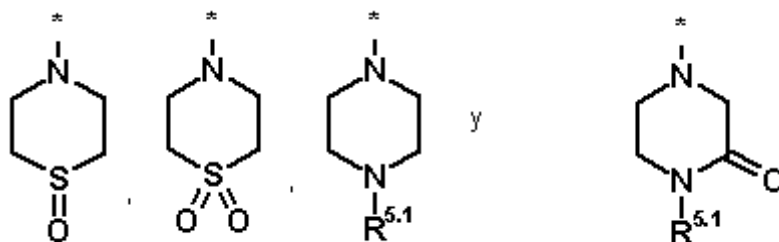
El sustituyente R^7 puede ser hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , arilo, heteroarilo, espiro, heterocicloalquilo, aril-alquilo C_{1-6} , heteroaril-alquilo C_{1-6} y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} , con preferencia hidrógeno o un radical, eventualmente sustituido, seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-6} y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} .

NR^6R^7 pueden formar un anillo de cinco, seis o siete miembros, con preferencia un anillo de cinco o seis miembros compuesto por átomos de carbono y eventualmente un átomo de nitrógeno, de oxígeno o de azufre, con preferencia un átomo de nitrógeno o de oxígeno, como otros heteroátomos o

NR^6R^7 forman un anillo seleccionado del grupo compuesto por:



con preferencia por



en los que

$R^{5.1}$ iguales o diferentes, hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , -CO-alquilo C_{1-3} y $CONH_2$, con preferencia hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-6} .

El sustituyente R^8 puede ser H, $OR^{8.1}$, $NR^{8.1}R^{8.2}$ o alquilo C_{1-6} ; con preferencia H, $OR^{8.1}$ o $NR^{8.1}R^{8.2}$, con preferencia especial $NR^{8.1}R^{8.2}$, en donde

$R^{8.1}$, $R^{8.2}$ iguales o diferentes, hidrógeno, $COR^{8.1,1}$, $CONR^{8.1,1}R^{8.1,2}$, $SO_2NR^{8.1,1}R^{8.1,2}$ o $SO_2R^{8.1,1}$, con preferencia hidrógeno,

o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , alqueno C_{3-6} , alquino C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-8} y cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , con preferencia hidrógeno, $COR^{8.1,1}$, $CONR^{8.1,1}R^{8.1,2}$ o alquilo C_{1-3} , o

$NR^{8.1}R^{8.2}$ forman juntos un anillo de cinco, seis o siete miembros, con preferencia un anillo de cinco o seis miembros, que eventualmente puede contener otro heteroátomo;

$R^{8.1,1}$, $R^{8.1,2}$ iguales o diferentes, hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , con preferencia hidrógeno o alquilo C_{1-3} o

$NR^{8.1,1}R^{8.1,2}$ forman juntos un anillo de cinco o seis miembros, que eventualmente puede contener otro heteroátomo;

El sustituyente R^9 puede ser un radical eventualmente sustituido con OMe, CN, F, Cl o Br, seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , arilo, heteroarilo, espiro, heterocicloalquilo, aril-alquilo C_{1-6} y heteroaril-alquilo C_{1-6} ; con preferencia alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} y cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , con preferencia particular cicloalquilo C_{5-6} o hidrógeno, $COR^{9.1}$, $CONR^{9.1}R^{9.2}$, $SO_2R^{9.1}$ o $SO_2NR^{9.1}R^{9.2}$,

en los que

$R^{9,1}, R^{9,2}$

iguales o diferentes, hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , arilo, heteroarilo, espiro, heterocicloalquilo, aril-alquilo C_{1-6} y heteroaril-alquilo C_{1-6} ; con preferencia hidrógeno o un radical eventualmente sustituido seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} ;

o

$NR^{9,1}R^{9,2}$

heteroátomo.

forman juntos un anillo de cinco o seis miembros, que eventualmente puede contener otro

El sustituyente R^{10} puede ser un radical eventualmente sustituido con OMe, CN, F, Cl o Br, seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , arilo, heteroarilo, espiro, heterocicloalquilo, aril-alquilo C_{1-6} y heteroaril-alquilo C_{1-6} o hidrógeno, $COR^{9,1}$, $CONR^{9,1}R^{9,2}$, $SO_2R^{9,1}$ o $SO_2NR^{9,1}R^{9,2}$,

en los que

$R^{9,1}, R^{9,2}$

iguales o diferentes, hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , arilo, heteroarilo, espiro, heterocicloalquilo, aril-alquilo C_{1-6} y heteroaril-alquilo C_{1-6} ;

o

$NR^{9,1}R^{9,2}$ forman juntos un anillo de cinco o seis miembros, que eventualmente puede contener otro heteroátomo.

Con preferencia especial, el radical R^{10} es hidrógeno.

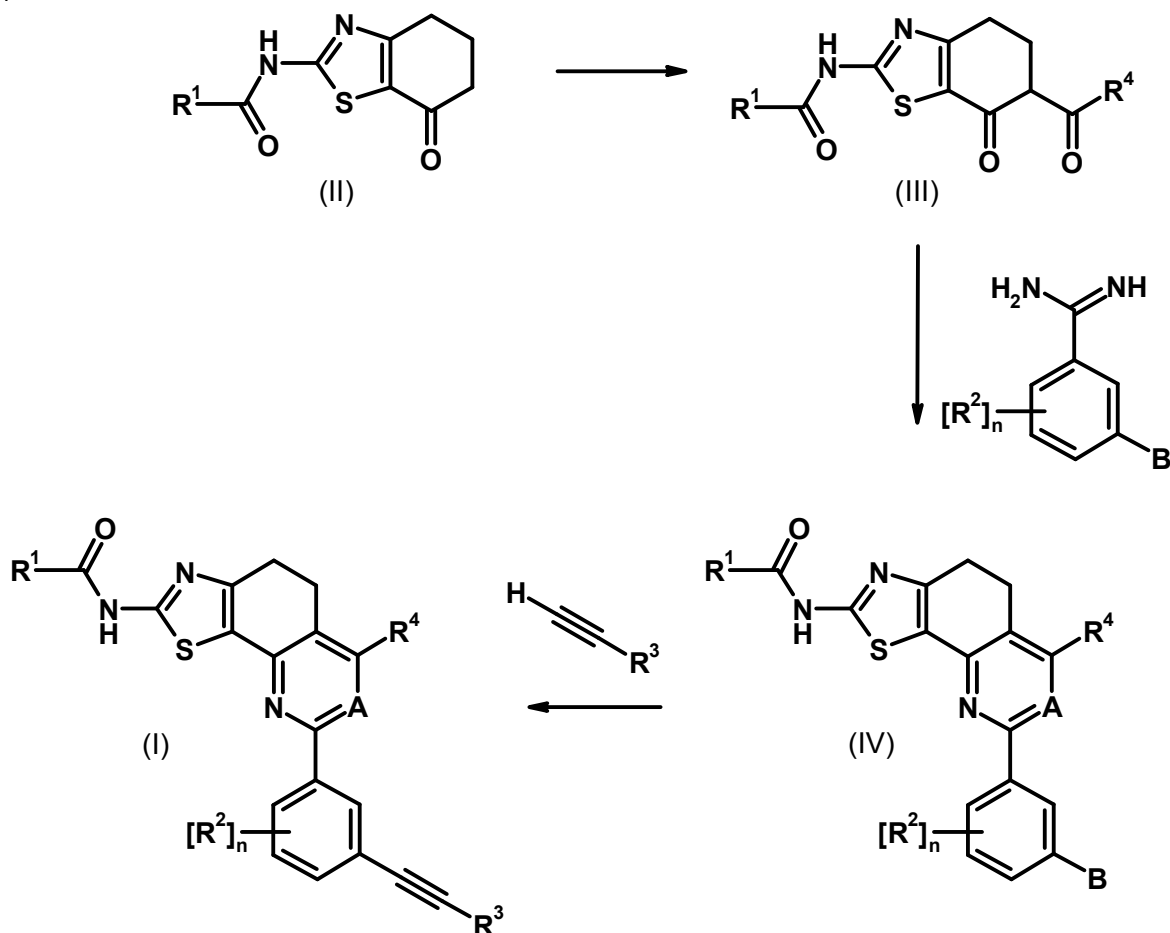
Como grupo de salida A se designa un grupo de salida como por ejemplo cloro, O-alquilo C_1-C_3 , imidazolidina, con preferencia O-alquilo C_1-C_3 .

Como grupo de salida B se designa un grupo de salida como por ejemplo cloro, bromo, yodo, metansulfonilo, trifluorometansulfonilo o p-toluensulfonilo, con preferencia yodo.

PROCEDIMIENTOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de la fórmula general (I) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis (esquema 1), en donde los sustituyentes de la fórmula general (I) tienen los significados previamente mencionados. Estos procedimientos se han de entender como explicación de la invención, sin limitar a ésta a su objeto.

Esquema 1:

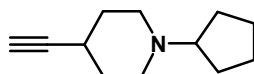


Los nuevos compuestos de la fórmula general (I) se pueden obtener análogamente a los siguientes ejemplos. Los ejemplos descritos más abajo se deben entender como explicación de la invención, sin limitarla.

5

SÍNTESIS DE LOS REACTIVOS

1-Ciclopentil-4-etinil-piperidina



10

Se disponen 5,0 g (43,4 mmol) de piperidin-4-il-metanol bajo una atmósfera de argón en 250 mL de diclorometano y se mezcla con 3,7 g (44,0 mmol) de ciclopentanona. Luego se realiza la adición de 3,6 g (44,0 mmol) de acetato de sodio y 14,0 g (66,0 mmol) de triacetoxiborhidruro de sodio. La suspensión obtenida se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Más tarde se extrae la mezcla de reacción con solución de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase acuosa se satura con cloruro de sodio y se extrae con cloroformo / metanol. La fase orgánica resultante se seca y se evapora hasta sequedad. Rendimiento: 6,0 g.

15

1,1 mL (13,0 mmol) de cloruro de oxalilo se disponen bajo una atmósfera de nitrógeno en 200 mL de diclorometano y se enfría a -78°C . 1,9 mL (27,3 mmol) de dimetilsulfóxido se añaden gota a gota disuelto en un poco de diclorometano. Se agita durante 0,3 horas, y luego se añaden gota a gota 2,0 g (10,9 mmol) del intermediario descrito previamente en diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas, luego se añaden gota a gota 7,9 mL (54,6 mmol) de trietilamina. Se retira el enfriamiento y la mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente. Más tarde se mezcla con agua y se separan las fases. La fase orgánica se lava con solución de hidrógeno-carbonato de sodio (50%) y agua, se seca y se evapora hasta sequedad. Rendimiento: 1,1 g.

20

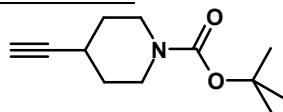
25

1,1 g (6,0 mmol) del intermediario descrito previamente se disuelven bajo una atmósfera de argón en 50 mL de metanol y se mezclan con 0,8 g (6,0 mmol) de carbonato de potasio. Se vierten 1,2 g (6,2 mmol) de éster dimetílico del ácido (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfórico en metanol disueltos a la mezcla, luego se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. Más tarde se vierte la mezcla de reacción en 200 mL de agua y se extrae con éter dietílico. La fase orgánica se seca y se evapora hasta sequedad. Rendimiento: 0,9 g.

30

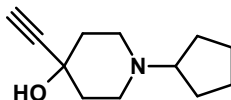
De forma análoga, se pueden preparar 4-etinil-1-isopropil-piperidina y 1-ciclopentil-metil-4-etinil-piperidina.

Éster terc-butílico del ácido 4-etinil-piperidin-1-carboxílico



5 Se puede preparar análogamente a la 1-ciclopentil-4-etinil-piperidina a partir de 1-Boc-4-piperidinmetanol comercial.

1-Ciclopentil-4-etinil-piperidin-4-ol



10 4,0 g (28,0 mmol) de piperidon-4-etilenacetal se disponen en 250 mL de diclorometano y se mezclan con 2,4 g (28,5 mmol) de ciclopentanona. Luego se realiza la adición de 2,3 g (28,0 mmol) de acetato de sodio y 8,9 g (42 mmol) de triacetoxiborhidruro de sodio. La suspensión obtenida se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Más tarde se extrae la mezcla de reacción con solución de hidrógeno-carbonato de sodio y se lava con agua. La fase orgánica se seca y se evapora hasta sequedad. Rendimiento: 5,5 g.

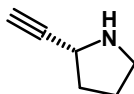
15 5,5 g (26,0 mmol) del intermediario descrito previamente se disponen en 10 mL de acetona y se mezclan con 110 mL de ácido clorhídrico acuoso 0,1 N. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 5 horas, se alcaliniza tras enfriar hasta temperatura ambiente con potasa de sodio 5 N y se extrae con cloroformo / diclorometano. La fase orgánica se seca y se evapora hasta sequedad. Rendimiento: 4,1 g.

20 3,1 mL (18,0 mmol) de trimetilsililacetileno se disponen bajo una atmósfera de nitrógeno a -70 °C en 400 mL de tetrahydrofurano seco y se mezclan con 12,9 mL (22,4 mmol) de n-butil-litio (solución 2,5 M en hexano). Después de una hora, se disuelven 3,0 g (18,0 mmol) del intermediario descrito previamente en 100 mL de tetrahydrofurano y lentamente se añaden gota a gota a la mezcla. Se agita durante 1 hora a -70 °C y durante 16 horas a temperatura ambiente. Más tarde se combina la mezcla de reacción con 300 mL de solución saturada de cloruro de amonio, se agita durante media hora, luego se vierte en 500 mL de agua. Se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan y se evaporan hasta sequedad. Rendimiento: 3,0 g.

25 3,0 g (11,0 mmol) del intermediario descrito previamente y 4,1 mL (14,0 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio se agitan en diclorometano durante 1 hora a temperatura ambiente. Más tarde, la mezcla de reacción se lava con agua, la fase orgánica se seca y se evapora hasta sequedad. Rendimiento: 0,9 g.

30 De forma análoga, se puede obtener 4-etinil-1-isopropil-piperidin-4-ol.

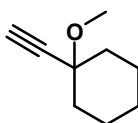
35 (R)-2-etinil-pirrolidina



40 Una mezcla de 4,9 g (24,6 mmol) de (R)-(+)-1-Boc-2-pirrolidincarbaldéido y 4,0 g (29,0 mmol) de carbonato de potasio en 40 mL de metanol se combina con 5,3 g (27,3 mmol) de éster dimetílico del ácido (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfórico y se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. Más tarde, la mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con éter dietílico. La fase orgánica se seca y se concentra ligeramente. El residuo se mezcla con 3 mL de ácido clorhídrico etérico (1 M), se agita durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentra por completo. Rendimiento: 3,9 g (aceite amarillo).

45 Análogamente se puede preparar (S)-2-etinil-pirrolidina a partir de (S)-(-)-1-Boc-2-pirrolidincarbaldéido.

1-etinil-1-metoxi-ciclohexano



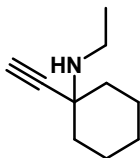
50 A una solución de 2 g (16 mmol) de 1-etinilciclohexanol en 25 mL de DMF se vierten a temperatura ambiente 0,8 g (20 mmol) de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral). Al cabo de 20 minutos se añaden 1,25 mL (20 mmol) de yoduro de metilo y se sigue agitando por una hora. La mezcla de reacción se combina con hielo y se extrae con éter.

La fase orgánica se seca y se evapora. El residuo que queda se purifica por medio de MPLC (diclorometano/metanol 100:5). Rendimiento: 0,6 g (aceite claro).

De forma análoga, se pueden preparar 4-etinil-4-metoxi-1-metil-piperidina y 1-ciclopentil-4-etinil-4-metoxi-piperidina.

5

Etil-(1-etinil-ciclohexil)-amina



Una solución compuesta por 20 g (161 mmol) de etinilciclohexanol y 25 mL (177 mmol) de trietilamina y 200 mg (1,6 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 200 mL de diclorometano se mezcla a 0 °C con 12,6 mL (177 mmol) de cloruro de acetilo. Al cabo de 5 horas a 0 °C se combina la mezcla de reacción con agua y se extrae con diclorometano. Se condensan las fases orgánicas combinadas y el residuo se purifica por medio de MPLC (ciclohexano/acetato de etilo 6:1). Rendimiento: 3 g (aceite amarillo).

10

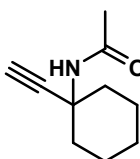
15

Una mezcla de 0,4 g (2,4 mmol) del intermediario descrito previamente, 3,6 mL (7,2 mmol) de etilamina (solución 2 M en THF) y 12 mg (0,12 mmol) de cloruro de cobre (I) en 5 mL de THF se calienta a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se evapora, se extrae en éster etílico del ácido acético y se lava con solución de cloruro de amonio y cloruro de sodio. La fase orgánica se concentra por evaporación. Rendimiento: 0,15 g (aceite marrón).

20

Análogamente se pueden preparar las siguientes aminas: 1-(1-etinil-ciclohexil)-pirrolidina; (1-etinil-ciclohexil)-dimetilamina; (1-etinil-ciclohexil)-isopropilamina; 1-etinil-ciclohexil-metilamina; (1-etinil-ciclopentil)-dimetilamina.

N-(1-etinil-ciclohexil)-acetamida



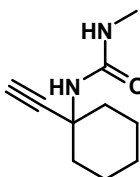
25

Una solución de 4 g (32 mmol) de 1-etinilciclohexilamina en 30 mL de éter se mezcla a temperatura ambiente con 1,1 mL (15 mmol) de cloruro de acetilo. La suspensión incolora se agita durante la noche a temperatura ambiente, se filtra el sólido obtenido por succión y se lava con éter dietílico/diclorometano. El filtrado se concentra y proporciona el producto en forma de sólido incoloro. Rendimiento: 3 g.

30

Análogamente se puede preparar N-but-3-inil-N-metil-acetamida a partir de but-3-inil-metil-amina.

1-(1-etinil-ciclohexil)-3-metilurea



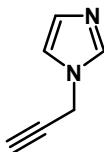
35

Una solución de 1 g (8 mmol) de 1-etinilciclohexilamina y 2 mL (15 mmol) de trietilamina en 10 mL de acetonitrilo se mezcla a temperatura ambiente con 0,5 g (9 mmol) de metilisocianato. La suspensión incolora se agita durante la noche a temperatura ambiente y luego se evapora. El residuo se toma en diclorometano y se lava con solución acuosa de carbonato de potasio. La fase orgánica se seca y se concentra. Rendimiento: 1,4 g (sólido incoloro).

Análogamente se puede preparar 1-but-3-inil-1,3-dimetil-urea a partir de but-3-inil-metil-amina.

40

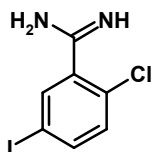
1-prop-2-inil-1H-imidazol



5 g (73 mmol) de imidazol y 1,3 g (4 mmol) de yoduro de tetrabutilamonio se disponen en 200 mL de tolueno y 150 mL de solución de hidróxido de sodio al 50% y 15,7 mL (145 mmol) de bromuro de propargilo. Se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, luego se diluye con tolueno y agua. La fase orgánica se seca y se evapora hasta se-

quedad. El residuo se purifica por cromatografía. Rendimiento: 2,5 g.

2-cloro-5-yodo-benzamidina

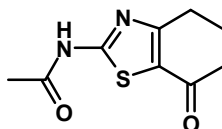


5 374,8 mL (374,8 mmol) de bis-trimetilsililamida de litio (1 M en hexano) se disponen en 300 mL de éter dietílico y se mezclan con 50,0 g (189,8 mmol) de 2-cloro-5-yodobenzonitrilo. La mezcla de reacción se agita durante 1,5 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón y luego se enfría hasta 0 °C. Más tarde se mezcla lentamente con ácido clorhídrico 5 molar. El precipitado que se produce en este caso se filtra por succión y se seca. Rendimiento: 56,0 g.

10 Análogamente se pueden preparar 3-cloro-5-yodo-benzamidina, 2-fluoro-5-yodo-benzamidina, así como 3-yodo-benzamidina.

SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS INTERMEDIARIOS

15 N-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-acetamida

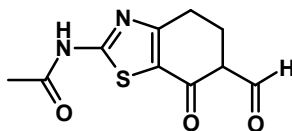


20 112 g (1,0 mol) de 1,3-ciclohexandiona se suspenden en 700 mL de agua helada y se añaden gota a gota 51,6 mL (1,0 mol) de bromo a 0 °C en un lapso de 45 minutos. La suspensión se agita durante 3,5 horas a 10 °C como máximo. Más tarde se filtra por succión y el sólido se agita en 800 mL de agua, se filtra por succión, se lava con 3 litros de agua y se seca. El sólido obtenido se recrystaliza en etanol. Rendimiento: 37 g (punto de fusión: 159 - 160 °C).

25 15,5 g (0,2 mol) de tiourea se disponen a temperatura ambiente en 200 mL de etanol. A esta suspensión se añaden en porciones 37,1 g (0,2 mol) del intermediario descrito previamente, luego se enjuaga con 60 mL de etanol. La solución que se forma progresivamente se calienta durante 2 horas a reflujo y luego se evapora. El residuo se extrae con agua y éter dietílico, la fase acuosa se alcaliniza con solución de carbonato de sodio. El sólido que se forma en este caso se filtra por succión, se lava con agua, luego se agita con metanol y se evapora hasta sequedad. Rendimiento: 22 g (punto de fusión: 265 - 268 °C)

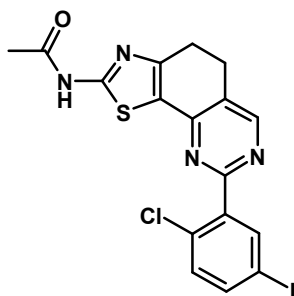
30 230 mL (2,4 mol) anhídrido de ácido acético se disponen a temperatura ambiente, se agregan 22 g (0,13 mol) del intermediario descrito previamente y se agita durante 3 horas a reflujo. La suspensión se solubiliza en parte en este caso. Tras enfriar por medio de baño de hielo/cloruro de sodio, se filtra el sólido por succión, se hierve 2 veces en 150 mL de acetona por vez, se filtra por succión y se seca. Rendimiento: 25 g (punto de fusión: 268 - 272 °C)

35 N-(6-formil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-acetamida



40 20 g (0,37 mol) de metilato de sodio se suspenden en 50 mL de dimetilformamida, se añade gota a gota una suspensión de 21 g (0,1 mol) de N-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-acetamida en 100 mL de dimetilformamida. Se agita durante 15 minutos, luego se enfría hasta 0 °C. Una mezcla de 29,9 mL (0,37 mol) de éster etílico del ácido fórmico y 60 mL de benceno se añade gota a gota y la mezcla de reacción se diluye con otros 100 mL de benceno. Gradualmente se produce un precipitado y se sigue agitando a 0 °C durante 3,5 horas. La suspensión se hidroliza con 370 mL de ácido clorhídrico 1 molar, el sólido producido en este caso se filtra por succión. Las dos fases del agua madre se separan, la fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica resultante se seca y se evapora hasta sequedad. El sólido y el residuo de la extracción se recrystalizan en acetonitrilo. Rendimiento: 20 g

N-[8-(2-cloro-5-yodo-fenil)-4,5-dihidrotiazolo[4,5-h]quinazolin-2-il]-acetamida



5,0 g (21,0 mmol) de N-(6-formil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-il)-acetamida y 7,3 g (23,0 mmol) de 2-cloro-5-yodo-benzamidina se agitan en 50 mL de piridina durante varias horas a 160 °C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se filtra el sólido producido por succión, se lava y se seca. Rendimiento: 4,7 g

Análogamente se pueden preparar a partir de 3-cloro-5-yodo-benzamidina, 2-fluoro-5-yodo-benzamidina, así como 3-yodo-benzamidina, los siguientes intermediarios: N-[8-(3-cloro-5-yodo-fenil)-4,5-dihidro-tiazolo[4,5-h]quinazolin-2-il]-acetamida; N-[8-(2-fluoro-5-yodo-fenil)-4,5-dihidro-tiazolo[4,5-h]quinazolin-2-il]-acetamida; N-[8-(3-yodo-fenil)-4,5-dihidro-tiazolo[4,5-h]quinazolin-2-il]-acetamida

SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE LA FÓRMULA (I)

Para caracterizar los compuestos de la fórmula (I), se utilizaron los siguientes métodos de HPLC-MS:

Análítica de HPLC-MS

Método A

Waters ZMD, Alliance 2690/2695 HPLC, automuestreador Waters 2700, detector de la disposición de diodos Waters 996/2996

Como fase móvil se empleó:
A agua con TFA al 0,10%
B: acetonitrilo con TFA al 0,10%

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min
0,0	95	5	1,00
0,1	95	5	1,00
3,1	2	98	1,00
4,5	2	98	1,00
5,0	95	5	1,00

Como fase estacionaria servía una columna XTerra®, MS C₁₈ 2,5 µm, 4,6 mm x 30 mm (temperatura de la columna: constante a 25°C).

La detección de la disposición de diodos se realizó en el intervalo de longitudes de onda 210-400 nm.

Método B

Waters ZMD, Alliance 2690/2695 HPLC, automuestreador Waters 2700, detector de la disposición de diodos Waters 996/2996

Como fase móvil se empleó:
A agua con TFA al 0,10%
B: acetonitrilo con TFA al 0,10%

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min
0,00	95	5	2,00
0,10	95	5	2,00
2,10	2	98	2,00
3,00	2	98	2,00
3,25	95	5	2,00

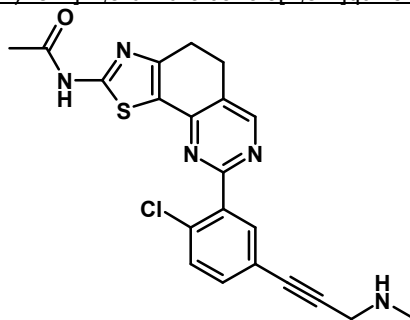
Como fase estacionaria sirvió una columna Merck Chromolit™ SpeedROD RP-18e, 4,6 mm x 50 mm (temperatura de la columna: constante a 25°C).

La detección de la disposición de diodos se realizó en el intervalo de longitudes de onda 210-400 nm.

EJEMPLOS

5 Ejemplo 1

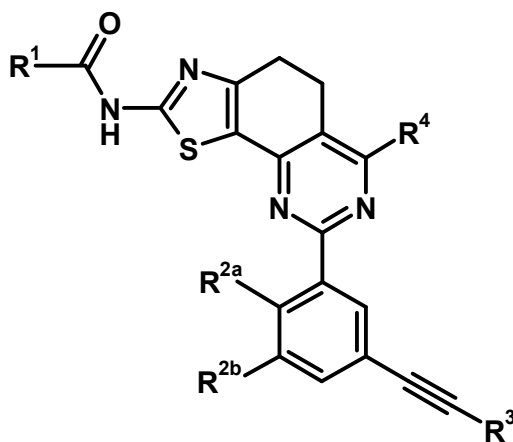
N-[8-[2-cloro-5-(3-metilamino-prop-1-ynil)-fenil]-4,5-dihidro-tiazolo[4,5-h]quinazolin-2-il]-acetamida



10 1,0 g (2,1 mmol) de N-[8-(2-cloro-5-yodo-fenil)-4,5-dihidro-tiazolo[4,5-h]quinazolin-2-il]-acetamida se disponen bajo una atmósfera de argón en 50 mL de tetrahidrofurano y se mezclan con 0,6 mL (9 mmol) de N-metilpropargilamina y 1 mL (6 mmol) de diisopropiletilamina. La mezcla se mantiene libre de oxígeno y se añaden 29 mg (0,04 mmol) de cloruro de trifenilfosfinapaladio (II) y 8 mg (0,04 mmol) de yoduro de cobre (I). Se agita durante 5 horas a 80 °C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se combina con agua y solución amoniacal al 10% y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca y se evapora hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía, el producto obtenido se tritura con éter dietílico y se filtra por succión. Rendimiento: 0,27 g (MH+ = 424; RT = 2,31; método A.

De forma análoga, se pueden preparar los siguientes compuestos:

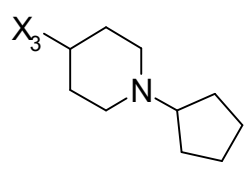
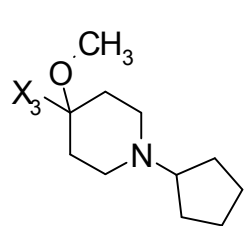
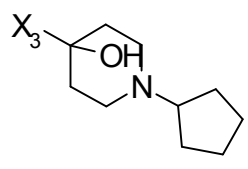
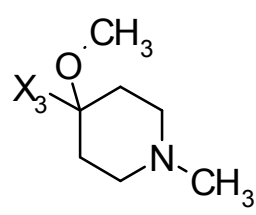
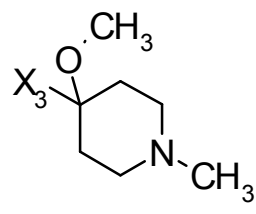
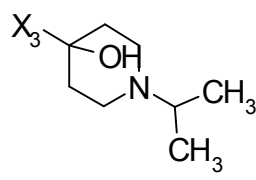
Tabla 1:

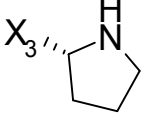
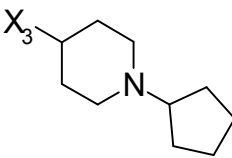
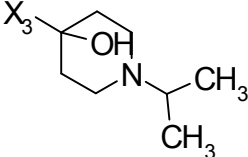
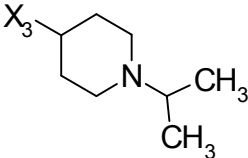
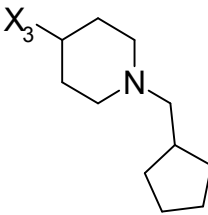
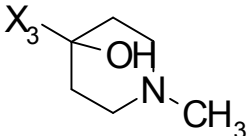
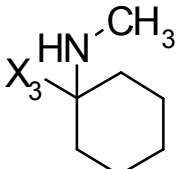


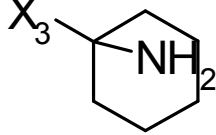
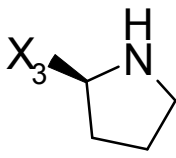
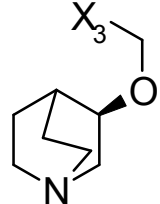
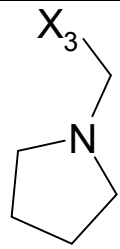
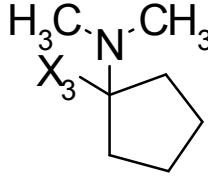
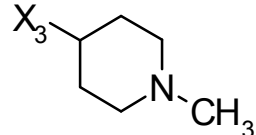
20

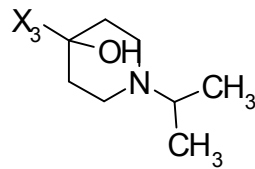
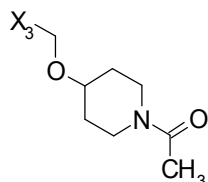
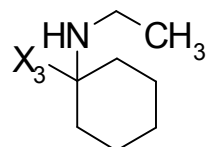
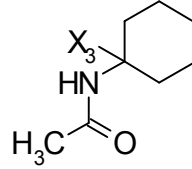
Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
1	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H	X ₃ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	MH+ = 424 RT = 2,31 Método A

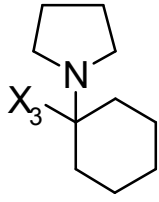
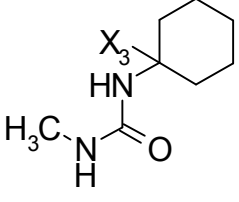
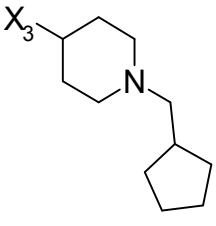
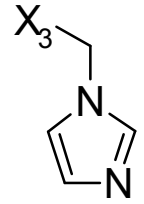
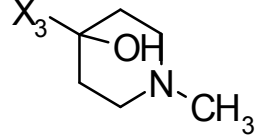
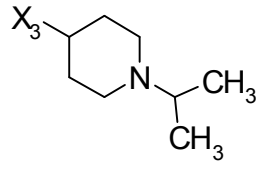
Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
2			H	H		
3			H	H		MH+ = 516 RT = 2,51 Método A
4			H	H		MH+ = 563 RT = 2,36 Método A
5			H	H		MH+ = 532 RT = 2,42 Método A
6			H	H		
7			H	H		MH+ = 546 RT = 2,58 Método A
8			H	H		MH+ = 548 RT = 2,48 Método A

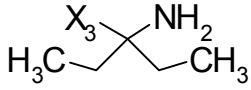
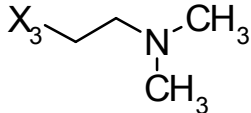
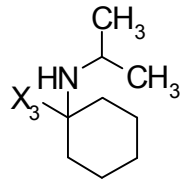
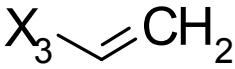
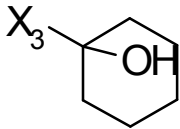
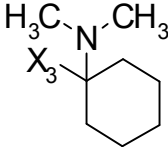
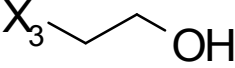
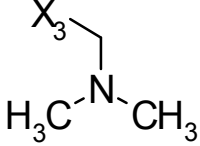
Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
9	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 532 RT = 2,58 Método A
10	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 562 RT = 2,64 Método A
11	H ₃ C-X ₁	H	H	H		MH+ = 514 RT = 2,50 Método A
12	H ₃ C-X ₁	F-X ₂	H	H		MH+ = 492 RT = 2,41 Método A
13	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 508 RT = 2,50 Método A
14	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 522 RT = 2,34 Método A

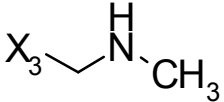
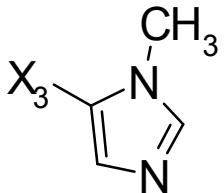
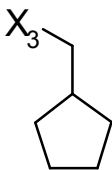
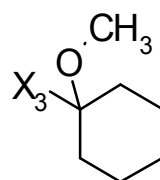
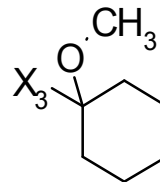
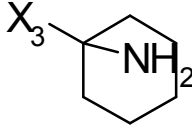
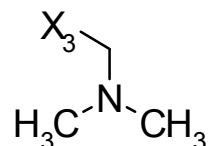
Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
15	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 450 RT = 1,63 Método A
16	H ₃ C-X ₁	H	H	H		MH+ = 498 RT = 2,26 Método A
17	H ₃ C-X ₁	F-X ₂	H	H		MH+ = 506 RT = 2,27 Método A
18	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 506 RT = 2,55 Método A
19	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 546 RT = 2,72 Método A
20	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 494 RT = 2,31 Método A
21	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 492 RT = 2,52 Método A

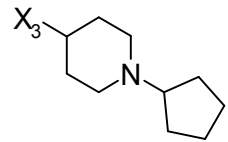
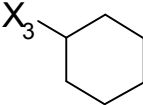
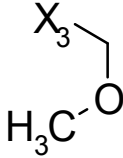
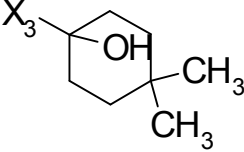
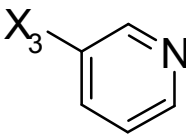
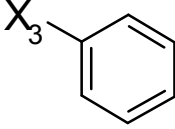
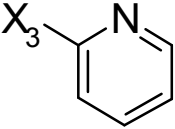
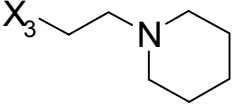
Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
22	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 478 RT = 2,52 Método A
23	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 450 RT = 1,62 Método A
24	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 520 RT = 2,44 Método A
25	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 466 RT = 2,34 Método A
26	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 492 RT = 1,77 Método A
27	H ₃ C-X ₁	H	H	H		MH+ = 444 RT = 2,48 Método A

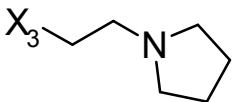
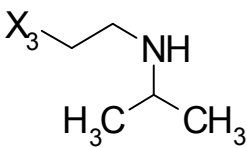
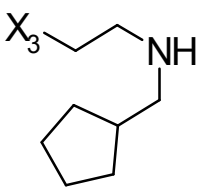
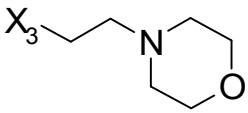
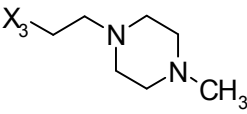
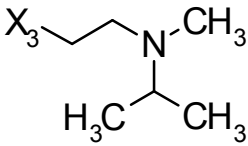
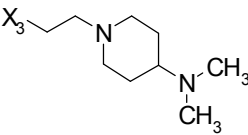
Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
28	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_1$	$\text{Cl}-\text{X}_2$	H	H	$\text{X}_3-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	
29	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_1$	$\text{Cl}-\text{X}_2$	H	H	$\text{X}_3-\text{C}(\text{NH}_2)(\text{CH}_3)_2$	MH+ = 438 RT = 2,33 Método A
30	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_1$	H	H	H		MH+ = 488 RT = 2,34 Método A
31	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_1$	$\text{Cl}-\text{X}_2$	H	H		MH+ = 536 RT = 2,81 Método A
32	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_1$	$\text{Cl}-\text{X}_2$	H	H		MH+ = 506 RT = 2,56 Método A
33	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_1$	$\text{Cl}-\text{X}_2$	H	H		MH+ = 520 RT = 3,03 Método A

Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
34	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 532 RT = 2,63 Método A
35	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 535 RT = 2,98 Método A
36	H ₃ C-X ₁	H	H	H		MH+ = 512 RT = 2,75 Método A
37	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 461 RT = 2,39 Método A
38	H ₃ C-X ₁	H	H	H		MH+ = 460 RT = 2,30 Método A
39	H ₃ C-X ₁	H	H	H		MH+ = 472 RT = 2,55 Método A

Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
40	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 466 RT = 2,44 Método A
41	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 452 RT = 2,44 Método A
42	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 520 RT = 2,61 Método A
43	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 466 RT = 2,46 Método A
44	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 479 RT = 3,09 Método A
45	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 506 RT = 2,62 Método A
46	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 425 RT = 2,65 Método A
47	H ₃ C-X ₁	H	H	H		MH+ = 404 RT = 2,35 Método A

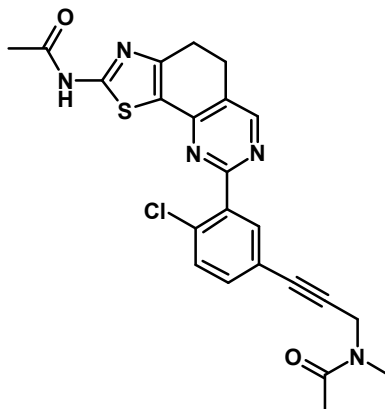
Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
48	H ₃ C-X ₁	H	H	H		MH+ = 390 RT = 2,30 Método A
49	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 461 RT = 2,38 Método A
50	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 463 RT = 3,90 Método A
51	H ₃ C-X ₁	F-X ₂	H	H		MH+ = 477 RT = 3,63 Método A
52	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 493 RT = 3,73 Método A
53	H ₃ C-X ₁	H	Cl-X ₃	H		MH+ = 478 RT = 2,84 Método A
54	H ₃ C-X ₁	H	Cl-X ₃	H		MH+ = 438 RT = 2,60 Método A

Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
55	H ₃ C-X ₁	H	Cl-X ₃	H		MH+ = 432 RT = 2,97 Método A
56	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 462 RT = 3,95 Método A
57	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 424 RT = 3,06 Método A
58	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 507 RT = 2,24 Método A
59	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 458 RT = 1,79 Método A
60	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 457 RT = 2,39 Método A
61	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 458 RT = 1,78 Método A
62	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 493 RT = 2,50 Método A

Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
63	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 478 RT = 2,42 Método A
64	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 466 RT = 2,43 Método A
65	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 506 RT = 2,66 Método A
66	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 495 RT = 2,39 Método A
67	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 507 RT = 2,23 Método A
68	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 480 RT = 2,38 Método A
69	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 535 RT = 2,26 Método A

Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
70	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 495 RT = 1,80 Método A
71	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 480 RT = 1,84 Método A

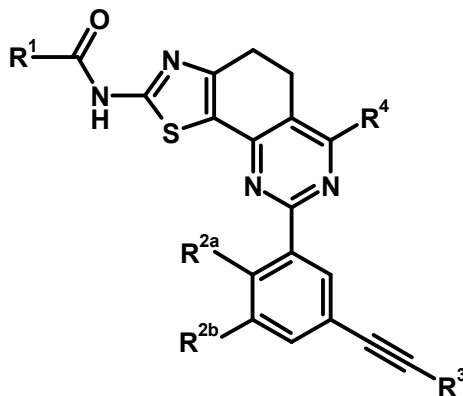
Ejemplo 72) N-(8-{5-[3-(Acetil-metil-amino)-prop-1-inil]-2-cloro-fenil}-4,5-dihidro-tiazolo[4,5-h]quinazolin-2-il)-acetamida

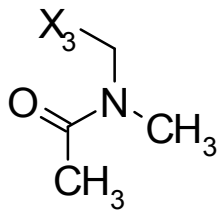
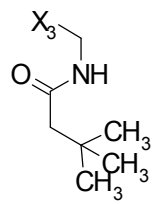
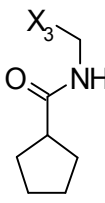
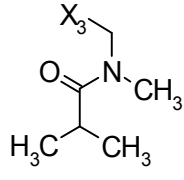
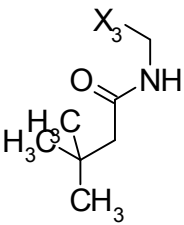
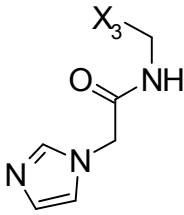


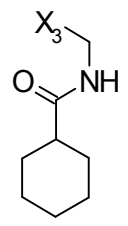
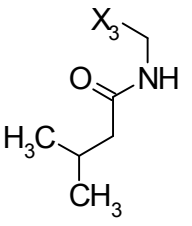
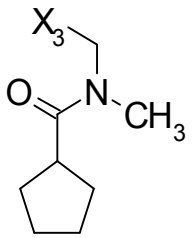
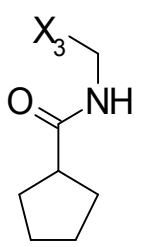
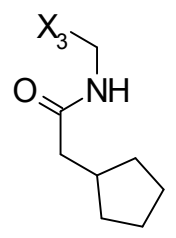
- 5 25 μ L de ácido acético y 80 mg (0,25 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) se disponen en 5 mL de diclorometano, se mezclan con 65 μ L de diisopropilamina y se agitan durante 0,5 horas a temperatura ambiente. Se añaden 65 mg (0,15 mmol) N-{8-[2-cloro-5-(3-metilamino-prop-1-inil)-fenil]-4,5-dihidro-tiazolo[4,5-h]quinazolin-2-il)-acetamida, luego se agitan 16 horas a temperatura ambiente. Más tarde se extrae la mezcla de reacción con solución de carbonato de potasio y diclorometano. La fase orgánica se seca y se evapora hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía. Rendimiento: 12 g (MH+ = 466; RT = 2,70; método A).

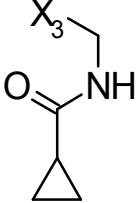
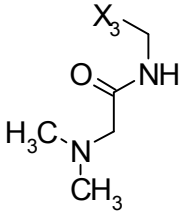
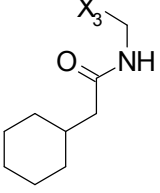
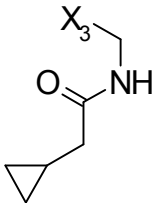
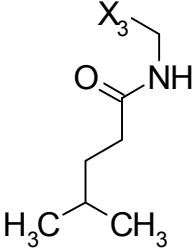
15 Análogamente se pueden preparar los siguientes compuestos, a partir de N-{8-[2-cloro-5-(3-metilamino-prop-1-inil)-fenil]-4,5-dihidro-tiazolo[4,5-h]quinazolin-2-il)-acetamida (Ejemplo 1) o N-{8-[5-(3-amino-prop-1-inil)-2-cloro-fenil]-4,5-dihidro-tiazolo[4,5-h]quinazolin-2-il)-acetamida (Ejemplo 28).

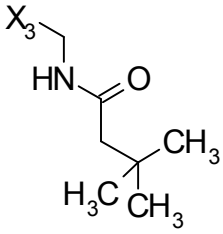
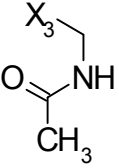
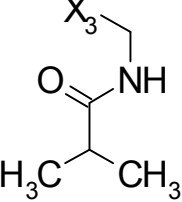
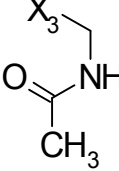
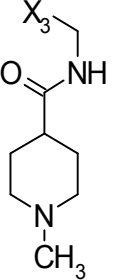
Tabla 2:

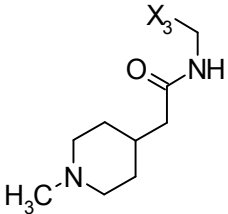
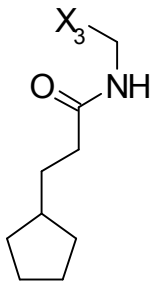


Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
72	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 466 RT = 2,70 Método A
73	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 508 RT = 3,01 Método A
74	H ₃ C-X ₁	H	H	H		MH+ = 472 RT = 2,99 Método A
75	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 494 RT = 2,96 Método A
76	H ₃ C-X ₁	H	H	H		MH+ = 474 RT = 3,10 Método A
77	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 518 RT = 2,31 Método A

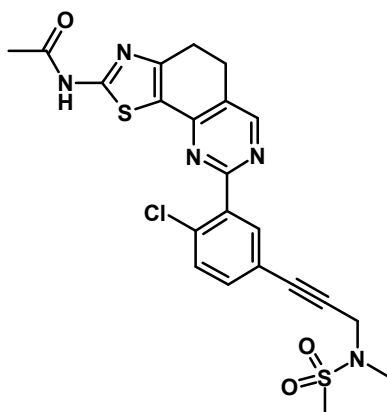
Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
78	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 502 RT = 3,05 Método A
79	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 494 RT = 2,88 Método A
80	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 520 RT = 3,17 Método A
81	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 506 RT = 2,97 Método A
82	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 520 RT = 3,08 Método A

Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
83	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 478 RT = 2,80 Método A
84	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 495 RT = 2,29 Método A
85	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 534 RT = 3,17 Método A
86	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 492 RT = 2,79 Método A
87	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 508 RT = 3,04 Método A

Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
88	H ₃ C-X ₁	H	Cl-X ₃	H		MH+ = 508 RT = 3,57 Método A
89	H ₃ C-X ₁	H	H	H		MH+ = 418 RT = 2,60 Método A
90	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 480 RT = 2,82 Método A
91	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 452 RT = 2,58 Método A
92	H ₃ C-X ₁	H	H	H		MH+ = 501 RT = 2,36 Método A

Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
93	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 549 RT = 2,32 Método A
94	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 534 RT = 3,21 Método A

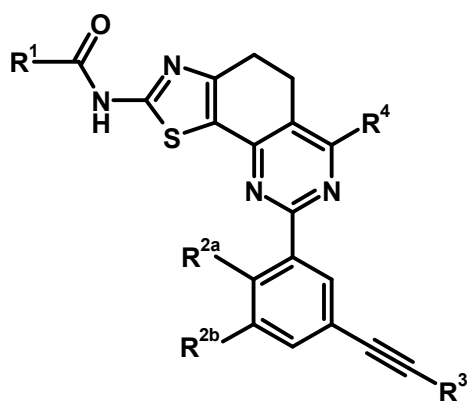
Ejemplo 95) N-(8-{2--5[3-(Acetil-metil-amino)-prop-1-inil]-2-cloro-fenil}-4,5-dihidro-tiazolo[4,5-h]quinazolin-il)-acetamida



5 Una mezcla de 65 mg (0,15 mmol) de N-{8-[2-cloro-5-(3-metilamino-prop-1-inil)-fenil]-4,5-dihidro-tiazolo[4,5-h]quinazolin-2-il}-acetamida, 100 µL de trietilamina y 30 µL de cloruro de ácido metansulfónico en 1 mL de diclorometano se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la fase orgánica se concentra. El residuo que queda se agita con éter. Rendimiento: 55 mg de sólido amarillo (MH+ = 502; RT = 2,98; método A).

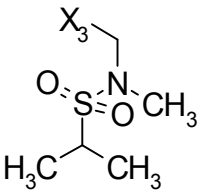
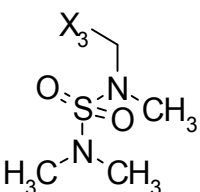
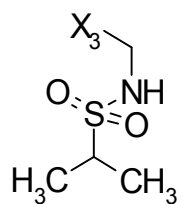
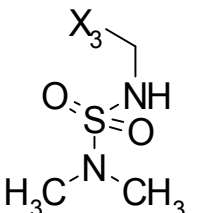
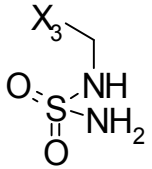
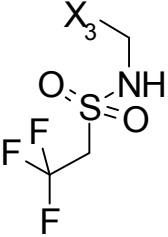
10 Análogamente se pueden preparar los siguientes compuestos, a partir de N-{8-[2-cloro-5-(3-metilamino-prop-1-inil)-fenil]-4,5-dihidro-tiazolo[4,5-h]quinazolin-2-il}-acetamida (Ejemplo 1) o N-{8-[5-(3-amino-prop-1-inil)-2-cloro-fenil]-4,5-dihidro-tiazolo[4,5-h]quinazolin-2-il}-acetamida (Ejemplo 28).

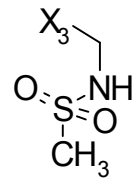
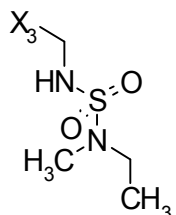
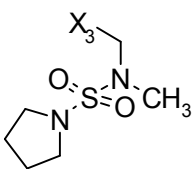
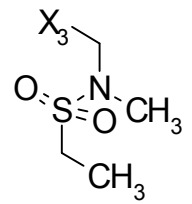
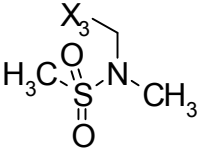
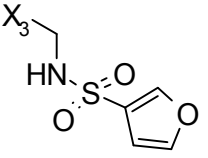
15 Tabla 3:



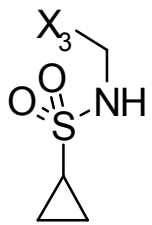
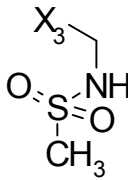
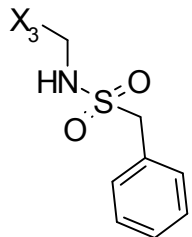
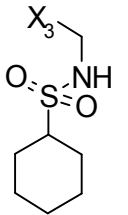
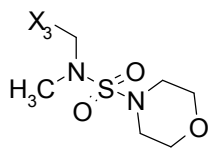
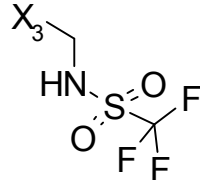
5

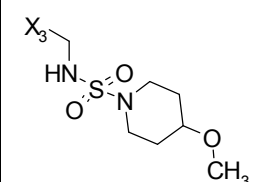
Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
95	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH ⁺ = 486 RT = 2,90 Método A
96	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH ⁺ = 502 RT = 3,07 Método A
97	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH ⁺ = 528 RT = 3,18 Método A
98	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH ⁺ = 514 RT = 2,86 Método A

Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
99	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH ⁺ = 530 RT = 3,18 Método A
100	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH ⁺ = 531 RT = 3,15 Método A
101	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH ⁺ = 516 RT = 2,88 Método A
102	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH ⁺ = 517 RT = 2,91 Método A
103	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH ⁺ = 489 RT = 1,74 Método A
104	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH ⁺ = 556 RT = 2,86 Método A

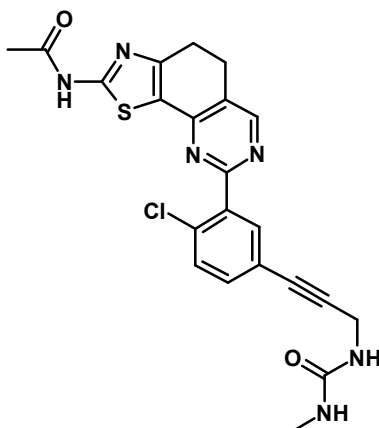
Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
105	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH ⁺ = 488 RT = 2,73 Método A
106	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH ⁺ = 530 RT = 1,99 Método A
107	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH ⁺ = 557 RT = 3,25 Método A
108	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH ⁺ = 516 RT = 3,08 Método A
109	H ₃ C-X ₁	H	Cl-X ₃	H		MH ⁺ = 502 RT = 3,47 Método A
110	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH ⁺ = 540 RT = 1,96 Método A

Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
111	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 570 RT = 3,25 Método A
112	H ₃ C-X ₁	H	H	H		MH+ = 483 RT = 2,98 Método A
113	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 545 RT = 3,15 Método A
114	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 558 RT = 1,88 Método A
115	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 543 RT = 3,02 Método A
116	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 550 RT = 2,03 Método A

Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
117	H ₃ C-X ₁	H	H	H		MH+ = 480 RT = 2,95 Método A
118	H ₃ C-X ₁	H	Cl-X ₃	H		MH+ = 488 RT = 3,21 Método A
119	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 564 RT = 2,05 Método A
120	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 556 RT = 3,20 Método A
121	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 573 RT = 2,01 Método A
122	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 542 RT = 2,10 Método A

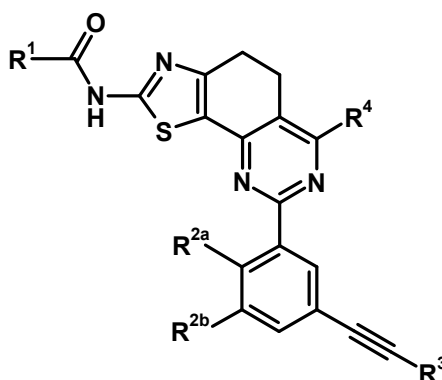
Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
123	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH ⁺ = 587 RT = 1,96 Método A

Ejemplo 124) N-(8-{2-cloro-5-[3-(3-metil-ureido)-prop-1-inil]-fenil}-4,5-dihidro-tiazolo[4,5-h]quinazolin-2-il)-acetamida



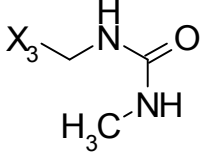
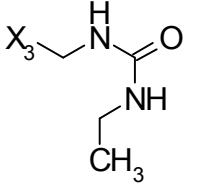
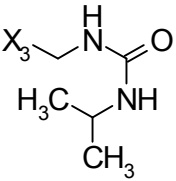
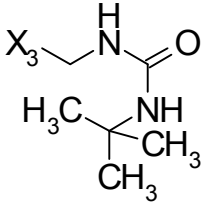
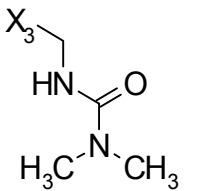
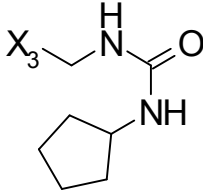
- 5 Una mezcla de 150 mg (0,37 mmol) de N-{8-[5-(3-amino-prop-1-inil)-2-cloro-fenil]-4,5-dihidro-tiazolo[4, 5-h]quinazolin-2-il)-acetamida, 0,1 mL (0,68 mmol) de trietilamina y 40 mg (0,70 mmol) de metilisocianato en 4 mL de acetonitrilo se agita durante la noche a temperatura ambiente. El sólido producido se filtra por succión y se lava con éter. Rendimiento: 133 mg de sólido amarillo (punto de fusión: 133 °C)
- 10 Análogamente se pueden preparar los siguientes compuestos, a partir de N-{8-[2-cloro-5-(3-metilamino-prop-1-inil)-fenil]-4,5-dihidro-tiazolo[4,5-h]quinazolin-2-il)-acetamida (Ejemplo 1).

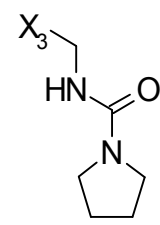
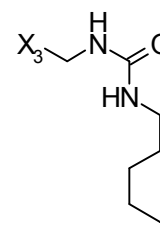
Tabla 4:



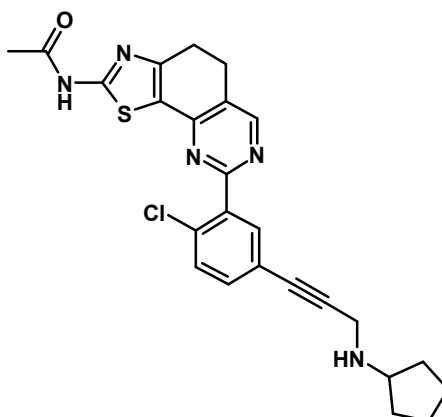
15

20

Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
124	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 467 RT = 2,53 Mé- todo A
125	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 481 RT = 2,60 Mé- todo A
126	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 495 RT = 2,73 Mé- todo A
127	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 509 RT = 2,96 Mé- todo A
128	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 481 RT = 2,62 Mé- todo A
129	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 521 RT = 2,89 Mé- todo A

Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
130	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 507 RT = 2,74 Mé- todo A
131	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 549 RT = 3,16 Mé- todo A

Ejemplo 132) N-[8-[2-cloro-5-(3-ciclopentilamino-prop-1-inil)-fenil]-4,5-dihidro-tiazolo[4,5-h]quinazolin-2-il]-acetamida



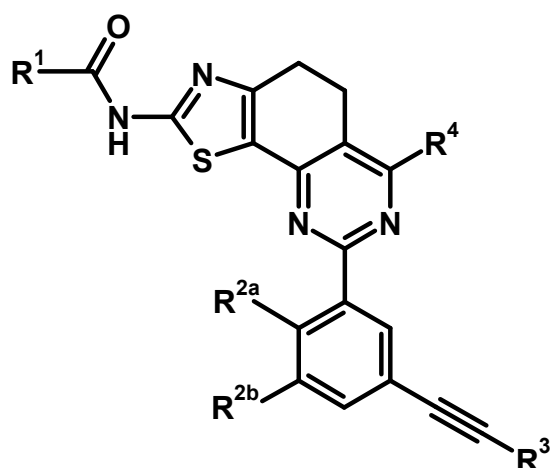
5 Bajo una atmósfera de gas de protección se disuelven 2,0 g (4,1 mmol) de N-[8-(2-cloro-5-yodo-fenil)-4,5-dihidro-tiazolo[4,5-h]quinazolin-2-il]-acetamida y 0,7 mL de diisopropiletilamina en 50 mL de THF y se mezclan con 0,7 mL (11,6 mmol) de alcohol propargílico, 290 mg (0,4 mmol) de cloruro de trifenilfosfinapaladio (II) y 79 mg (0,4 mmol) de yoduro de cobre (I). La mezcla de reacción se calienta durante 1,5 horas hasta 80 °C y luego se concentra. El resí-
10 duo se agita con diclorometano y el sólido obtenido se filtra por succión. Rendimiento: 1,7 g de sólido amarillo.

200 mg (0,49 mmol) del intermediario descrito previamente y 0,1 mL de trietilamina se suspenden en 20 mL de diclo-
rometano y se mezclan a 0 °C con 50 µl de cloruro de ácido metansulfónico. Al cabo de tres horas, se combina la
mezcla de reacción con otros 0,2 mL de cloruro de ácido metansulfónico y una punta de espátula de 4-
15 dimetilaminopiridina y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se hace rotar y se emplea
directamente en la siguiente reacción. Rendimiento: 120 mg de aceite amarillo viscoso.

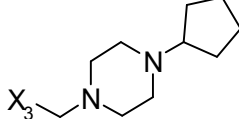
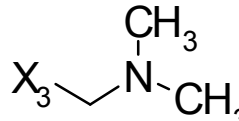
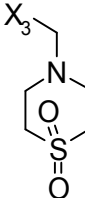
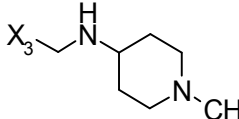
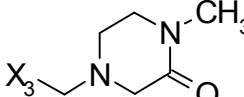
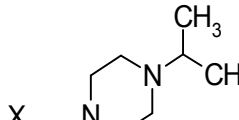
60 mg (0,12 mmol) del intermediario de metansulfonato antes descrito se disuelven en 1 mL de dimetilformamida y
se mezclan con 13 mg (0,15 mmol) de ciclopentilamina. La mezcla de reacción se agita durante la noche a 50 °C.
20 Más tarde se añaden otros 150 mg de ciclopentilamina y se agita durante dos horas a 70 °C. La mezcla se purifica
por RP-HPLC. Rendimiento: 22 mg de sólido de color amarillo claro.

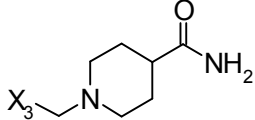
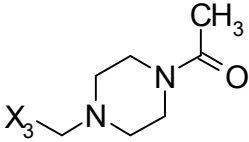
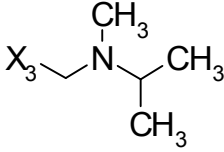
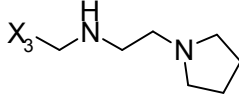
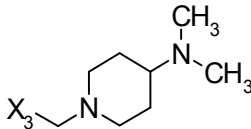
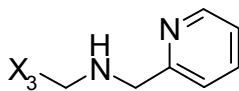
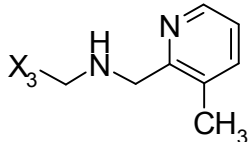
Análogamente se pueden preparar los siguientes compuestos, a partir de N-[8-[2-cloro-5-(3-metilamino-prop-1-inil)-
fenil]-4,5-dihidro-tiazolo[4,5-h]quinazolin-2-il]-acetamida (Ejemplo 1).

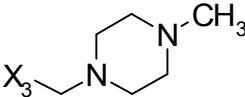
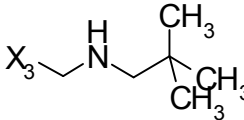
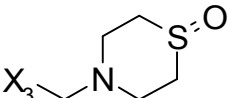
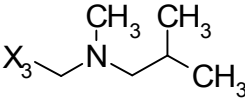
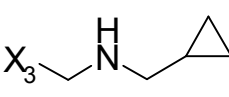
25 Tabla 5:



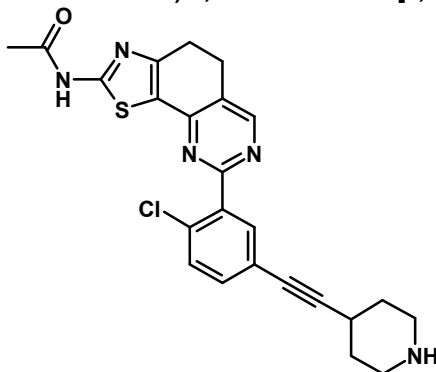
Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
132	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 478 RT = 2,46 Método A
133	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 493 RT = 2,57 Método A
134	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		
135	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 452 RT = 2,40 Método A
136	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 467 RT = 2,44 Método A

Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
137	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 547 RT = 2,46 Método A
138	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 438 RT = 2,30 Método A
139	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 528 RT = 2,54 Método A
140	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 507 RT = 2,19 Método A
141	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 507 RT = 2,28 Método A
142	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 521 RT = 2,35 Método A

Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
143	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		
144	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		
145	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 466 RT = 2,38 Método A
146	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 507 RT = 1,79 Método A
147	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		
148	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 501 RT = 1,65 Método A
149	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 515 RT = 1,72 Método A

Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
150	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 493 RT = 2,28 Método A
151	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 480 RT = 2,54 Método A
152	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		
153	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 480 RT = 1,71 Método A
154	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 464 RT = 1,68 Método A

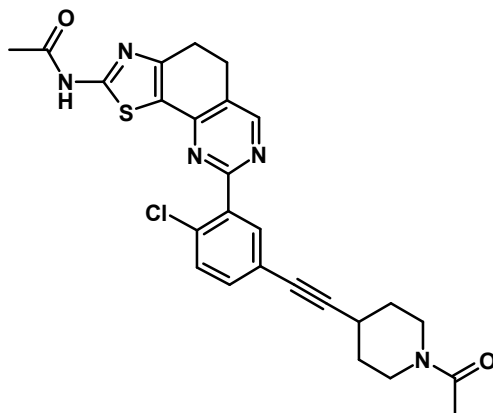
Ejemplo 155) N-[8-(2-cloro-5-piperidin-4-iletinil-fenil)-4,5-dihidro-tiazolo[4, 5-h]quinazolin-2-il]-acetamida



5 Se disponen 2,0 g (4,0 mmol) de N-[8-(2-cloro-5-yodo-fenil)-4,5-dihidro-tiazolo[4,5-h]quinazolin-2-il]-acetamida bajo una atmósfera de argón en 50 mL de tetrahidrofurano y se mezclan con 1,5 g (7 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-etinil-piperidin-1-carboxílico y 0,5 mL (3 mmol) de diisopropilamina. La mezcla se mantiene libre de oxígeno y se añaden 78 mg (0,1 mmol) de cloruro de trifenilfosfinapaladio (II) y 21 mg (0,1 mmol) de yoduro de cobre (I). Se agita durante 5 horas a 80 °C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se combina con diclorometano y se lava con solución amoniacal diluida. La fase orgánica se seca y se evapora hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía, se purifican las correspondientes fracciones y se liofilizan. El producto intermedio

10 obtenida se agita durante 2 horas en ácido clorhídrico, se filtra por succión y se seca. Rendimiento: 65 mg (Smp.: 162°C; MH+ = 430; RT = 3,72; método A).

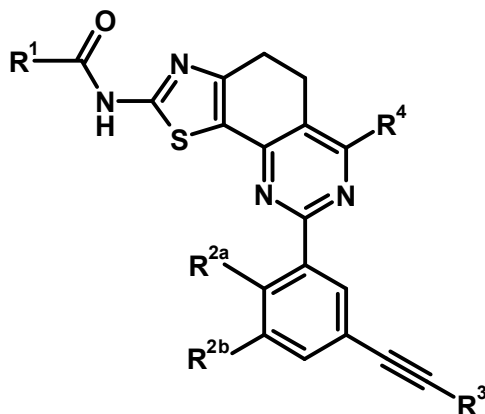
Ejemplo 156) N-{8-[5-(1-Acetil-piperidin-4-iletinil)-2-cloro-fenil]-4,5-dihidro-tiazolo[4,5-h]quinazolin-2-il}-acetamida



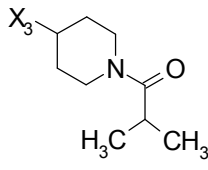
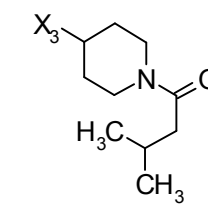
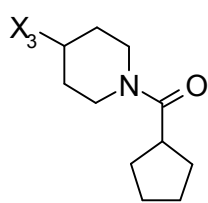
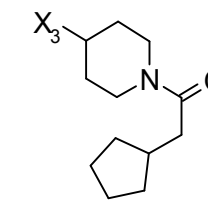
- 5 7 μL de ácido acético y 50 mg (0,16 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) se disponen en 5 mL de diclorometano, se mezclan con 32 μL de diisopropilamina y se agitan durante 0,5 horas a temperatura ambiente. Se añaden 60 mg (0,13 mmol) de N-[8-(2-cloro-5-piperidin-4-iletinil-fenil)-4,5-dihidro-tiazolo[4, 5-h]quinazolin-2-il]-acetamida (Ejemplo 155), luego se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Más tarde se extrae la mezcla de reacción con solución de carbonato de potasio y diclorometano. La fase orgánica se seca y se evapora hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía. Rendimiento: 15 g ($\text{MH}^+ = 506$; $\text{RT} = 2,87$; método A.

Análogamente se pueden preparar los siguientes ejemplos:

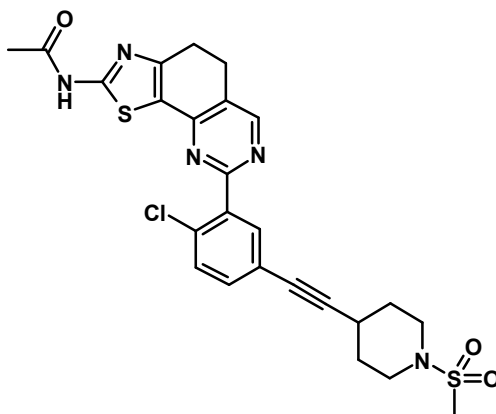
15 Tabla 6:



Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
156	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH ⁺ = 506 RT = 2,87 Mé- todo A

Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
157	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 534 RT = 3,19 Mé- todo A
158	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 548 RT = 3,29 Mé- todo A
159	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 560 RT = 3,45 Mé- todo A
160	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 574 RT = 3,45 Mé- todo A

Ejemplo 161) N-{8-[2--5(1-Acetil-piperidin-4-iletinil)-2-cloro-fenil]-4,5-dihidro-tiazolo[4,5-h]quinazolin-il}-acetamida



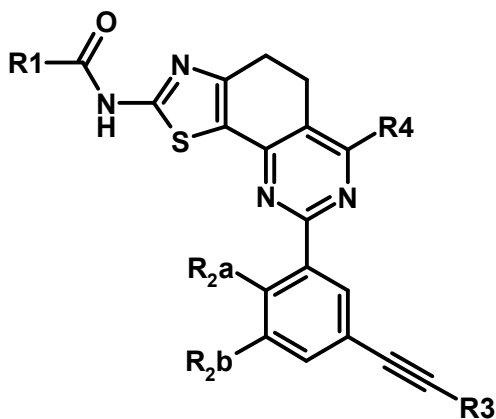
- 5 Una mezcla de 50 mg (0,11 mmol) de N-[8-(2-cloro-5-piperidin-4-iletinil-fenil)-4,5-dihidro-tiazolo[4,5-h]quinazolin-2-il]-acetamida, 65 µL de trietilamina y 15 µL de cloruro de ácido metansulfónico en 1 mL de diclorometano se agita durante tres horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava con solución acuosa saturada de hidrógeno-

carbonato de sodio y la fase orgánica se concentra. El residuo que queda se purifica por medio de RP-HPLC. Rendimiento: 23 mg de sólido amarillo (MH+ = 542; RT = 3,07; método A).

Análogamente se pueden preparar los siguientes ejemplos:

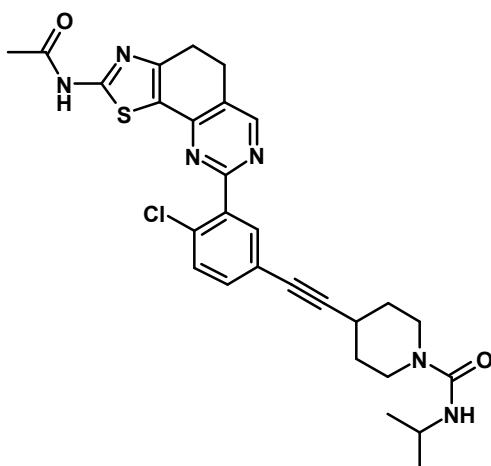
5

Tabla 7:



Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
161	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 542 RT = 3,07 Mé- todo A
162	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 571 RT = 3,23 Mé- todo A
163	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 568 RT = 3,21 Mé- todo A
164	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 570 RT = 3,23 Mé- todo A

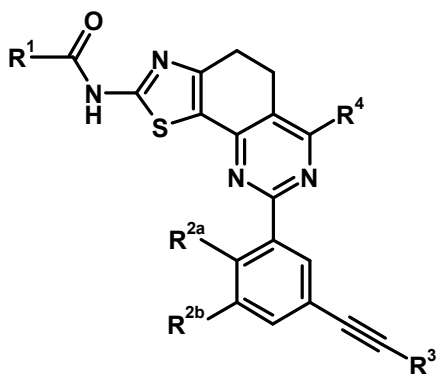
10 **Ejemplo 165) 4-[3-(2-Acetilamino-4,5-dihidro-tiazolo[4,5-h]quinazolin-8-il)-4-cloro-feniletinil]-piperidin-1-carboxílicoisopropilamida**



5 50 mg (0,11 mmol) de N-[8-(2-cloro-5-piperidin-4-iletinil-fenil)-4,5-dihidro-tiazolo[4,5-h]quinazolin-2-il]-acetamida se suspenden en 1 mL de acetonitrilo y se mezclan sucesivamente con 17 μ L de trietilamina y 22 μ M de isocianato de isopropilo. La suspensión amarilla se agita durante tres horas a temperatura ambiente y luego se lava con solución acuosa de carbonato de potasio. La fase orgánica se concentra y el residuo se purifica a través de RP-HPLC. Rendimiento: 30 mg de sólido de color amarillo claro.

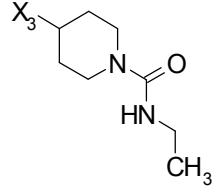
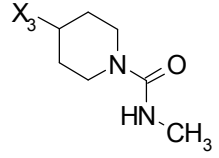
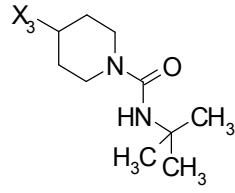
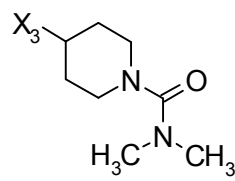
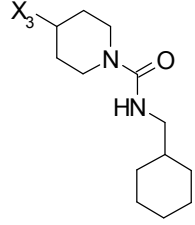
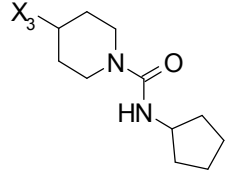
10 Análogamente se pueden preparar por aplicación de los correspondientes isocianatos o bien cloruros de carbamoilo los siguientes ejemplos:

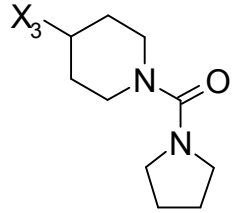
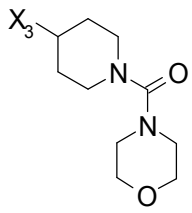
Tabla 8:



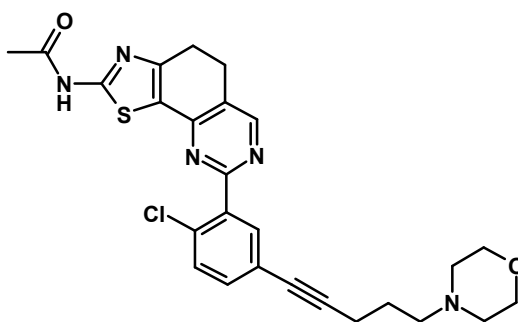
15

Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
165	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH ⁺ = 549 RT = 3,09 Mé- todo A

Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
166	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 535 RT = 2,89 Mé- todo A
167	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 521 RT = 2,84 Mé- todo A
168	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 563 RT = 3,28 Mé- todo A
169	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 535 RT = 3,08 Mé- todo A
170	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 603 RT = 3,44 Mé- todo A
171	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 575 RT = 3,19 Mé- todo A

Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
172	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 561 RT = 3,18 Mé- todo A
173	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 577 RT = 2,99 Mé- todo A

Ejemplo 174) N-{8-[2-cloro-5-(5-morfolin-4-il-pent-1-inil)-fenil]-4,5-dihidro-tiazolo[4,5-h]quinazolin-2-il}-acetamida

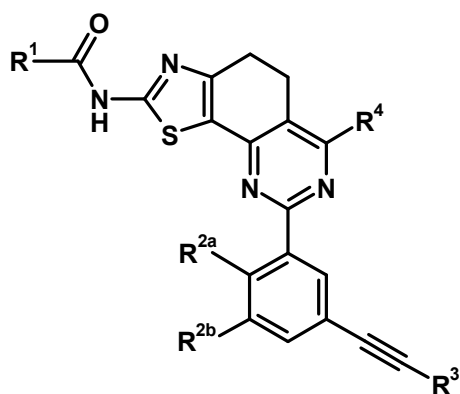


5 5,0 g (10,4 mmol) de N-[8-(2-cloro-5-yodo-fenil)-4,5-dihidro-tiazolo[4,5-h]quinazolin-2-il]-acetamida se disponen bajo una atmósfera de argón en 100 mL de tetrahidrofurano y se mezclan con 3,5 g (41,4 mmol) de 4-pentín-1-ol y 6,7 mL (41,4 mmol) de diisopropilamina. La mezcla se mantiene libre de oxígeno y se añaden 727 mg (1,0 mmol) de cloruro de trifetilfosfinapaladio (II) y 197 mg (1,0 mmol) de yoduro de cobre (I). Se agita durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra y se agita con diclorometano. El precipitado de color anaranjado se filtra por succión y se seca. Rendimiento: 5,2 g.

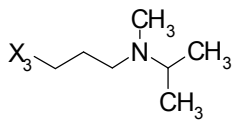
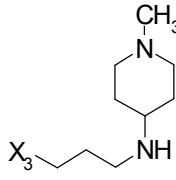
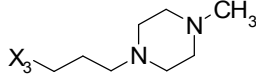
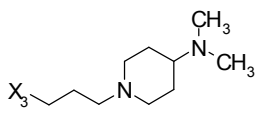
10 5,2 g (10,3 mmol) del intermediario descrito previamente, 3,9 mL (28,1 mmol) de trietilamina y 40 mg de 4-dimetilaminopiridina en 40 mL de THF se mezcla a 0 °C con 1,8 mL (23,4 mmol) de cloruro de metansulfonilo y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra y se toma en amoníaco acuoso y diclorometano. La fase orgánica se filtra sobre carbón activado, se seca y se concentra. El residuo se purifica por medio de MPLC (diclorometano/metanol 100:5). Rendimiento: 2,2 g de aceite incoloro.

15 80 mg (0,16 mmol) del intermediario descrito previamente y 40 mg (0,46 mmol) de morfolina en 1 mL de DMF se agitan durante la noche a temperatura ambiente y luego se calientan durante seis horas hasta 70 °C. La mezcla de reacción se purifica sin ulterior elaboración por medio de RP-HPLC. Rendimiento: 58 mg de sólido amarillo (MH+ = 508; RT = 2,46; método A).

Tabla 9:



Ejemplo	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ³	Análisis de HPLC-MS
174	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 508 RT = 2,46 Método A
175	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 506 RT = 2,62 Método A
176	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 494 RT = 2,61 Método A
177	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 480 RT = 2,51 Método A
178	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 492 RT = 2,52 Método A
179	H ₃ C-X ₁	Cl-X ₂	H	H		MH+ = 466 RT = 2,45 Método A

180	H_3C-X_1	$Cl-X_2$	H	H		MH+ = 494 RT = 2,53 Método A
181	H_3C-X_1	$Cl-X_2$	H	H		MH+ = 535 RT = 2,29 Método A
182	H_3C-X_1	$Cl-X_2$	H	H		MH+ = 521 RT = 2,29 Método A
183	H_3C-X_1	$Cl-X_2$	H	H		MH+ = 549 RT = 2,31 Método A

PRUEBA BIOLÓGICA

Los compuestos de la fórmula (I) mencionados a modo de ejemplo se caracterizan por una afinidad por la PI3-quinasa, es decir, en la prueba, por un valor de IC₅₀ inferior a 600 nmol/litro.

Para poder calcular la actividad inhibitora de los compuestos sobre la PI3K γ , se aplicó el ensayo de quinasa *in vitro* descrito a continuación. La expresión y la purificación de G β ₁ γ ₂-His y p101-GST/ p110 γ de células Sf9 (spodoptera frugiperda 9), ya se describió con anterioridad (Maier et al., J. Biol. Chem. 1999 (274) 29311-29317).

10 μ L del compuesto por ensayar se dispusieron en placas de filtración de 96 pocillos de PVDF (0,45 μ M) y se incubaron durante 20 min con 30 μ L de vesículas lipídicas (PIP₂ (0,7 μ g/pocillo), fosfatidiletanolamina (7,5 μ g/pocillo), fosfatidilserina (7,5 μ g/pocillo), esfingomielina (0,7 μ g/pocillo) y fosfatidilcolina (3,2 μ g/pocillo) que contenían 1-3 ng de PI3K γ y 20-60 ng de G β ₁ γ ₂-His. Por adición de 10 μ L de tampón de reacción (40 mM de HEPES, pH 7,5, 100 mM de NaCl, 1 mM de EGTA, 1 mM de β -glicerofosfato, 1mM de DTT, 7 mM de MgCl₂ y 0,1% de BSA; 1 μ M de ATP y 0,2 μ Ci de [γ -³³P]-ATP) se inició la reacción y se incubó durante 120 min a temperatura ambiente. La solución de reacción se absorbió por succión a través del filtro al aplicar vacío y se lavó con 200 μ L de PBS. Después de secar las placas a 50 °C, se determinó la radiactividad que quedó en las placas tras la adición de 50 μ L de líquido de centelleo con ayuda de un medidor Top-Count.

SECTORES DE INDICACIÓN

Como se halló, los compuestos de la fórmula (I) se caracterizan 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, en virtud de su eficacia farmacéutica, como modulador de PI3-quinasa.

En general, se expresan como enfermedades en cuya patología está implicada una actividad de PI3-quinasas, en particular enfermedades inflamatorias y alérgicas. En especial, son enfermedades inflamatorias y alérgicas de las vías aéreas, enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal, enfermedades inflamatorias del aparato motor, enfermedades inflamatorias y alérgicas de la piel, enfermedades inflamatorias de los ojos, enfermedades de la mucosa nasal, estados patológicos inflamatorios o alérgicos en los que están implicadas reacciones autoinmunes o enfermedades renales. El tratamiento se puede realizar, en este caso, de forma sintomática, adaptativa, curativa o preventiva.

Las enfermedades de las vías áreas mencionadas con preferencia serían en este caso enfermedades de las vías

aéreas crónicas y/u obstructivas. Los compuestos de la fórmula **(I)** según la invención pueden actuar, en este caso, en virtud de sus propiedades farmacológicas, sobre una reducción de

- la destrucción de los tejidos
- la inflamación de las vías aéreas
- la hiperreactividad bronquial
- el proceso de desintegración del pulmón como consecuencia de la inflamación
- el empeoramiento de la enfermedad (progresión).

Se prefieren en especial los compuestos según la invención para preparar un medicamento para el tratamiento de 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, déficit de alfa-1-antitripsina, tos, enfisema pulmonar, enfermedades pulmonares intersticiales, tales como, por ejemplo, fibrosis pulmonar, asbestosis y silicosis y alveolitis; vías aéreas hiperreactivas, pólipos nasales, edemas pulmonares, tales como, por ejemplo, edema de pulmón tóxico y ARDS / IRDS, neumonitis debida a diversa génesis como inducida por rayos o por aspiración o colagenosis infecciosas tales como lupus eritematoso, esclerodermia sistémica, sarcoidosis o M. Boeck.

Asimismo son apropiados los compuestos de la fórmula **(I)** para el tratamiento de enfermedades de la piel, tales como, por ejemplo, psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata (caída del cabello en círculos), eritema exudativo multiforme (síndrome de Stevens-Johnson), dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitiligo, urticaria, lupus eritematoso, piodermias foliculares y superficiales, acné endógeno y exógeno, acné rosáceo así como otras enfermedades cutáneas inflamatorias o alérgicas o proliferativas.

También se prefiere usar los compuestos de la fórmula **(I)** para aplicación terapéutica en caso de estados patológicos inflamatorios o alérgicos en los que están implicadas reacciones autoinmunes tales como, por ejemplo, enfermedades intestinales inflamatorias, por ejemplo, morbus Crohn o colitis ulcerosa; enfermedades de la forma de la artritis tales como, por ejemplo, artritis reumatoidea o artritis psoriásica, osteoartritis, espondilitis reumatoidea y otros estados artríticos o esclerosis múltiple.

Además, se han de mencionar las enfermedades inflamatorias o alérgicas generales siguientes, que se pueden tratar por medio de medicamentos que contienen los compuestos de la fórmula **(I)**:

- inflamaciones del ojo tales como, por ejemplo, conjuntivitis de diversos tipos tales como, por ejemplo, por infecciones por hongos o bacterias, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis irritativa, conjuntivitis inducidas por medicamentos, queratitis, uveítis
- enfermedades de la mucosa nasal tales como, por ejemplo, rinitis alérgica/sinusitis o pólipos nasales
- estados patológicos inflamatorios o alérgicos tales como, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, hepatitis crónica, enfermedades renales, tales como glomerulonefritis, nefritis intersticial o síndrome nefrótico idiopático.

Como otras enfermedades que se pueden tratar en virtud de la eficacia farmacológica de los compuestos de la fórmula **(I)** con un medicamento, se han de mencionar síndromes de choque tóxico o séptico, aterosclerosis, otitis media, hipertrofia del corazón, insuficiencia cardíaca, apoplejía, daños por isquemia-reperfusión o enfermedades neurodegenerativas como mal de Parkinson o Alzheimer.

COMBINACIONES

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 emplear en combinación con **W**, en donde **W** es un principio farmacológicamente activo y está seleccionado, por ejemplo, del grupo compuesto por betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, agonistas de dopamina, H1-antihistamínicos, antagonistas de PAF e inhibidores de PI3- δ -quinasa, con preferencia inhibidores de PI3- δ -quinasa. Además, se pueden combinar combinaciones dobles o triples de **W** con los compuestos de la fórmula **(I)**. Las combinaciones de **W** mencionadas a modo de ejemplo serían:

- **W** representa un betamimético, combinado con un principio activo seleccionado del grupo compuesto por anticolinérgicos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, inhibidores de EGFR y antagonistas de LTD4,
- **W** representa un anticolinérgico, combinado con un principio activo seleccionado del grupo compuesto por betamiméticos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, inhibidores de EGFR y antagonistas de LTD4,
- **W** representa un corticosteroide, combinado con un principio activo seleccionado del grupo compuesto por un inhibidor de PDE4, inhibidores de EGFR y antagonistas de LTD4
- **W** representa un inhibidor de PDE4, combinado con un principio activo seleccionado del grupo compuesto por un inhibidor de EGFR y antagonistas de LTD4
- **W** representa un inhibidor de EGFR, combinado con un antagonista de LTD4.

Como betamiméticos se usan, en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo que consiste en albuterol, arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, orciprenalina

na, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrina, salmefamol, salmeterol, soterenol, sulfonterol, terbutalina, tiaramida, tolubuterol, zinterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248 y

- 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencil-sulfonamida
- 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona
- 5 - 4-hidroxi-7-[2-{{3-(2-feniletoksi)propil}sulfonil}etil]-amino}etil]-2(3H)-benzotiazolona
- 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol
- 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol
- 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol
- 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol
- 10 - 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
- 15 - 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-fenoxi-acetato de etilo)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-fenoxi-ácido acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 20 - 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
- 25 - 1-(4-etoxi-carbonilamino-3-cyano-5-fluorofenil)-2-(terc.-butilamino)etanol

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

Como anticolinérgicos se usan aquí, con preferencia, compuestos que están seleccionadas del grupo que consiste en sales de tiotropio, con preferencia sal de bromuro, sales de oxitropio, con preferencia sal de bromuro, sales de flutropio, con preferencia sal de bromuro, sales de ipratropio, con preferencia sal de bromuro, sales de glucopirronio, con preferencia sal de bromuro, sales de tropio, con preferencia sal de cloruro, tolterodina. En las sales antes mencionadas, los cationes representan los componentes farmacológicamente activos. Como aniones, las sales antes mencionadas pueden contener, con preferencia, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato o p-toluensulfonato, prefiriéndose cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metansulfonato o p-toluensulfonato como contraiones. De todas las sales se prefieren en especial los cloruros, bromuros, yoduro y metansulfonato. Otros compuestos mencionados son:

- metobromuro del éster tropenólico del ácido 2,2-difenilpropiónico
- metobromuro del éster escopinico del ácido 2,2-difenilpropiónico
- metobromuro del éster escopinico del ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético
- 45 - metobromuro del éster tropenólico del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencilico
- metobromuro del éster escopinico del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencilico
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 4,4'-difluorobencilico
- metobromuro del éster escopinico del ácido 4,4'-difluorobencilico
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 3,3'-difluorobencilico
- 50 - metobromuro del éster escopinico 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 escopinico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico
- metobromuro del éster escopinico del ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico
- 55 - metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico
- metobromuro del éster escopinico 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
- 60 - metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico
- metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico
- metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico
- metobromuro del éster ciclopropiltropínico del éster metílico del ácido 4,4'-difluorobencilico
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico
- 65 - metobromuro del éster escopinico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico

- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico
- metobromuro del éster escopinico 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
- metobromuro del éster escopinico del ácido 9-hidroximetil-xanten-9-carboxílico

Como corticosteroides se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionadas del grupo que consiste en prednisolona, prednisona, butixocortpropionato, flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, dexametasona, betametasona, deflazacort, RPR-106541, NS-126, ST-26 y

- (S)-fluorometiléster del ácido 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico
- (S)-(2-oxo-tetrahidro-furan-3S-il)éster del ácido 6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico
- dicloroacetato de etiprednol

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

Como inhibidores de PDE4 se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionadas del grupo que consiste en enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (Cilomilast), tofomilast, pumafentrina, lirimilast, arofilina, atizoram, D-4418, Bay-198004, BY343, CP-325,366, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), NCS-613, CDP-840, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370 y

- N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida
- (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[s][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida
- (R)-(+)-1-(4-bromobencil)-4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona
- 3-(ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil-isotioureido]bencil)-2-pirrolidona
- ácido cis[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico]
- 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona
- cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]
- (R)-(+)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato
- (S)-(-)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato
- 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina
- 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(*terc*-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina

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

Como antagonistas de LTD4 se usan aquí, con preferencia, compuestos que están seleccionadas del grupo que consiste en montelukast, pranlukast, zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707, L-733321 y

- ácido 1-(((R)-3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)fenil)tio)metilciclopropan-acético,
- ácido 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-b]piridin-5-yl)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-propil)tio)metil)ciclopropanacético
- ácido [2-[2-(4-*terc*-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acético

eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos de los betamiméticos seleccionados del grupo compuesto por hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluensulfonato. Por sales o derivados, para cuya formación están eventualmente en condiciones los antagonistas 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 inhibidor de EGFR se usan aquí, con preferencia, compuestos que están seleccionadas del grupo que consiste en cetuximab, trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 y

- 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-ciclopropilmetoxi-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-ciclopentiloxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina
- 5 - 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
- 10 - 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
- 15 - 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
- 20 - 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
- 25 - 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)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
- 30 - 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-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-idroxi-fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina
- 35 - 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-fenil)amino)-6-(5-[(2-metansulfonil-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-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina
- 40 - 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
- 45 - 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
- 50 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 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
- 55 - 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-idroxi-quinazolina
- 60 - 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
- 65 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metansulfonilamino-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
- 5 - 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)sulfonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 10 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina
- 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
- 15 - 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
- 20 - 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
- 25 - 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina
- 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
- 30 - 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
- 35 - 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
- 40 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(3-metoxipropil-amino)-carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
- 45 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-[N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 50 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 55 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos de los betamiméticos seleccionados del grupo compuesto por hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobencato e hidro-p-toluensulfonato.

60 Como agonistas de dopamina se usan aquí, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo que consiste en bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurida y viozano, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos de los betamiméticos seleccionados del grupo com-

puesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobencato e hidro-p-toluensulfonato.

5 Como antihistamínicos H1 se usan aquí, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo que consiste en epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, cetotifeno, emedastina, dimetindeno, clemastina, bampipina, cexclorofeniramina, feniramina, doxilamina, clorofenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, desloratidina y meclozina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos de los betamiméticos seleccionados del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobencato e hidro-p-toluensulfonato.

15 Como antagonistas de PAF se usan aquí, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo que consiste en

- 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

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

25 Como inhibidores de PI3-quinasa- δ se usan con preferencia compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por:

30 IC87114, 2-(6-aminopurin-9-ilmetil)-3-(2-clorofenil)-6,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona; 2-(6-aminopurin-9-ilmetil)-6-bromo-3-(2-clorofenil)-3H-quinazolin-4-ona; 2-(6-aminopurin-9-ilmetil)-3-(2-clorofenil)-7-fluoro-3H-quinazolin-4-ona; 2-(6-aminopurin-9-ilmetil)-6-cloro-3-(2-clorofenil)-3H-quinazolin-4-ona; 2-(6-aminopurin-9-ilmetil)-3-(2-clorofenil)-5-fluoro-3H-quinazolin-4-ona; 2-(6-aminopurin-9-ilmetil)-5-cloro-3-(2-clorofenil)-3H-quinazolin-4-ona; 2-(6-aminopurin-9-ilmetil)-3-(2-clorofenil)-5-metil-3H-quinazolin-4-ona; 2-(6-aminopurin-9-ilmetil)-8-cloro-3-(2-clorofenil)-3H-quinazolin-4-ona; 2-(6-aminopurin-9-ilmetil)-3-bifenil-2-il-5-cloro-3H-quinazolin-4-ona; 5-cloro-2-(9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-3-otolil-3H-quinazolin-4-ona; 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-2-(9H-purin-6-il-sulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 2-(6-aminopurin-9-ilmetil)-5-cloro-3-(2-fluorofenil)-3H-quinazolin-4-ona; 3-bifenil-2-il-5-cloro-2-(9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 5-cloro-3-(2-metoxifenil)-2-(9H-purin-6-il-sulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 3-(2-clorofenil)-5-fluoro-2-(9H-purin-6-il-sulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 3-(2-clorofenil)-6,7-dimetoxi-2-(9H-purin-6-il-sulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 6-bromo-3-(2-clorofenil)-2-(9H-purin-6-il-sulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 3-(2-clorofenil)-8-trifluorometil-2-(9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 3-(2-clorofenil)-2-(9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-3H-benzo[g]quinazolin-4-ona; 6-cloro-3-(2-clorofenil)-2-(9H-purin-6-il-sulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 8-cloro-3-(2-clorofenil)-2-(9H-purin-6-il-sulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 3-(2-clorofenil)-7-fluoro-2-(9H-purin-6-il-sulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 3-(2-clorofenil)-7-nitro-2-(9H-purin-6-il-sulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 3-(2-clorofenil)-6-hidroxi-2-(9H-purin-6-il-sulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 5-cloro-3-(2-clorofenil)-2-(9H-purin-6-il-sulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 3-(2-clorofenil)-5-metil-2-(9H-purin-6-il-sulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 3-(2-clorofenil)-6,7-difluoro-2-(9H-purin-6-il-sulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 3-(2-clorofenil)-6-fluoro-2-(9H-purin-6-il-sulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 2-(6-aminopurin-9-ilmetil)-3-(2-isopropilfenil)-5-metil-3H-quinazolin-4-ona; 2-(6-aminopurin-9-ilmetil)-5-metil-3-otolil-3H-quinazolin-4-ona; 3-(2-fluorofenil)-5-metil-2-(9H-purin-6-il-sulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 2-(6-aminopurin-9-ilmetil)-5-cloro-3-otolil-3H-quinazolin-4-ona; 2-(6-aminopurin-9-ilmetil)-5-cloro-3-(2-metoxifenil)-3H-quinazolin-4-ona; 2-(2-amino-9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-3-ciclopropil-5-metil-3H-quinazolin-4-ona; 3-ciclopropilmetil-5-metil-2-(9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 2-(6-aminopurin-9-ilmetil)-3-ciclopropilmetil-5-metil-3H-quinazolin-4-ona; 2-(2-amino-9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-3-ciclopropilmetil-5-metil-3H-quinazolin-4-ona; 5-metil-3-fenil-2-(9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 2-(2-amino-9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-5-metil-3-fenil-3H-quinazolin-4-ona; 3-ciclopentil-5-metil-2-(9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 2-(6-aminopurin-9-ilmetil)-3-ciclopentil-5-metil-3H-quinazolin-4-ona; 3-(2-cloropiridin-3-il)-5-metil-2-(9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 2-(6-aminopurin-9-ilmetil)-3-(2-cloropiridin-3-il)-5-metil-3H-quinazolin-4-ona; ácido 3-metil-4-[5-metil-4-oxo-2-(9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-4H-quinazolin-3-il]-benzoico; 3-ciclopropil-5-metil-2-(9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 2-(6-aminopurin-9-ilmetil)-3-ciclopropil-5-metil-3H-quinazolin-4-ona; 5-metil-3-(4-nitrobencil)-2-(9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 3-ciclohexil-5-metil-2-(9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 2-(6-aminopurin-9-ilmetil)-3-ciclohexil-5-metil-3H-quinazolin-4-ona; 2-(2-amino-9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-3-ciclohexil-5-metil-3H-quinazolin-4-ona; 5-metil-3-(E-2-fenilciclopropil)-2-(9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 3-(2-clorofenil)-5-fluoro-2-[(9H-purin-6-ilamino)metil]-3H-quinazolin-4-ona; 2-[(2-amino-9H-purin-6-ilamino)metil]-3-(2-clorofenil)-5-fluoro-3H-quinazolin-4-ona; 5-metil-2-[(9H-purin-6-ilamino)metil]-3-otolil-3H-quinazolin-4-ona; 2-[(2-amino-9H-purin-6-ilamino)metil]-5-metil-3-otolil-3H-quinazolin-4-ona; 2-[(2-fluoro-9H-purin-6-ilamino)metil]-5-metil-3-otolil-3H-quinazolin-4-ona; (2-clorofenil)-dimetilamino-(9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 5-(2-benciloxietoxi)-3-(2-clorofenil)-2-(9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; éster 3-(2-

clorofenil)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilmetílico del ácido 6-aminopurin-9-carboxílico; N-[3-(2-clorofenil)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilmetil]-2-(9H-purin-6-ilsulfanil)-acetamida; 2-[1-(2-fluoro-9H-purin-6-ilamino)etil]-5-metil-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 5-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 2-(6-dimetilaminopurin-9-ilmetil)-5-metil-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 5-metil-2-(2-metil-6-oxo-1,6-dihidro-purin-7-ilmetil)-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 5-metil-2-(2-metil-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetil)-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 2-(amino-dimetilaminopurin-9-ilmetil)-5-metil-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 2-(2-amino-9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-5-metil-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 2-(4-amino-1,3,5-triazin-2-ilsulfanilmetil)-5-metil-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 5-metil-2-(7-metil-7H-purin-6-ilsulfanilmetil)-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 5-metil-2-(2-oxo-1,2-dihidro-pirimidin-4-ilsulfanilmetil)-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 5-metil-2-purin-7-ilmetil-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 5-metil-2-purin-9-ilmetil-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 5-metil-2-(9-metil-9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 2-(2,6-diamino-pirimidin-4-ilsulfanilmetil)-5-metil-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 5-metil-2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilsulfanilmetil)-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 5-metil-2-(2-metilsulfanil-9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 2-(2-hidroxi-9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-5-metil-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 5-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 5-metil-3-o-tolil-2-(H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 2-(2-amino-6-cloro-purin-9-ilmetil)-5-metil-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 2-(6-aminopurin-7-ilmetil)-5-metil-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 2-(7-amino-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il-metil)-5-metil-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 2-(7-amino-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-1-il-metil)-5-metil-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 2-(6-amino-9H-purin-2-ilsulfanilmetil)-5-metil-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 2-(2-amino-6-etilamino-pirimidin-4-ilsulfanilmetil)-5-metil-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 2-(3-amino-5-metilsulfanil-1,2,4-triazol-1-il-metil)-5-metil-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 2-(5-amino-3-metilsulfanil-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-5-metil-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 5-metil-2-(6-metilaminopurin-9-ilmetil)-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 2-(6-bencilaminopurin-9-il metil)-5-metil-3-o-tolil-3 H-quinazol in-4-ona; 2-(2,6-diaminopurin-9-ilmetil)-5-metil-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 5-metil-2-(9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 3-isobutil-5-metil-2-(9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; N-{2-[5-metil-4-oxo-2-(9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-4H-quinazolin-3-il]-fenil}-acetamida; 5-metil-3-(E-2-metil-ciclohexil)-2-(9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; ácido 2-[5-metil-4-oxo-2-(9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-4H-quinazolin-3-il]-benzoico; 3-{2-[(2-dimetilaminoetil)metilamino]fenil}-5-metil-2-(9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 3-(2-clorofenil)-5-metoxi-2-(9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-morfolin-4-il-etilamino)-2-(9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 3-bencil-5-metoxi-2-(9H-purin-6-ilsulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona; 2-(6-aminopurin-9-ilmetil)-3-(2-benciloxifenil)-5-metil-3H-quinazolin-4-ona; 2-(6-aminopurin-9-ilmetil)-3-(2-hidroxifenil)-5-metil-3H-quinazolin-4-ona; 2-(1-(2-amino-9H-purin-6-ilamino)etil)-5-metil-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 5-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 2-(1-(2-fluoro-9H-purin-6-ilamino)propil)-5-metil-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 2-(1-(2-amino-9H-purin-6-ilamino)propil)-5-metil-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 2-(2-benciloxi-1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-metil-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 2-(6-aminopurin-9-ilmetil)-5-metil-3-{2-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)-etoxi)-fenil}-3H-quinazolin-4-ona; 2-(6-aminopurin-9-ilmetil)-3-(2-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil)-5-metil-3H-quinazolin-4-ona; 2-(6-aminopurin-9-ilmetil)-5-metil-3-(2-prop-2-iniloxifenil)-3H-quinazolin-4-ona; 2-(2-(1-(6-aminopurin-9-ilmetil)-5-metil-4-oxo-4H-quinazol in-3-il]-fenoxi)-acetamida; 5-cloro-3-(3,5-d ifluoro-fenil)-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)-propil]-3H-quinazolin-4-ona; 3-fenil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)-propil]-3H-quinazolin-4-ona; 5-fluoro-3-fenil-2-[1-(9 H-pu ri n-6-ilami no)-propil]-3 H-quinazol in-4-ona; 3-(2,6-difluoro-fenil)-5-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)-propil]-3H-quinazolin-4-ona; 6-fluoro-3-fenil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)-etil]-3H-quinazolin-4-ona; 3-(3,5-difluoro-fenil)-5-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)-etil]-3H-quinazolin-4-ona; 5-fluoro-3-fenil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)-etil]-3H-quinazolin-4-ona; 3-(2,3-difluoro-fenil)-5-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)-etil]-3H-quinazolin-4-ona; 5-metil-3-fenil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)-etil]-3H-quinazolin-4-ona; 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)-etil]-3H-quinazolin-4-ona; 5-metil-3-fenil-2-[(9H-purin-6-ilamino)-metil]-3H-quinazolin-4-ona; 2-[(2-amino-9H-purin-6-ilamino)-metil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-5-metil-3H-quinazolin-4-ona; 3-{2-[(2)-dietilamino-etil]-metil-amino}-fenil)-5-metil-2-[(9H-purin-6-ilamino)-metil]-3H-quinazolin-4-ona; 5-cloro-3-(2-fluoro-fenil)-2-[(9H-purin-6-ilamino)-metil]-3H-quinazolin-4-ona; 5-cloro-2-[(9H-purin-6-ilamino)-metil]-3-o-tolil-3H-quinazolin-4-ona; 5-cloro-3-(2-cloro-fenil)-2-[(9H-purin-6-ilamino)-metil]-3H-quinazolin-4-ona; 6-fluoro-3-(3-fluoro-fenil)-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)-etil]-3H-quinazolin-4-ona; 2-[1-(2-amino-9H-purin-6-ilamino)-etil]-5-cloro-3-(3-fluoro-fenil)-3H-quinazolin-4-ona; y sus sales y solvatos de tolerancia farmacéutica.

50 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 como, por ejemplo, comprimidos, grageas, cápsulas, grageas, 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.

65 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. Las formas de administración apropiadas son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones, jugos, emulsiones o polvos dispersables. Los comprimidos correspondientes pueden obtenerse, por ejemplo, por mezcladura 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 agentes para conseguir el efecto de depósito, tales como carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos pueden consistir también en varias capas.

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 arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto retardado o para evitar incompatibilidades, el núcleo también puede estar compuesto por varias capas. De igual manera, la envuelta de la gragea, para conseguir un efecto de depósito, puede consistir en varias capas, pudiendo utilizarse los coadyuvantes mencionados antes en el caso de los comprimidos.

Zumos de los principios activos o combinaciones de principios activos de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente un edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, p. ej., sustancias aromatizantes, tales como vainillina o extracto de naranja. Además, 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.

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.

Cápsulas con contenido en una o varias sustancias activas pueden prepararse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con soportes inertes, tales como lactosa o sorbita, y envasándolas en cápsulas de gelatina.

Supositorios apropiados pueden prepararse, por ejemplo, mediante mezclado con los excipientes previstos para ese fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol y/o sus derivados.

Una dosis diaria terapéuticamente efectiva es de entre 1 y 2000 mg, con preferencia 10-500 mg por adulto

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

Ejemplos de formulación farmacéutica

40	A) <u>Comprimidos</u>		por comprimido
	principio activo	100	mg
	lactosa		140 mg
	almidón de maíz	240	mg
45	polivinilpirrolidona	15	mg
	estearato de magnesio	<u>5</u>	<u>mg</u>
		500	mg

La sustancia activa finamente molida, la lactosa y una parte del almidón de maíz se mezclan entre sí. La mezcla se tamiza, tras lo cual se la humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. El granulado, el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan entre sí. La mezcla se prensa para formar comprimidos de una forma y tamaño apropiados.

55	B) <u>Comprimidos</u>		<u>por comprimido</u>
	principio activo	80	mg
	almidón de maíz	190	mg
	lactosa		55 mg
	celulosa microcristalina	35	mg
	polivinilpirrolidona	15	mg
60	carboximetil-almidón de sodio	23	mg
	estearato de magnesio	<u>2</u>	<u>mg</u>
		400	mg

La sustancia activa finamente molida, una parte del almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona se mezclan entre sí, la mezcla se tamiza y se elabora con el resto del almidón de maíz y agua para formar un granulado, el cual se seca y se tamiza. A ello se añaden el carboximetilalmidón sódico y el estearato de magnesio,

se mezcla y se comprime la mezcla para formar comprimidos de tamaño apropiado.

C)	<u>Grageas</u>	<u>por gragea</u>		
5	principio activo	5	mg	
	almidón de maíz	41,5	mg	
	lactosa		30	mg
	polivinilpirrolidona	3	mg	
	estearato de magnesio	<u>0,5</u>	<u>mg</u>	
10			80	mg

El principio activo, almidón de maíz, lactosa y polivinilpirrolidona se mezclan bien y se humedecen con agua. La masa húmeda se pasa a través de un tamiz con un ancho de malla de 1 mm, se seca a aprox. 45 °C y luego se pasa el granulado por el mismo tamiz. Tras mezclar el estearato de magnesio, se comprimen en una máquina tableteadora núcleos de gragea combos con un diámetro de 6 mm. Los núcleos de gragea preparados de esta manera se recubren de una manera conocida con una capa que está compuesta esencialmente por azúcar y talco. Las grageas terminadas se pulen con cera.

D)	<u>Cápsulas</u>	<u>por cápsula</u>		
20	principio activo	50	mg	
	almidón de maíz	268,5	mg	
	estearato de magnesio	<u>1,5</u>	<u>mg</u>	
			320	mg

Se mezclan la sustancia y el almidón de maíz y se humedecen con agua. La masa húmeda se tamiza y se seca. El granulado seco se tamiza y se mezcla con estearato de magnesio. La mezcla final se envasa en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1.

E)	<u>Solución en ampollas</u>			
30	principio activo	50	mg	
	cloruro de sodio	50	mg	
	Aqua pro inj.		5	mL

El principio activo se disuelve al propio pH o eventualmente a pH 5,5 a 6,5 en agua y se mezcla con cloruro de sodio como agente de isotonicidad. La disolución obtenida se filtra en condiciones apirógenas y el filtrado se envasa en condiciones asépticas en ampollas, las cuales se esterilizan a continuación y se cierran por fusión. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de principio activo.

F)	<u>Supositorios</u>			
40	principio activo	50	mg	
	Adeps solidus		<u>1650</u>	<u>mg</u>
			1700	mg

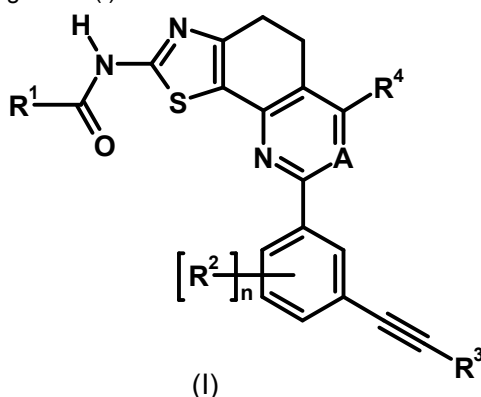
Se derrite la grasa dura. A 40 °C se dispersa la sustancia activa molida de modo homogéneo. Se enfría hasta 38 °C y se vierte en moldes de supositorios ligeramente preenfriados.

G)	<u>Suspensión oral</u>			
50	principio activo	50	mg	
	hidroxietilcelulosa	50	mg	
	ácido sórbico		5	mg
	sorbita (al 70%)	600	mg	
	glicerina	200	mg	
55	aromatizante		15	mg
	agua ad	5	mL	

Se calienta agua destilada a 70°C. Aquí se disuelve bajo agitación la hidroxietil-celulosa. Tras añadir solución de sorbita y glicerina, se enfría hasta temperatura ambiente. A temperatura ambiente se añaden ácido sórbico, aromatizante y sustancia. Para ventilar la suspensión, se evacua bajo agitación. Y 50 mg de principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (I)



5 en los que significan

A CH o N,

n 1, 2, 3 ó 4,

R¹ hidrógeno o un radical compuesto por alquilo C₁₋₄, OR^{1,1} y NR^{1,1}R^{1,2};

R^{1,1}, R^{1,2} iguales o diferentes, H o alquilo C₁₋₄;

10 NR^{1,1}R^{1,2} un heterociclo de 5 a 6 miembros, que eventualmente contiene otro átomo de N;

R² iguales o diferentes, hidrógeno o

un radical seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂ y NH₂;

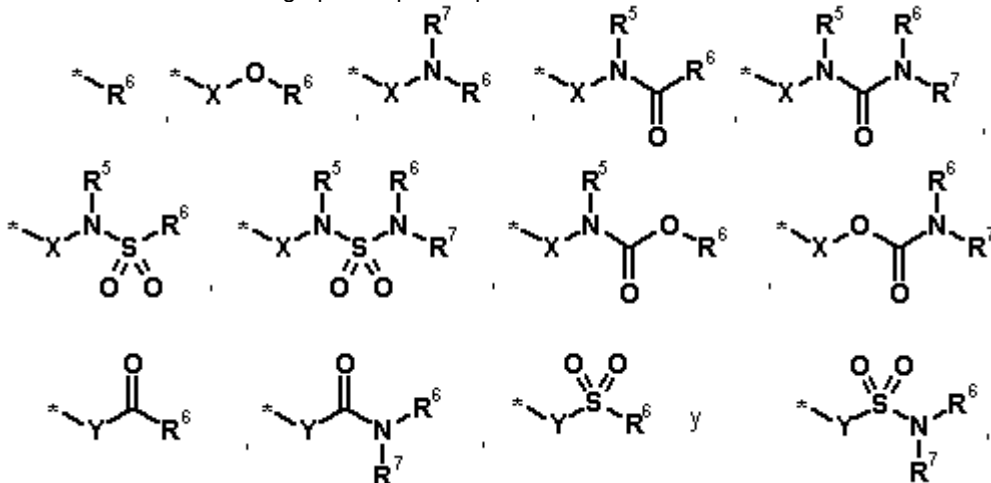
o

15 un radical seleccionado del grupo compuesto por -O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ y alqueno C₂₋₆;

R⁴ hidrógeno, OH, NH₂ o

un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -N(alquilo C₁₋₄)₂ y -NH(alquilo C₁₋₄);

R³ un radical seleccionado del grupo compuesto por:



20 en los que

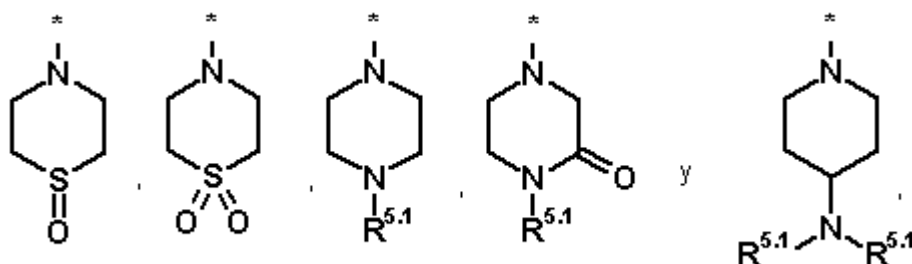
X un radical seleccionado del grupo compuesto por alqueno C₁₋₆, alqueno C₂₋₅, alqueno C₁₋₅, cicloalqueno C₃₋₇, cicloalqueno C₅₋₇ y -alqueno C₁₋₄-cicloalqueno C₃₋₇;

Y un enlace o X;

25 R⁵, R⁶, R⁷ iguales o diferentes, hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo, espiro, heterocicloalquilo, aril-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo-alquilo C₁₋₆,

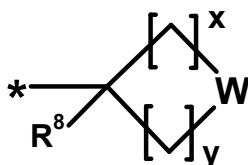
o

30 NR⁶R⁷ forman un anillo de cinco, seis o siete miembros compuesto por átomos de carbono y eventualmente un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre como otros heteroátomos o un anillo seleccionado del grupo compuesto por:



$R^{5.1}$ iguales o diferentes, hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , -CO-alquilo C_{1-3} y $CONH_2$;

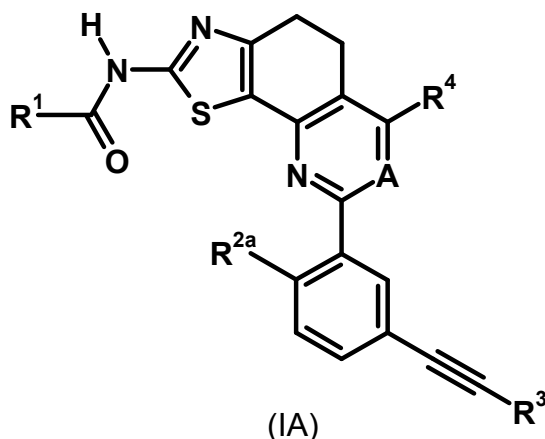
- 5 R^5 y R^6 forman juntos un puente alquilen saturado o insaturado, que eventualmente puede contener otro átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre;
o R^3 es igual a



- 10 x, y iguales o diferentes 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;
 W O, NR^9 o CR^9R^{10} ;
 R^8 H, $OR^{8.1}$, $NR^{8.1}R^{8.2}$ o alquilo C_{1-6} ;
 $R^{8.1}$, $R^{8.2}$ iguales o diferentes, hidrógeno, $COR^{8.1,1}$, $CONR^{8.1,1}R^{8.1,2}$, $SO_2NR^{8.1,1}R^{8.1,2}$ o $SO_2R^{8.1,1}$
15 $NR^{8.1}R^{8.2}$ iguales o diferentes, hidrógeno, $COR^{8.1,1}$, $CONR^{8.1,1}R^{8.1,2}$, $SO_2NR^{8.1,1}R^{8.1,2}$ o $SO_2R^{8.1,1}$
forman juntos un anillo de cinco, seis o siete miembros que puede contener eventualmente otro heteroátomo;
 $R^{8.1,1}$, $R^{8.1,2}$ iguales o diferentes, hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , o
20 $NR^{8.1,1}R^{8.1,2}$ forman juntos un anillo de cinco o seis miembros que eventualmente puede contener otro heteroátomo;
 R^9 , R^{10} iguales o diferentes, un radical eventualmente sustituido con OMe, CN, F, Cl o Br, seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , arilo, heteroarilo, espiro, heterocicloalquilo, aril-alquilo C_{7-11} (aril-alquilo C_{1-6}) y heteroaril-alquilo C_{6-10} (heteroaril-alquilo C_{1-6}); o
25 R^9 , R^{10} iguales o diferentes, hidrógeno, $COR^{9.1}$, $CONR^{9.1}R^{9.2}$, $SO_2R^{9.1}$ o $SO_2NR^{9.1}R^{9.2}$;
 $R^{9.1}$, $R^{9.2}$ iguales o diferentes, hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , arilo, heteroarilo, espiro, heterocicloalquilo, aril-alquilo C_{1-6} y heteroaril-alquilo C_{1-6} ;
30 $NR^{9.1}R^{9.2}$ forman juntos un anillo de cinco o seis miembros que eventualmente puede contener otro heteroátomo,

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.

- 35 2. Compuestos de la fórmula (IA) de acuerdo con la reivindicación 1,



en los que

A, R¹, R³, y R⁴ pueden tener los significados indicados y

R^{2a} significa un radical seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂ y NH₂;

o
un radical seleccionado del grupo compuesto por -O-alkilo C₁₋₄, alkilo C₁₋₄ y alqueno C₂₋₆.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde
R³ puede tener los significados indicados y

n significa 1 ó 2,

R¹ significa alkilo C₁₋₄ o NR^{1,1}R^{1,2};

R^{1,1}, R^{1,2} iguales o diferentes, significan H o alkilo C₁₋₄;

R² o bien R^{2a} iguales o diferentes, significan hidrógeno, F o Cl;

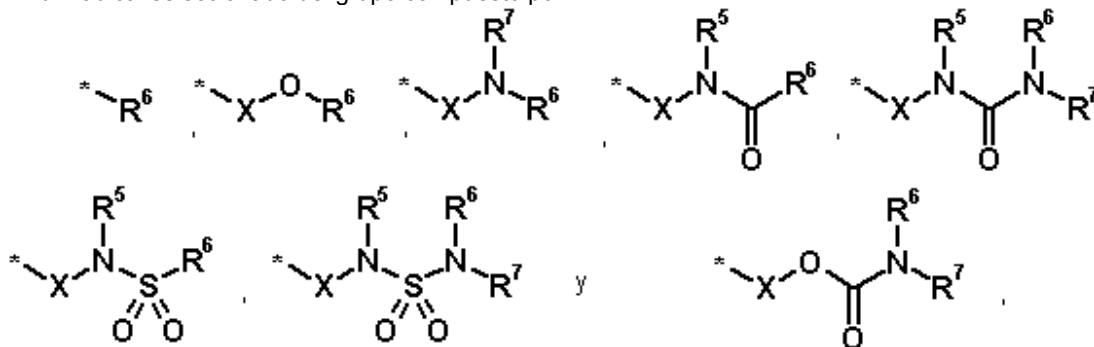
y

R⁴ significa hidrógeno.

4. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde

R¹, R² y R⁴ pueden tener los significados indicados y significan

R³ un radical seleccionado del grupo compuesto por:



en los que significan

X alqueno C₁₋₃,

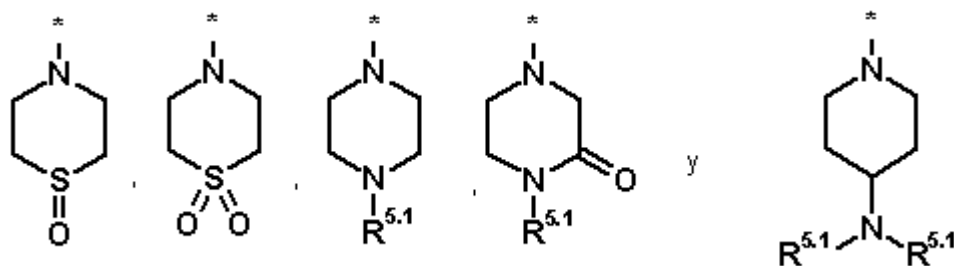
R⁵, R⁶, R⁷ iguales o diferentes, hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alkilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, haloalkilo C₁₋₆, cicloalkilo C₃₋₈, cicloalkil C₃₋₇-alkilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo, heterocicloalkil-, aril-alkilo C₁₋₅, heteroaril-alkilo C₁₋₅, heterocicloalkil-alkilo C₁₋₅ y N(alkil C₁₋₃)₂-alkilo C₁₋₄

o
NR⁶R⁷

forman un anillo de cinco o seis miembros compuesto por átomos de carbono y eventualmente un nitrógeno u oxígeno como otro heteroátomo,

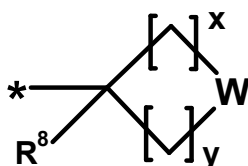
o
NR⁶R⁷

forman un anillo seleccionado del grupo compuesto por:



$R^{5.1}$ iguales o diferentes, hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , -CO-alquilo C_{1-3} y $CONH_2$.

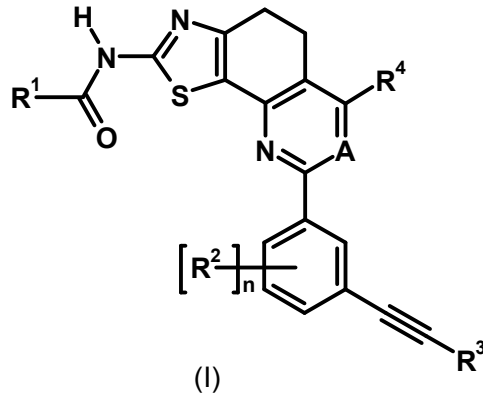
5. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^1 , R^2 y R^4 pueden tener los significados indicados y significan un radical:



- x, y iguales o diferentes 0, 1, 2 ó 3,
 W NR^9 o CR^9R^{10} ,
 R^8 H, $OR^{8.1}$ o $NR^{8.1}R^{8.2}$,
 $R^{8.1}, R^{8.2}$ iguales o diferentes, hidrógeno, $COR^{8.1,1}$, $CONR^{8.1,1}R^{8.1,2}$, o alquilo C_{1-6} ;
 $NR^{8.1}R^{8.2}$ forman juntos un anillo de cinco o seis miembros que eventualmente puede contener otro heteroátomo;
 $R^{8.1,1}, R^{8.1,2}$ iguales o diferentes, hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ,
 R^9, R^{10} iguales o diferentes, eventualmente sustituido con OMe, CN, F, Cl o Br, seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} o
 R^9, R^{10} iguales o diferentes, hidrógeno, $COR^{9.1}$, $CONR^{9.1}R^{9.2}$, $SO_2R^{9.1}$ o $SO_2NR^{9.1}R^{9.2}$,
 $R^{9.1}, R^{9.2}$ iguales o diferentes, hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} ,
 $NR^{9.1}R^{9.2}$ forman juntos un anillo de cinco o seis miembros, que puede contener eventualmente oxígeno como otro heteroátomo.

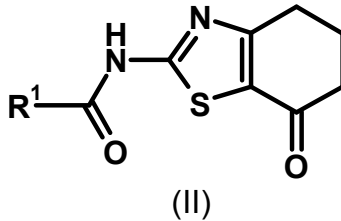
6. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 para usar como medicamentos.
7. Uso de los compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y alérgicas de las vías aéreas.
8. Uso de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque se trata 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, déficit de alfa-1-antitripsina, tos, enfisema pulmonar, enfermedades pulmonares intersticiales, alveolitis, vías aéreas hiperreactivas, pólipos nasales, edemas pulmonares, neumonitis debida a diversa génesis como inducida por rayos o por aspiración o colagenosis infecciosas tales como lupus eritematoso, esclerodermia sistémica, sarcoidosis y M. Boeck.
9. Uso de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque se trata de una enfermedad que está seleccionada del grupo compuesto por rinitis alérgica, sinusitis alérgica y pólipos nasales.
10. Formulación farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5.
11. Combinaciones medicamentosas que, además de uno o varios compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, 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, H1-antihistamínicos, antagonistas de PAF e inhibidores de PI3-quinasa o combinaciones dobles o triples de ellos.

12. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula general (I),

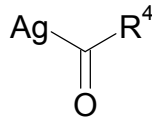


en los que

5 A, R¹ a R⁴ pueden tener los significados indicados en la reivindicación 1, caracterizado porque
(a) un compuesto de la fórmula (II)

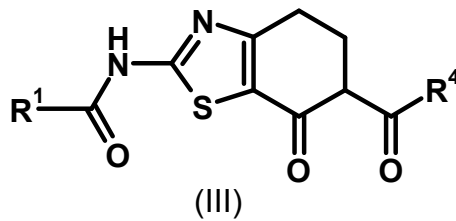


10 en donde R¹ tiene el significado indicado, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula

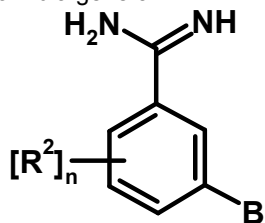


en donde R⁴ tiene el significado indicado y Ag es un grupo de salida, y

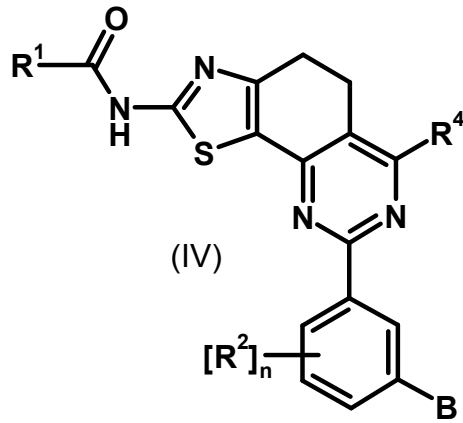
15 (b) el compuesto resultante de la etapa (a) de la fórmula general (III)



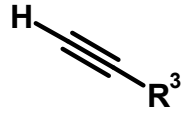
en donde R¹ y R⁴ tienen el significado indicado, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general



20 en donde R² y n tienen los significados indicados y B significa un grupo de salida, y
(c) el compuesto resultante de la etapa (b) de la fórmula general (IV)

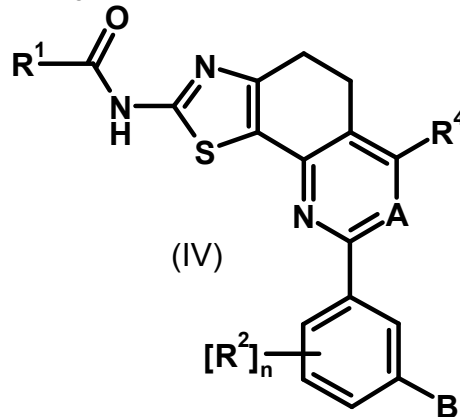


en donde R^1 , R^2 , R^4 y n tienen los significados indicados y B es un grupo de salida, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general



5 en donde R^3 tiene el significado indicado.

13. Compuestos de acuerdo con la fórmula general (IV),



en los que

10 A , R^1 , R^2 , R^4 y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y B es un grupo de salida, 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 inocuos, con la condición de que R^1 no pueda ser metilo cuando $R^2 = H$, $B = Cl$ y $R^4 = H$.