

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 910**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2008 E 13154790 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.08.2014 EP 2610258**

54 Título: **Piperidino-dihidrotienopirimidinas sustituidas**

30 Prioridad:

19.10.2007 EP 07118901

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

15.12.2014

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)**

**Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**POUZET, PASCALE;
KLINDER, KLAUS;
ANDERSKEWITZ, RALF;
DOLLINGER, HORST;
FIEGEN, DENNIS;
FOX, THOMAS;
GOEGGEL, ROLF;
HOENKE, CHRISTOPH;
MARTYRES, DOMNIC y
NICKOLAUS, PETER**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

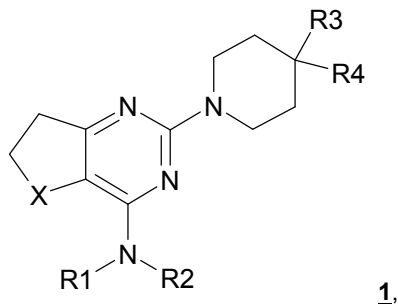
ES 2 524 910 T3

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

Piperidino-dihidrotienopirimidinas sustituidas

- 5 La invención se refiere a nuevos piperidino-dihidrotienopirimidinsulfóxidos de la fórmula 1, así como a sus sales farmacológicamente tolerables para uso en el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, deficiencia en anti-tripsina alfa-1 y artritis reumatoide,



en donde **X** es SO o SO₂, pero con preferencia es SO, y en donde R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados mencionados en la reivindicación 1.

- 15 Estos nuevos piperidino-dihidrotienopirimidinsulfóxidos son apropiados para el tratamiento de trastornos o enfermedades de las vías respiratorias o gastrointestinales, enfermedades inflamatorias de las articulaciones, la piel o los ojos, enfermedades del sistema nervioso periférico o central o enfermedades cancerígenas.

ESTADO DE LA TÉCNICA

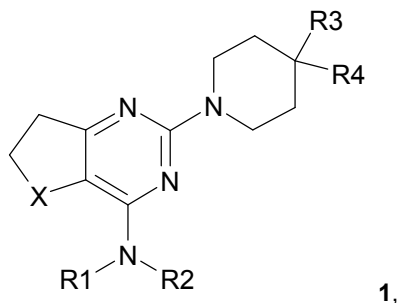
- 20 Los documentos US 3.318.881 y BE 663693 divulgan la preparación de piperazino-dihidrotieno[3,2-d]pirimidinas que poseen propiedades cardiovasculares y sedantes. Los documentos WO 2006/111549 y EP06112779.1 (EP1847543) divulgan en cada caso dihidrotienopirimidinsulfóxidos, que están sustituidos con piperazina en lugar de piperidina.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

- 25 El objeto de la presente invención está definido en las reivindicaciones. La descripción que sigue se somete a esta limitación.

- 30 Sorprendentemente, se ha podido encontrar ahora que junto a piperazino-dihidrotienopirimidinsulfóxidos, también piperidino-dihidrotienopirimidinsulfóxidos de la fórmula 1, en los que R³ y R⁴ tienen los significados definidos en la reivindicación 1, en particular aquellos en los que X significa SO, son particularmente adecuados para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y son superiores frente a los correspondientes piperazino-dihidrotienopirimidinsulfóxidos del estado conocido de la técnica.

- 35 Por ello, son objeto de la presente divulgación compuestos de la fórmula 1



en la cual

- 40 **X** es SO o SO₂;
R¹ es H, alquilo C₁₋₆,
R² es H o un radical seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁₋₁₀ y alqueno C₂₋₆, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados de halógeno y fluoroalquilo C₁₋₃ o que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo que consiste en OR^{2.1}, COOR^{2.1}, CONR^{2.2}R^{2.3}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, arilo C₆₋₁₀, -Het, Hetarilo, un cicloalquilo C₃₋₁₀ monocíclico o bicíclico, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} y NR^{2.2}R^{2.3},
- 45

que, de nuevo, puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, halógeno, $OR^{2.1}$, oxo, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , alquilo C_{1-6} , alcohol C_{1-6} , arilo C_{6-10} , $COOR^{2.1}$, $CH_2-NR^{2.2}R^{2.3}$ y $NR^{2.2}R^{2.3}$,

en donde

Het es un heterociclo de tres a once miembros, mono- o bi-cíclico, saturado o parcialmente saturado, eventualmente condensado o eventualmente puentado, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos elegidos, independientemente uno de otro, del grupo consistente en N, S u O, y en donde

Hetarilo es un heteroarilo de cinco a diez miembros, mono- o bi-cíclico, eventualmente condensado, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en N, S u O,

y en donde

cicloalquilo puede estar saturado o parcialmente saturado,

en donde $R^{2.1}$ es H o un radical seleccionado del grupo consistente en alquilo

C_{1-6} , alcohol C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-10} mono- o bi-cíclico,

aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-6} , hetaril-alquilenos C_{1-6} , Het-alquilenos C_{1-6} , cicloalquil

C_{3-10} -alquilenos C_{1-6} , un arilo C_{6-10} mono- o bi-cíclico, heteroarilo y un -Het,

que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, O-(alquilo C_{1-3}), halógeno, alquilo C_{1-6} y arilo C_{6-10} ,

en donde $R^{2.2}$ y $R^{2.3}$ son, de modo independiente entre sí, H o un radical que está seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} mono- o bi-cíclico, aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-6} , heteroaril-alquilenos C_{1-6} , arilo C_{6-10} mono- o bi-cíclico, Het, Hetarilo, $CO-NH_2$, $CO-NHCH_3$, $CO-N(CH_3)_2$, SO_2 -(alquilo C_{1-2}), $CO-R^{2.1}$ y $COOR^{2.1}$,

que eventualmente puede estar sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo consistente en OH, halógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} y $COOR^{2.1}$,

O
 R^2

es un cicloalquilo C_{3-10} mono- o policíclico que eventualmente puede estar puentado una o varias veces a través de grupos alquilo C_{1-3} y que eventualmente puede estar sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por alcohol C_{1-6} ramificado o no ramificado, fluoroalquilo C_{1-3} , alquilen $C_{1-3}-OR^{2.1}$, $OR^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $-SO_2-NR^{2.2}R^{2.3}$, Het, $-NH-CO-O$ -(alquilo C_{1-6}), $-NH-CO$ -(alquilo C_{1-6}), $-NH-CO-O$ -(arilo C_{6-10}), $-NH-CO$ -(arilo C_{6-10}), $-NH-CO-O$ -Hetarilo, $-NH-CO$ -Hetarilo, $-NH-CO-O$ -(alquilen C_{1-3})-(arilo C_{6-10}), $-NH-CO$ -(alquilen C_{1-3})-(arilo C_{6-10}), $-N$ (alquil C_{1-3})- CO -(alquilo C_{1-6}), $-N$ (alquil C_{1-3})- $CO-O$ -(arilo C_{6-10}), $-N$ (alquil C_{1-3})- CO -(arilo C_{6-10}), $-N$ (alquil C_{1-3})- $CO-O$ -Hetarilo, $-N$ (alquil C_{1-3})- CO -hetarilo, $-N$ (alquil C_{1-3})- $CO-O$ -(alquilen C_{1-3})-(arilo C_{6-10}), $-N$ (alquil C_{1-3})- CO -(alquilen C_{1-3})-(arilo C_{6-10}), arilo C_{6-10} , alquilo C_{1-6} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-6} , Hetaril-alquilenos C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} mono- o bi-cíclico y $NR^{2.2}R^{2.3}$, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por OH, $OR^{2.1}$, oxo, halógeno, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} y $NR^{2.2}R^{2.3}$,

O
 R^2

es un arilo C_{6-10} mono- o poli-cíclico, que eventualmente puede estar sustituido con OH, SH o halógeno o con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en $OR^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $NR^{2.2}R^{2.3}$, $CH_2-NR^{2.2}R^{2.3}$, cicloalquilo C_{3-10} , Het, alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-3} , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-6} , Het-alquilenos C_{1-6} , Hetaril-alquilenos C_{1-6} , arilo C_{6-10} , SO_2-CH_3 , $SO_2-CH_2CH_3$ y $SO_2-NR^{2.2}R^{2.3}$, que, de nuevo, puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, $OR^{2.1}$, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , oxo, halógeno, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} y $NR^{2.2}R^{2.3}$,

O
 R^2

es un radical seleccionado del grupo consistente en Het y Hetarilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo halógeno, OH, oxo, CF_3 , CHF_2 y CH_2F o con uno o varios radicales seleccionados del grupo $OR^{2.1}$, $SR^{2.1}$, $SO-R^{2.1}$, $SO_2-R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, alcohol C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} mono- o bi-cíclico, arilo C_{6-10} , alquilo C_{1-6} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-6} , hetaril-alquilenos C_{1-6} , Het, Hetarilo, alquilen $C_{1-3}-OR^{2.1}$ y $NR^{2.2}R^{2.3}$, que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por OH, $OR^{2.1}$, oxo, halógeno, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} y $NR^{2.2}R^{2.3}$,

o en donde

NR^1R^2 son juntos un anillo heterocíclico C_{4-7} que eventualmente puede estar puentado, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O y S y que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, $OR^{2.1}$, alquilen $C_{1-3}-OR^{2.1}$, oxo, halógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , $COOR^{2.1}$, $CH_2-NR^{2.2}-COO-R^{2.1}$, $CH_2-NR^{2.2}-CO-R^{2.1}$, $CH_2-NR^{2.2}-CO-CH_2-NR^{2.2}R^{2.3}$, $CH_2-NR^{2.2}-SO_2$ -alquilo C_{1-3} , $CH_2-NR^{2.2}-SO_2-NR^{2.2}R^{2.3}$, $CH_2-NR^{2.2}-CO-NR^{2.2}R^{2.3}$, $CO-NR^{2.2}R^{2.3}$, $CH_2-NR^{2.2}R^{2.3}$ y $NR^{2.2}R^{2.3}$,

y en donde

R^3 es un arilo C_{6-10} ,

que, eventualmente, puede estar sustituido en posición orto, para o meta con uno, dos o tres radicales seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CN, alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-3} , -alquilen $C_{1-3}-OR^{2.1}$, -alquilen $C_{1-3}-NR^{2.2}R^{2.3}$, $-NR^{2.2}R^{2.3}$, $O-R^{2.1}$, $SO-R^{2.1}$, $SO_2-R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $-CO-NH$ -(alquilen C_{1-6})-Hetarilo, $-CO-NH$ -Hetarilo, $-CO-N(CH_3)$ -Het, $-CO-N(CH_3)$ -(alquilen C_{1-6})-

3)-Het, -CO-N(CH₃)-(alquilen C₁₋₃)-Hetarilo, -CO-N(cicloalquil C₃₋₇)-Het, -CO-NR^{2.2}R^{2.3}, -CO-NH-(alquilen C₁₋₆)-Het, NR^{2.2}-CO-R^{2.1}, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilen C₁₋₂, Het-alquilen C₁₋₂, -Het, -CO-Het, CO-N(CH₃)-cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilen C₁₋₂, Hetaril-alquilen C₁₋₂ y Hetarilo,

en donde este radical puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, halógeno, -fluoroalquilo C₁₋₃, oxo, metilo y fenilo,

o en donde

R³ es un radical seleccionado del grupo consistente en Het y Hetarilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en halógeno, fluoroalquilo C₁₋₃, CN, OH, oxo, -alquilo C₁₋₆, -alquilen C₁₋₃-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, -O-R^{2.1}, -COOR^{2.1}, SO₂(CH₃), SO₂(CH₂-CH₃), arilo C₆₋₁₀, Het, cicloalquilo C₃₋₇ y Hetarilo,

que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, halógeno, -fluoroalquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, -COO(alquilo C₁₋₃) y O-(alquilo C₁₋₃),

o en donde

R³ es -O-R^{3.1},

en donde **R^{3.1}** es un radical seleccionado del grupo consistente en -alquilo C₁₋₆, -arilo C₆₋₁₀, -alquilen C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, Hetarilo y Het,

que, eventualmente puede estar sustituido, en posición orto, para o meta, con uno, dos o tres radicales seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en fluor, cloro, bromo, hidroxilo, CN, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₃, CO-(alquilo C₁₋₅), -CO-(fluoroalquilo C₁₋₃), -CO-NH-(alquilen C₁₋₆)-Hetarilo,

-CO-N(alquil C₁₋₃)-(alquilen C₁₋₆)-Hetarilo,

-CO-N(alquil C₁₋₃)-Het, -CO-N(cicloalquil C₃₋₇)-Het, -alquilen C₁₋₃-OR^{2.1},

-alquilen C₁₋₃-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, O-R^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOH,

COO-(alquilo C₁₋₄), -O-alquilen C₁₋₃-N(alquilo C₁₋₃)₂, CO-NR^{2.2}R^{2.3}, NR^{2.2}-CO-R^{2.1}, arilo C₆₋₁₀, aril

C₆₋₁₀-alquilen C₁₋₂, Het-alquilen C₁₋₂, -CO-Het, Het,

-CO-cicloalquilo C₃₋₇, -CO-N(alquil C₁₋₃)-cicloalquilo C₃₋₇,

cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilen C₁₋₂, Hetaril-alquilen C₁₋₂ y Hetarilo,

que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con 1, 2, 3 ó 4 radicales seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en F, Cl, Br, metilo, O-metilo, etilo, O-etilo, OH, oxo y CF₃.

y en donde

R⁴ es H, CN, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, F, metilo, etilo, -O-(alquilo C₁₋₃), -alquilen C₁₋₃-OH,

-COO(alquilo C₁₋₃), -CO-Het, -(alquilen C₁₋₂)-NH-SO₂(alquilo C₁₋₂),

-(alquilen C₁₋₂)-N(alquil C₁₋₃)-SO₂(alquilo C₁₋₂),

-(alquilen C₁₋₂)-O-(alquilen C₁₋₂)-arilo C₆₋₁₀,

-alquilen C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₃, -(alquilen C₁₋₂)-N(alquil C₁₋₃)-CO-(alquilo C₁₋₂),

-NH-CO-(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -alquilen C₁₋₃-NH-CO-(alquilo C₁₋₃),

-alquilen C₁₋₃-NH-CO-(alquilen C₁₋₃)-N(alquilo C₁₋₃)₂, -O-(alquilen C₁₋₂)-(arilo C₆₋₁₀),

-alquilen C₁₋₃-NH-CO-(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -CO-(arilo C₆₋₁₀),

-(alquilen C₁₋₂)-N(alquil C₁₋₃)-CO-(alquilen C₁₋₂)-O-(alquilo C₁₋₃),

en donde el arilo en los radicales anteriores puede estar sustituido, eventualmente de nuevo, con uno o varios otros radicales seleccionados del grupo F, Cl, Br, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo,

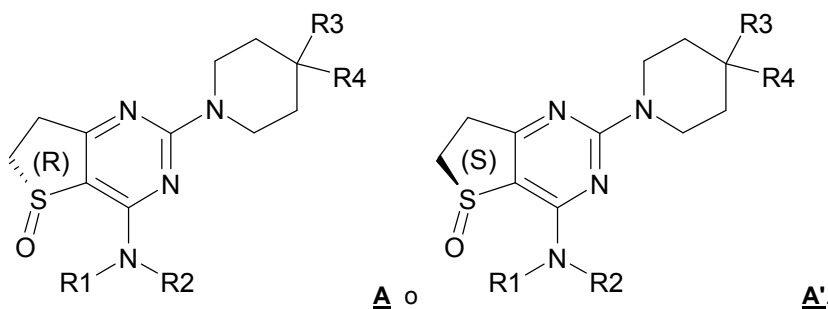
-O-ciclopropilo, -OH y CF₃.

o en donde

R³ y R⁴, en común, forman un heterociclo mono- o bi-cíclico insaturado, saturado o parcialmente saturado, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O y S y que, eventualmente, puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en halógeno, OH, oxo, fluoroalquilo C₁₋₃, CN, alquilo C₁₋₆, -O-R^{2.1}, -COOR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, -alquilen C₁₋₃-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, Het y Hetarilo,

así como sus sales, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente tolerables.

Un objeto de la presente divulgación son expresamente tanto los enantiómeros R de la fórmula A como los enantiómeros S de la fórmula A' respecto al estereocentro en el átomo de azufre del sulfóxido de los compuestos de la fórmula 1,



También se prefieren los compuestos antes mencionados de la fórmula **1**, en donde

X es SO o SO₂;

R¹ es H,

R² es H o alquilo C₁₋₁₀, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados de halógeno y fluoroalquilo C₁₋₃ que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OR^{2.1}, COOR^{2.1}, CONR^{2.2}R^{2.3}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, fenilo, Het, Hetarilo, un cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} y NR^{2.2}R^{2.3} que, de nuevo, puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales del grupo consistente en OH, F, Cl, Br, OR^{2.1}, oxo, CF₃, CHF₂, CH₂F, alquilo C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, fenilo, COOR^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} y NR^{2.2}R^{2.3},

en donde

Het es un heterociclo de tres a siete miembros, monocíclico, saturado o parcialmente saturado, o un heterociclo de siete a once miembros, bicíclico, saturado o parcialmente saturado, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos elegidos, independientemente uno de otro, del grupo consistente en N, S u O,

y en donde

Hetarilo es un heteroarilo aromático de cinco a seis miembros, monocíclico, o un heteroarilo aromático de siete a once miembros, bicíclico, que en cada caso contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en N, S u O,

y en donde

cicloalquilo puede estar saturado o parcialmente saturado,

en donde **R^{2.1}** es H o un radical seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico, fenil-alquileo C₁₋₆, Hetaril-alquileo C₁₋₆, Het-alquileo C₁₋₆, -cicloalquil C₃₋₇-alquileo C₁₋₆, fenilo, Hetarilo y un Het, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, F, Cl, alquilo C₁₋₆, O-(alquilo C₁₋₃) y fenilo,

en donde **R^{2.2}** y **R^{2.3}**, independientemente uno de otro, son H o un radical seleccionado del

grupo consistente en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico, fenil-alquileo C₁₋₃, Hetaril-alquileo C₁₋₃, fenilo, Het, Hetarilo, CO-NH₂, -CO-NHCH₃, -CON(CH₃)₂, SO₂-(alquilo C₁₋₂), CO-R^{2.1} y COOR^{2.1}, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, F, Cl, alquilo C₁₋₆, fenilo y COOR^{2.1},

o

R² es un cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico, que eventualmente puede estar sustituido con un radical seleccionado del grupo consistente en alcohol C₁₋₆ ramificado o no ramificado, fluoroalquilo C₁₋₃, OR^{2.1}, alquilen C₁₋₃-OR^{2.1}, OR^{2.1}, COOR^{2.1}, SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}, -Het, -NH-CO-O-(fenilo), fenilo, alquilo C₁₋₆, fenil-C₁₋₆-alquileo, -Hetaril-alquileo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico y NR^{2.2}R^{2.3},

que puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, OR^{2.1}, oxo, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, alquilo C₁₋₆, fenilo y -NR^{2.2}R^{2.3},

o

R² es un fenilo que eventualmente puede estar sustituido con OH, SH o halógeno o con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OR^{2.1}, COOR^{2.1}, NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3}, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclo C₃₋₇, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₃, fenil-alquileo C₁₋₆, -Het-alquileo C₁₋₆, -Hetaril-alquileo C₁₋₆, fenilo, SO₂-CH₃, SO₂-CH₂CH₃ y SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}, que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, OR^{2.1}, oxo, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, alquilo C₁₋₆, fenilo y NR^{2.2}R^{2.3},

o

R² es un radical seleccionado de un grupo consistente en Het y Hetarilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo F, Cl, OH, oxo, CF₃, CHF₂ y CH₂F o con uno o varios radicales seleccionados del grupo OR^{2.1}, -alquilen C₁₋₃-OR^{2.1}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOR^{2.1}, COR^{2.1}, alcohol C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico, fenilo, alquilo C₁₋₆, fenil-alquileo C₁₋₆, -Hetaril-alquileo C₁₋₆, -Het, -Hetarilo y NR^{2.2}R^{2.3}, que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, OR^{2.1}, oxo, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, alquilo C₁₋₆, fenilo y NR^{2.2}R^{2.3},

o en donde

NR¹R² son juntos un anillo heterocíclico C₄₋₇ que eventualmente puede estar puenteado, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O y S y que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, OR^{2.1}, alquilen C₁₋₃-OR^{R.1}, oxo, F, Cl, alquilo C₁₋₆, fenilo, COOR^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}-COO-R^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}-CO-R^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}-CO-CH₂-NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}-SO₂-alquilo C₁₋₃, CH₂-NR^{2.2}-SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}-CO-NR^{2.2}R^{2.3}, CO-NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} y NR^{2.2}R^{2.3},

y en donde

R³ es un naftaleno o fenilo, que, eventualmente, puede estar sustituido en posición orto, para o meta con uno o dos radicales seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CN, alquilo C₁₋₆, fluorolalquilo C₁₋₃, -alquilen C₁₋₃-OR^{2.1}, -alquilen C₁₋₃-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, O-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOR^{2.1}, -CO-NH-(alquilen C₁₋₆)-Hetarilo, -CO-NH-Hetarilo, -CO-N(CH₃)-Het, -CO-N(CH₃)-(alquilen C₁₋₃)-Het, -CO-N(CH₃)-(alquilen C₁₋₃)-Hetarilo, -CO-N(cicloalquil C₃₋₇)-Het, CO-NR^{2.2}R^{2.3}, -CO-NH-(alquilen C₁₋₆)-Het, -NR^{2.2}-CO-R^{2.1}, fenilo, fenil-alquilen C₁₋₂, -Het-alquilen C₁₋₂, -Het, -CO-Het, -CO-N(CH₃)-Het, CO-N(CH₃)-cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilen C₁₋₂, -Hetaril-alquilen C₁₋₂ y -Hetarilo, en donde este radical puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, F, Cl, -fluoroalquilo C₁₋₃, oxo, metilo y fenilo,

o en donde

R³ es un radical seleccionado del grupo consistente en Het y Hetarilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, fluoroalquilo C₁₋₃, CN, OH, oxo, -alquilo C₁₋₆, -alquilen C₁₋₃-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, SO₂-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, -O-R^{2.1}, -COOR^{2.1}, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), fenilo, Het, cicloalquilo C₃₋₇ y Hetarilo, que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, F, Cl, Br, -fluoroalquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₆, fenilo, -COO(alquilo C₁₋₃) y O-(alquilo C₁₋₃),

o en donde

R³ es -O-R^{3.1},

en donde **R^{3.1}** es un radical seleccionado del grupo consistente en -alquilo C₁₋₆, -fenilo, -alquilen C₁₋₃-fenilo, Hetarilo y Het, que, eventualmente puede estar sustituido, en posición orto, para o meta, con uno, dos o tres radicales seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CN, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₃, CO-(alquilo C₁₋₅), -CO-(fluoroalquilo C₁₋₃), -CO-NH-(alquilen C₁₋₆)-Hetarilo, -CO-N(CH₃)-(alquilen C₁₋₆)-Hetarilo, -CO-N(CH₃)-Het, -CO-N(cicloalquil C₃₋₇)-Het, -alquilen C₁₋₃-OR^{2.1}, -alquilen C₁₋₃-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, O-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOH, COO-(alquilo C₁₋₄), -O-alquilen C₁₋₃-N(alquilo C₁₋₃)₂, CO-NR^{2.2}R^{2.3}, NR^{2.2}-CO-R^{2.1}, fenilo, fenil-alquilen C₁₋₂, Het-alquilen C₁₋₂, -CO-Het, Het, -CO-cicloalquilo C₃₋₇, -CO-N(CH₃)-cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilen C₁₋₂, Hetaril-alquilen C₁₋₂ y Hetarilo, que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con 1, 2, 3 ó 4 radicales seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en F, Cl, Br, metilo, O-metilo, etilo, O-etilo, OH, oxo y CF₃.

y en donde

R⁴ es H, CN, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, F, metilo, etilo, O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-isopropilo, -alquilen C₁₋₃-OH, -COO(alquilo C₁₋₃), -CO-Het, -(alquilen C₁₋₂)-NH-SO₂-(alquilo C₁₋₂), -(alquilen C₁₋₂)-N(CH₃)-SO₂-(alquilo C₁₋₂), -(alquilen C₁₋₂)-O-(alquilen C₁₋₂)-fenilo, -alquilen C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₃, -(alquilen C₁₋₂)-N(CH₃)-CO-(alquilo C₁₋₂), -NH-CO-(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -alquilen C₁₋₃-NH-CO-(alquilo C₁₋₃), -alquilen C₁₋₃-NH-CO-(alquilen C₁₋₃)-N(alquilo C₁₋₃)₂, -O-(alquilen C₁₋₂)-fenilo, -alquilen C₁₋₃-NH-CO-(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -CO-fenilo, -(alquilen C₁₋₂)-N(CH₃)-CO-(alquilen C₁₋₂)-O-(alquilo C₁₋₃), en donde el fenilo en los radicales anteriores puede estar eventualmente sustituido con uno o varios otros radicales seleccionados del grupo F, Cl, Br, metilo, etilo, propilo, -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -OH y CF₃,

o en donde

R³ y R⁴, en común, forman un heterociclo mono- o bi-cíclico insaturado, saturado o parcialmente saturado, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O y S y que, eventualmente, puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en F, Cl, Br, OH, oxo, fluoroalquilo C₁₋₃, CN, alquilo C₁₋₆, -O-R^{2.1}, -COOR^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, -alquilen C₁₋₃-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, Het y Hetarilo, así como sus sales, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente tolerables.

Se prefieren más intensamente, además, los compuestos anteriores de fórmula **1**, en los que

X es SO₂,

R¹ es H,

R² es H o es alquilo C₁₋₆, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados de F, Cl, CF₃, CHF₂ o CH₂F, o que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OR^{2.1}, COOR^{2.1}, CONR^{2.2}R^{2.3}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, fenilo, Het, Hetarilo, un cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} y NR^{2.2}R^{2.3}, que, de nuevo, puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, OR^{2.1}, oxo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metanol, etanol, fenilo, COOR^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} y NR^{2.2}R^{2.3},

en donde

Het es un heterociclo de tres a siete miembros, monocíclico, saturado o parcialmente saturado, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en N, S u O, y en donde

Hetarilo es un heteroarilo aromático de cinco a seis miembros, monocíclico, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en N, S u O,

y en donde

cicloalquilo puede estar saturado o parcialmente saturado, en donde **R^{2.1}** es H o es un radical seleccionado del grupo consistente en metilo, etilo, propilo, isopropilo, metanol, etanol, cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico, fenil-alquileo C₁₋₂, -hetaril-alquileo C₁₋₂, -Het-alquileo C₁₋₂, cicloalquil C₃₋₇-alquileo C₁₋₂, fenilo, Hetarilo y un Het,

que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, F, Cl, metilo, etilo, propilo, isopropilo, O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-isopropilo y fenilo,

en donde **R^{2.2}** y **R^{2.3}**, independientemente uno de otro, son H o un radical seleccionado del grupo consistente en metilo, etilo, propilo, isopropilo, cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico, fenil-alquileo C₁₋₃, Hetaril-alquileo C₁₋₃, fenilo, -Het, -Hetarilo, CO-NH₂, CO-NHCH₃, CON(CH₃)₂, SO₂-(alquilo C₁₋₂), CO-R^{2.1} y COOR^{2.1},

que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, F, Cl, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo y COOR^{2.1},

o

R² es un cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico, que eventualmente puede estar sustituido con un radical seleccionado del grupo consistente en alcohol C₁₋₂, fluoroalquilo C₁₋₃, alquilen C₁₋₃-OR^{2.1}, OR^{2.1}, COOR^{2.1}, SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}, -Het, -NH-CO-O-(fenilo), metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, fenil-alquileo C₁₋₂, -Hetaril-alquileo C₁₋₂, cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico y NR^{2.2}R^{2.3}, que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por OH, OR^{2.1}, oxo, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo y NR^{2.2}R^{2.3},

o

R² es un fenilo que eventualmente puede estar sustituido con OH, SH, F, Cl o Br o con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OR^{2.1}, COOR^{2.1}, NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3}, cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico, Het, metilo, etilo, propilo, isopropilo, CF₃, CHF₂, CH₂F, fenil-alquileo C₁₋₂, -Het-alquileo C₁₋₂, Hetaril-alquileo C₁₋₂, fenilo, SO₂-CH₃, SO₂-CH₂CH₃ y SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}, que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, OR^{2.1}, oxo, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo y NR^{2.2}R^{2.3},

o

R² es un radical seleccionado de un grupo consistente en Het y Hetarilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo F, Cl, OH, oxo, CF₃, CHF₂ y CH₂F o con uno o varios radicales seleccionados del grupo OR^{2.1}, alquilen C₁₋₃-OR^{2.1}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOR^{2.1}, COR^{2.1}, metanol, etanol, cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico, fenilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenil-alquileo C₁₋₂, Hetaril-alquileo C₁₋₂, -Het, -Hetarilo y NR^{2.2}R^{2.3} que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por OH, OR^{2.1}, oxo, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, fenilo y NR^{2.2}R^{2.3},

y en donde

R³ es un naftaleno o fenilo, que puede estar sustituido eventualmente en posición orto, para o meta con uno o dos radicales seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CN, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, CF₃, CHF₂, CH₂F, -OCH₃, OCH₂CH₃; SO₂-CH₃, SO-CH₃, COOCH₃, COOCH₂CH₃, -CO-NH-(metileno)-Hetarilo, -CO-NH-(etilen)-Hetarilo, -CO-NH-(etilen)-Hetarilo, -CO-N(CH₃)-Het, -CO-N(CH₃)-(metileno)-Het, -CO-N(CH₃)-(etilen)-Het, -CO-N(CH₃)-(metileno)-Hetarilo, -CO-N(CH₃)-(etilen)-Hetarilo, -CO-N(ciclopropil)-Het, CO-NH₂, CONH(CH₃), CON(CH₃)₂, -CO-NH-(metileno)-Het, -CO-NH-(etilen)-Het, -NH-CO-metilo, NCH₃-CO-metilo, -NH-CO-etilo, NCH₃-CO-etilo, -NH-CO-propilo, NCH₃-CO-propilo, -NH-CO-isopropilo, NCH₃-CO-isopropilo, fenilo, fenil-metileno, fenil-etileno, Het-metileno, Het-etileno, -Het, -CO-Het, -CO-N(CH₃)-Het, CO-N(CH₃)-ciclopropilo, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-metileno, cicloalquil C₃₋₇-etileno, Hetaril-metileno, Hetaril-etileno, -Hetarilo, CH₂-NH₂, CH₂-NH(CH₃), CH₂-N(CH₃)₂, -NH₂, -NH(CH₃) y -N(CH₃)₂, en donde este radical puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, F, Cl, -CF₃, CHF₂, CH₂F, oxo, metilo y fenilo,

o en donde

R³ es un radical seleccionado del grupo consistente en un Het y Hetarilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, OH, oxo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo, -COO-metilo, -COO-etilo, -COO-propilo, -COO-isopropilo, SO-(CH₃), SO-(CH₂-CH₃), SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), fenilo, CH₂-NH₂, CH₂-NH(CH₃), CH₂-N(CH₃)₂, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, Het y Hetarilo, que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo OH, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, -COO-metilo, -COO-etilo y O-metilo, O-etilo,

o en donde

R³ es -O-R^{3.1},

en donde **R^{3.1}** es un radical seleccionado del grupo consistente en -alquilo C₁₋₃, -fenilo, alquilen C₁₋₃-fenilo, Hetarilo y Het,

que, eventualmente, puede estar sustituido en posición orto, para o meta con uno, dos o tres radicales seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CN, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, CF₃, CHF₂, CH₂F, CO-(metilo), CO-(etilo), CO-(propilo), CO-(isopropilo), -CO-(CF₃), -CO-NH-(metilen)-Hetarilo, -CO-NH-(etilen)-Hetarilo,

-CO-N(CH₃)-(metilen)-Hetarilo, -CO-N(CH₃)-(etilen)-Hetarilo, -CO-N(CH₃)-(propilen)-Hetarilo, -CO-N(CH₃)-(isopropilen)-Hetarilo, -CO-N(CH₃)-Het, -CO-N(ciclopropil)-Het, -CO-N(cicloalquil C₅₋₇)-Het,

-metilen-O-metilo, -etilen-O-metilo, -propilen-O-metilo, -metilen-O-etilo, -etilen-O-etilo, -propilen-O-etilo, -metilen-NH₂, -metilen-NHCH₃, -metilen-N(CH₃)₂, -etilen-NH₂,

-etilen-NHCH₃, -etilen-N(CH₃)₂, NH₂, N(CH₃)₂, NHCH₃, -O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-isopropilo, O-butilo, O-isobutilo, -SO-CH₃, SO-etilo, -SO-propilo,

-SO-isopropilo, SO₂-metilo, -SO₂-etilo, SO₂-propilo, SO₂-isopropilo, COOH, COO-(metilo), COO-(etilo), COO-(propilo), COO-(isopropilo),

-O-metilen-N(metilo)₂, -O-etilen-N(metilo)₂, -O-metilen-N(etilo)₂, -O-etilen-N(etilo)₂, CO-NH₂, CO-NH(CH₃), CO-N(CH₃)₂, -NH-CO-metilo,

-NCH₃-CO-metilo, -NH-CO-etilo, NCH₃-CO-etilo, fenilo, fenil-metileno-, fenil-etileno-, Het-metileno-, Het-etileno-, -CO-Het, Het,

-CO-cicloalquilo C₅₋₇, -CO-ciclopropilo, -CO-N(CH₃)-cicloalquilo C₅₋₇, -CO-N(CH₃)-ciclopropilo,

cicloalquilo C₅₋₇, ciclopropilo, cicloalquil C₅₋₇-metileno, cicloalquil C₅₋₇-etileno, ciclopropil-metileno, ciclopropil-etileno, Hetaril-metileno, Hetaril-etileno y Hetarilo,

que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con 1, 2, 3 ó 4 radicales seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en F, Cl, Br, metilo, O-metilo, etilo, O-etilo, OH, oxo y CF₃.

y en donde

R⁴ es H, CN, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, F, metilo, etilo, O-metilo u O-etilo, -metilen-OH, -etilen-OH, -propilen-OH, isopropilen-OH,

-COO-(metilo), -COO-(etilo), -COO-(propilo), -COO-(isopropilo), -CO-Het,

-(metilen)-NH-SO₂-(metilo), -(metilen)-NH-SO₂-(etilo),

-(etilen)-NH-SO₂-(metilo), -(etilen)-NH-SO₂-(etilo),

-(metilen)-N(CH₃)-SO₂-(metilo), -(metilen)-N(CH₃)-SO₂-(etilo),

-(etilen)-N(CH₃)-SO₂-(metilo), -(etilen)-N(CH₃)-SO₂-(etilo),

-(metilen)-O-(metilen)-fenilo, -(metilen)-O-(etilen)-fenilo,

-(etilen)-O-(metilen)-fenilo, -(etilen)-O-(etilen)-fenilo,

-metilen-O-metilo, -metilen-O-etilo, -etilen-O-metilo,

-etilen-O-etilo,

-(metilen)-N(CH₃)-CO-(metilo), -(metilen)-N(CH₃)-CO-(etilo),

-(etilen)-N(CH₃)-CO-(metilo), -(etilen)-N(CH₃)-CO-(etilo),

-NH-CO-(metilen)-O-(metilo), -NH-CO-(metilen)-O-(etilo),

-NH-CO-(etilen)-O-(metilo), -NH-CO-(etilen)-O-(etilo),

-metilen-NH-CO-(metilo), -metilen-NH-CO-(etilo),

-etilen-NH-CO-(metilo), -etilen-NH-CO-(etilo),

-metilen-NH-CO-(metilen)-N(metilo)₂,

-metilen-NH-CO-(etilen)-N(metilo)₂,

-etilen-NH-CO-(metilen)-N(metilo)₂,

-etilen-NH-CO-(etilen)-N(metilo)₂,

-metilen-NH-CO-(metilen)-O-(metilo),

-metilen-NH-CO-(etilen)-O-(metilo),

-etilen-NH-CO-(metilen)-O-(metilo),

-metilen-NH-CO-(metilen)-O-(etilo),

-metilen-NH-CO-(etilen)-O-(etilo),

-etilen-NH-CO-(metilen)-O-(etilo),
 -(metilen)-N(CH₃)-CO-(metilen)-O-(metilo),
 -(metilen)-N(CH₃)-CO-(etilen)-O-(metilo),
 -(etilen)-N(CH₃)-CO-(metilen)-O-(metilo),
 -(metilen)-N(CH₃)-CO-(metilen)-O-(etilo),
 -(metilen)-N(CH₃)-CO-(etilen)-O-(etilo),
 -(etilen)-N(CH₃)-CO-(metilen)-O-(etilo),
 -O-(metilen)-fenilo, -O-(etilen)-fenilo,
 -CO-fenilo,

en donde el fenilo en los radicales anteriores puede estar sustituido, eventualmente, con uno o varios otros radicales seleccionados del grupo F, Cl, Br, metilo, etilo, propilo, -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -OH y CF₃,

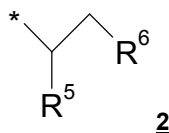
o en donde

R³ y R⁴, en común, forman un heterociclo mono- o bicíclico, insaturado, saturado o parcialmente saturado, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O y S y que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, -COO-metilo, -COO-etilo, O-metilo, O-etilo, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂CH₃), SO-(CH₃), SO-(CH₂CH₃), CH₂-NH₂, CH₂-NH(CH₃), CH₂-N(CH₃)₂, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, fenilo, cicloalquilo C₅₋₇, Het y Hetarilo,

así como sus sales, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente tolerables.

Otro objeto preferido de la presente divulgación son, además, los compuestos anteriores de la fórmula **1**, en donde

R² es un radical de acuerdo con la fórmula **2**



y

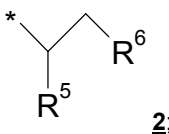
en donde **R⁶** es OH o NH₂ y

en donde **R⁵** es un radical seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁₋₄, un heteroarilo de cinco a seis miembros con 1, 2 ó 3 heteroátomos del grupo S, O y N y fenilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, F, Br, OR^{2.1}, oxo, metilo, etilo, metanol, etanol, fenilo, COOR^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} y NR^{2.2}R^{2.3},

así como sus sales, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente tolerables.

Otro objeto preferido de la presente invención son, además, los compuestos anteriores de la fórmula **1**, en donde

R² es un radical de acuerdo con la fórmula **2**



en donde **R⁶** es OH o NH₂ y

en donde **R⁵** es metilo, etilo, propilo, isopropilo,

así como sus sales, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente tolerables.

Otro objeto preferido de la presente divulgación son, además, los compuestos anteriores de la fórmula **1**, en donde

R² es un anillo de cicloalquilo monocíclico de tres, cuatro, cinco, seis o siete miembros, que eventualmente puede estar sustituido en posición espiro con un radical seleccionado del grupo consistente en -CH₂-OR^{2.1}, alquilen C₂₋₆-OR^{2.1} ramificado o no ramificado, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, -CF₃, CHF₂, CH₂F y fluoroalquilo C₂₋₄, en donde

R^{2.1} se selecciona del grupo consistente en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo,

así como sus sales, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente tolerables.

Asimismo, se prefieren los compuestos antes mencionados de la fórmula **1**, en donde

R² es un ciclopropilo, que eventualmente puede estar sustituido con otro radical seleccionado del grupo consistente en -NH₂, CH₂-NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, -NH-CO-(terc.-butilo), -NH-CO-O-(terc.-butilo), -N(CH₃)-CO-(terc.-butilo), -N(CH₃)-CO-O-(terc.-butilo), -CF₃, -CHF₂, CH₂F, F, Cl y Br,

así como sus sales, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente tolerables.

Además, se prefieren los compuestos antes mencionados de la fórmula **1**, en donde

R² significa un fenilo, que eventualmente puede estar sustituido, en una o en las dos posiciones meta, con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, F, Cl, Br, OH, OR^{2.1}, COOR^{2.1}, CF₃, CHF₂, CH₂F, NH₂, NH(CH₃) y N(CH₃)₂, en donde R^{2.1} puede ser H, metilo o etilo,

así como sus sales, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente tolerables.

Además, se prefieren los compuestos antes mencionados de la fórmula **1**, en donde

R² es un radical seleccionado del grupo consistente en un heterociclo monocíclico, saturado, de tres, cuatro, cinco, seis o siete miembros, con 1, 2 ó 3 heteroátomos, en cada caso seleccionados del grupo consistente en N, O y S, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo flúor, cloro, bromo, CF₃, CHF₂, CH₂F, OH y oxo, o con uno o varios radicales seleccionados del grupo OR^{2.1}, alquilen C₁₋₃-OR^{2.1}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOR^{2.1}, COR^{2.1}, alcohol C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, fenilo, alquilo C₁₋₆, fenil-alquilen C₁₋₆, heteroaril C₅₋₁₀-alquilen-C₁₋₆, heterociclo C₅₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀ y NR^{2.2}R^{2.3}, que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, OR^{2.1}, oxo, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, alquilo C₁₋₆, fenilo y NR^{2.2}R^{2.3},

y en donde **R^{2.1}**, **R^{2.2}** y **R^{2.3}** están definidos como precedentemente,

así como sus sales, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente tolerables.

Otros objetos preferidos de la presente divulgación son los compuestos anteriores de la fórmula **1**, en donde

R² significa un radical seleccionado de un grupo consistente en un heterociclo monocíclico saturado, de seis miembros, con un heteroátomo seleccionado del grupo consistente en N, O y S, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, OH, oxo, NH₂, NHCH₃ y N(CH₃)₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi y etoxi,

así como sus sales, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente tolerables.

Otros objetos preferidos de la presente divulgación son los compuestos anteriores de la fórmula **1**, en donde

R² es un radical seleccionado de un grupo consistente en piperidina o tetrahidropirano, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo F, Cl, Br, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, oxo, metilo y metoxi,

así como sus sales, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente tolerables.

Otros objetos preferidos de la presente divulgación son los compuestos anteriores de la fórmula **1**, en donde

R³ es un naftaleno o fenilo, que puede estar sustituido eventualmente en posición arbitraria con uno, dos o tres radicales seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CN, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, CF₃, CHF₂, CH₂F, -OCH₃, OCH₂CH₃; SO₂-CH₃, SO₂-CH₂CH₃, COOCH₃ y CO-O-CH₂CH₃,

así como sus sales, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente tolerables.

Otros objetos preferidos de la presente divulgación son los compuestos anteriores de la fórmula **1**, en donde

R³ es un radical seleccionado del grupo consistente en Het y Hetarilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, OH, oxo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, cicloalquilo C₅₋₇, -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo, -COO-metilo, -COO-etilo, -COO-propilo, -COO-isopropilo, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), SO-(CH₃), SO-(CH₂-CH₃), fenilo, -CH₂-NH₂, -CH₂-NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, Het y Hetarilo, que, de nuevo, puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo OH, F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, -COO-metilo, -COO-etilo, -COO-propilo, -COO-isopropilo y O-metilo, O-etilo, O-propilo y O-isopropilo,

y en donde

R⁴ es H, CN, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, F, metilo, etilo, O-metilo u O-etilo,

en donde

Het es un heterociclo de tres a siete miembros, monocíclico, saturado o parcialmente saturado, o un heterociclo de siete a once miembros, bicíclico, condensado, saturado o parcialmente saturado, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos elegidos, independientemente uno de otro, del grupo consistente en N, S u O,

y en donde

Hetarilo es un heteroarilo aromático de cinco a seis miembros, monocíclico, o un heteroarilo aromático de siete a once miembros, bicíclico, condensado, que en cada caso contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en N, S u O,

y en donde

cicloalquilo puede estar saturado o parcialmente saturado, así como sus sales, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente tolerables.

Otros objetos particularmente preferidos de la presente divulgación son los compuestos anteriores de la fórmula **1**, en donde

R³ significa un radical seleccionado de un heterociclobicíclico, de siete a once miembros, saturado o parcialmente saturado o un heteroarilo bicíclico, de siete a once miembros, que se selecciona del grupo consistente en indol, dihidroindol, quinazolina, dihidroquinazolina, tetrahydroquinazolina, benzoisoxazol, dihidrobenzoisoxazol, benzooxazina, dihidrobenzooxazina, benzotiazol, dihidrobenzotiazol, triazolopiridina, dihidrotriazolopiridina, benzofurano, dihidro-benzofurano, isobenzofurano y dihidroisobenzofurano,

que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, OH, oxo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo, -COO-metilo, -COO-etilo, -COO-propilo, -COO-isopropilo, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), SO-(CH₃), SO-(CH₂-CH₃), fenilo, -CH₂-NH₂, -CH₂-NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, furanilo y piridinilo,

que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo OH, F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, -COO-metilo, -COO-etilo y O-metilo, O-etilo,

así como sus sales, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente tolerables.

Otros objetos particularmente preferidos de la presente divulgación son los compuestos anteriores de la fórmula **1**, en donde

R³ significa un radical seleccionado de un heterociclo monocíclico, saturado o parcialmente saturado, de tres a siete miembros o un heteroarilo monocíclico de cinco a seis miembros, que está seleccionado del grupo consistente en imidazol, dihidroimidazol, oxadiazol, oxadiazolidina, pirazol, prridina y dihidropirazol,

que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, OH, oxo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo, -COO-metilo, -COO-etilo, -COO-propilo, -COO-isopropilo, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), SO-(CH₃), SO-(CH₂-CH₃), fenilo, -CH₂-NH₂, -CH₂-NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, furanilo y piridinilo que, de nuevo, puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo OH, F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, -COO-metilo, -COO-etilo y O-metilo, O-etilo,

así como sus sales, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente tolerables.

Otros objetos particularmente preferidos de la presente divulgación son los compuestos anteriores de la fórmula **1**, en donde

R³ y R⁴, en común, forman un heterociclo mono- o bi-cíclico, inaturado o parcialmente saturado, de tres a once miembros, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O y S y que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, COO-metilo, -COO-etilo, O-metilo, O-etilo, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), SO-(CH₃), SO-(CH₂-CH₃), fenilo, -CH₂-NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, un heterociclo saturado o parcialmente saturado, de cinco a seis miembros y un heteroarilo de cinco a seis miembros,

así como sus sales, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente tolerables.

Otros objetos particularmente preferidos de la presente divulgación son los compuestos anteriores de la fórmula **1**, en donde

R³ y R⁴, en común, forman un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo consistente en tetrahydroquinazolina, tetrahydrobenzoxazina y dihidroindol, dihidroisobenzofurano, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, COO-metilo, -COO-etilo, O-metilo, O-etilo, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), fenilo, -CH₂-NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, un heterociclo saturado o parcialmente saturado, de cinco o seis miembros y un heteroarilo de cinco o seis miembros,

así como sus sales, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente tolerables.

La invención se refiere, además, de preferencia a compuestos según la fórmula **1**, en donde

R³ es -O-R^{3.1},

en donde **R^{3.1}**

es un radical seleccionado del grupo consistente en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, -fenilo, -metilen-fenilo, -etilen-fenilo, -propilen-fenilo, -isopropilen-fenilo, Hetarilo y Het,

que, eventualmente, puede estar sustituido en posición orto, para o meta con uno, dos o tres radicales seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CN, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, -CF₃, CHF₂, CH₂F, CO-(metilo), CO-(etilo),

CO-(propilo), CO-(isopropilo), CO-(butilo), CO-(isobutilo), -CO-(CF₃),

-CO-(CH₂F), -CO-(CHF₂), -CO-NH-(metilen)-Hetarilo,

-CO-NH-(etilen)-Hetarilo, -CO-NH-(propilen)-Hetarilo,

-CO-NH-(isopropilen)-Hetarilo,

-CO-N(CH₃)-(metilen)-Hetarilo, -CO-N(CH₃)-(etilen)-Hetarilo,

-CO-N(CH₃)-(propilen)-Hetarilo, -CO-N(CH₃)-(isopropilen)-Hetarilo,

-CO-N(CH₃)-Het, -CO-N(cicloalquil C₃₋₇)-Het, -metilen-O-metilo,

-etilen-O-metilo, -metilen-O-etilo, -etilen-O-etilo, -metilen-NH₂,

-etilen-NH₂, -metilen-NHCH₃, -etilen-NHCH₃, -metilen-N(CH₃)₂,

-etilen-N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo,

-O-isopropilo, -SO-CH₃, -SO-(CH₂CH₃), -SO₂-CH₃, -SO₂-(CH₂CH₃), COOH,

COO-(metilo), COO-(etilo), COO-(propilo), COO-(isopropilo),

-O-metilen-N(metilo)₂, -O-etilen-N(metilo)₂, -O-metilen-N(etilo)₂,

-O-etilen-N(etilo)₂, CO-NH₂, CO-NHCH₃, CO-N(CH₃)₂, NH-CO-metilo, NCH₃-CO-metilo, NH-CO-etilo, N(CH₃)-CO-etilo,

fenilo, fenil-metileno-, fenil-etileno-, Het-metileno-, Het-etileno-,

-CO-Het, Het, -CO-cicloalquilo C₄₋₇, -CO-ciclopropilo,

-CO-N(CH₃)-ciclopropilo, -CO-N(CH₃)-cicloalquilo C₄₋₇,

cicloalquilo C₄₋₇, ciclopropilo, cicloalquil C₄₋₇-metileno-,

ciclopropil-metileno-, cicloalquil C₄₋₇-etileno-, ciclopropil-etileno-,

Hetaril-metileno-,

Hetaril-etileno- y Hetarilo,

que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con 1, 2, 3 ó 4 radicales seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en F, Cl, Br, metilo, O-metilo, etilo, O-etilo, OH, oxo y CF₃.

y en donde las restantes variables están definidas como precedentemente,

así como sus sales, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente tolerables.

Dentro del marco de la divulgación se prefieren, además, los compuestos de la fórmula

1, en donde

R⁴ es H, CN, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, F, metilo, etilo, O-metilo u O-etilo, -metilen-OH, -etilen-OH, -propilen-OH, isopropilen-OH,

-COO-(metilo), -COO-(etilo), -COO-(propilo), -COO-(isopropilo), -CO-Het,

-(metilen)-NH-SO₂-(metilo), -(metilen)-NH-SO₂-(etilo),

-(etilen)-NH-SO₂-(metilo), -(etilen)-NH-SO₂-(etilo),

-(metilen)-N(CH₃)-SO₂-(metilo), -(metilen)-N(CH₃)-SO₂-(etilo),

-(etilen)-N(CH₃)-SO₂-(metilo), -(etilen)-N(CH₃)-SO₂-(etilo),

-(metilen)-O-(metilen)-fenilo, -(metilen)-O-(etilen)-fenilo,

-(etilen)-O-(metilen)-fenilo, -(etilen)-O-(etilen)-fenilo,

-metilen-O-metilo, -metilen-O-etilo, -etilen-O-metilo,

-etilen-O-etilo,

-(metilen)-N(CH₃)-CO-(metilo), -(metilen)-N(CH₃)-CO-(etilo)

-(etilen)-N(CH₃)-CO-(metilo), -(etilen)-N(CH₃)-CO-(etilo),

-NH-CO-(metilen)-O-(metilo), -NH-CO-(metilen)-O-(etilo),

-NH-CO-(etilen)-O-(metilo), -NH-CO-(etilen)-O-(etilo),

-metilen-NH-CO-(metilo), -metilen-NH-CO-(etilo),

-etilen-NH-CO-(metilo), -etilen-NH-CO-(etilo),

-metilen-NH-CO-(metilen)-N(metilo)₂,

-metilen-NH-CO-(etilen)-N(metilo)₂,

-etilen-NH-CO-(metilen)-N(metilo)₂,

-etilen-NH-CO-(etilen)-N(metilo)₂,

-metilen-NH-CO-(metilen)-O-(metilo),

-metilen-NH-CO-(etilen)-O-(metilo),

-etilen-NH-CO-(metilen)-O-(metilo),

-metilen-NH-CO-(metilen)-O-(etilo),

-metilen-NH-CO-(etilen)-O-(etilo),

-etilen-NH-CO-(metilen)-O-(etilo),

-(metilen)-N(CH₃)-CO-(metilen)-O-(metilo),
 -(metilen)-N(CH₃)-CO-(etilen)-O-(metilo),
 -(etilen)-N(CH₃)-CO-(metilen)-O-(metilo),
 -(metilen)-N(CH₃)-CO-(metilen)-O-(etilo),
 -(metilen)-N(CH₃)-CO-(etilen)-O-(etilo),
 -(etilen)-N(CH₃)-CO-(metilen)-O-(etilo),
 -O-(metilen)-fenilo, -O-(etilen)-fenilo,
 -CO-fenilo,

en donde el fenilo en los radicales anteriores puede estar sustituido, eventualmente de nuevo, con uno o varios otros radicales seleccionados del grupo F, Cl, Br, metilo, etilo, propilo, -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -OH y CF₃,

y en donde las restantes variables están definidas como precedentemente, así como sus sales, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente tolerables.

Además, se prefieren los compuestos de la fórmula **1** en el marco de la divulgación, en donde

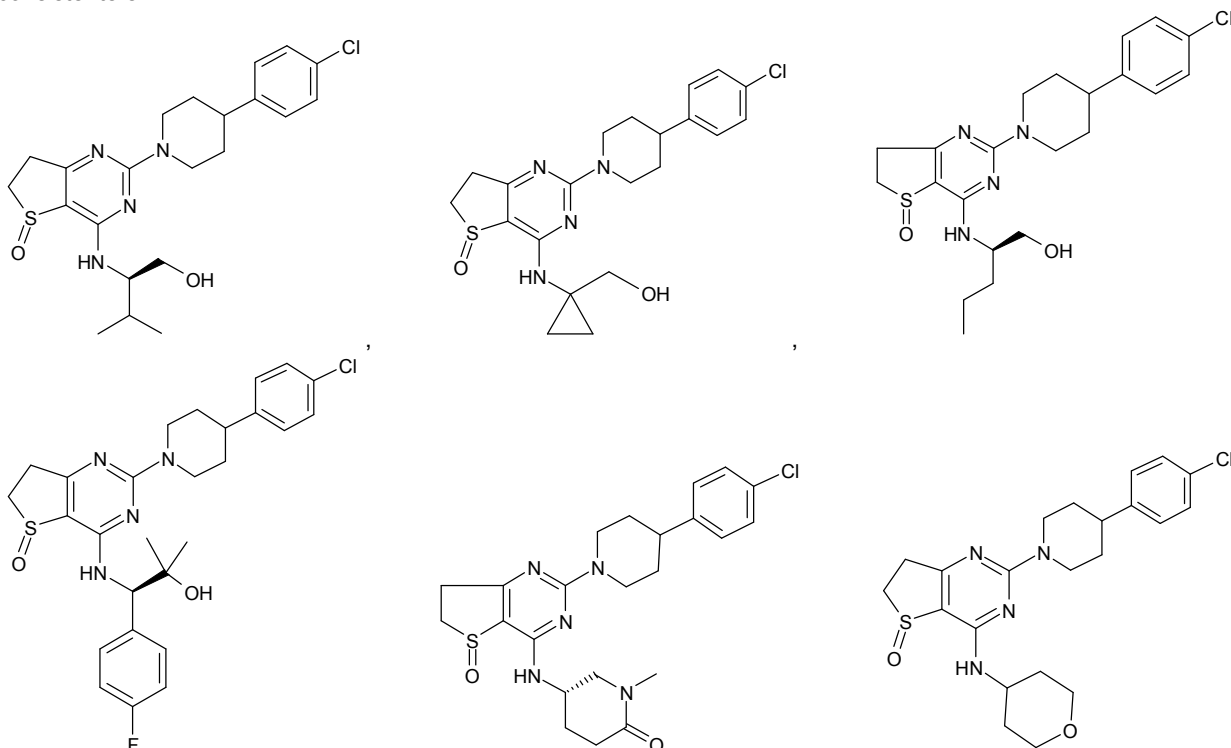
R³ es un radical seleccionado del grupo consistente en oxazol, imidazol y tiazol, en donde este radical puede estar eventualmente sustituido con otros uno, dos o tres radicales seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en metilo, etilo, propilo, isopropilo, O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-isopropilo, OH, F, Cl, Br, CF₃, fenilo, Hetarilo y cicloalquilo C₃₋₆,

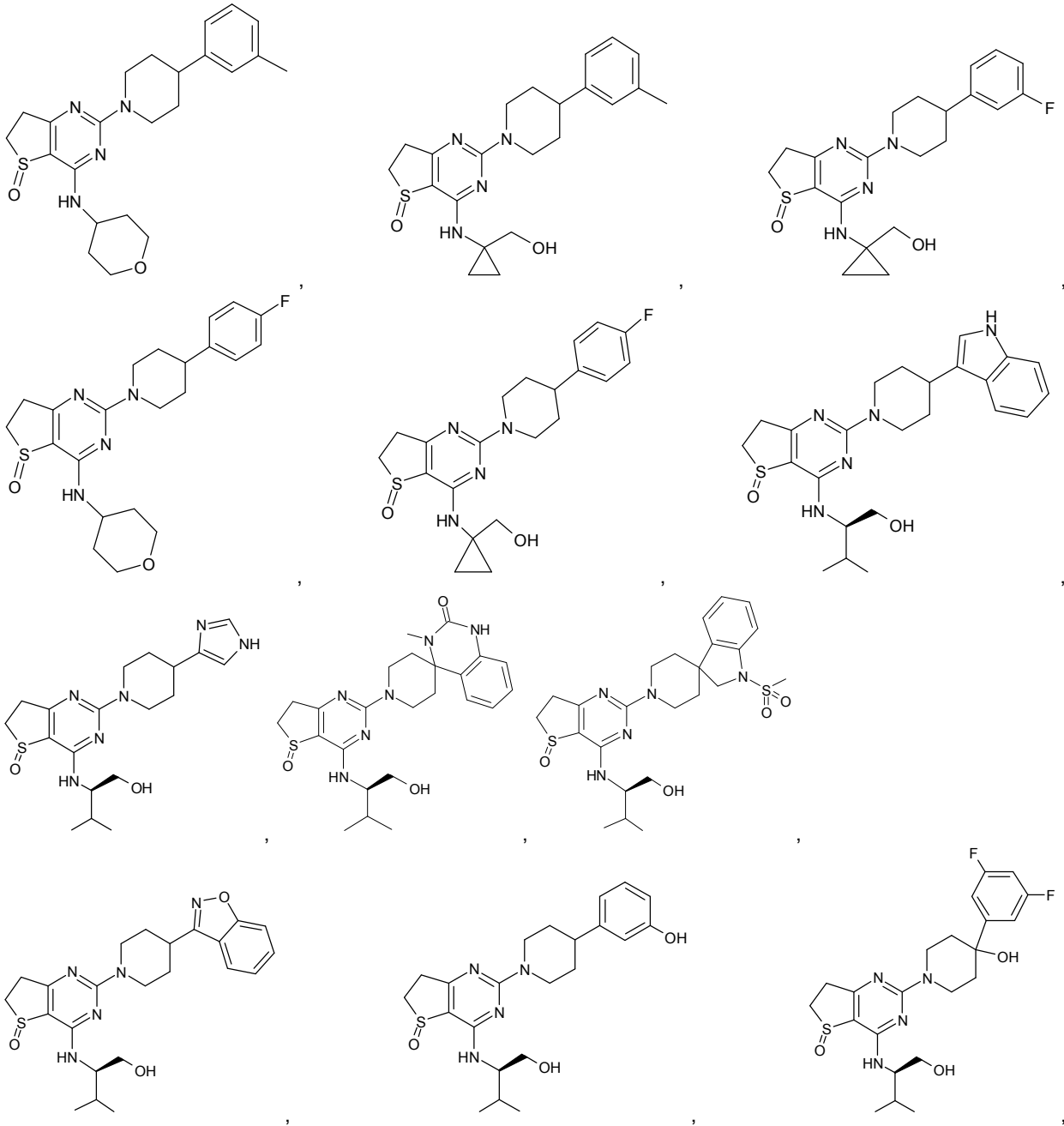
y en donde las restantes variables están definidas como precedentemente, así como sus sales, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente tolerables.

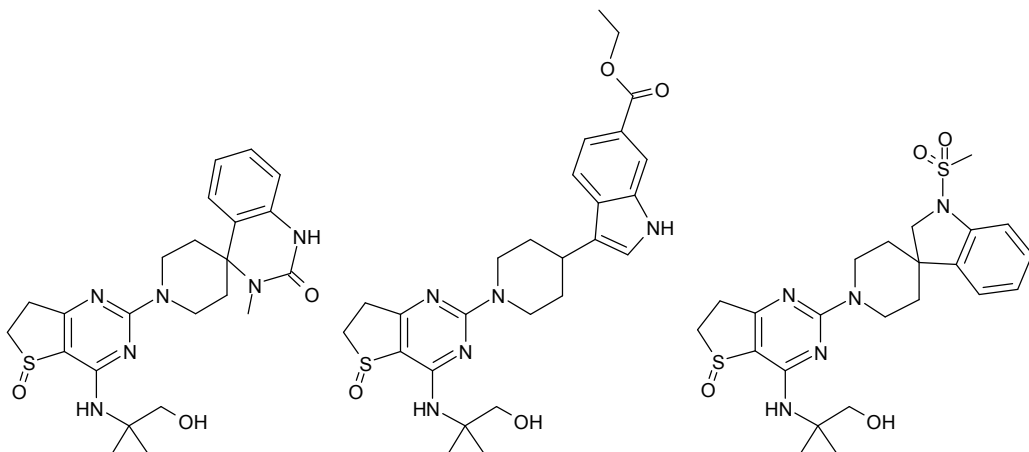
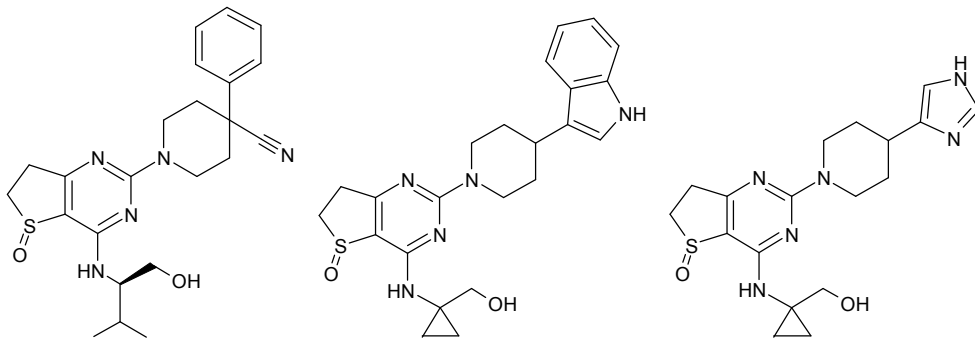
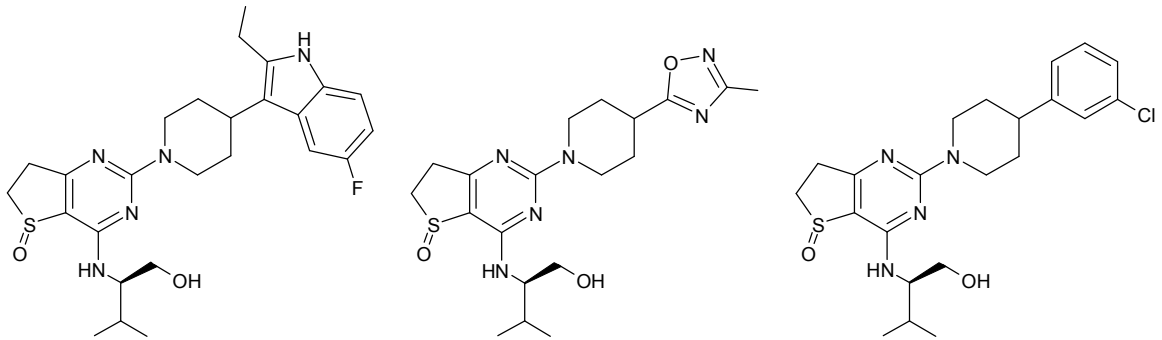
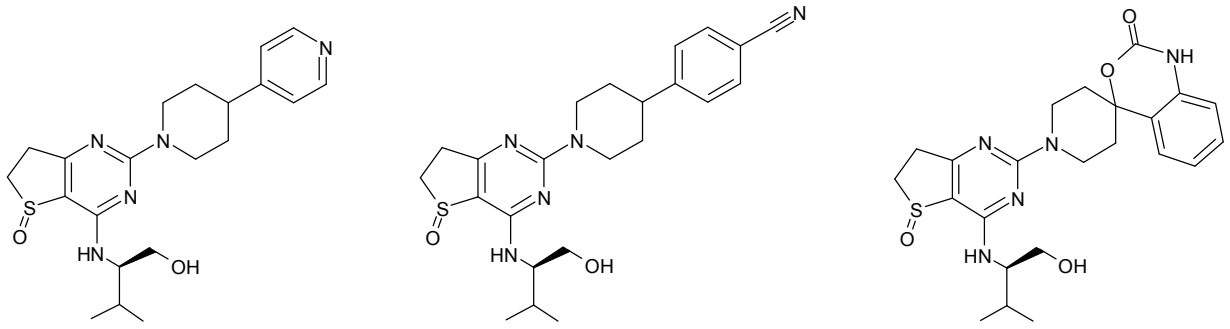
Otro objeto preferido de la presente divulgación son los compuestos anteriores de la fórmula **1**, en donde **X** es SO₂,

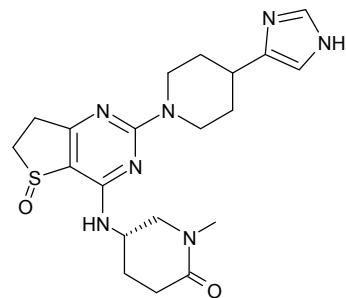
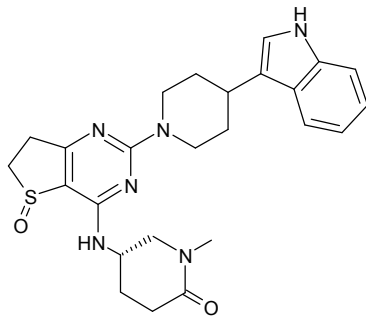
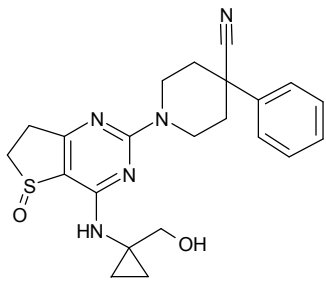
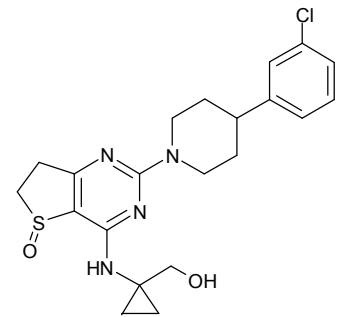
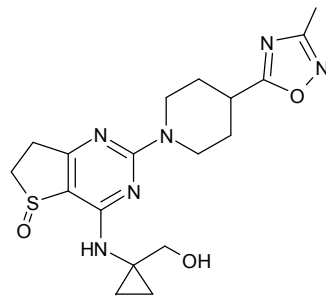
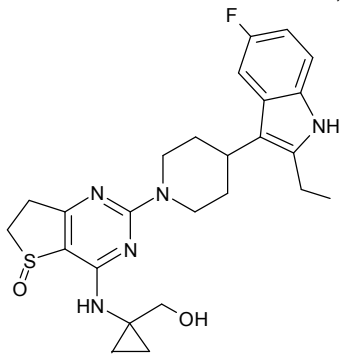
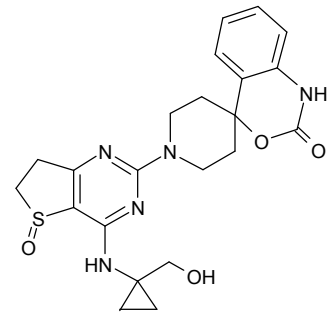
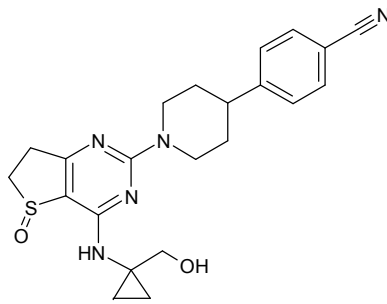
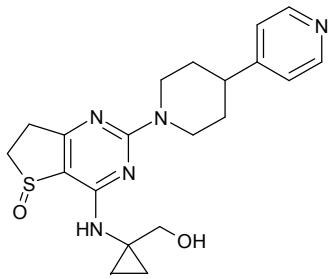
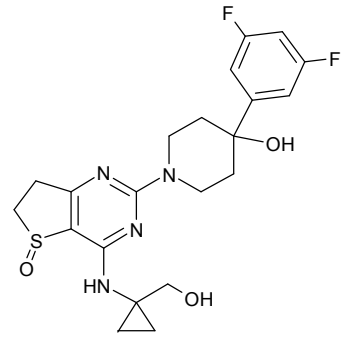
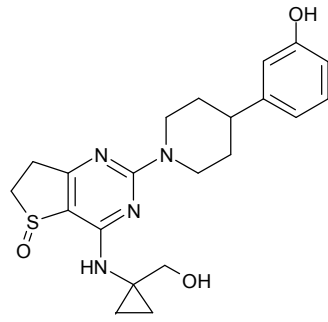
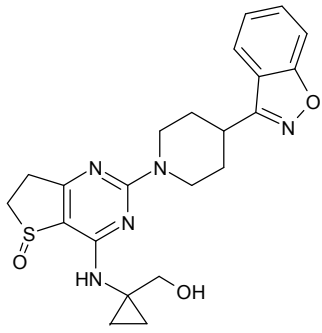
y en donde las restantes variables están definidas como precedentemente, así como sus sales, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente tolerables.

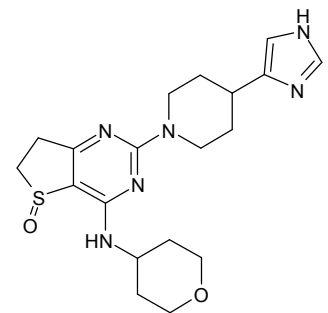
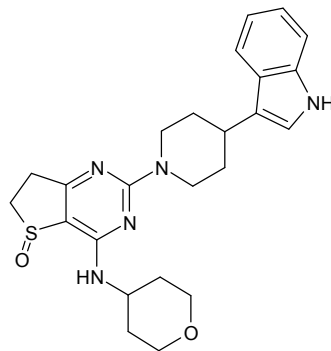
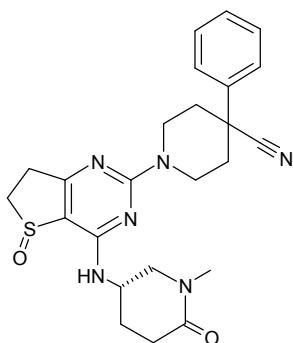
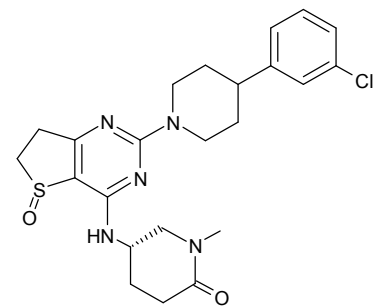
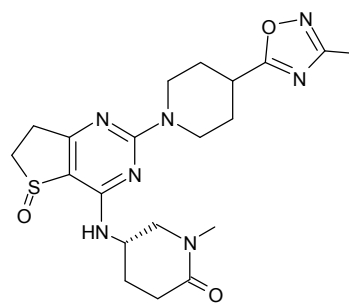
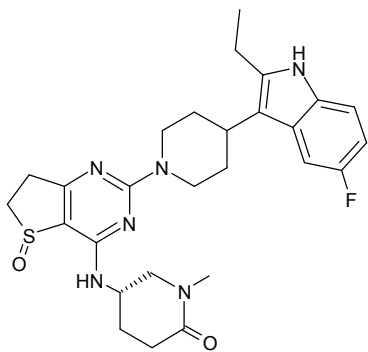
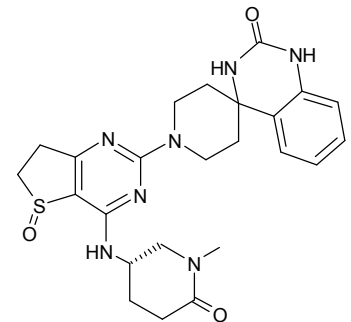
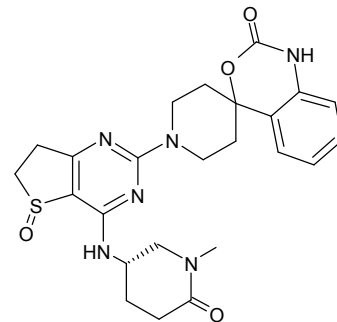
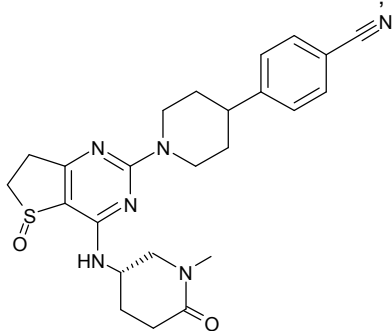
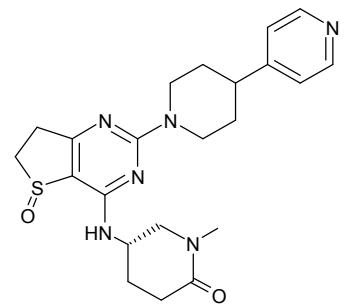
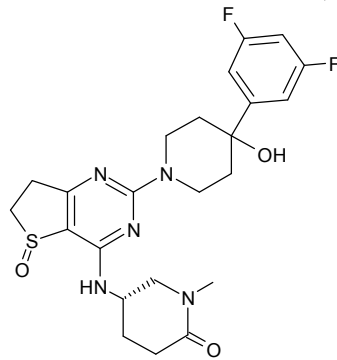
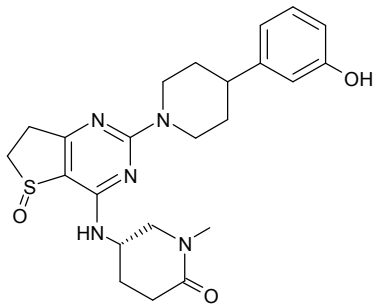
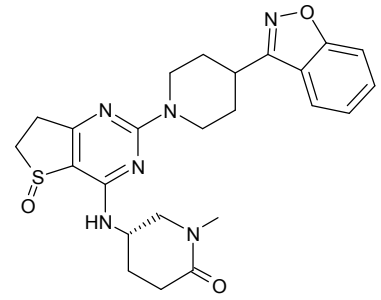
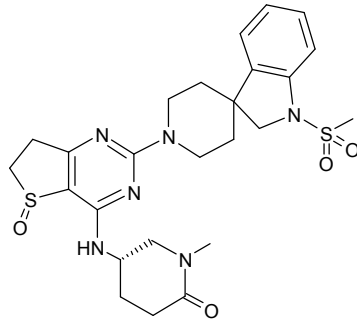
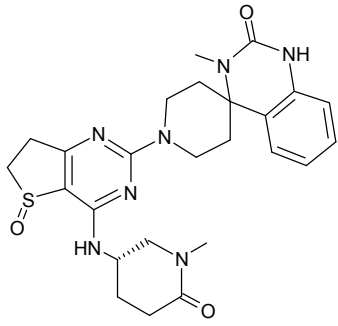
La divulgación se refiere, en particular, a compuestos según la fórmula **1**, que están seleccionados del grupo consistente en

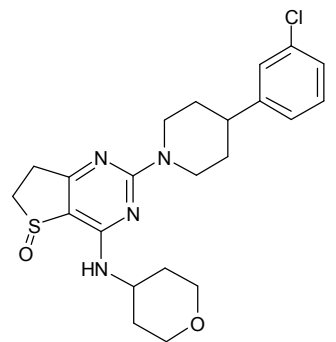
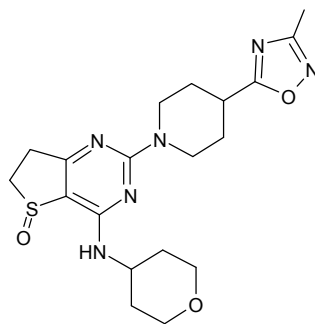
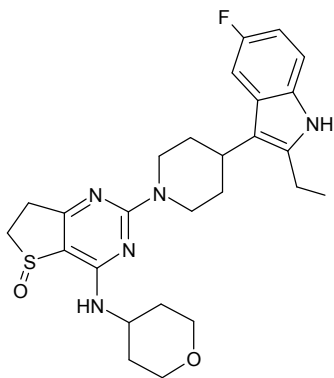
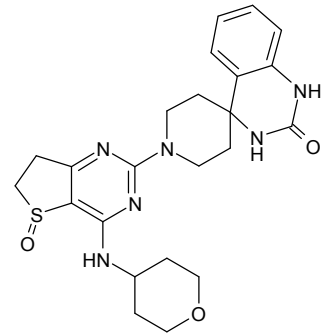
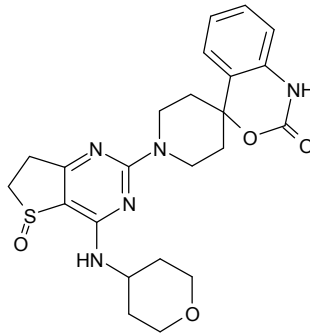
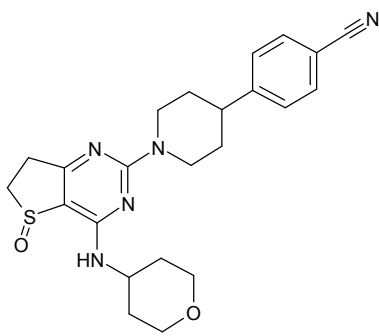
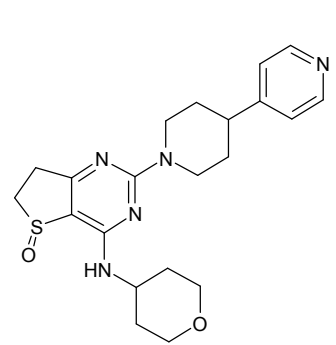
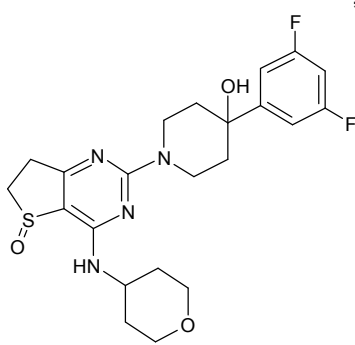
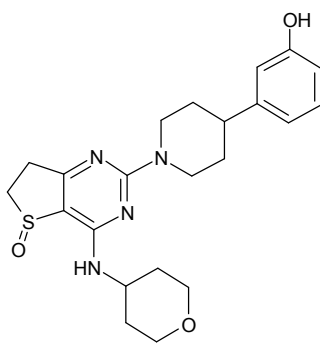
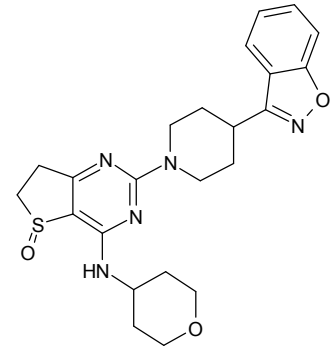
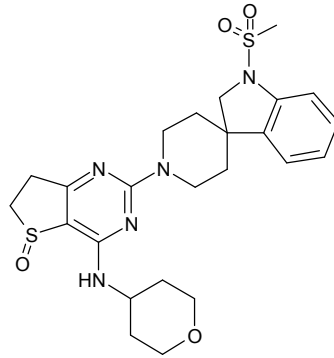
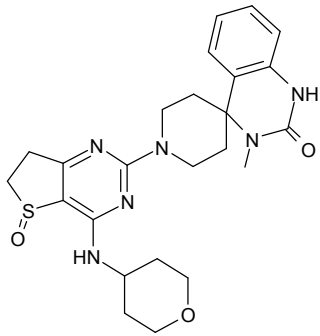


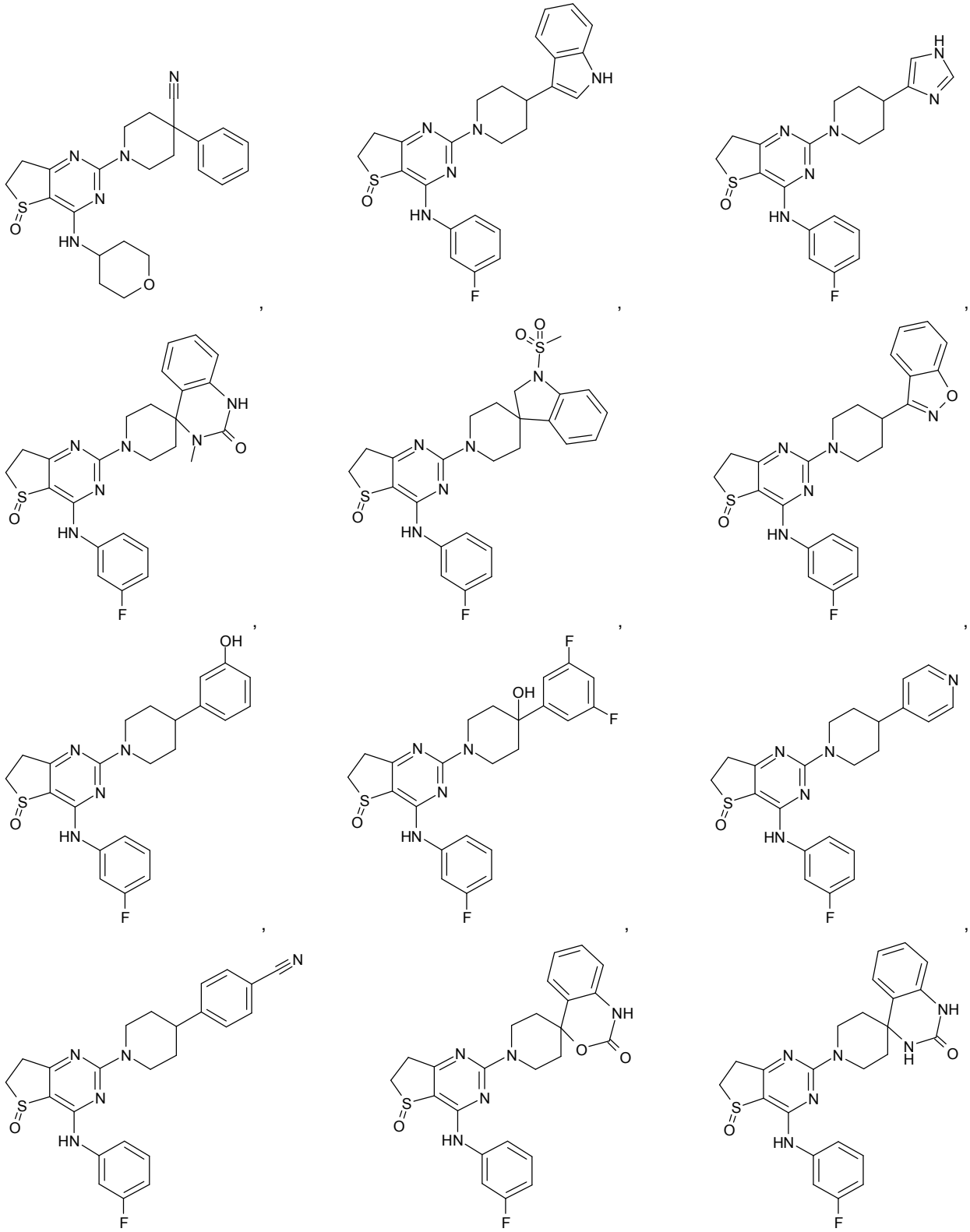


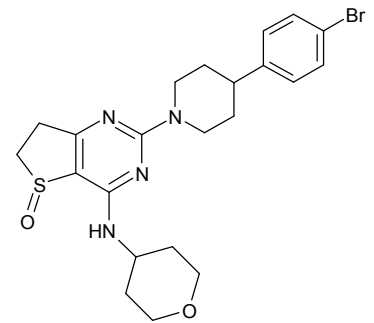
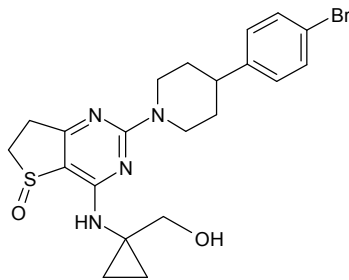
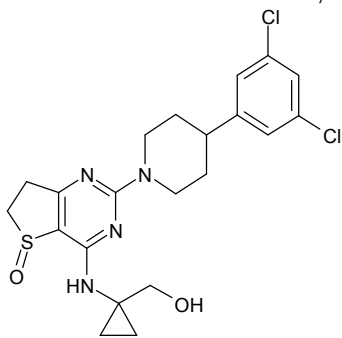
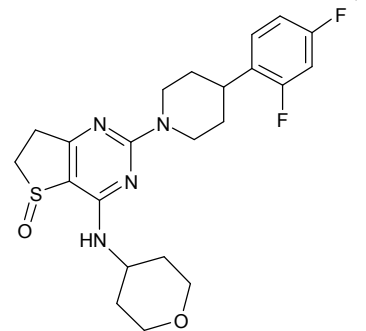
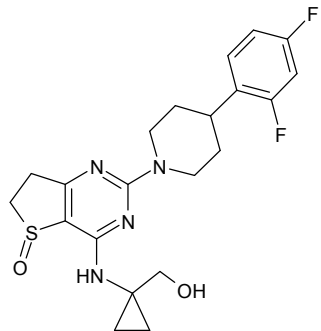
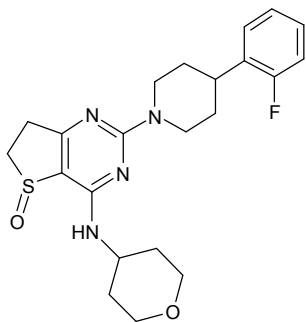
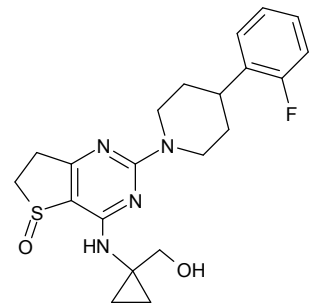
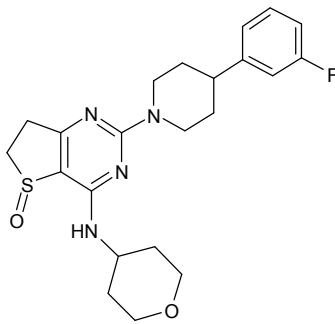
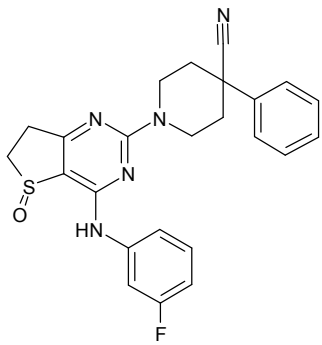
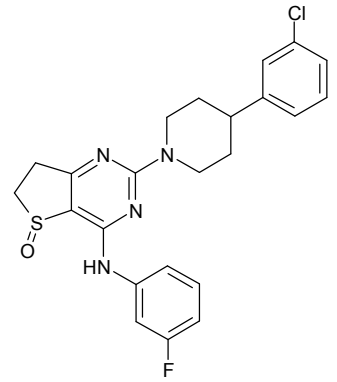
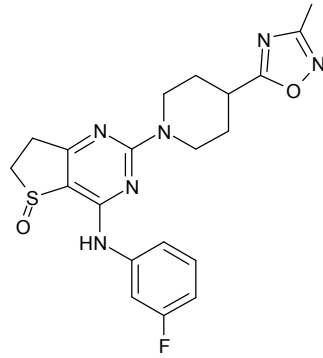
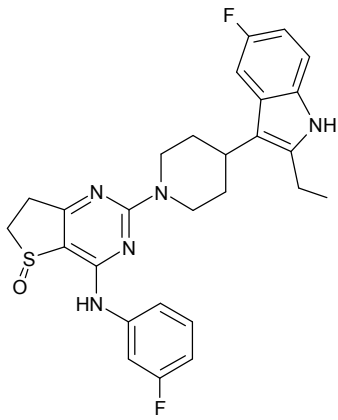


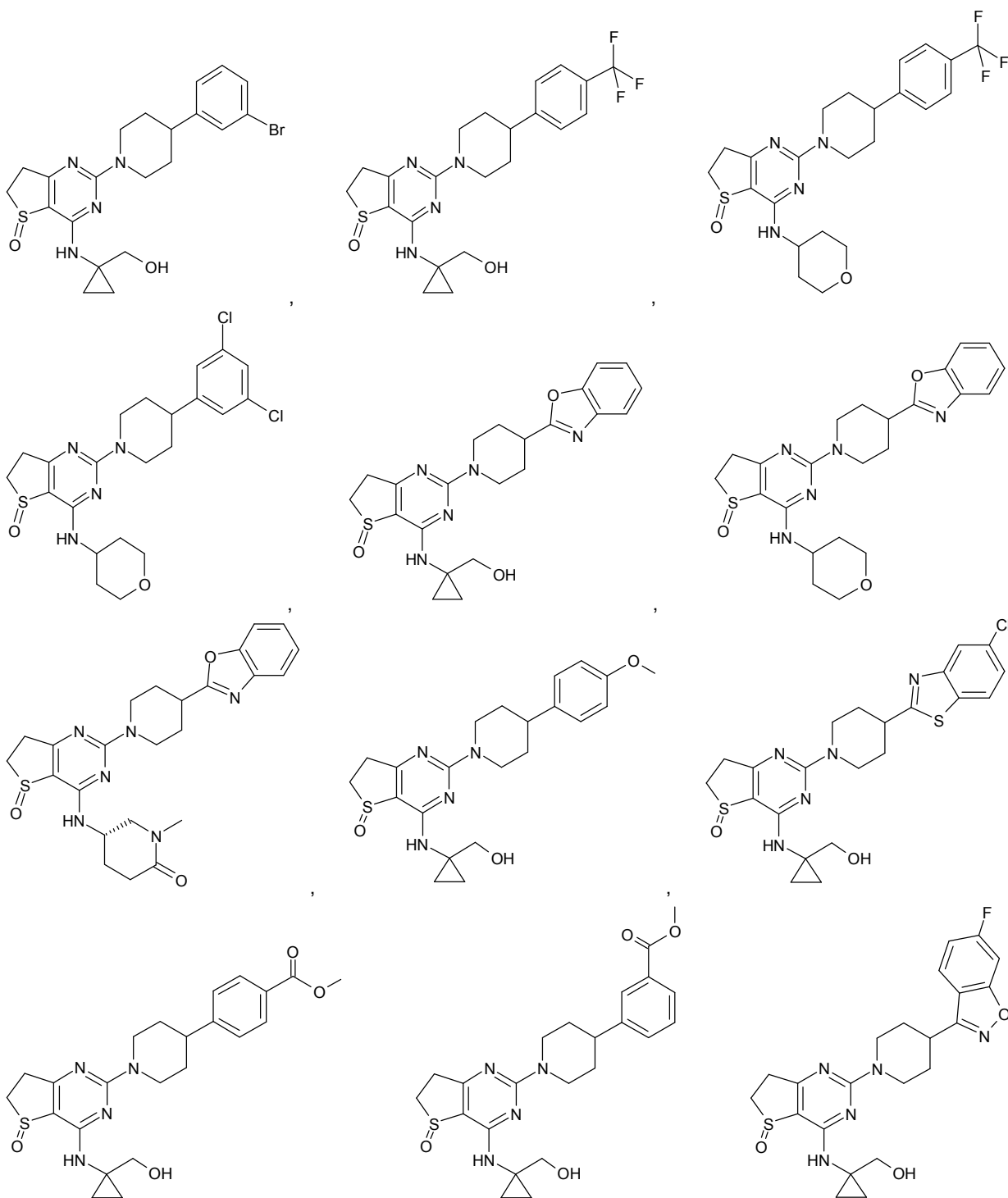


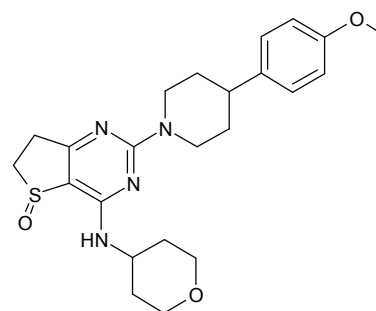
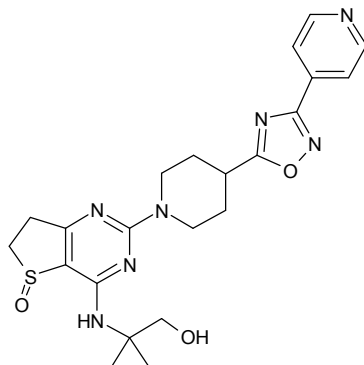
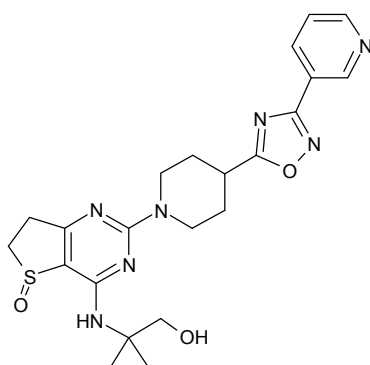
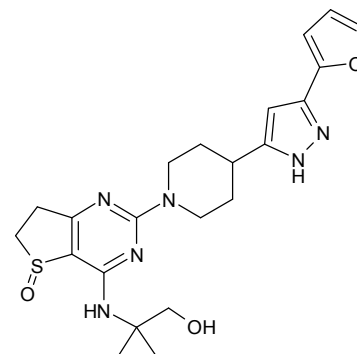
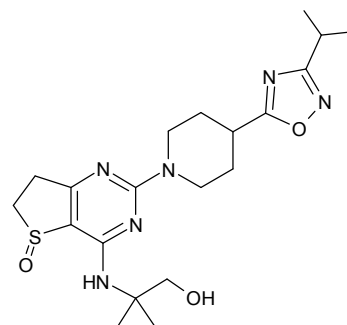
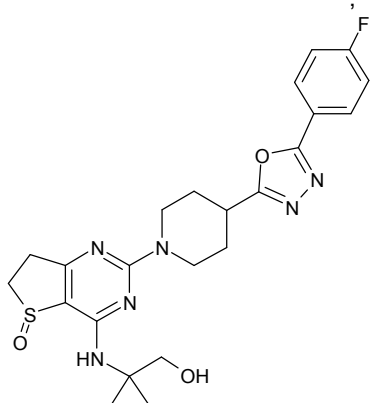
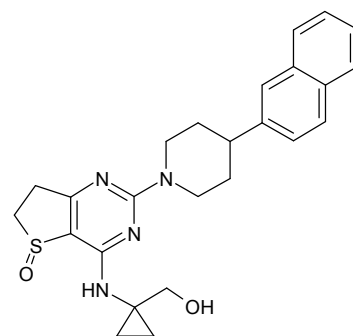
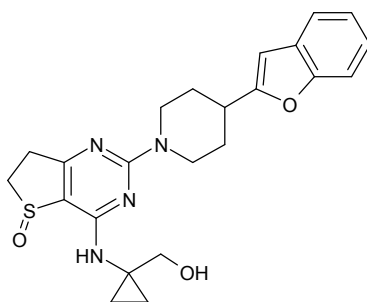
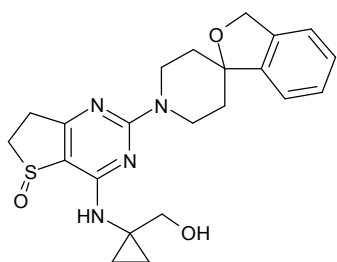
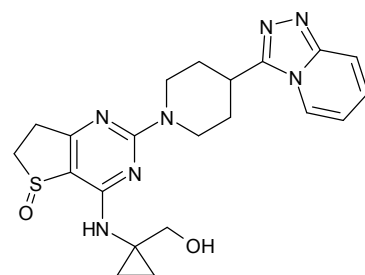
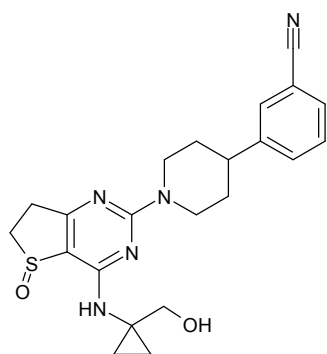
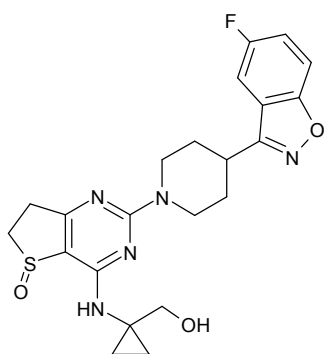


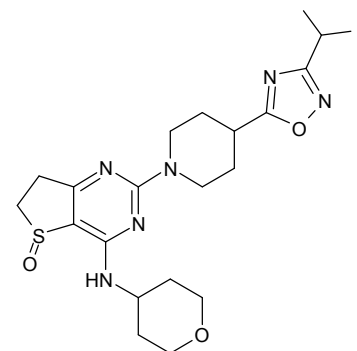
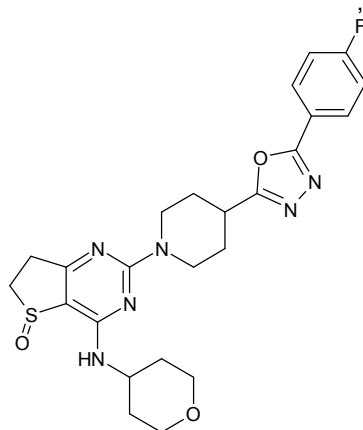
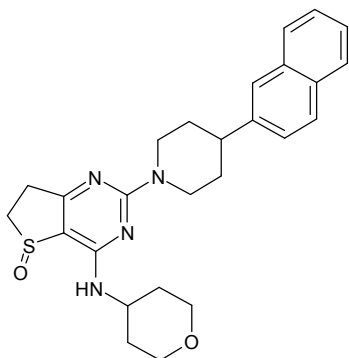
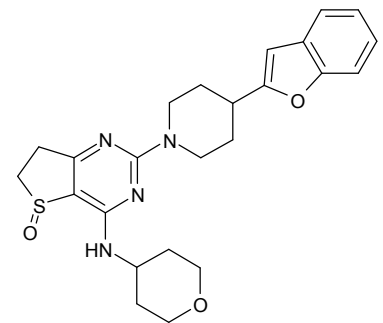
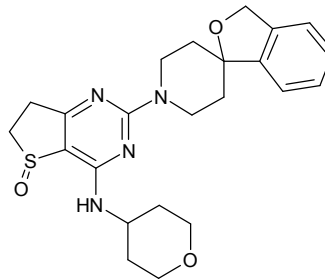
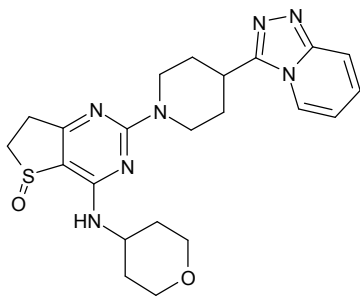
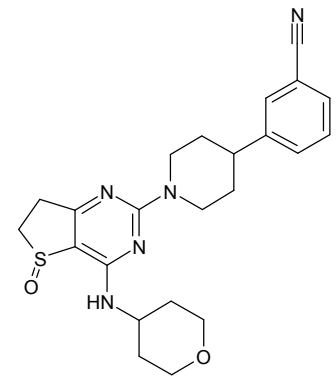
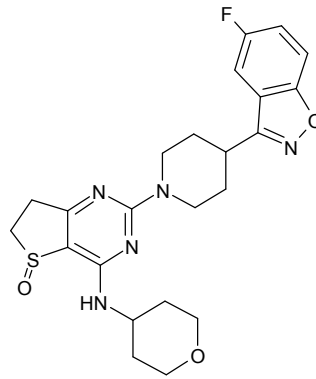
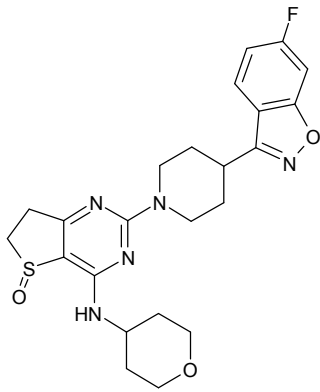
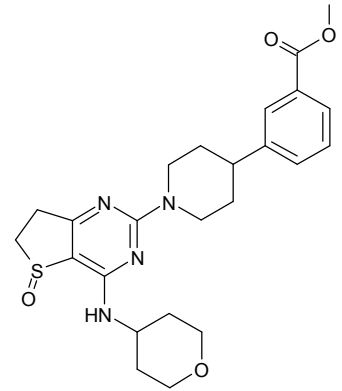
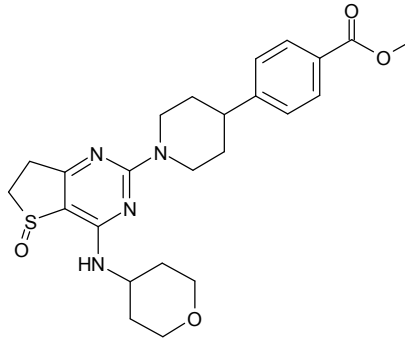
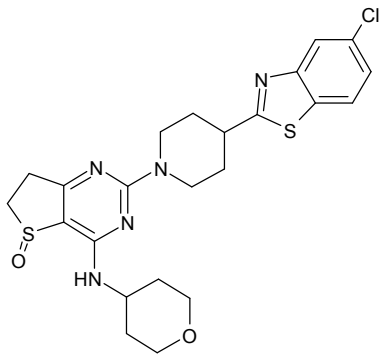


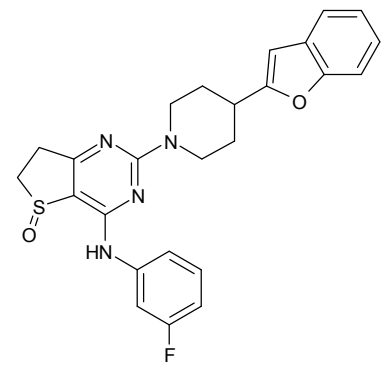
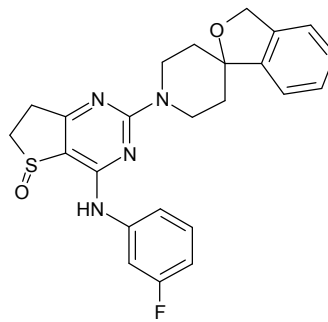
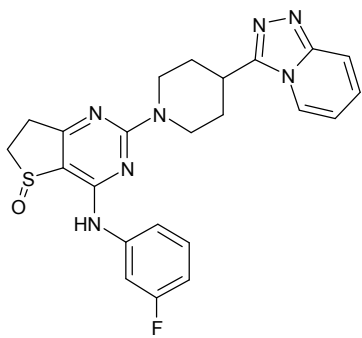
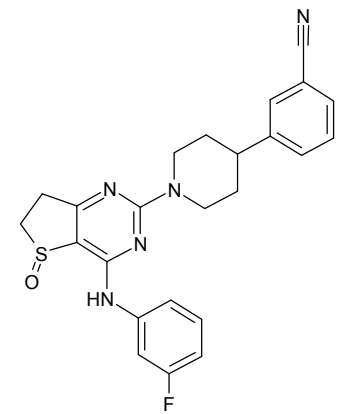
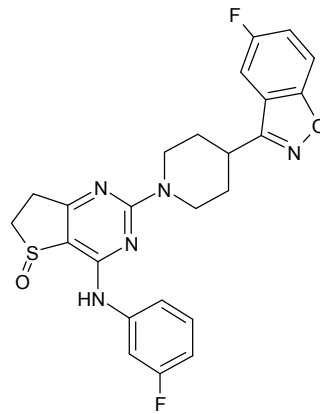
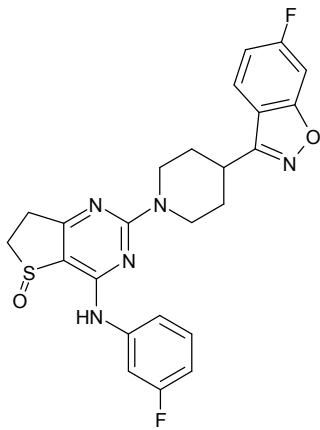
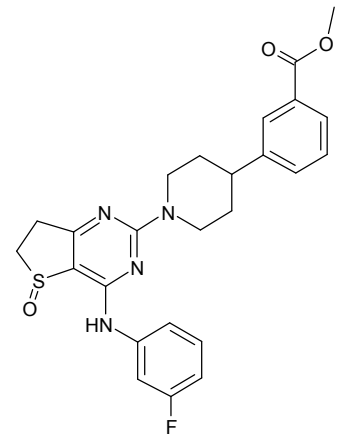
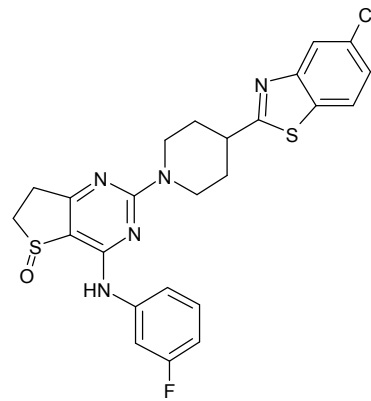
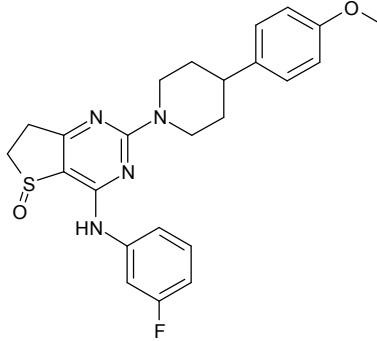
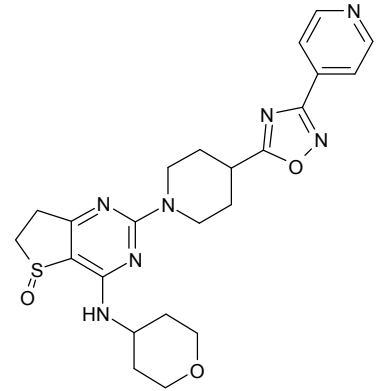
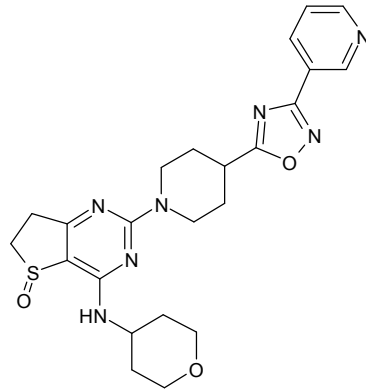
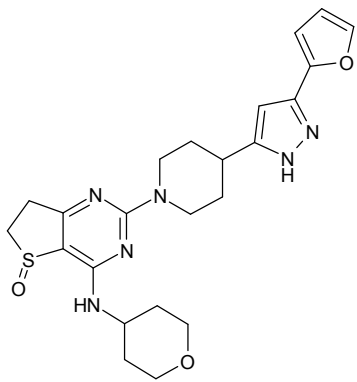


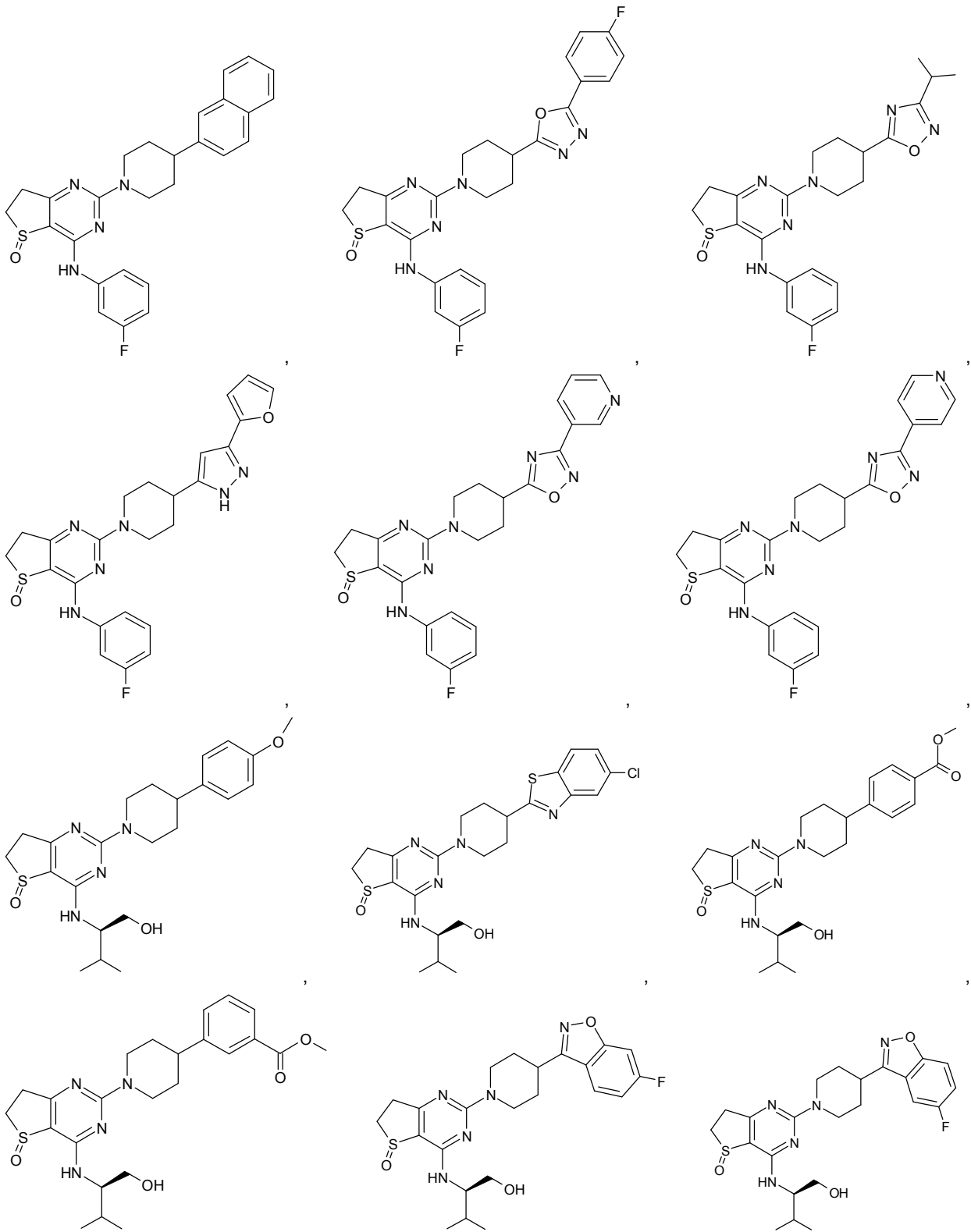


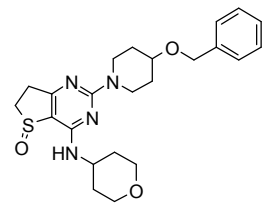
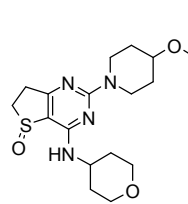
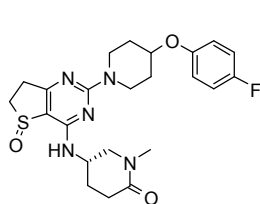
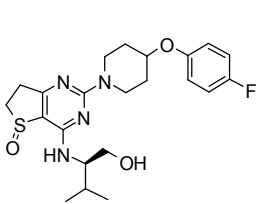
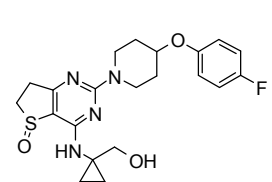
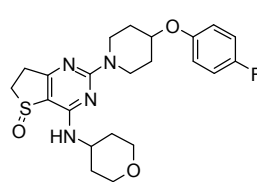
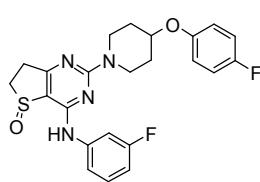
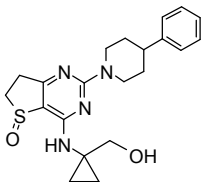
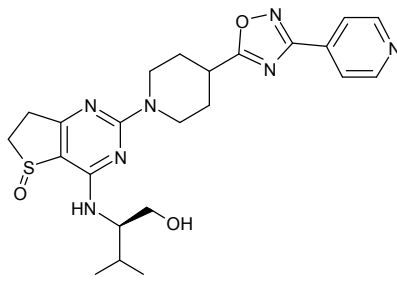
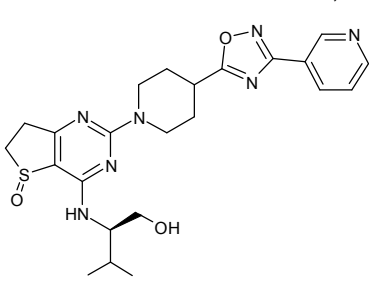
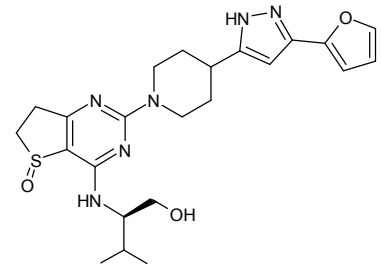
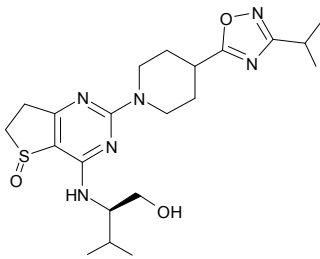
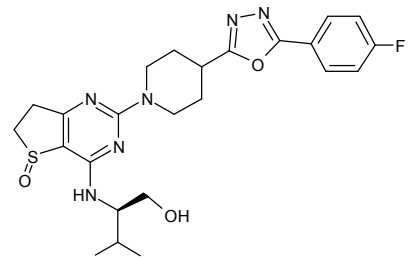
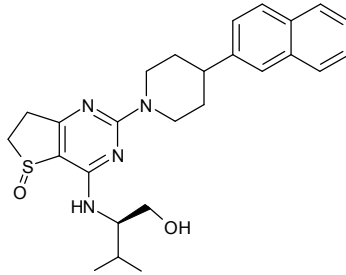
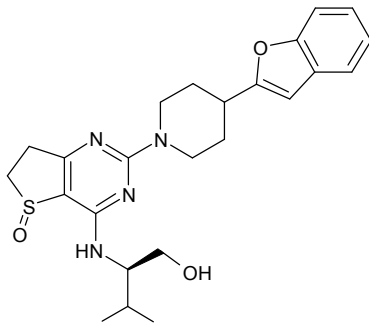
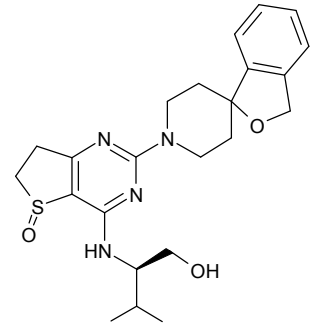
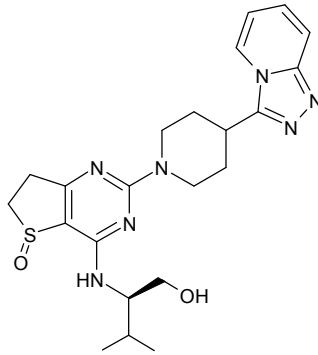
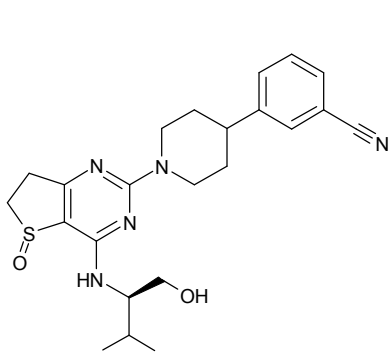




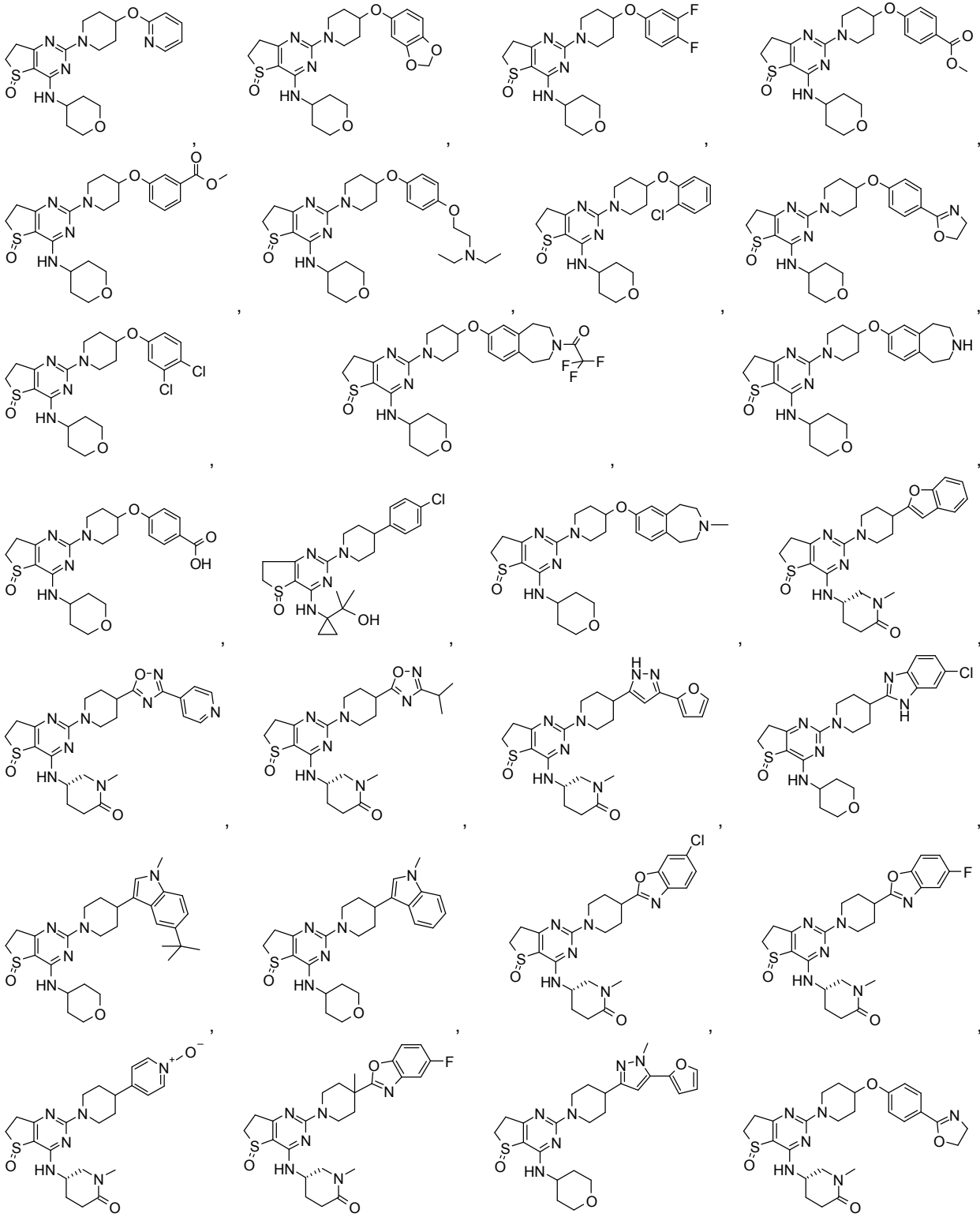


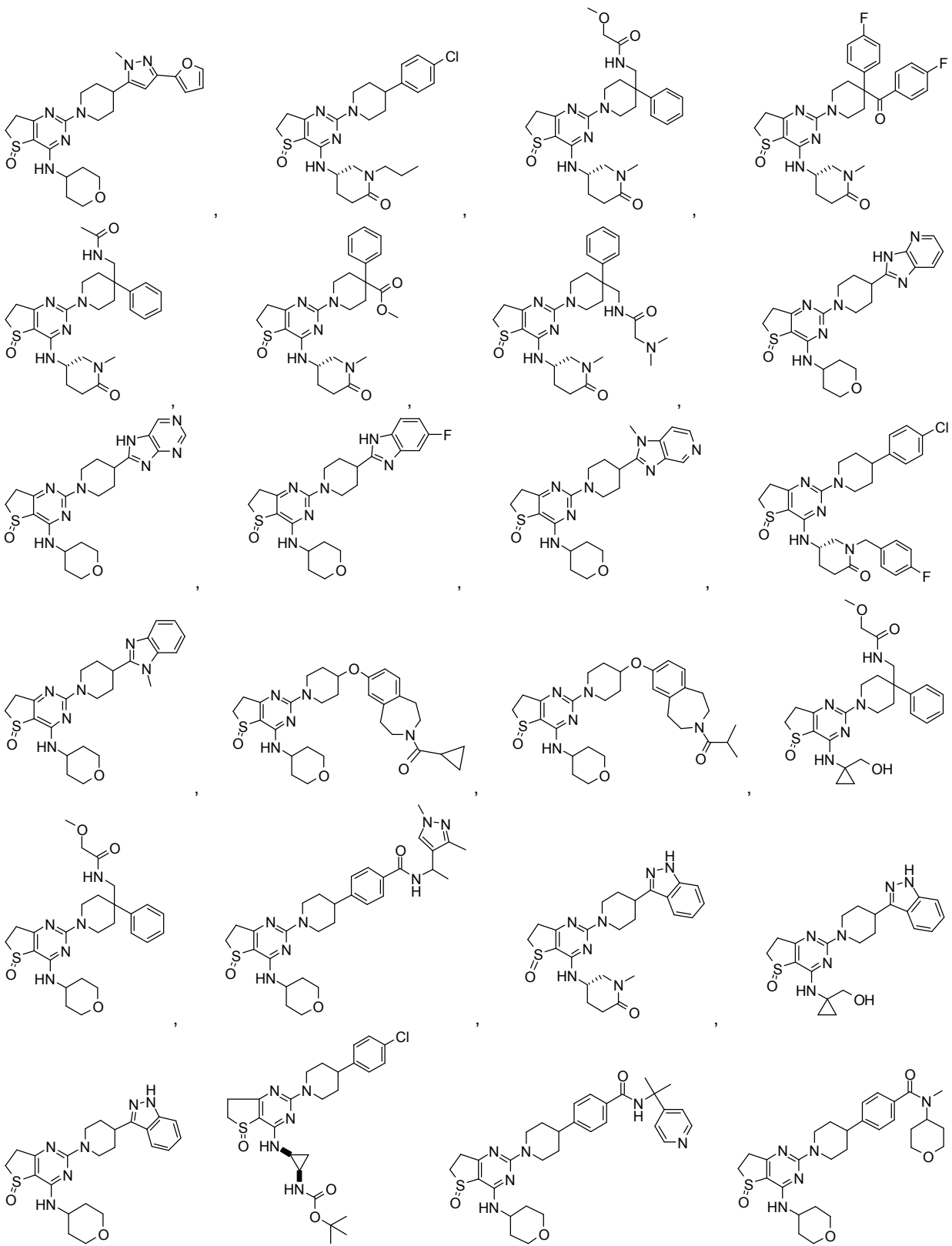




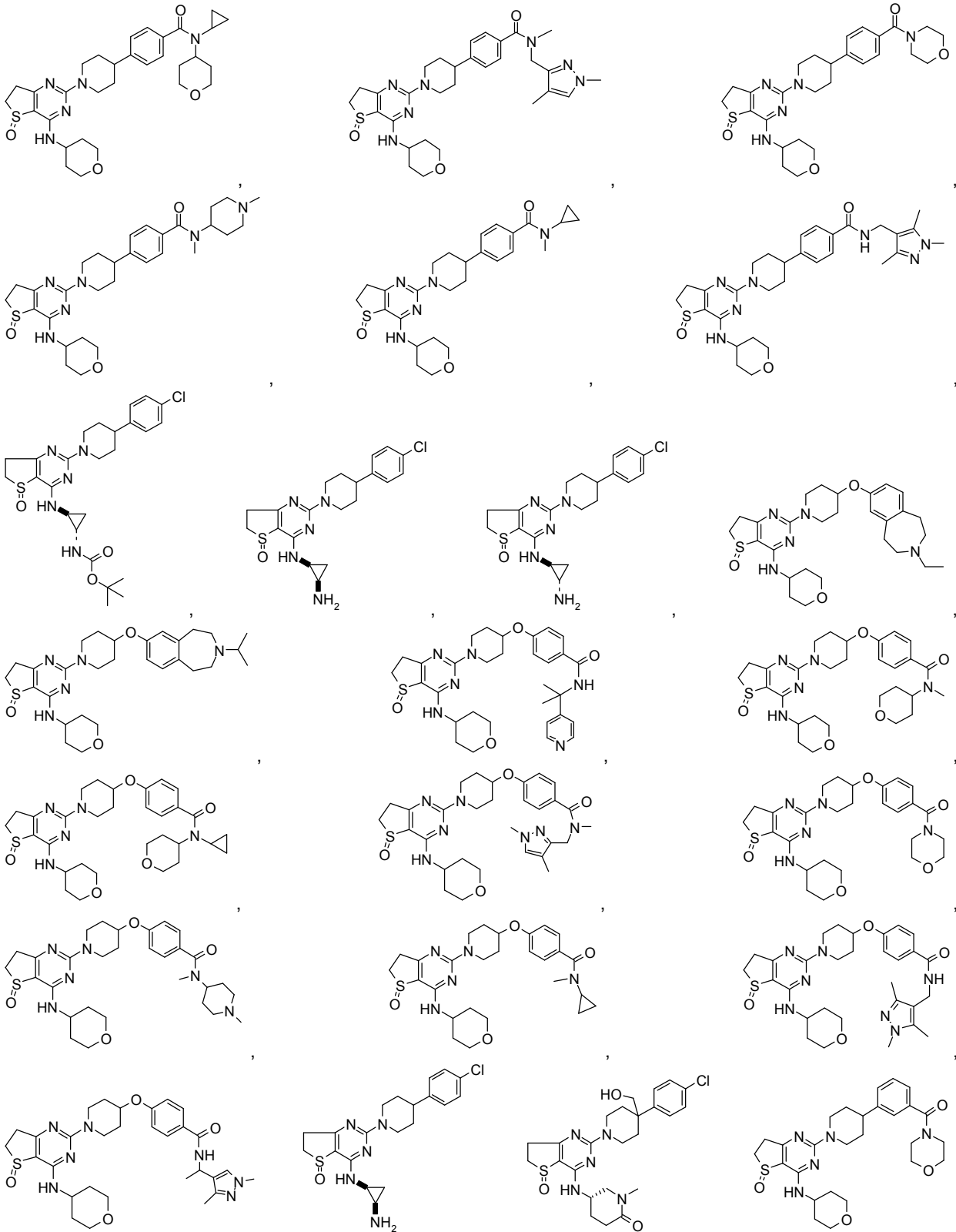


5

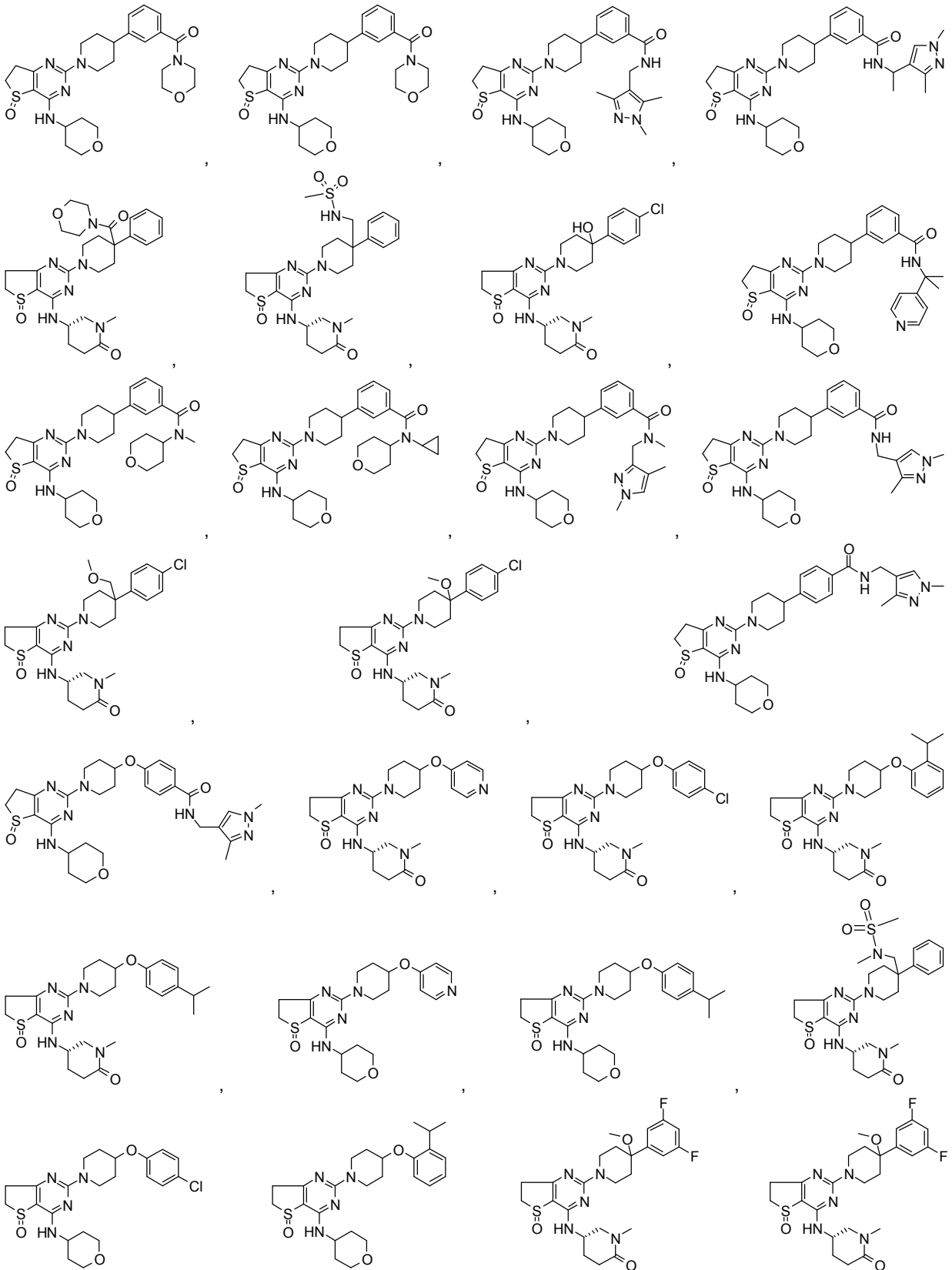


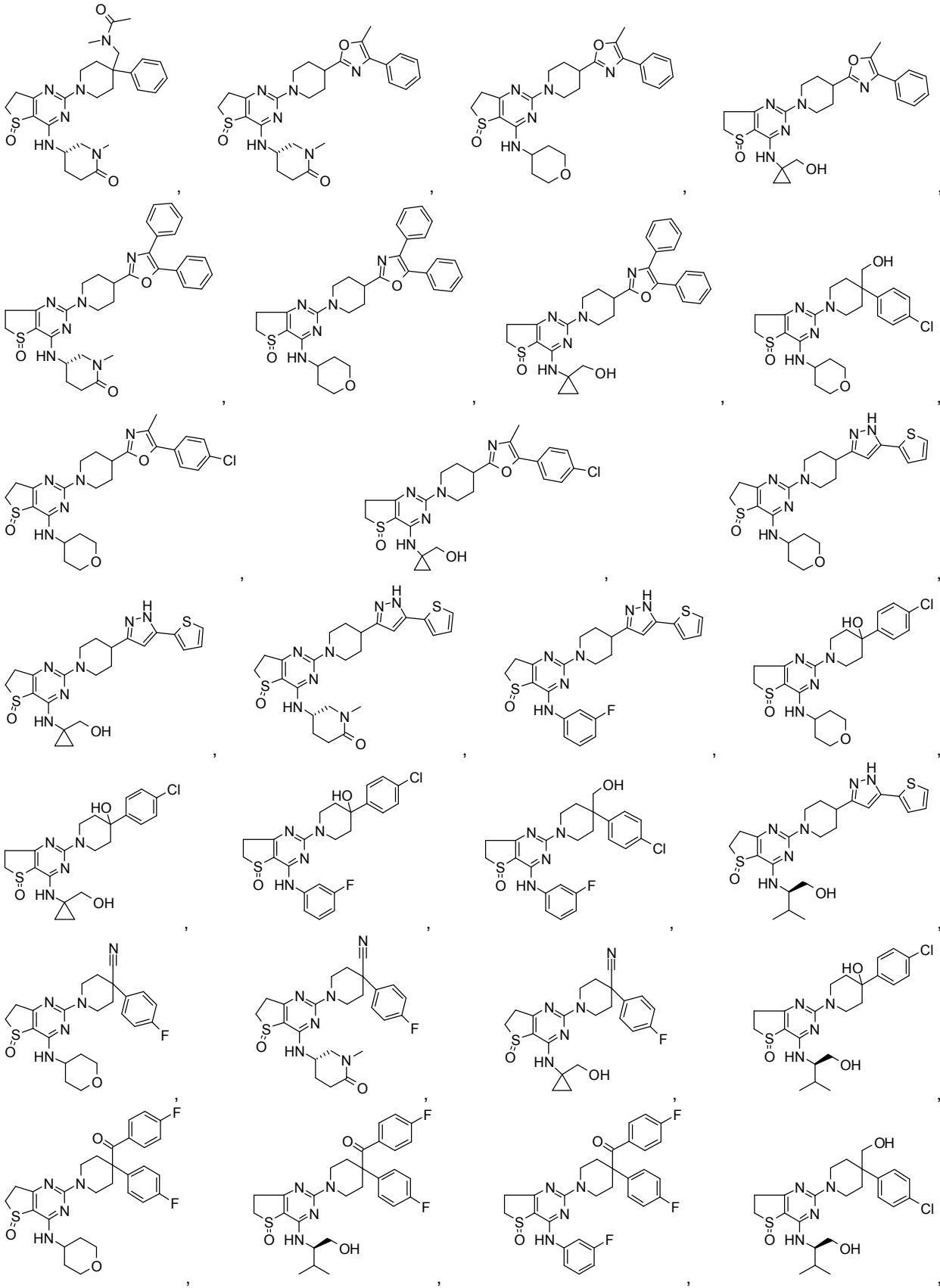


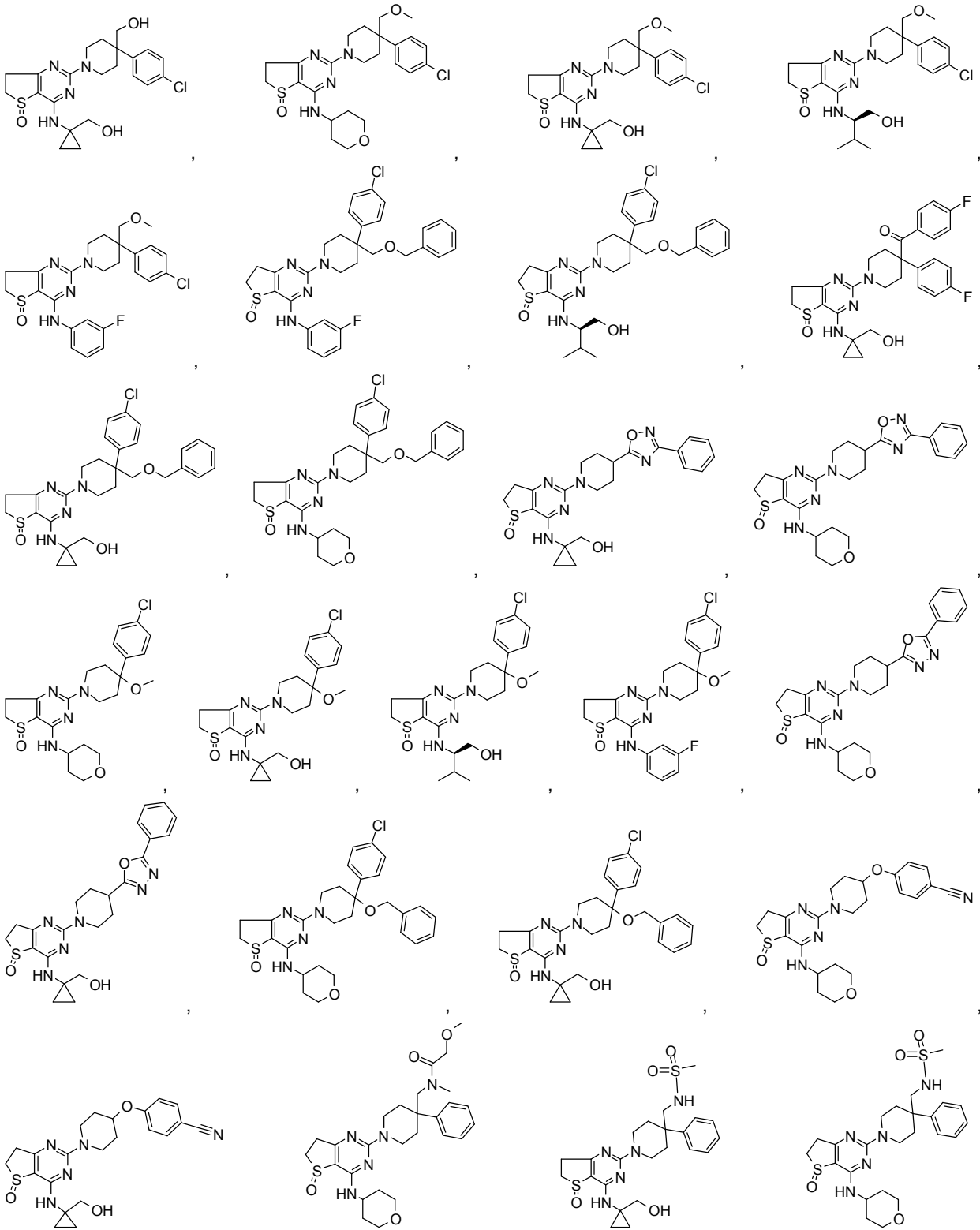
5



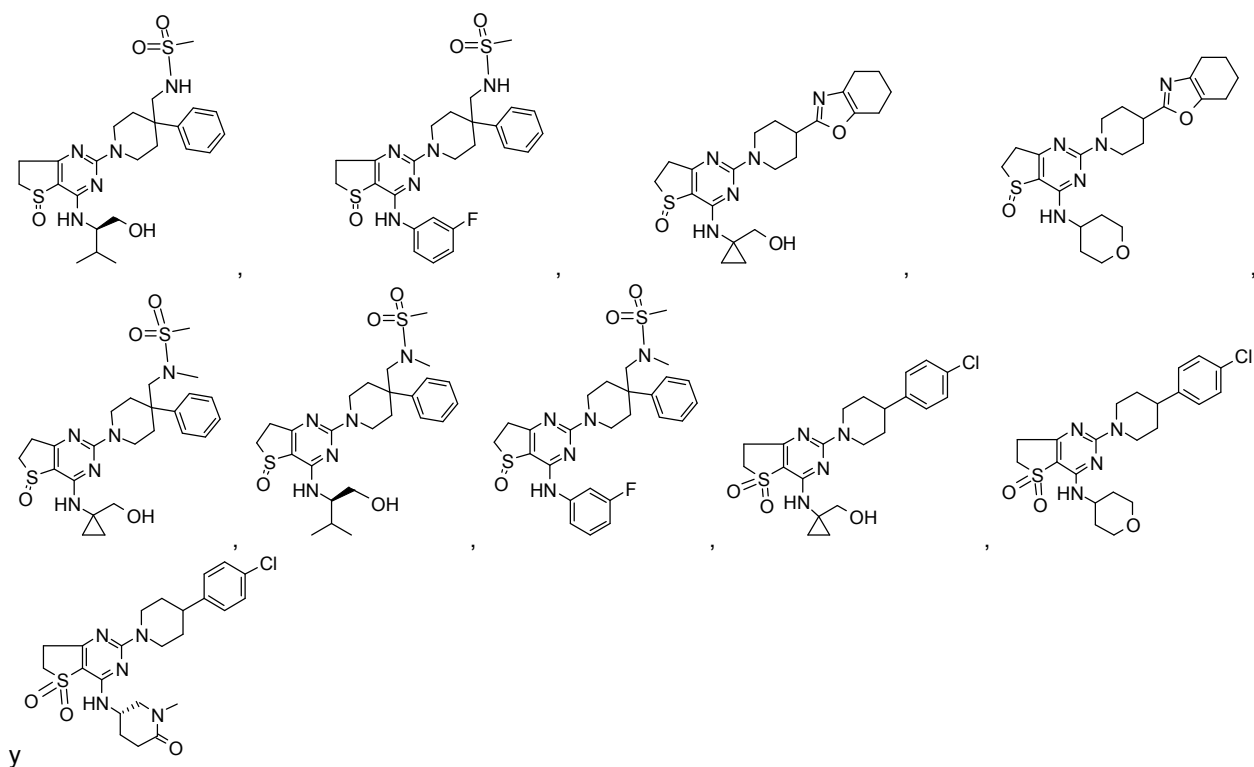
5







5



y

5 así como sales, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos de los mismos farmacológicamente compatibles, en especial los enantiómeros R como también los enantiómeros S respecto al estereocentro en el átomo de azufre del sulfóxido de los compuestos anteriores.

Otro objeto de la divulgación son los compuestos anteriores de la fórmula **1** como medicamentos.

10 Otro objeto de la divulgación es el uso de los compuestos anteriores de acuerdo con la fórmula **1** para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades que se pueden tratar por medio de la inhibición de la enzima PDE4.

15 Otro objeto de la divulgación es el uso de los compuestos anteriores de acuerdo con la fórmula **1** para preparar un medicamento para el tratamiento de trastornos o enfermedades de las vías respiratorias o gastrointestinales, así como también enfermedades inflamatorias de las articulaciones, de la piel o de los ojos, enfermedades cancerosas, así como enfermedades del sistema nervioso periférico o central.

20 Otro objeto de la divulgación es el uso de los compuestos anteriores de acuerdo con la fórmula **1** para preparar un medicamento para la prevención y el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias o pulmonares que están acompañadas de una mayor producción de mucus, inflamaciones y / o enfermedades obstructivas de las vías respiratorias.

25 Otro objeto de la divulgación es el uso de los compuestos anteriores de acuerdo con la fórmula **1** para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y obstructivas tales como EPOC, sinusitis crónica, asma, morbus Crohn, colitis ulcerosa.

30 Otro objeto de la divulgación es el uso de los compuestos anteriores de la fórmula **1** para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal.

35 Otro objeto de la divulgación es el uso de los compuestos anteriores de la fórmula **1** para preparar un medicamento para la prevención y el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso periférico o central tales como depresión, depresión bipolar o maníaca, estados de angustia aguda y crónica, esquizofrenia, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, esclerosis múltiple aguda y crónica o estados de dolor agudo o crónico, así como lesiones del cerebro provocadas por ataque apopléjico, hipoxia o traumatismo cerebro-cerebelar.

Otro objeto de la divulgación son formulaciones farmacéuticas que contienen uno o varios de los compuestos anteriores de acuerdo con la fórmula **1**.

40

Otro objeto de la divulgación son formulaciones farmacéuticas que contienen uno o varios compuestos de la fórmula **1** en combinación con uno o varios principios activos seleccionados del grupo consistente en betamiméticos, corticosteroides, otros inhibidores de PDE4, inhibidores de EGFR y antagonistas de LTD4, inhibidores de CCR3, inhibidores de iNOS e inhibidores de SYK.

5

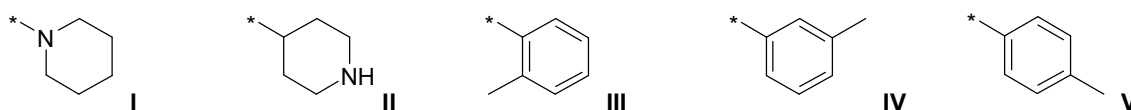
TÉRMINOS Y DEFINICIONES UTILIZADOS

En tanto no se indique otra cosa, todos los sustituyentes son independientes entre sí. Si son posibles en un grupo, por ejemplo, varios grupos alquilo C₁₋₆ como sustituyentes, en el caso de tres sustituyentes alquilo C₁₋₆, podría significar independientemente entre sí, por ejemplo, una vez metilo, una vez *n*-propilo y una vez *terc*-butilo.

10

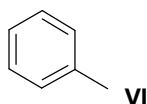
En el marco de esta divulgación, en la definición de posibles sustituyentes, éstos se pueden representar también en forma de una fórmula estructural. En este caso, un asterisco (*) en la fórmula estructural del sustituyente se entiende como el punto de enlace al radical de la molécula. Además, el siguiente átomo del sustituyente en el punto de unión se entiende como el átomo con el número de posición 1. De esta manera, por ejemplo se representan los radicales N-piperidinilo (I), 4-piperidinilo (II), 2-tolilo (III), 3-tolilo (IV) y 4-tolilo (V), como sigue:

15



Si en la fórmula estructural de los sustituyentes no se encuentra ningún asterisco (*), entonces se puede separar en el sustituyente cualquier átomo de hidrógeno y la valencia que queda con ello libre puede servir como lugar de unión al resto de una molécula, siempre que el punto de enlace a la molécula restante no esté designada o definida de otro modo. Así, por ejemplo, VI puede tener el significado de 2-tolilo, 3-tolilo, 4-tolilo y bencilo.

20



25

Por el término "alquilo C₁₋₁₀" (también siempre que sea componente de otros radicales) se entienden grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 10 átomos de carbono, por el término "alquilo C₁₋₆" se entienden, correspondientemente, grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 6 átomos de carbono. "Alquilo C₁₋₄" representa, correspondientemente, grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono. Se prefieren grupos alquilo con 1 a 4 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo, *neo*-pentilo o hexilo. Eventualmente, para los grupos anteriormente mencionados también se usan las abreviaturas Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc. Salvo que se describa de otra manera, las definiciones propilo, butilo, pentilo y hexilo comprenden todas las formas isoméricas imaginables de los correspondientes radicales. De esta manera, por ejemplo, propilo comprende *n*-propilo e *iso*-propilo, butilo comprende *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, etc.

30

35

Por el término "alquilenilo C₁₋₆" (también en la medida en que sea componente de otros radicales) se entienden grupos alquilenilo ramificados y no ramificados con 1 a 6 átomos de carbono y por el término "alquilenilo C₁₋₄" se entienden grupos alquilenilo ramificados y no ramificados 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 respectivos radicales de igual número de carbonos. De esta manera, por ejemplo propilo comprende también 1-metiletileno y butileno comprende 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1, 2-dimetiletileno.

40

45

Si la cadena de carbonos está sustituida con un radical que junto con uno o dos átomos de carbono de la cadena de alquilenilo forma un anillo carbocíclico con 3, 5 ó 6 átomos de carbono, están comprendidos entre otros los siguientes ejemplos de los anillos:

50



Por el término "alquilenilo C₂₋₆" (también siempre que sea componente de otros radicales) se entienden grupos alquilenilo ramificados y no ramificados con 2 a 6 átomos de carbono y por el término "alquilenilo C₂₋₄" se entienden grupos alquilenilo ramificados y no ramificados con 2 a 4 átomos de carbono, siempre que presenten al menos un

55

enlace doble. Se prefieren grupos alqueno con 2 a 4 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: etenilo o vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo. Siempre que no se describa de otra manera, las definiciones propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo comprenden todas las formas isoméricas imaginables de los restos respectivos. De esta manera, propenilo comprende, por ejemplo, 1-propenilo y 2-propenilo, butenilo comprende 1-, 2- y 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, etc.

Por el término "alqueniilo C_{2-6} " (también en la medida en que sea componente de otros radicales) se entienden grupos alqueniilo ramificados y no ramificados con 2 a 6 átomos de carbono y por el término "alqueniilo C_{2-4} " se entienden grupos alqueniilo ramificados y no ramificados con 2 a 4 átomos de carbono. Se prefieren grupos alqueniilo con 2 a 4 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: etenileno, propenileno, 1-metiletetenileno, butenileno, 1-metilpropenileno, 1,1-dimetiletetenileno, 1,2-dimetiletetenileno, 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 número de carbonos. De esta manera, por ejemplo propenilo también comprende 1-metiletetenileno y butenileno comprende 1-metilpropenileno, 1,1-dimetiletetenileno, 1,2-dimetiletetenileno.

Por el término "alquinilo C_{2-6} " (también siempre que sea componente de otros radicales) se entienden grupos alquinilo ramificados y no ramificados con 2 a 6 átomos de carbono y por el término "alquinilo C_{2-4} " se entienden grupos alquinilo ramificados y no ramificados con 2 a 4 átomos de carbono, siempre que al menos presenten un enlace triple. 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 los respectivos 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.

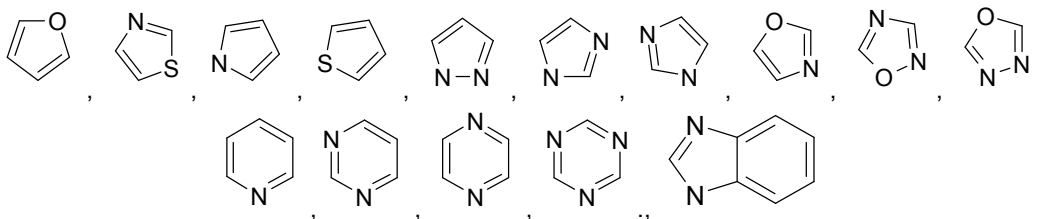
Por el término "alquinileno C_{2-6} " (también en la medida en que sea componente de otros radicales) se entienden grupos alquinileno ramificados y no ramificados con 2 a 6 átomos de carbono y por el término "alquinileno C_{2-4} " se entienden grupos alquinileno ramificados y no ramificados con 2 a 4 átomos de carbono. Se prefieren los grupos alquinileno con 2 a 4 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: etinileno, propinileno, 1-metiletetinileno, butinileno, 1-metilpropinileno, 1,1-dimetiletetinileno, 1,2-dimetiletetinileno, 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-metiletetinileno y butinileno comprende 1-metilpropinileno, 1,1-dimetiletetinileno, 1,2-dimetiletetinileno.

Por el término "arilo" (también siempre que sea componente de otros radicales) se entienden sistemas de anillos aromáticos con 6 a 10 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: fenilo o naftilo, un radical arilo preferido es el fenilo. Siempre que no se describa de otra manera, los compuestos aromáticos pueden estar sustituidos con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc.*-butilo, hidróxido, flúor, cloro, bromo y yodo.

Por el término "aril-alquileno C_{1-6} " (también en la medida en que sea componente de otros radicales) se entienden grupos alquileno ramificados y no ramificados con 1 a 6 átomos de carbono que están sustituidos con un sistema de anillos aromáticos con 6 ó 10 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: bencilo, 1- ó 2-feniletilo ó 1- ó 2-naftiletilo. Siempre que no se describa de otra manera, los compuestos aromáticos pueden estar sustituidos con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc.*-butilo, hidróxido, flúor, cloro, bromo y yodo.

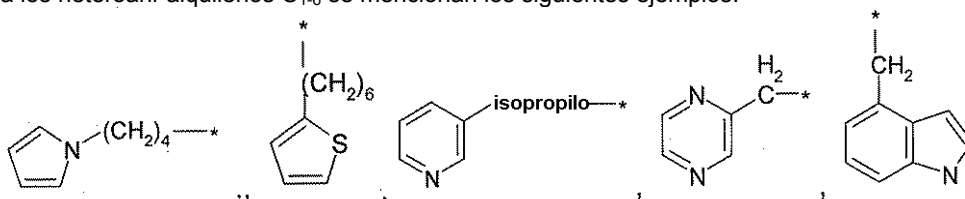
Por el término "heteroaril-alquileno C_{1-6} " (también en la medida en que sea componente de otros radicales) se entienden - a pesar de que ya están comprendidos en "aril-alquileno C_{1-6} - grupos alquileno ramificados y no ramificados con 1 a 6 átomos de carbono que están sustituidos con un heteroarilo.

Un heteroarilo de este tipo comprende sustancias aromáticas heterocíclicas de cinco o seis miembros o anillos heteroarilo bicíclicos de 5-10 miembros que pueden contener uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por oxígeno, azufre y nitrógeno y tantos enlaces dobles conjugados que se forma un sistema aromático. Como ejemplos de compuestos aromáticos heterocíclicos de cinco o seis miembros se mencionan:



5 Siempre que no se describa de otra manera, estos heteroarilos pueden estar sustituidos con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc.*-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

Para los heteroaril-alquilenos C₁₋₆ se mencionan los siguientes ejemplos:

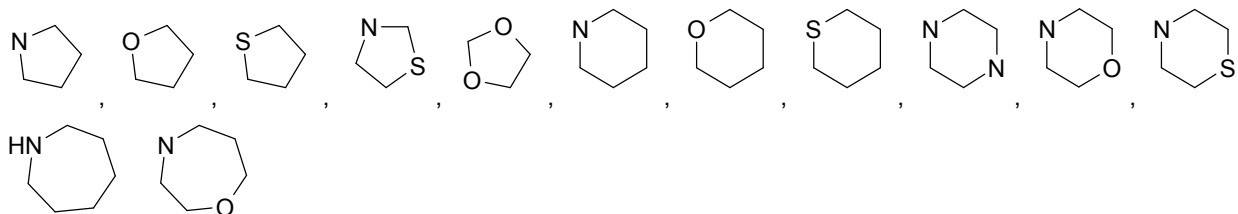


10 Por el término "haloalquilo C₁₋₆" (también siempre que sea componente de otros radicales) se entienden grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 6 átomos de carbono, que están sustituidos con uno o varios átomos de halógeno. Por el término "alquilo C₁₋₄" se entienden grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono que están sustituidos con uno o varios átomos de halógeno. Se prefieren grupos alquilo con 1 a 4 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃.

15 Por el término "cicloalquilo C₃₋₇" (también siempre que sea componente de otros radicales) se entienden grupos alquilo cíclicos con 3 a 7 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Siempre que no se describa de otra manera, los grupos alquilo cíclicos pueden estar sustituidos con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc.*-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

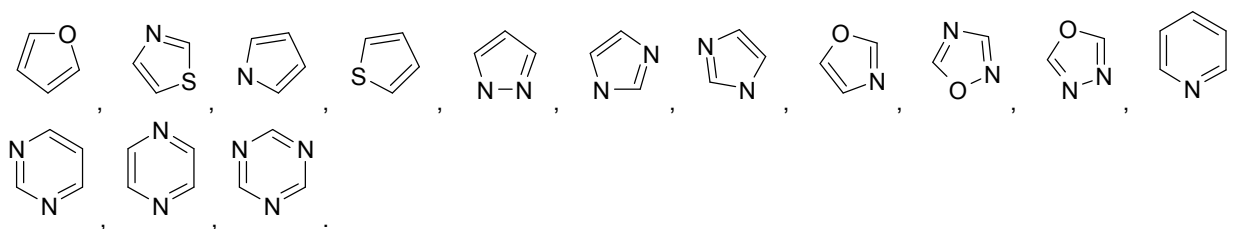
20 Por el término "cicloalquilo C₃₋₁₀" se entienden grupos alquilo monocíclicos con 3 a 7 átomos de carbono y también grupos alquilo bicíclicos con 7 a 10 átomos de carbono o también grupos alquilo monocíclicos que al menos están puenteados con un puente de carbono C₁₋₃.

25 Por la expresión "anillos heterocíclicos" o también "heterociclo" se entienden anillos heterocíclicos saturados o insaturados de cinco, seis o siete miembros que pueden contener 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. A pesar de estar comprendido por "anillos heterocíclicos" o "heterociclo", el término "anillos heterocíclicos no aromáticos" define anillos insaturados de cinco, seis o siete miembros. Se mencionarán como ejemplos:

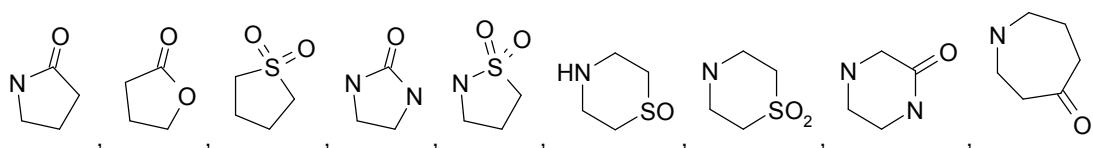


35

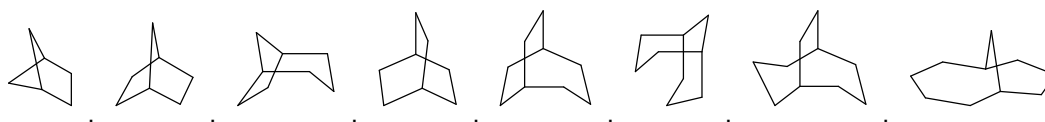
40 A pesar de que la expresión comprende "anillos heterocíclicos" o "heterociclo", la expresión "anillos aromáticos heterocíclicos" o "heteroarilo" define sustancias aromáticas heterocíclicas de cinco o seis miembros o anillos heteroarilo bicíclicos de 5-10 miembros que pueden contener uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, seleccionados del grupo compuesto por oxígeno, azufre y nitrógeno y tantos enlaces dobles conjugados que se forma un sistema aromático. Como ejemplos de compuestos aromáticos heterocíclicos de cinco o seis miembros se mencionan:



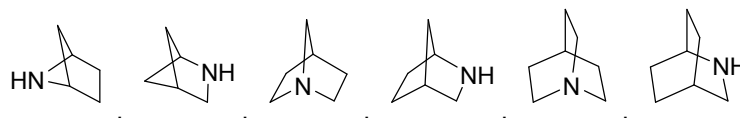
- 5 Siempre que no se mencione otra cosa, un anillo heterocíclico (o "heterociclo") puede estar provisto de un grupo ceto. Como ejemplo de ello se mencionan.



- 10 A pesar de estar comprendidos ya bajo "cicloalquilo", por la expresión "cicloalquilos bicíclicos" se entienden, por lo general, anillos de carbono bicíclicos de ocho, nueve o diez miembros. A modo de ejemplo se mencionan:



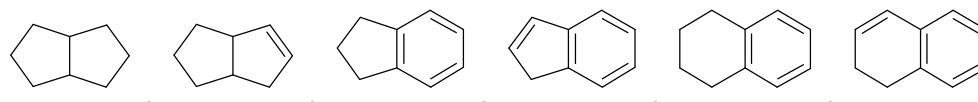
- 15 A pesar de estar comprendidos ya por "heterociclo", por "heterociclos bicíclicos" se entienden, por lo general, anillos bicíclicos de ocho, nueve o diez miembros que pueden contener uno o varios heteroátomos, con preferencia 1-4, con mayor preferencia 1-3, con mayor preferencia aún 1-2, en especial un heteroátomo seleccionado del grupo compuesto por oxígeno, azufre y nitrógeno. En este caso, el anillo puede estar unido con la molécula a través de un átomo de carbono del anillo o, de estar presente, a través de un átomo de nitrógeno del anillo. A modo de ejemplo se mencionan



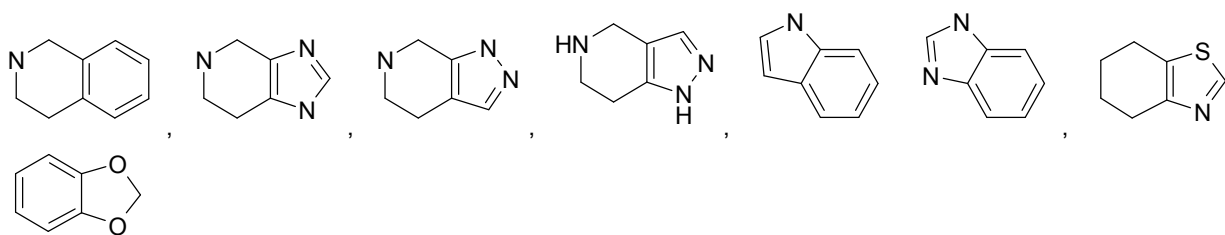
- 25 A pesar de estar comprendidos ya bajo "arilo", por un "arilo bicíclico" se entiende un anillo arilo bicíclico de 5-10 miembros que contiene tantos enlaces dobles conjugados que se forma un sistema aromático. Un ejemplo de un arilo bicíclico es naftilo.

- 30 A pesar de estar ya comprendidos bajo "heteroarilo", por un "heteroarilo bicíclico" se entiende un anillo heteroarilo bicíclico de 5-10 miembros que puede contener uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por oxígeno, azufre y nitrógeno y tantos enlaces dobles conjugados que se forma un sistema aromático.

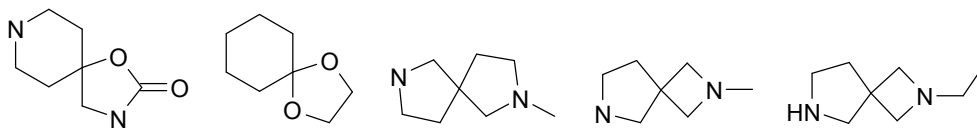
- 35 A pesar de estar comprendidos bajo "cicloalquilos bicíclicos" o "arilo bicíclico", la expresión "cicloalquilo condensado" o "arilo condensado" define anillos bicíclicos en los que el puente que separa los anillos es un enlace simple directo. Como ejemplo de un cicloalquilo bicíclico condensado se mencionan:



- 40 A pesar de estar comprendidos bajo "heterociclos bicíclicos" o "heteroarilos bicíclicos", la expresión "heterociclos bicíclicos condensados" o "heteroarilos bicíclicos condensados" define heteroanillos bicíclicos de 5-10 miembros que contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por oxígeno, azufre y nitrógeno y en los que el puente que separa los anillos es un enlace simple directo. Los "heteroarilos bicíclicos condensados" contienen además tantos dobles enlaces conjugados que se forma un sistema aromático. A modo de ejemplo se mencionan pirrolizina, indol, indolizina, isoindol, indazol, purina, quinolina, isoquinolina, bencimidazol, benzofurano, benzopirano, benzotiazol, benzotiazol, benzoisotiazol, piridopirimidina, pteridina, pirimidopirimidina,



5 Por la expresión "anillos espiro heterocíclicos" (espiro) se entienden anillos espiricíclicos 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 oxo, metilo o etilo. Como ejemplos se mencionan:



10 "Halógeno" representa en el marco de la presente invención flúor, cloro, bromo o yodo. En la medida en que no se indique de otro modo, flúor, cloro y bromo son considerados halógenos preferidos.

15 Compuestos de la fórmula general **1** pueden poseer grupos ácidos, principalmente grupos carboxilo, y/o grupos básicos tales como, por ejemplo, funciones amino. Por esto, los compuestos de fórmula general **1** pueden presentarse como sales internas, como sales con ácidos inorgánicos farmacéuticamente útiles, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfónico, o ácidos orgánicos (tales como, por ejemplo, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido málico o ácido acético) o como sales con bases farmacéuticamente
20 útiles, tales como hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos o carbonatos, hidróxidos de cinc o amonio o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, dietilamina, trietilamina, trietanolamina, entre otros.

Como ya se ha mencionado antes, los compuestos de la fórmula **1** pueden convertirse en sus sales, y especialmente para la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológica y farmacológicamente aceptables. Por una parte, estas sales pueden presentarse como sales de adición de ácidos fisiológica y farmacológicamente
25 compatibles de los compuestos de fórmula **1** con ácidos inorgánicos u orgánicos. Por otra parte, el compuesto de la fórmula **1**, en el caso de que R sea igual a hidrógeno, puede transformarse, mediante reacción con bases inorgánicas, también en sales fisiológica y farmacológicamente compatibles con cationes de metales alcalinos o alcalinotérreos en calidad de ion conjugado. Para la preparación de las sales de adición de ácidos se consideran, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido
30 acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico. También pueden utilizarse mezclas de los ácidos previamente mencionados. Para la preparación de las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos del compuesto de la fórmula **1**, en la que R significa hidrógeno, entran en consideración, preferentemente, los hidróxidos e hidruros de metales alcalinos y alcalinotérreos, siendo preferidos los hidróxidos e hidruros de los metales alcalinos, en especial del sodio y potasio, siendo especialmente preferidos hidróxido de
35 sodio y potasio.

Eventualmente, los compuestos de la fórmula general (1) pueden convertirse con un ácido inorgánico u orgánico en sus sales, especialmente para la aplicación farmacéutica, en sus sales de adición de ácidos farmacológicamente
40 inocuos. Entran en consideración como ácidos para ello, por ejemplo, ácido succínico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido metansulfónico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido málico o ácido cítrico. También pueden utilizarse mezclas de los ácidos previamente mencionados.

Objeto de la divulgación son los compuestos respectivos, eventualmente en forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de los tautómeros, así como en forma
45 de las bases libres o de las sales de adición de ácidos correspondientes con ácidos farmacológicamente inocuos tales como, por ejemplo, sales de adición de ácidos con hidrácidos halogenados - tal como, por ejemplo, cloruro o bromuro de hidrógeno - o ácidos orgánicos tal como, por ejemplo, ácido oxálico, fumárico, diglicólico o metanosulfónico.

50 Los compuestos pueden presentarse eventualmente como racematos, pero también pueden obtenerse como enantiómeros puros, es decir, en forma (R) o (S).

Objeto de la divulgación son los compuestos respectivos, eventualmente en forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de tautómeros, así como en forma de

las bases libres o de las sales de adición de ácidos correspondientes con ácidos farmacológicamente inocuos – tales como, por ejemplo, sales de adición de ácidos con hidrácidos halogenados - tal como, por ejemplo, cloruro o bromuro de hidrógeno, o ácidos orgánicos, como por ejemplo ácido oxálico, fumárico, diglicólico o metanosulfónico.

5 Son objeto de la divulgación los respectivos compuestos de la fórmula **1** en forma de sus sales farmacológicamente compatibles tal como se describen precedentemente. Estas sales farmacológicamente compatibles de los compuestos de la fórmula **1** pueden presentarse, asimismo, en forma de los respectivos hidratos (p.ej. monohidratos, dihidratos, etc.), así como en forma de sus respectivos solvatos.

10 Por un hidrato del compuesto según la fórmula **1** se entiende, en el marco de la invención, una sal cristalina, con contenido en agua cristalina, del compuesto según la fórmula **1**.

15 Por un solvato del compuesto según la fórmula **1** se entiende, en el marco de la invención, una sal cristalina del compuesto según la fórmula **1**, la cual contiene moléculas de disolvente (p.ej. etanol, metanol, etc.) en la red cristalina.

El experto en la materia conoce procedimientos estándares para la obtención de hidratos y solvatos (p.ej. la recrystalización en el correspondiente disolvente en el caso de solvatos, o bien en agua en el caso de hidratos).

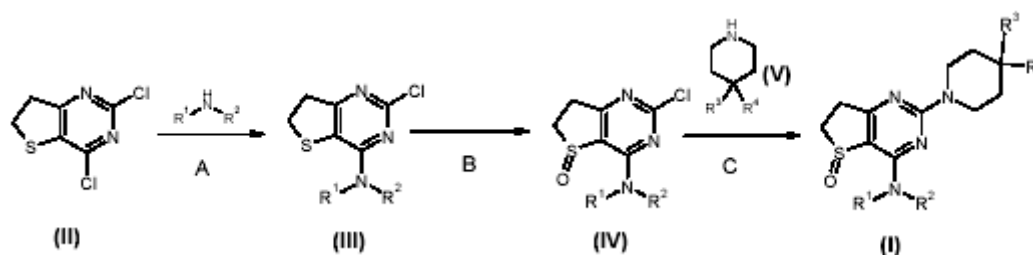
20

PRESCRIPCIONES DE SÍNTESIS

Los compuestos de la fórmula general (I) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis general, 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.

25

ESQUEMA DE SÍNTESIS GENERAL

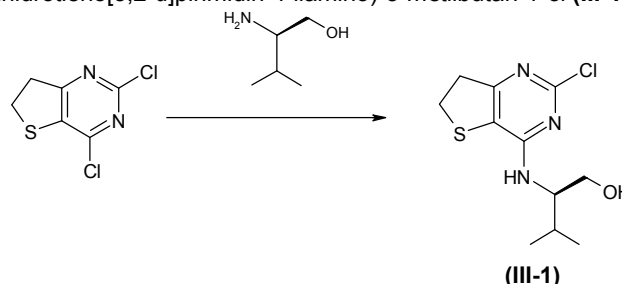


30 para la preparación de (II) véase el documento WO06111549

1. SÍNTESIS DE (R)-2-{2-[4-(4-CLOROFENIL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHI-DRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-3-METILBUTAN-1-OL (EJEMPLO 1)

35

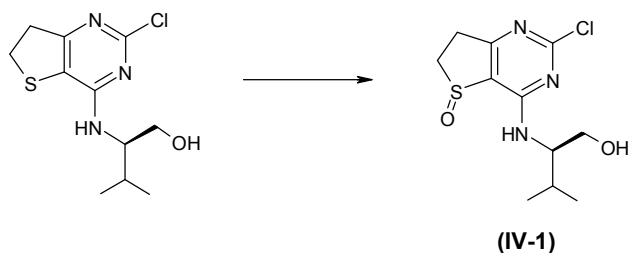
1.1 (R)-2-(2-cloro-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-3-metilbutan-1-ol (III-1):



40 7,2 g de 2,4-dicloro-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina (II) se disponen en 36 ml de dioxano, primero se añaden 18 ml de diisopropiletilamina y luego 6,1 g de (R)-(-)-2-amino-3-metil-1-butanol. La mezcla de reacción se calienta a 100°C, hasta que no tenga lugar ninguna reacción ulterior y, después del enfriamiento, se concentra por evaporación. El residuo se trata con éter de petróleo/acetato de etilo (9:1) en el baño de ultrasonidos y el sólido se filtra con succión y se seca. Se obtienen 8,3 g de (III-1) en forma de un sólido. HPLC analítica (método A): RT = 2,75 min

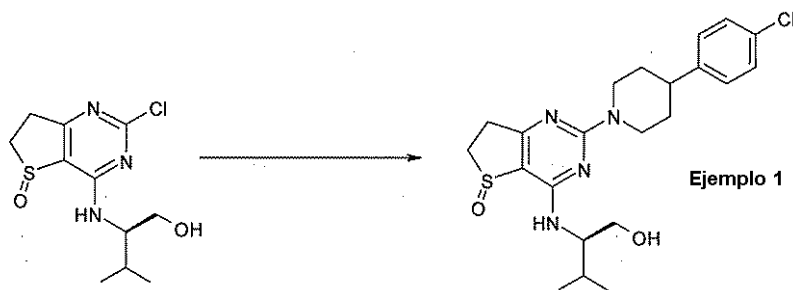
45

1.2 (R)-5-(2-cloro-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-3-metilbutan-1-ol (IV-1):



4,1 g de S(-)-1,1'-bi-2-naftol se disponen en 15 ml de cloroformo bajo argón y luego se añaden 0,44 ml de isopropilato de titanio(IV) y 0,54 ml de agua. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se añade una suspensión de 4,1 g de **(III-1)** en 107 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se enfría hasta -2°C y, al cabo de 30 minutos, se añaden gota a gota 2,7 ml de hidroperóxido de terc.-butilo 5-6 M en decano. La mezcla de reacción se continúa agitando a -2°C, hasta que ya no tenga lugar ninguna reacción ulterior, y se basicifica con NH₄OH. El producto se extrae con diclorometano y se purifica por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/metanol 100/0 a 86/14). Se obtienen 2,45 g de **(IV-1)** en forma de un sólido. HPLC analítica (método A): RT = 2,37 min

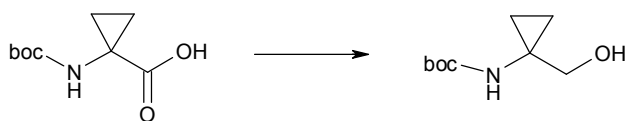
1.3 (R)-2-{2-[4-(4-clorofenil)-piperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino}-3-metilbutan-1-ol (**Ejemplo 1**)



0,2 g de **(IV-1)** se disponen en 3 ml de dioxano y 360 µl de diisopropiletilamina, se mezclan con 0,16 g de 4-(4-clorofenil)-piperidina y se calientan en el microondas a 120°C, hasta que ya no tenga lugar ninguna reacción ulterior. La mezcla de reacción se combina con agua, se extrae con diclorometano y el producto se purifica por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol 100/0 a 92/8). Se obtienen 0,33 g del **Ejemplo 1** en forma de un sólido. HPLC-MS analítica (método A): RT = 1,24 min.

2. SÍNTESIS DE (1-{2-[4-(4-CLOROFENIL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHIRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-*d*]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-CICLOPROPIL)-METANOL (**EJEMPLO 2**)

2.1 Éster *terc.*-butílico del ácido (1-hidroximetilciclopropil)-carbamídico:



1 g de ácido 1-(BOC-amino)-ciclopropanocarboxílico se disuelve en 20 ml de dimetoxietano y se enfría hasta -70°C. Luego se añaden 0,65 ml de N-metilmorfolina y se añaden gota a gota 0,71 ml de cloroformiato de isobutilo en 5 ml de dimetoxietano. Se calienta la mezcla de reacción hasta -5°C. El precipitado se filtra con succión. El material eluido se enfría hasta -15°C y se añaden lentamente 0,303 g de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita a continuación durante 30 minutos a temperatura ambiente, se combina con agua y el producto se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca y se concentra por evaporación hasta sequedad. 1,04 g de producto se obtienen en forma de sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 1,36 (9H, s); 0,61 (2H, t); 0,52 (2H, t).

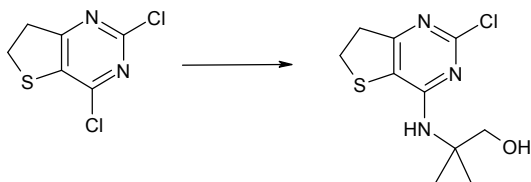
2.2 1-aminociclopropanmetanol:



1,04 g de éster *terc.*-butílico del ácido (1-hidroximetilciclopropil)-carbamídico se disponen en 5 ml de dioxano. Se añaden gota a gota 2,5 ml de HCl en dioxano (4 mol/l). La mezcla de reacción se agita durante 15 h a temperatura ambiente. El disolvente se concentra por evaporación hasta la mitad y el sólido precipitado se filtra con succión. 0,5

g de producto se obtienen en forma de hidrocloreto. ^1H RMN (400 MHz, DMSO): 5,27 (1H, t); 0,91 (2H, t); 0,71 (2H, t).

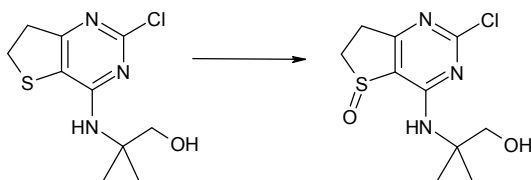
2.3 [1-(2-cloro-6,7-dihidrotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-ciclopropil]-metanol (**III-2**):



(**III-2**)

1,4 g de (**II**) se disponen en 10 ml de dioxano, y a continuación se añaden 3,6 ml de diisopropiletilamina y luego 1 g de 1-aminociclopropanmetanol (véase 2.2). La mezcla de reacción se calienta a 160°C, hasta que no tenga lugar ninguna reacción ulterior y, después del enfriamiento, se concentra por evaporación. El residuo se trata con ciclohexano/acetato de etilo (4:1) en el baño de ultrasonidos y el sólido se filtra con succión y se seca. Se obtienen 1,24 g de (**III-2**) en forma de un sólido. HPLC-MS analítica (método A): RT = 1,01 min.

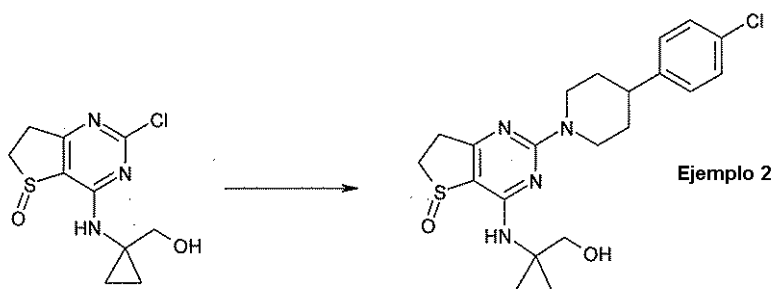
2.4 [1-(2-cloro-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-ciclopropil]-metanol (**IV-2**):



(**IV-2**)

0,28 g de S-(-)-1,1'-bi-2-naftol se disponen en 20 ml de cloroformo bajo argón y luego se añaden 0,14 ml de isopropilato de titanio(IV) y 0,17 ml de agua. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se añade una suspensión de 1,2 g de (**III-2**) en 40 ml de diclorometano y 2 ml de metanol. La mezcla de reacción se enfría hasta -5°C y, al cabo de 30 minutos, se añaden gota a gota 0,91 ml de hidroperóxido de terc.-butilo 5-6 M en decano. La mezcla de reacción se continúa agitando a -5 °C, hasta que ya no tenga lugar ninguna reacción ulterior, y se basicifica con NH₄OH. La fase en agua se lava con diclorometano y se liofiliza. Se obtiene 1 g de (**IV-2**) en forma de un sólido. HPLC-MS analítica (método A) RT = 0,85 min

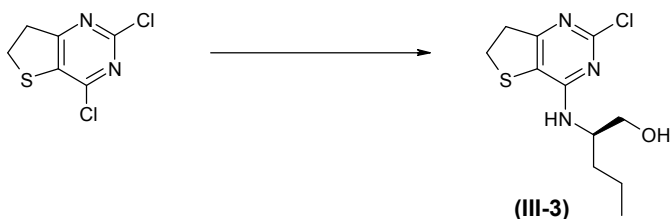
2.5 (1-{2-[4-(4-clorofenil)-piperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino}-ciclopropil)-metanol (**Ejemplo 2**)



Partiendo de 0,17 g de (**IV-2**) y 0,15 g de 4-(4-clorofenil)-piperidina se preparan 0,14 g del **Ejemplo 2** análogamente al Ejemplo 1 (véase 1.3) y se purifican. HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,32 min.

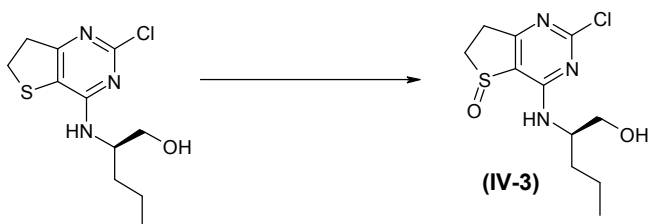
3. SÍNTESIS DE (R)-2-{2-[4-(4-CLOROFENIL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHI-DRO-5*H*-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-PENTAN-1-OL (**EJEMPLO 3**)

3.1 (R)-2-(2-cloro-6,7-dihidrotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-pentan-1-ol (**III-3**):



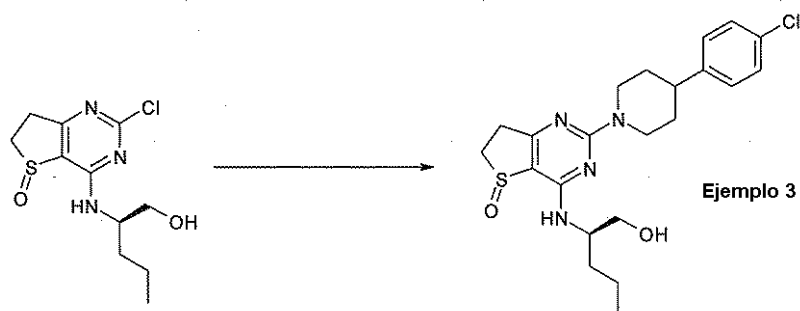
1,4 g de 2,4-dicloro-6,7-dihidrothieno[3,2-*d*]pirimidina (**II**) se disponen en 9 ml de dioxano, primero se añaden 3,5 ml de diisopropiletilamina y luego 0,9 g de D-norvalinol. La mezcla de reacción se calienta en el microondas a 120°C, hasta que no tenga lugar ninguna reacción ulterior y, después del enfriamiento, se concentra por evaporación. El residuo se trata con éter de petróleo/acetato de etilo 9:1 en el baño de ultrasonidos y el sólido se filtra con succión y se seca. Se obtienen 1,5 g de (**III-3**) en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 4,67 (1H, t); 0,86 (3H, t).

3.2 (R)-2-(2-cloro-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-pentan-1-ol (**IV-3**):



0,3 g de S-(-)-1,1'-bi-2-naftol se disponen en 5 ml de cloroformo bajo argón y luego se añaden 0,15 ml de isopropilato de titanio(IV) y 0,19 ml de agua. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se añade una suspensión de 1,4 g de (**III-3**) en 20 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se enfría hasta -5°C y, al cabo de 30 minutos, se añaden gota a gota 0,95 ml de hidropéroxido de terc.-butilo 5-6 M en decano. La mezcla de reacción se continúa agitando a -5 °C, hasta que no tenga lugar ninguna reacción ulterior, y se basifica con NH₄OH. El producto se extrae con diclorometano y se purifica por cromatografía (acetato de etilo/metanol 100/0 a 80/20). Se obtienen 1,17 g de (**IV-3**) en forma de un sólido. HPLC analítica (método A): RT = 2,41 min

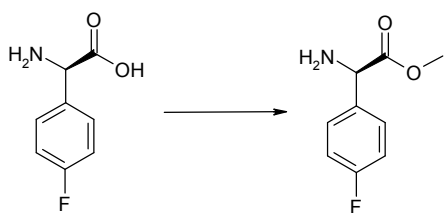
3.3 (R)-2-{2-[4-(4-clorofenil)-piperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino}-pentan-1-ol (**Ejemplo 3**)



0,2 g de (**IV-3**) se disponen en 4 ml de dioxano y 237 μl de diisopropiletilamina, se mezclan con 0,149 g de 4-(4-clorofenil)-piperidina y se calientan en el microondas durante 30 min a 130°C. La mezcla de reacción se combina con agua y el producto se extrae con diclorometano. El residuo se trata con acetonitrilo en el baño de ultrasonidos y el sólido se filtra con succión. Se obtienen 0,104 g del **Ejemplo 3** en forma de un sólido. HPLC-MS analítica (método A): RT = 1,29 min.

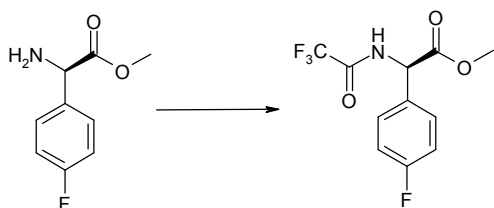
4. SÍNTESIS DE (R)-1-{2-[4-(4-CLOROFENIL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5*H*-5λ⁴-TIENO[3,2-*d*]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-1-(4-FLUOROFENIL)-2-METILPROPAN-2-OL (**EJEMPLO 4**)

4.1 Éster metílico del ácido (R)-amino-(4-fluorofenil)-acético:



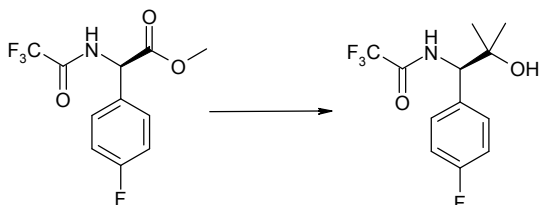
4 g de (R)-4-fluorofenilglicina se suspenden en 80 ml de metanol. Bajo enfriamiento con baño de hielo se añaden lentamente 3,28 ml de cloruro de tionilo, de modo que la temperatura se mantiene entre 15 °C y 20 °C. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente y más tarde se evapora hasta sequedad. Se obtienen 5,1 g del producto en forma de hidrocloreto. HPLC-MS analítica (método A): RT = 0,8 min.

4.2 Éster metílico del ácido (R)-(4-fluorofenil)-(2,2,2-trifluoroacetilamino)-acético:



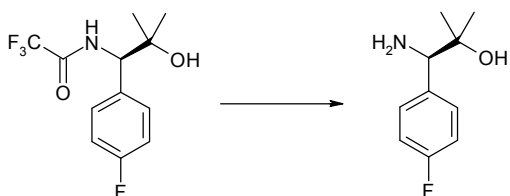
5,1 g de éster metílico del ácido (R)-amino-(4-fluorofenil)-acético se disponen en 36,5 ml de tetrahidrofurano absoluto, y luego se añaden 3,9 ml de trietilamina. Se enfría la mezcla de reacción hasta -70 °C. Se añaden luego lentamente, gota a gota, 3,9 ml de anhídrido de ácido trifluoroacético, de modo que la temperatura no supera los -60 °C. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente y luego se mezcla con agua. Luego se añade hidrógeno-carbonato de potasio hasta que ya no se observe formación de espuma alguna y el producto se extrae con acetato de etilo. 6,2 g del producto se obtienen en forma de aceite. HPLC-MS analítica (método A): RT = 1,28 min.

4.3 2,2,2-trifluoro-N-[(R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]-acetamida:



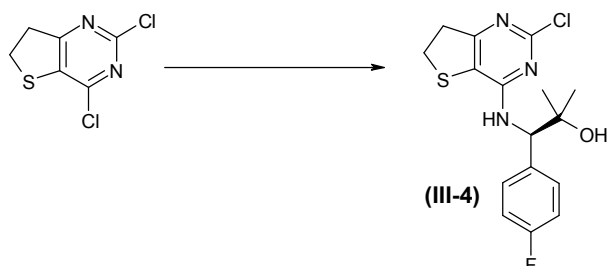
6,2 g de éster metílico del ácido (R)-(4-fluorofenil)-(2,2,2-trifluoroacetilamino)-acético se disponen en 195 ml de tetrahidrofurano absoluto y la mezcla de reacción se enfría hasta +3 °C. 37,2 ml de una solución de yoduro de metilmagnesio (3 M) se añaden gota a gota lentamente, de modo que la temperatura no supera los +10 °C. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente y más tarde se agita en agua helada. Se añade cloruro de amonio hasta que se haya disuelto el precipitado, y el producto se extrae con acetato de etilo. 5,6 g del producto se obtienen en forma de aceite. HPLC-MS analítica (método A): RT = 1,19 min

4.4 (R)-1-amino-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ol:



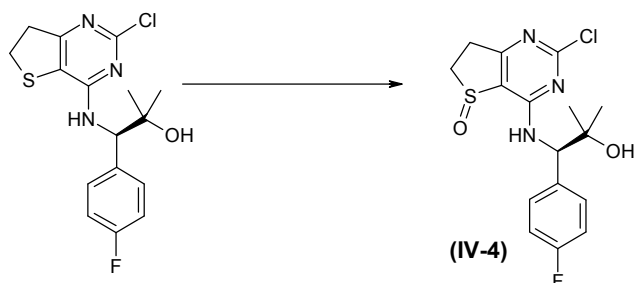
5,6 g de 2,2,2-trifluoro-N-[(R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]-acetamida y 2,27 g de KOH se suspenden en 60 ml de metanol. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 60 °C, a continuación se combina con agua y el producto se extrae con diclorometano. 3,2 g de producto se obtienen en forma de aceite. HPLC-MS analítica (método A): RT = 0,79 min.

4.5 (R)-1-(2-cloro-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ol (III-4):



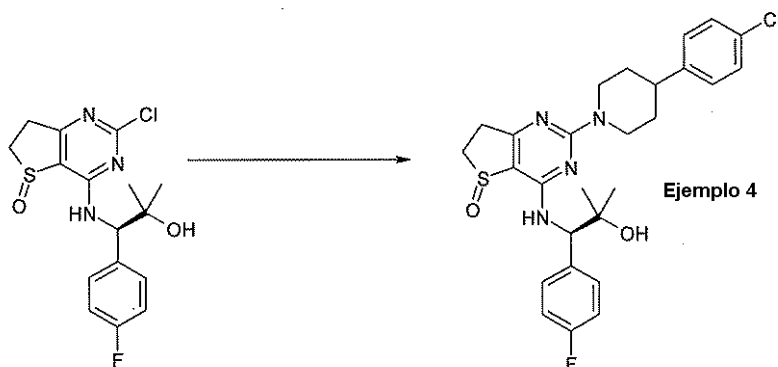
0,533 g de (II), 0,850 g de (R)-1-amino-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ol y 1,3 ml de diisopropiletilamina se suspenden en 9,8 ml de dioxano. La mezcla de reacción se calienta en el microondas durante 2 horas a 80 °C y luego se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo se mezcla con agua. El precipitado producido se filtra con succión y se purifica por cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 100/0 a 60/40). Se obtienen 0,260 g de (III-4) en forma de un sólido. HPLC-MS analítica (método A): 1,39 min.

4.6 (R)-1-(2-cloro-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-1-(4-fluoro-fenil)-2-metilpropan-2-ol (IV-4):



0,24 g de S-(-)-1,1'-bi-2-naftol se disponen en 4 ml de cloroformo bajo argón y luego se añaden 0,125 ml de isopropilato de titanio(IV) y 0,15 ml de agua. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se añade una suspensión de 1,51 g de (III-4) en 26 ml de cloroformo. La mezcla de reacción se enfría hasta -6 °C y, al cabo de 30 minutos, se añaden gota a gota 0,78 ml de hidroperóxido de terc.-butilo 5-6 M en decano. La mezcla de reacción se continúa agitando a -6 °C, hasta que ya no tenga lugar ninguna reacción ulterior, y se basifica con NH₄OH. El producto se extrae con diclorometano y se purifica por cromatografía (diclorometano/metanol 100/0 a 95/5). Se obtienen 0,62 g de (IV-4) en forma de un sólido. HPLC-MS analítica (método A): RT = 1,19 min.

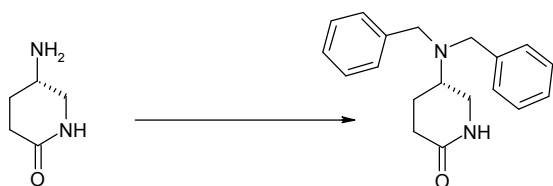
4.7 (R)-1-{2-[4-(4-clorofenil)-piperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ol (EJEMPLO 4)



Partiendo de 0,17 g de (IV-4) y 0,15 g de 4-(4-clorofenil)-piperidina se preparan 0,19 g del **Ejemplo 4** análogamente al Ejemplo 1 (véase 1.3). El producto se purifica por cromatografía (diclorometano/metanol 100/0 a 96/4). HPLC-MS analítica (método A): RT = 1,36 min.

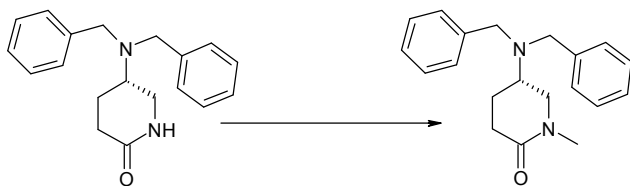
5. SÍNTESIS DE (S)-5-{2-[4-(4-CLOROFENIL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHIRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-1-METILPIPERIDIN-2-ONA (EJEMPLO 5)

5.1 (S)-5-dibencilaminopiperidin-2-ona:



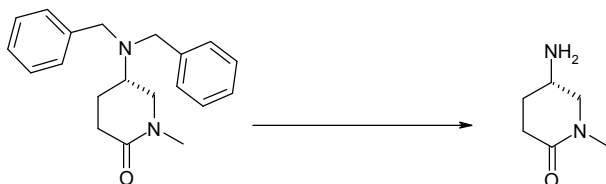
0,600 g de hidrocloreto de 4-(S)-amino-delta-valerolactama, 0,970 ml de bromuro de bencilo y 1,5 g de hidrógeno-carbonato de sodio se suspenden en 30 ml de etanol. La mezcla de reacción se agita luego durante 8 horas a 80 °C y, a continuación, se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo se suspende en agua y el producto se extrae con diclorometano y se purifica por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol 100/0 a 95/5). 0,500 g de producto se obtienen en forma de aceite. HPLC-MS analítica (método A): RT = 1,01 min.

5.2 (S)-5-dibencilamino-1-metilpiperidin-2-ona:



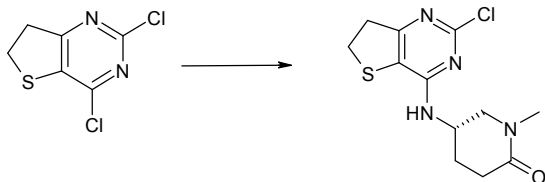
0,500 g de (S)-5-dibencilaminopiperidin-2-ona se suspenden en 15 ml de tetrahidrofurano. Bajo enfriamiento con baño de hielo se añaden 0,175 g de *terc*-butilato de potasio. La mezcla de reacción se agita luego durante 30 minutos a temperatura ambiente. Bajo enfriamiento con baño de hielo se añaden 0,095 ml de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se agita luego durante 48 horas a temperatura ambiente y más tarde se mezcla con una solución saturada de NaCl. El producto se extrae con acetato de etilo. 0,450 g de producto se obtienen en forma de aceite. HPLC-MS analítica (método A): RT = 1,07 min.

5.3 (S)-5-amino-1-metilpiperidin-2-ona:



0,450 g de (S)-5-dibencilamino-1-metilpiperidin-2-ona se suspenden en 25 ml de metanol y se hidrogenan con 0,150 g de Pd/C al 10% a una presión de 3 bar y una temperatura de 60 °C. Al cabo de 16 horas, se filtra el catalizador con succión y el filtrado se concentra por evaporación hasta sequedad. 0,190 g del producto se obtienen en forma de aceite. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 2,76 (3H, s);

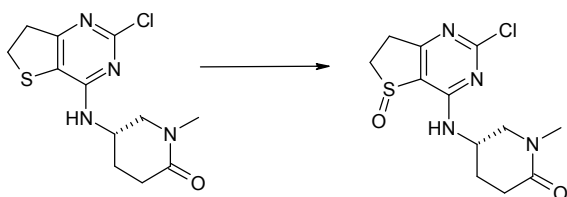
5.4 (S)-5-(2-cloro-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-1-metilpiperidin-2-ona (III-5):



(III-5)

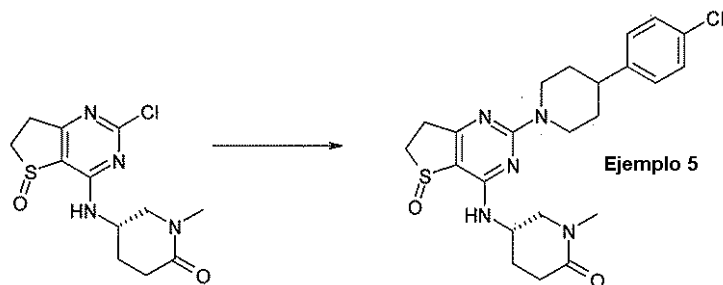
0,27 g de (II) se disponen en 3 ml de dioxano, primeramente se añaden 0,45 ml de diisopropiletilamina y luego 0,25 g de (S)-5-amino-1-metilpiperidin-2-ona. La mezcla de reacción se calienta a 130 °C, hasta que no tenga lugar ninguna reacción ulterior y, después del enfriamiento, se concentra por evaporación. El producto se extrae con diclorometano y se purifica por cromatografía (HPLC preparativa, método A). Se obtienen 0,26 g de (III-5) en forma de un sólido. HPLC-MS analítica (método A): RT = 1,06 min.

5.5 (S)-5-(2-cloro-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-1-metilpiperidin-2-ona (IV-5):

**(IV-5)**

0,04 g de S-(-)-1,1'-bi-2-naftol se disponen en 5 ml de cloroformo bajo argón y luego se añaden 0,02 ml de isopropilato de titanio(IV) y 0,025 ml de agua. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se añade una suspensión de 0,2 g de **(III-5)** en 4 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se enfría hasta -5°C y, al cabo de 20 minutos, se añaden gota a gota 0,12 ml de hidropéroxido de terc.-butilo 5-6 M en decano. La mezcla de reacción se continúa agitando a -5 °C, hasta que no tenga lugar ninguna reacción ulterior, y se basifica con NH₄OH. El producto se purifica por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/metanol 100/0 a 60/40). Se obtienen 0,09 g de **(IV-5)** en forma de un sólido. HPLC-MS analítica (método A): RT = 0,83 min.

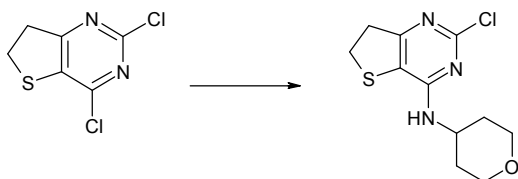
5.6 (S)-5-{2-[4-(4-clorofenil)-piperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-1-metilpiperidin-2-ona (**Ejemplo 5**)

**Ejemplo 5**

Partiendo de 0,2 g de **(IV-5)** y 0,18 g de 4-(4-clorofenil)-piperidina se preparan 0,17 g del **Ejemplo 5** análogamente al Ejemplo 1 (véase 1.3). El producto se purifica por cromatografía (HPLC preparativa, método A). Las fracciones de producto se basifican con amoníaco y se liofilizan. HPLC-MS analítica (método A): RT = 1,18 min

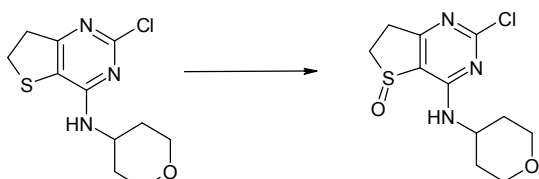
6. SÍNTESIS DE {2-[4-(4-CLOROFENIL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHI-DRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-IL)-(TETRAHI-DROPIRAN-4-IL)-AMINA (**EJEMPLO 6**)

6.1 (2-cloro-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(tetrahidropiran-4-il)-amina (**III-6**):

**(III-6)**

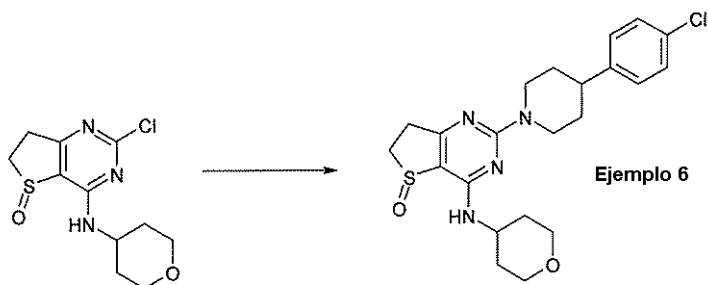
0,68 g de **(II)** se disponen en 6 ml de dioxano, primeramente se añaden 1,72 ml de diisopropiletilamina y luego 0,6 g de 4-aminotetrahidropirano. La mezcla de reacción se calienta a 130°C, hasta que no tenga lugar ninguna reacción ulterior y, después del enfriamiento, se concentra por evaporación. El producto se trata con agua en el baño de ultrasonidos, luego se filtra con succión y se seca. Se obtienen 0,66 g de **(III-6)** en forma de un sólido. HPLC-MS analítica (método C): RT = 1,08 min.

6.2 (2-cloro-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(tetrahidropiran-4-il)-amina (**IV-6**):

**(IV-6)**

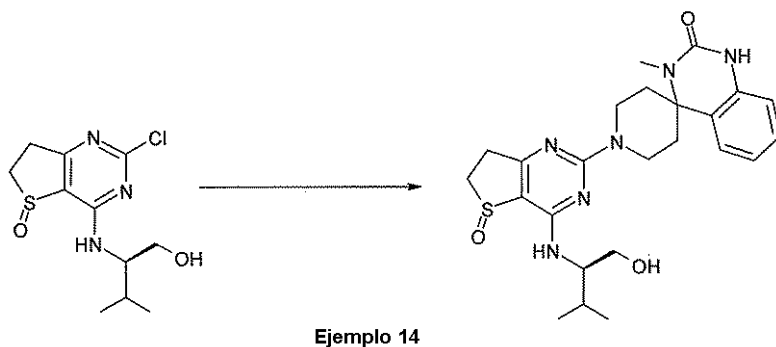
0,14 g de S-(-)-1,1'-bi-2-naftol se disponen en 5 ml de cloroformo bajo argón y luego se añaden 0,072 ml de isopropilato de titanio(IV) y 0,087 ml de agua. La mezcla de reacción se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añade una suspensión de 0,66 g de **(III-6)** en 25 ml de cloroformo. La mezcla de reacción se enfría hasta -10°C y, al cabo de 60 minutos, se añaden gota a gota 0,444 ml de hidropéroxido de terc.-butilo 5-6 M en decano. La mezcla de reacción se continúa agitando a -10 hasta -4°C, hasta que ya no tenga lugar ninguna reacción ulterior, y se combina con agua. El producto se extrae con diclorometano y se purifica por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/metanol 100/0 a 80/20). Se obtienen 0,42 g de **(IV-6)** en forma de un sólido. HPLC-MS analítica (método A): RT = 0,94 min.

6.3 {2-[4-(4-clorofenil)-piperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-(tetrahidropian-4-il)-amina (**Ejemplo 6**)



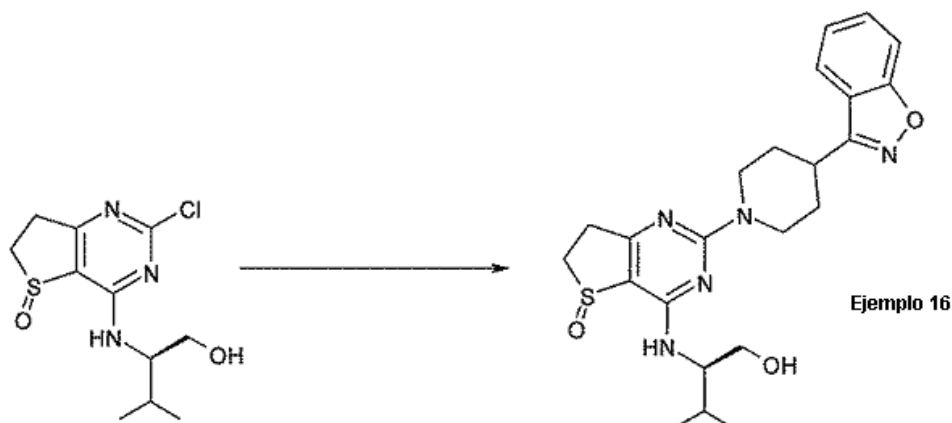
Partiendo de 0,17 g de **(IV-6)** y 0,17 g de 4-(4-clorofenil)-piperidina se preparan 0,23 g del **Ejemplo 6** análogamente al Ejemplo 1 (véase 1.3). El producto se trata con agua en el baño de ultrasonidos y el sólido se filtra con succión. HPLC-MS analítica (método A): RT = 1,24 min

7 SÍNTESIS DE (R)-1-(4-(1-HIDROXI-3-METILBUTAN-2-ILAMINO)-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-2-IL)-3'-METIL-1'H-ESPIRO[PIPERIDIN-4,4'-QUINAZOLIN]-2'(3'H)-ONA (**Ejemplo 14**)



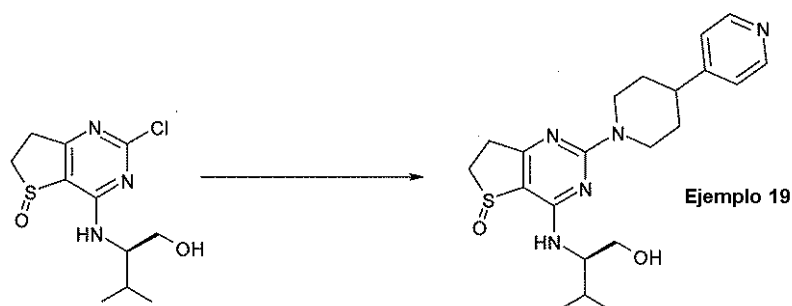
(IV-1) (véase 1.2, 0,1 mmol) se dispone en 750 μl de N-metil-2-pirrolidona (NMP) y 50 μl de diisopropiltilamina, se mezcla con una solución de 3'-metil-1'H-espiro[piperidin-4,4'-quinazolin]-2'(3'H)-ona (*Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 4659) (0,1 mmol) en 400 μl de NMP y se calientan en el microondas durante 30 min a 120°C. A continuación, se añaden 600 μL de DMF, la solución de reacción se purifica a través de HPLC-MS preparativa (método A) y las fracciones de producto se liofilizan. HPLC-MS analítica (método C): RT = 1,58 min.

8. SÍNTESIS DE (R)-2-[2-(4-BENZO[d]ISOXAZOL-3-IL-PIPERIDIN-1-IL)-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-ILAMINO]-3-METILBUTAN-1-OL (**EJEMPLO 16**)



Partiendo de **(IV-1)** (véase 1.2) y 3-piperidin-4-il-benzo[*d*]isoxazol se puede preparar y purificar el **Ejemplo 16** análogamente al Ejemplo 14 (véase 7.). HPLC-MS analítica (método C): RT = 1,74 min.

- 5 9. SÍNTESIS DE (R)-3-METIL-2-[5-OXO-2-(3,4,5,6-TETRAHIDRO-2*H*-[4,4']BIPIRIDINIL-1-IL)-6,7-DIHI-DRO-5*H*-5λ⁴-TIENO[3,2-*d*]PIRIMIDIN-4-ILAMINO]-BUTAN-1-OL (**EJEMPLO 19**)

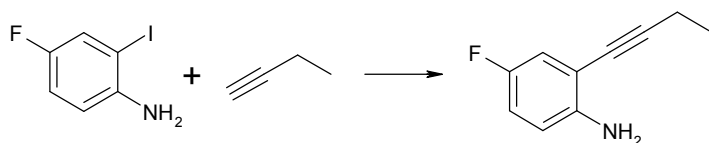


Partiendo de **(IV-1)** (véase 1.2) y 4-piperidin-4-il-piridina se puede preparar y purificar el **Ejemplo 19** análogamente al Ejemplo 14 (véase 7.). HPLC-MS analítica (método C): RT = 1,33 min.

- 10 10. SÍNTESIS DE (R)-2-[2-[4-(2-ETIL-5-FLUORO-1*H*-INDOL-3-IL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHI-DRO-5*H*-5λ⁴-TIENO[3,2-*d*]PIRIMIDIN-4-ILAMINO]-3-METILBUTAN-1-OL (**EJEMPLO 22**)

10.1 2-but-1-inil-4-fluorofenilamina

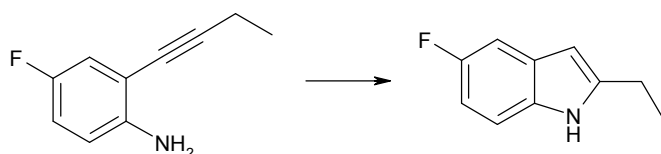
15



80 ml de tetrahidrofurano se disponen bajo argón. Se añaden 5 g de 4-fluoro-2-yodofenilamina, 0,74 g de diclorobis(trifenilfosfina) paladio(II), 0,2 g de yoduro de cobre y 8,8 ml de trietilamina. 4 g de 1-butina gaseosa se conducen a través de la suspensión. La mezcla de reacción se agita bajo argón durante 15 horas a temperatura ambiente, luego se filtra sobre Celite y se concentra por evaporación hasta sequedad. 3,4 g de producto se obtienen en forma de sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 2,45 (2H, q); 1,18 (3H, t).

20

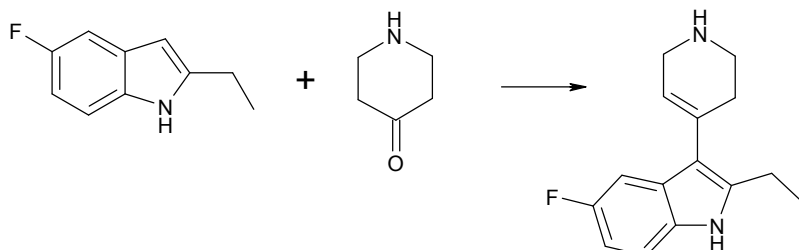
10.2 2-etil-5-fluoro-1*H*-indol



25 Bajo argón se suspenden 4,9 g de *terc.*-butilato de potasio en 25 ml de N-metil-2-pirrolidinona y a ello se añade gota a gota una suspensión de 3,4 g de 2-but-1-inil-4-fluorofenilamina en 25 ml de N-metil-2-pirrolidinona. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y se combina con agua. El producto se extrae con

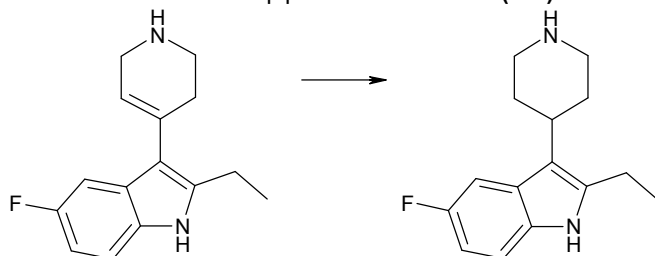
dietiléter y se purifica por cromatografía (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 100/0 - 90/10). 2,83 g de producto se obtienen en forma de sólido. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO): 2,72 (2H, q); 1,27 (3H, t).

10.3 2-etil-5-fluoro-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol



2,83 g de 2-etil-5-fluoro-1*H*-indol se suspenden en 50 ml de ácido acético y se calientan hasta 90°C. Se añade una suspensión de 6,66 g de 4-piperidina en 15 ml de ácido fosfórico 2 N. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a 90°C, se combina con lejía de sosa y el producto se extrae con acetato de etilo. 2,85 g de producto se obtienen en forma de sólido. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO): 5,63 (1H, s); 2,73 (2H, q); 1,23 (3H, t).

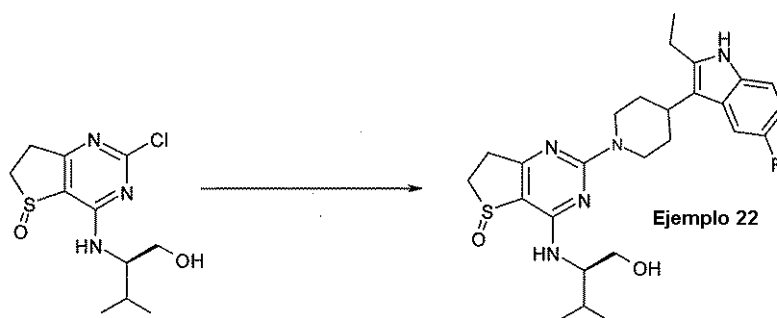
10.4 2-etil-5-fluoro-3-piperidin-4-il-1*H*-indol (**V-1**)



(**V-1**)

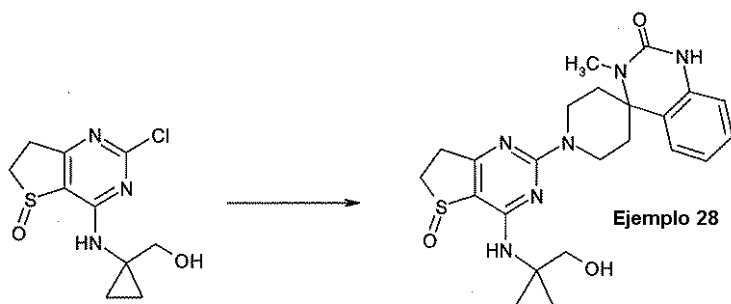
2,83 g de 2-etil-5-fluoro-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol se suspenden en 50 ml de metanol y se hidrogenan con 0,3 g de Pd al 10%/C a presión normal y temperatura ambiente. El catalizador se filtra con succión y el filtrado se concentra por evaporación hasta sequedad. Se obtienen 2,3 g de (**V-1**) en forma de un sólido. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO): 2,70 (2H, q); 1,19 (3H, t).

10.5 (R)-2-[2-[4-(2-etil-5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-piperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino]-3-metilbutan-1-ol (**Ejemplo 22**)



Partiendo de (**IV-1**) (véase 1.2) y (**V-1**) se puede preparar y purificar el **Ejemplo 22** análogamente al Ejemplo 14 (véase 7). HPLC-MS analítica (método C): RT = 1,83 min.

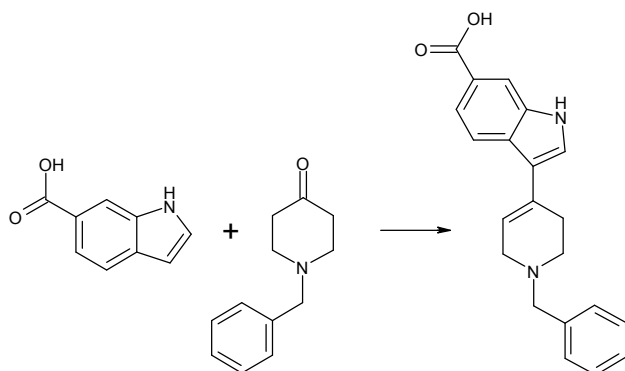
11. SÍNTESIS DE 1-(4-(1-HIDROXIMETILCICLOPROPILAMINO)-5-OXO-6,7-DIHI-DRO-5*H*-5λ⁴-TIENO[3,2-*d*]PIRIMIDIN-2-IL)-3'-METIL-1'*H*-ESPIRO[PIPERIDIN-4,4'-QUINAZOLIN]-2'(3'*H*)-ONA (**Ejemplo 28**)



Partiendo de **(IV-2)** (véase 2.4) y 3'-metil-1'H-espiro[piperidin-4,4'-quinazolin]-2'(3'H)-ona (*Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 4659) se puede preparar y purificar el **Ejemplo 28** análogamente al Ejemplo 14 (véase 7.). HPLC-MS analítica (método C): RT = 1,52 min.

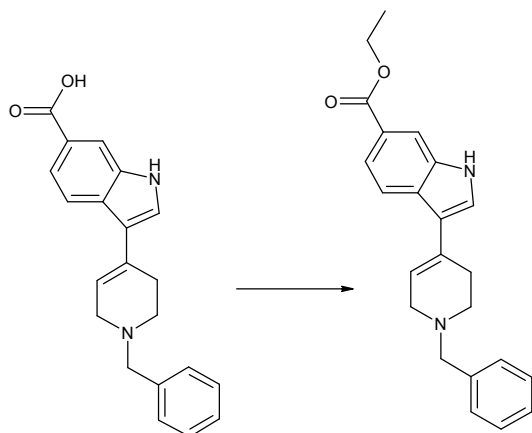
12. SÍNTESIS DE ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO 3-{1-[4-(1-HIDROXIMETILCICLOPROPILAMINO)-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMI-DIN-2-IL]-PIPERIDIN-4-IL}-1H-INDOL-6-CARBOXÍLICO (**EJEMPLO 29**)

12.1 Ácido 3-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-6-carboxílico



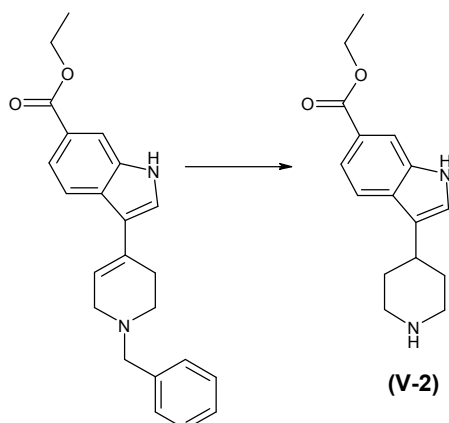
2,6 g de hidróxido de potasio se suspenden en 25 ml de metanol y se añaden 2,5 g de ácido 1H-Indol-6-carboxílico y 5,5 g de 1-bencil-piperidin-4-ona. La mezcla de reacción se agita durante 15 horas a reflujo y después se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo se mezcla con ácido clorhídrico (1 M) y se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo se trata con metanol y dietiléter y el sólido se filtra con succión. 12,4 g de producto se obtienen en forma de sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 6,2 (1H, s).

12.2 Éster etílico del ácido 3-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-6-carboxílico



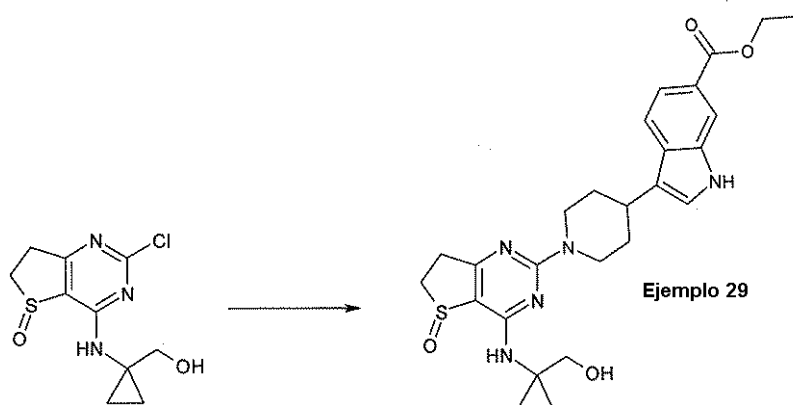
12,4 g de ácido 3-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-6-carboxílico se suspenden en 80 ml de etanol y se añaden 1,6 ml de ácido sulfúrico conc. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 96 horas. El sólido se filtra con succión, se disuelve en etanol y se basifica con lejía de sosa. Se obtienen 5,3 g de producto en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 6,2 (1H, s); 4,3 (2H, q); 1,35 (3H, s).

12.3 Éster etílico del ácido 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-6-carboxílico (**IV-2**)



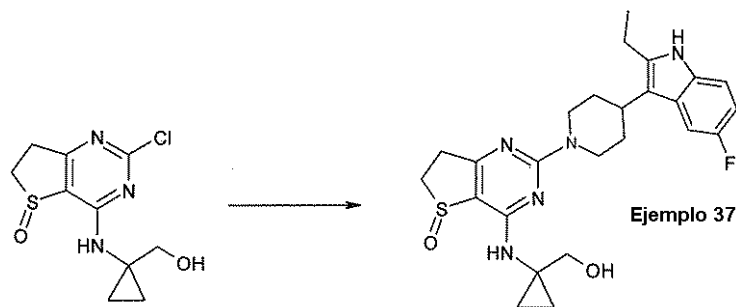
5 5 g de éster etílico del ácido 3-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-6-carboxílico y 2,3 g de hidróxido de paladio se suspenden en 180 ml de metanol y se hidrogenan a 3,5 kg/cm² durante 2 horas a temperatura ambiente. El catalizador se filtra con succión y las aguas madre se concentran por evaporación hasta sequedad. Se obtienen 3,6 g de **(V-2)** en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 4,3 (2H, q); 2,95-2,80 (1H, m); 1,35 (3H, s).

10 12.4 Éster etílico del ácido 3-{1-[4-(1-hidroximetilciclopropilamino)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-3,2-il]-piperidin-4-il}-1H-indol-4-carboxílico (**Ejemplo 29**)



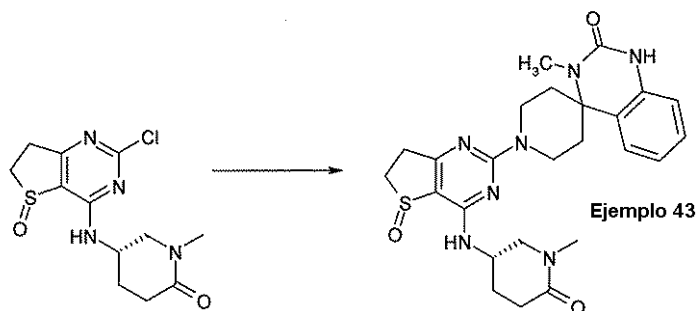
15 Partiendo de **(IV-2)** (véase 2.4) y **(V-2)** (véase 12.3) se puede preparar y purificar el **Ejemplo 29** análogamente al Ejemplo 14 (véase 7). HPLC-MS analítica (método C): RT = 1,77 min.

13. SÍNTESIS DE 1-{2-[4-(2-ETIL-5-FLUORO-1H-INDOL-IL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHI-DRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-CICLOPROPIL)-METANOL (**EJEMPLO 37**)



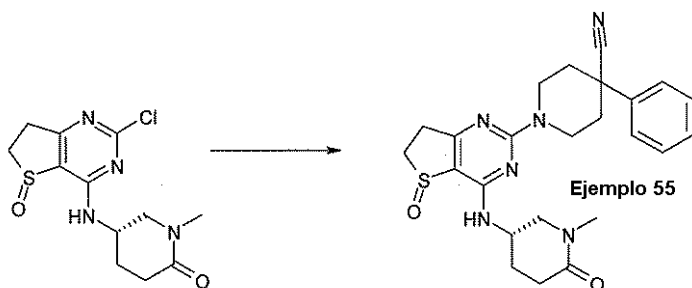
20 Partiendo de **(IV-2)** (véase 2.4) y **(V-1)** (véase 10.4) se puede preparar y purificar el **Ejemplo 37** análogamente al Ejemplo 14 (véase 7). HPLC-MS analítica (método C): RT = 1,78 min.

14. SÍNTESIS DE (S)-3'-METIL-1-(4-(1-METIL-6-OXOPIPERIDIN-3-ILAMINO)-5-OXO-6,7-DIHI-DRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-IL)-3'-METIL-1'H-ESPIRO[PIPERIDIN-4,4'-QUINAZOLIN]-2'(3'H)-ONA (**EJEMPLO 43**)



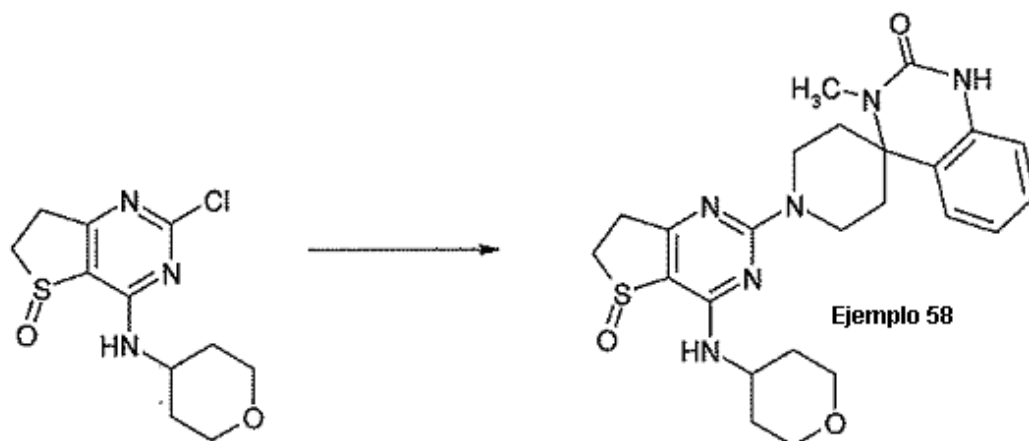
Partiendo de **(IV-5)** (véase 5.5) y 3'-metil-1'H-espíro[piperidin-4,4'-quinazolin]-2'(3'H)-ona (*Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 4659) se puede preparar y purificar el **Ejemplo 43** análogamente al Ejemplo 14 (véase 7.). HPLC-MS analítica (método C): RT = 1,49 min.

- 5
15. SÍNTESIS DE 1-[4-((S)-1-METIL-6-OXOPIPERIDIN-3-ILAMINO)-5-OXO-6,7-DIHI-DRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-2-IL]-4-FENILPIPERIDIN-4-CARBONITRILO (**EJEMPLO 55**)



10 Partiendo de **(IV-5)** (véase 5.5) y 4-fenilpiperidin-4-carbonitrilo se puede preparar y purificar el **Ejemplo 55** análogamente al Ejemplo 14 (véase 7.). HPLC-MS analítica (método C): RT = 1,71 min.

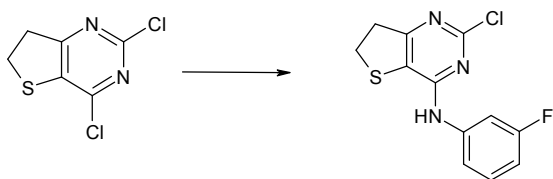
16. SÍNTESIS DE 3'-METIL-1-(4-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-ILAMINO)-5-OXO-6,7-DIHI-DRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-2-IL)-1'H-ESPIRO[PIPERIDIN-4,4'-QUINAZOLIN]-2'(3'H)-ONA (**EJEMPLO 58**)



15 Partiendo de **(IV-6)** (véase 6.2) y 3'-metil-1'H-espíro[piperidin-4,4'-quinazolin]-2'(3'H)-ona (*Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 4659) se puede preparar y purificar el **Ejemplo 58** análogamente al Ejemplo 14 (véase 7.). HPLC-MS analítica (método C): RT = 1,56 min.

- 20 17. SÍNTESIS DE 1-(4-(3-FLUOROFENILAMINO)-5-OXO-6,7-DIHI-DRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-2-IL)-3'-METIL-1'H-ESPIRO[PIPERIDIN-4,4'-QUINAZOLIN]-2'(3'H)-ONA (**Ejemplo 73**)

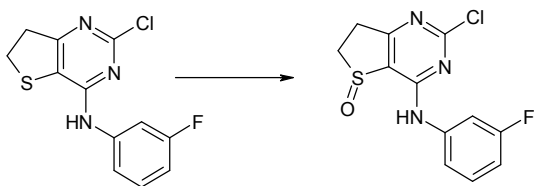
17.1 (2-cloro-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(3-fluorofenil)-amina (**III-7**):



(III-7)

4 g de (II) se disponen en 15 ml de dimetilformamida, y a continuación se añaden 4,5 ml de diisopropiletilamina y luego 2,5 g de 3-fluorofenilamina. La mezcla de reacción se calienta a 120°C, hasta que no tenga lugar ninguna reacción ulterior y, después del enfriamiento, se concentra por evaporación. El residuo se mezcla con agua. El producto se extrae con diclorometano y se purifica por cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 80/20 a 60/40). Se obtienen 2,6 g de (III-7) en forma de un sólido. HPLC analítica (método A): RT = 3,27 min.

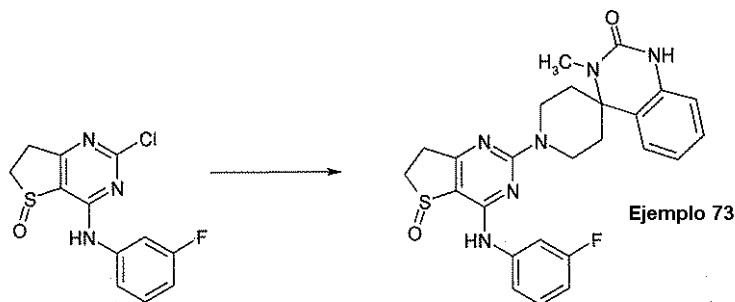
17.2 2-cloro-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il-(3-fluorofenil)-amina (IV-7):



(IV-7)

0,102 g de S-(-)-1,1'-bi-2-naftol se disponen en 0,5 ml de cloroformo bajo argón y luego se añaden 0,052 ml de isopropilato de titanio(IV) y 0,064 ml de agua. La mezcla de reacción se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añade una suspensión de 0,5 g de (III-7) en 25 ml de cloroformo. La mezcla de reacción se enfría hasta -2/-4°C y, al cabo de 20 minutos, se añaden gota a gota 0,323 ml de hidropéroxido de terc.-butilo 5-6 M en decano. La mezcla de reacción se continúa agitando a -2/-4°C, hasta que no tenga lugar ninguna reacción ulterior, y se mezcla con agua. El producto se extrae con diclorometano y se purifica por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol 100/0 a 95/5). Se obtienen 0,47 g de (IV-7) en forma de un sólido. HPLC-MS analítica (método A): RT = 1,15 min.

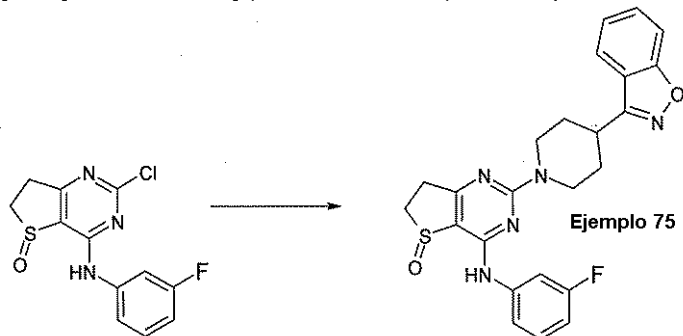
17.3 1-(4-(3-fluorofenilamino)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-3'-metil-1'H-espiro[piperidin-4,4'-quinazolin]-2'(3'H)-ona (Ejemplo 73)



Ejemplo 73

Partiendo de (IV-7) (véase 17.2) y 3'-metil-1'H-espiro[piperidin-4,4'-quinazolin]-2'(3'H)-ona (*Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 4659) se puede preparar y purificar el **Ejemplo 73** análogamente al Ejemplo 14 (véase 7.). HPLC-MS analítica (método C): RT = 1,81 min.

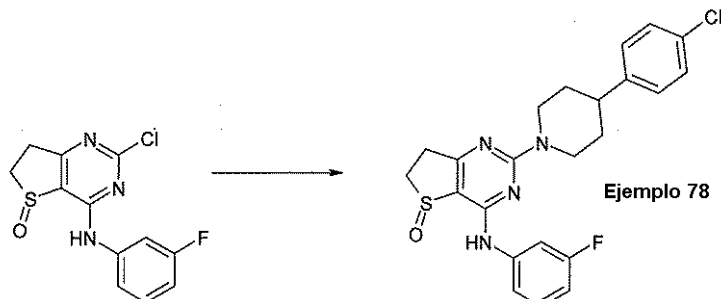
18. SÍNTESIS DE [2-(4-BENZO[d]ISOXAZOL-3-IL-PIPERIDIN-1-IL)-5-OXO-6,7,6,7-DIHI-DRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-IL]-(3-FLUOROFENIL)-AMINA (EJEMPLO 75)



Ejemplo 75

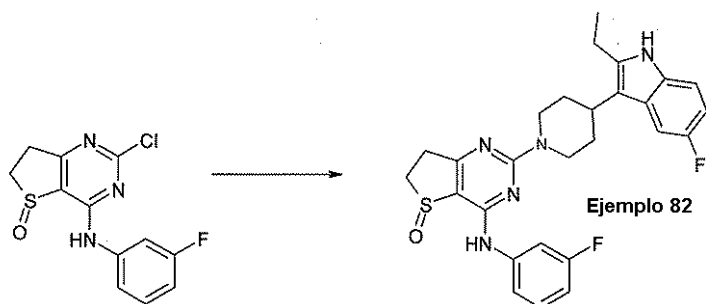
Partiendo de **(IV-7)** (véase 17.2) y 3-piperidin-4-il-benzo[d]isoxazol se puede preparar y purificar el **Ejemplo 75** análogamente al Ejemplo 14 (véase 7). HPLC-MS analítica (método C): RT = 2,11 min.

19. SÍNTESIS DE TRIFLUOROACETATO DE (3-FLUOROFENIL)-[5-OXO-2-(3,4,5,6-TETRAHIDRO-2H-[4,4']BIPIRIDINIL-1-IL)-6,7-DIHIDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-IL]-AMINA (**EJEMPLO 78**)



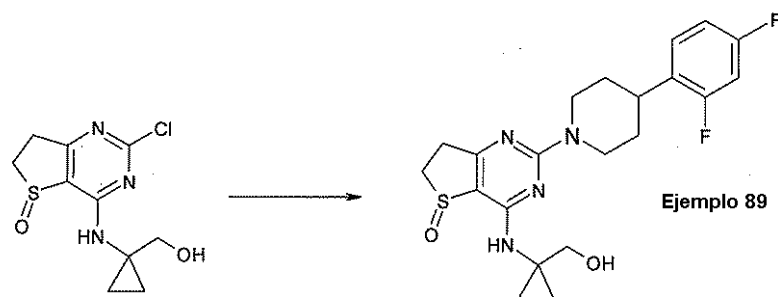
Partiendo de **(IV-7)** (véase 17.2) y 4-(4-clorofenil)-piperidina se puede preparar y purificar el **Ejemplo 78** en forma de trifluoroacetato análogamente al Ejemplo 14 (véase 7). HPLC-MS analítica (método C): RT = 1,55 min.

20. SÍNTESIS DE {2-[4-(2-ETIL-5-FLUORO-1H-INDOL-3-IL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-IL}-(3-FLUOROFENIL)-AMINA (**EJEMPLO 82**)



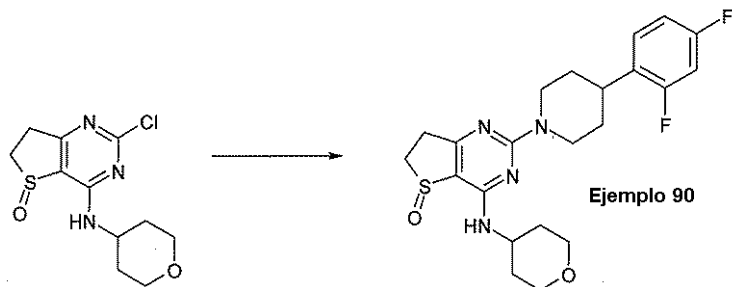
Partiendo de **(IV-7)** (véase 17.2) y **(V-1)** (véase 10.4) se puede preparar y purificar el **Ejemplo 82** análogamente al Ejemplo 14 (véase 7). HPLC-MS analítica (método C): RT = 2,12 min.

21. SÍNTESIS DE (1-{2-[4-(2,4-DIFLUOROFENIL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-CICLOPROPIL)-METANOL (**EJEMPLO 89**)



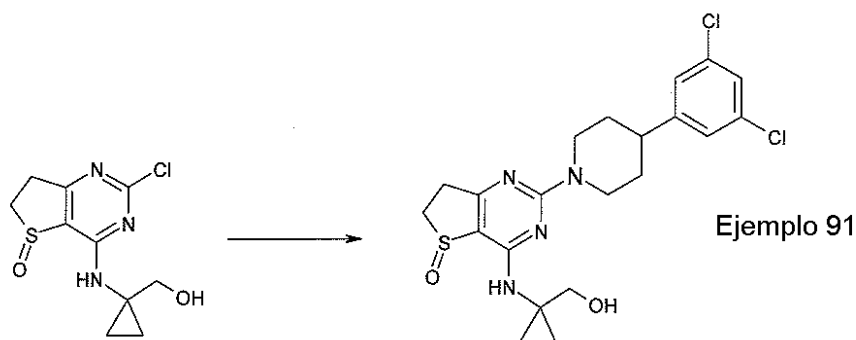
Partiendo de **(IV-2)** (véase 2.4) y 4-(2,4-difluorofenil)-piperidina se puede preparar el **Ejemplo 89** análogamente al Ejemplo 14 (véase 7). El producto se puede purificar por cromatografía (HPLC preparativa, método B). HPLC-MS analítica (método D): RT = 1,18 min.

22. SÍNTESIS DE {2-[4-(2,4-DIFLUOROFENIL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-IL}-(TETRAHIDROPIRAN-4-IL)-AMINA (**Ejemplo 90**)



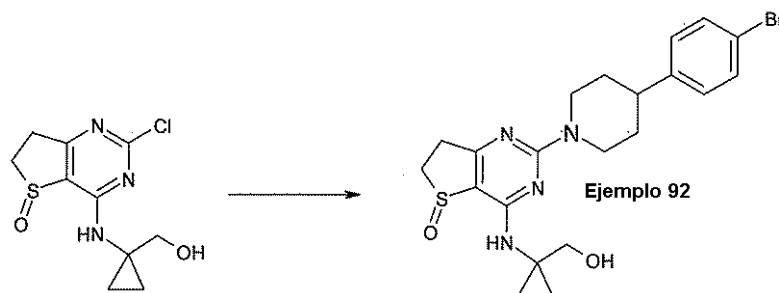
Partiendo de (IV-6) (véase 6.2) y 4-(2,4-difluorofenil)-piperidina se puede preparar y purificar el **Ejemplo 90** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método D): RT = 1,23 min.

- 5 23. SÍNTESIS DE (1-{2-[4-(3,5-DICLOROFENIL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-CICLOPROPIL)-METANOL (**EJEMPLO 91**)



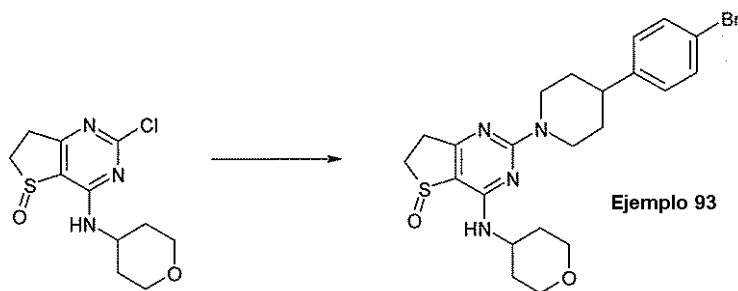
- 10 Partiendo de (IV-2) (véase 2.4) y 4-(3,5-diclorofenil)-piperidina se puede preparar y purificar el **Ejemplo 91** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método D): RT = 1,30 min.

24. SÍNTESIS DE (1-{2-[4-(4-BROMOFENIL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-CICLOPROPIL)-METANOL (**EJEMPLO 92**)



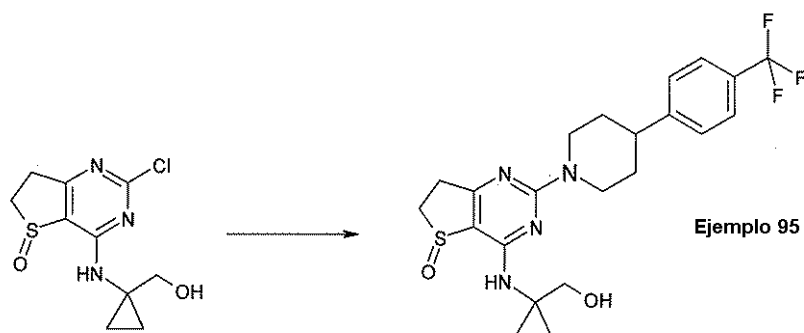
- 15 Partiendo de (IV-2) (véase 2.4) y 4-(4-bromofenil)-piperidina se puede preparar y purificar el **Ejemplo 92** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método D): RT = 1,23 min.

- 20 25. SÍNTESIS DE {2-[4-(4-BROMOFENIL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-IL}-(TETRAHIDROPIRAN-4-IL)-AMINA (**EJEMPLO 93**)



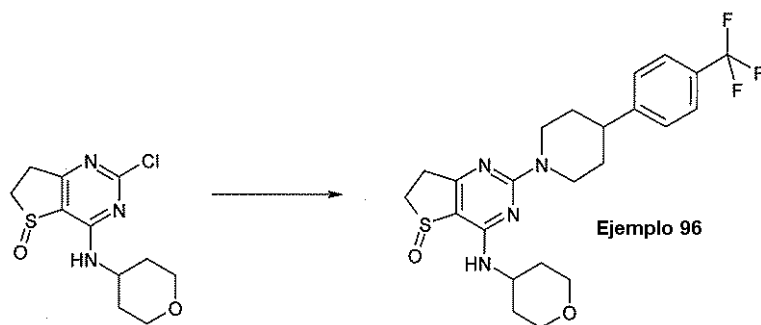
Partiendo de **(IV-6)** (véase 6.2) y 4-(4-bromofenil)-piperidina se puede preparar y purificar el **Ejemplo 93** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método D): RT = 1,28 min.

- 5 26. SÍNTESIS DE (1-{5-OXO-2-[4-(4-TRIFLUORMETILFENIL)-PIPERIDIN-1-IL]-6,7-DIHIDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-CICLOPROPIL)-METANOL (**EJEMPLO 95**)



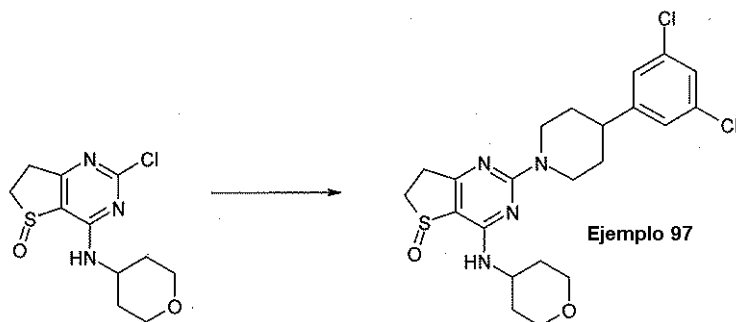
Partiendo de **(IV-2)** (véase 2.4) y 4-(4-trifluorometilfenil)-piperidina se puede preparar y purificar el **Ejemplo 95** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método D): RT = 1,25 min.

- 10 27. SÍNTESIS DE {5-OXO-2-[4-(4-TRIFLUOROMETILFENIL)-PIPERIDIN-1-IL]-6,7-DIHIDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-IL}-(TETRAHIDROPIRAN-4-IL)-AMINA (**EJEMPLO 96**)



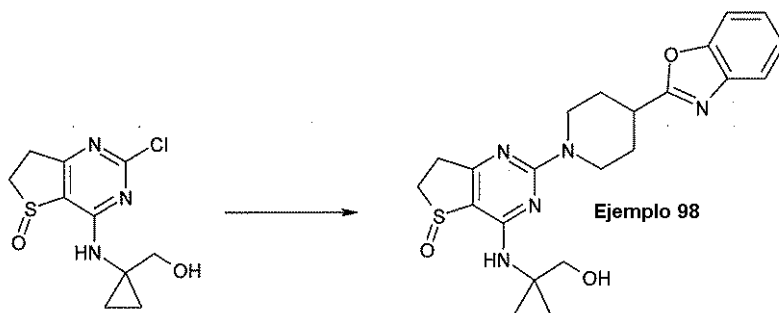
- 15 Partiendo de **(IV-6)** (véase 6.2) y 4-(4-trifluorometilfenil)-piperidina se puede preparar y purificar el **Ejemplo 96** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método D): RT = 1,29 min.

28. SÍNTESIS DE {2-[4-(3,5-DICLOROFENIL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-IL}-(TETRAHIDROPIRAN-4-IL)-AMINA (**EJEMPLO 97**)



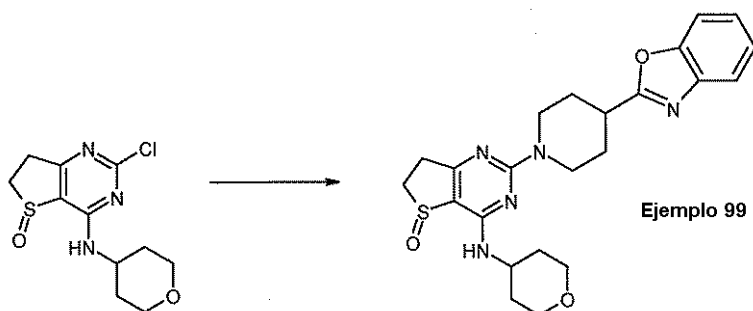
Partiendo de **(IV-6)** (véase 6.2) y 4-(3,5-diclorofenil)-piperidina se puede preparar y purificar el **Ejemplo 97** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método A): RT = 1,29 min.

- 5 29. SÍNTESIS DE {1-[2-(4-BENZOXAZOL-2-IL-PIPERIDIN-1-IL)-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-CICLOPROPIL}-METANOL (**EJEMPLO 98**)



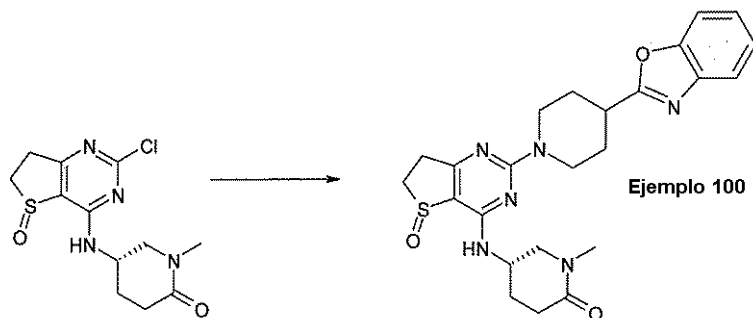
Partiendo de **(IV-2)** (véase 2.4) y 2-piperidin-4-il-benzoxazol se puede preparar y purificar el **Ejemplo 98** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,22 min.

- 10 30. SÍNTESIS DE [2-(4-BENZOXAZOL-2-IL-PIPERIDIN-1-IL)-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-IL]-(TETRAHIDROPÍRAN-4-IL)-AMINA (**Ejemplo 99**)



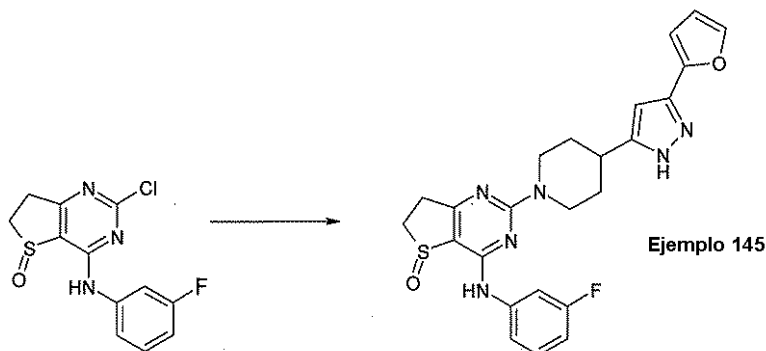
- 15 Partiendo de **(IV-6)** (véase 6.2) y 2-piperidin-4-il-benzoxazol se puede preparar y purificar el **Ejemplo 99** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,23 min.

31. SÍNTESIS DE (S)-5-[2-(4-BENZOXAZOL-2-IL-PIPERIDIN-1-IL)-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-ILAMINO]-1-METILPIPERIDIN-2-ONA (**EJEMPLO 100**)



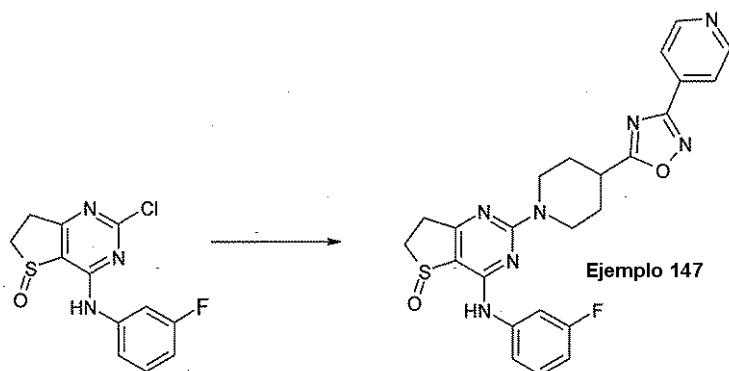
Partiendo de (**IV-5**) (véase 5.5) y 2-piperidin-4-il-benzoxazol se puede preparar y purificar el **Ejemplo 100** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,18 min.

- 5 32. SÍNTESIS DE TRIFLUOROACETATO DE (3-FLUOROFENIL)-{2-[4-(5-FURAN-2-IL-2H-PIRAZOL-3-IL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PIRIMIDIN-4-IL}-AMINA (**EJEMPLO 145**)



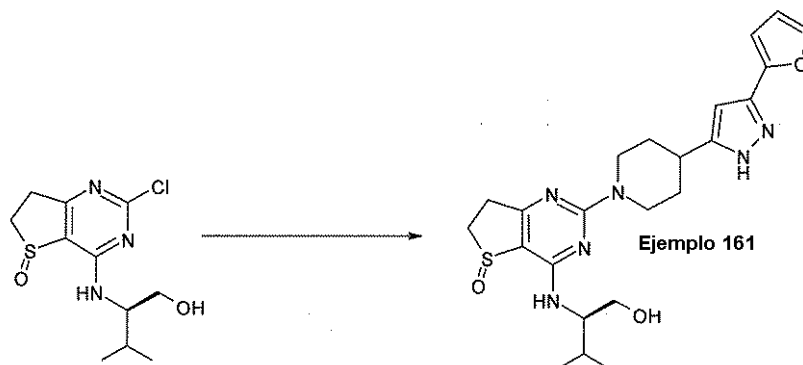
10 Partiendo de (**IV-7**) (véase 17.2) y 4-(5-furan-2-il-2H-pirazol-3-il)-piperidina se puede preparar y purificar el **Ejemplo 145** en forma de trifluoroacetato análogamente al Ejemplo 14 (véase 7.). HPLC-MS analítica (método C): RT = 1,89 min.

33. SÍNTESIS DE TRIFLUOROACETATO DE (3-FLUOROFENIL)-{5-OXO-2-[4-(3-PIRIDIN-4-IL-[1,2,4]OXADIAZOL-5-IL)-PIPERIDIN-1-IL]-6,7-DIHIDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PIRIMIDIN-4-IL}-AMINA (**EJEMPLO 147**)



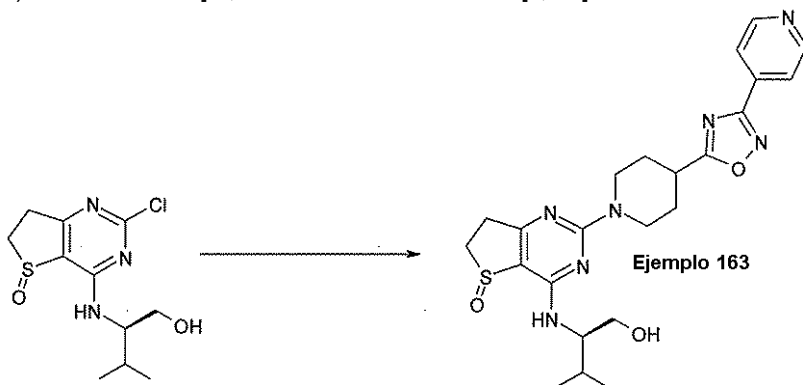
15 Partiendo de (**IV-7**) (véase 17.2) y 4-(5-piperidin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridina se puede preparar y purificar el **Ejemplo 147** en forma de trifluoroacetato análogamente al Ejemplo 14 (véase 7.). HPLC-MS analítica (método C): RT = 1,72 min.

- 20 34. SÍNTESIS DE TRIFLUOROACETATO DE (R)-2-[2-[4-(5-FURAN-2-IL-2H-PIRAZOL-3-IL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PIRIMIDIN-4-ILAMINO]-3-METILBUTAN-1-OL (**EJEMPLO 161**)



Partiendo de **(IV-1)** (véase 1.2) y 4-(5-furan-2-il-2*H*-pirazol-3-il)-piperidina se puede preparar y purificar el **Ejemplo 161** en forma de trifluoroacetato análogamente al Ejemplo 14 (véase 7.). HPLC-MS analítica (método C): RT = 1,67 min.

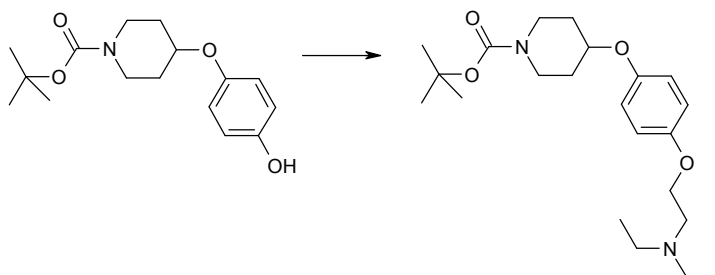
5 35. SÍNTESIS DE TRIFLUOROACETATO DE (R)-3-METIL-2-{5-OXO-2-[4-(3-PIRIDIN-4-IL-[1,2,4]OXADIAZOL-5-IL)-PIPERIDIN-1-IL]-6,7-DIHI-DRO-5*H*-5λ⁴-TIENO[3,2-*d*]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-BUTAN-1-OL (**EJEMPLO 163**)



10 Partiendo de **(IV-1)** (véase 1.2) y 4-(5-piperidin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridina se puede preparar y purificar el **Ejemplo 163** en forma de trifluoroacetato análogamente al Ejemplo 14 (véase 7.). HPLC-MS analítica (método C): RT = 1,48 min.

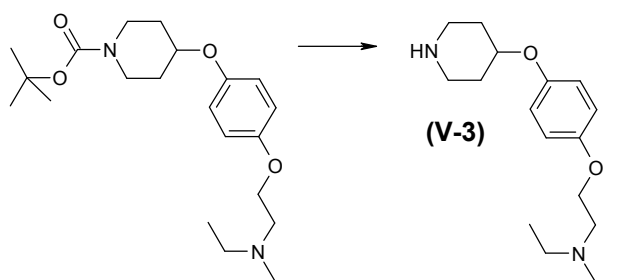
15 36. SÍNTESIS DE (2-[4-[4-(2-DIETILAMINOETOXI)-FENOXI]-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHI-DRO-5*H*-5λ⁴-TIENO[3,2-*d*]PIRIMIDIN-4-IL)-(TETRAHIDROPIRAN-4-AL)-AMINA (**EJEMPLO 178**)

36.1 Éster *terc.*-butílico del ácido 4-[4-(2-dietilaminoetoxi)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico:



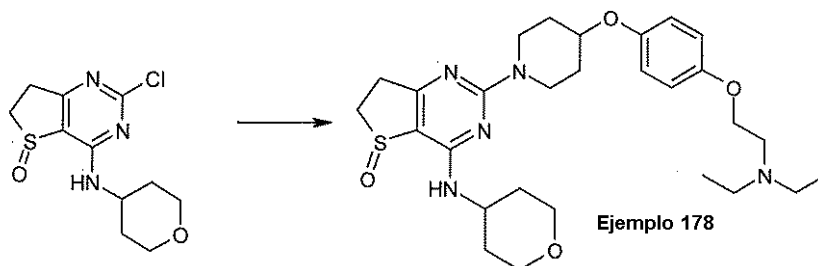
20 7,9 g de éster *terc.*-butílico del ácido 4-(4-hidroxifenoxi)-piperidin-1-carboxílico (véase el documento WO2006/64218), 5,2 g de hidrocloreto de (2-cloroetil)-dietilamina y 16,6 g de carbonato de potasio se disponen en 250 ml de acetona. La mezcla de reacción se agita a reflujo. Al cabo de 4 horas se filtran con succión las sales inorgánicas y la mezcla se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo se mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución saturada de NaHCO₃, se seca y se concentra por evaporación hasta sequedad. 10,1 g del producto se obtienen en forma de aceite.

25 36.2 Dietil-[2-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenoxi]-etil]-amina (**V-3**):



10,1 g de éster *terc.*-butílico del ácido 4-[4-(2-dietilaminoetoxi)-fenoxy]-piperidin-1-carboxílico se disponen en 20 ml de diclorometano y, bajo enfriamiento, se mezclan con 30 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Al cabo de 2 horas, se concentra por evaporación la mezcla de reacción hasta sequedad. El residuo se mezcla con una solución de NaOH (1 M) y el producto se extrae con diclorometano. Se obtienen 5,6 g de **(V-3)**.

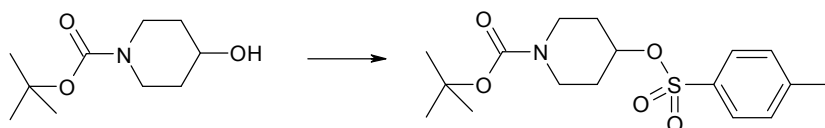
36.3 (2-[4-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenoxy]-piperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-(tetrahidropiran-4-il)-amina (**Ejemplo 178**)



Partiendo de **(IV-6)** (véase 6.2) y **(V-3)** se puede preparar y purificar el **Ejemplo 178** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método A): RT = 1,01 min.

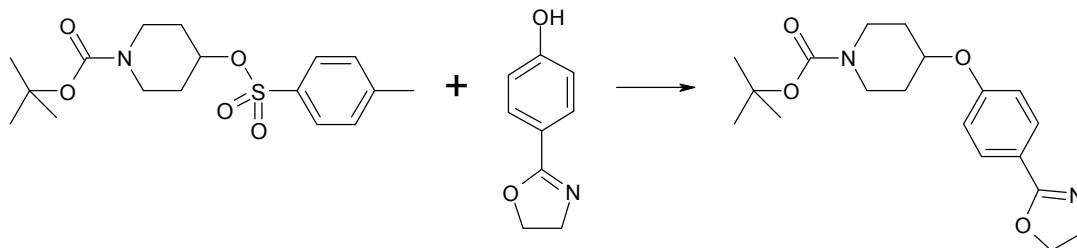
37. SÍNTESIS DE (2-[4-[4-(4,5-DIHIROOXAZOL-2-IL)-FENOXY]-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PIRIMIDIN-4-IL)-(TETRAHIROPIRAN-4-IL)-AMINA (**EJEMPLO 180**)

37.1 Éster *terc.*-butílico del ácido 4-(toluen-4-sulfoniloxi)-piperidin-1-carboxílico:

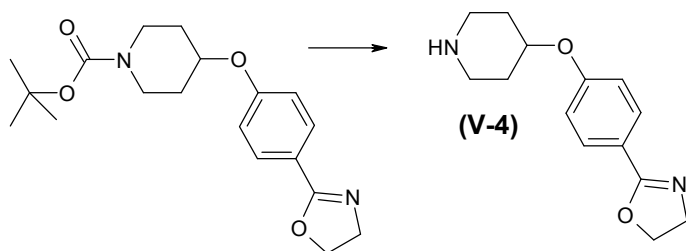


5 g de éster *terc.*-butílico del ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico se disponen en 15 ml de piridina, y luego se añaden en porciones 4,7 g de cloruro de *p*-toluenosulfonilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, tras 12 horas se vierte sobre agua helada y la mezcla obtenida se agita durante otra hora a temperatura ambiente. El sólido producido se filtra con succión y se seca. Se obtienen 7,5 g de producto.

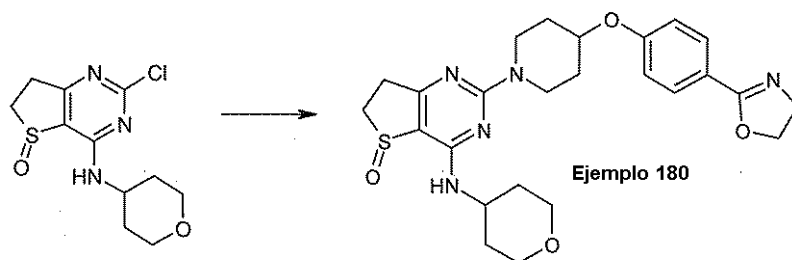
37.2 Éster *terc.*-butílico del ácido 4-[4-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-fenoxy]-piperidin-1-carboxílico:



2,0 g de 4-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-fenol (véase el documento US 5491201) se disponen en 30 ml de dimetilformamida y luego se añaden 3,3 g de carbonato de potasio y 4,2 g de éster *terc.*-butílico del ácido 4-(tolueno-4-sulfoniloxi)-piperidin-1-carboxílico. La mezcla de reacción se agita a 75°C, al cabo de 12 horas se combina con agua y el sólido precipitado se filtra con succión y se seca. Se obtienen 2,8 g de producto.

37.3 4-[4-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-fenoxi]-piperidina (**V-4**):

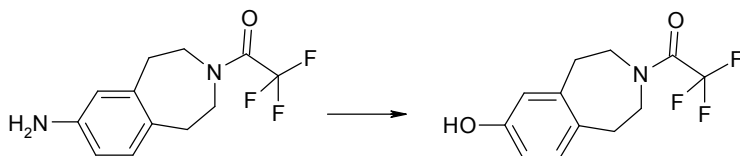
5 Se disponen 50 mg de éster *terc.*-butílico del ácido 4-[4-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico y se mezclan con 6 ml de una mezcla (5/1) de diclorometano/ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y al cabo de 15 min se combina cuidadosamente con una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se seca y se concentra por evaporación hasta sequedad. Se obtienen 20 mg de (**V-4**).

10 37.4 (2-[4-[4-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-fenoxi]-piperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-(tetrahidropiran-4-il)-amina (**Ejemplo 180**)

15 Partiendo de (**IV-6**) (véase 6.2) y (**V-4**) se puede preparar y purificar el **Ejemplo 180** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método A): RT = 0,99 min.

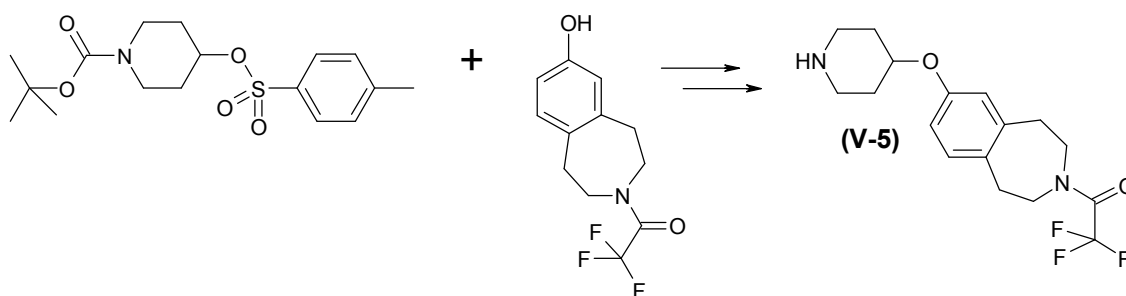
20 38. SÍNTESIS DE 2,2,2-TRIFLUORO-1-(7-[1-[5-OXO-4-(TETRAHIDROPIRAN-4-ILAMINO)-6,7-DIHI-DRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-*d*]PIRIMIDIN-2-IL]-PIPERIDIN-4-ILOXI]-1,2,4,5-TETRAHIDROBENZO[*d*]AZEPIN-3-IL)-ETANONA (**EJEMPLO 182**)

25 38.1 2,2,2-trifluoro-1-(7-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[*d*]azepin-3-il)-etanona:



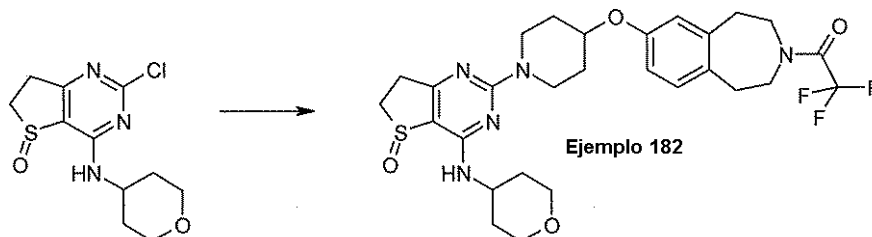
25 80 g de 1-(7-amino-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[*d*]azepin-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (véase el documento US 2005/137186) y 80 ml de ácido sulfúrico conc. se disponen en 672 ml de agua. La mezcla de reacción se enfría hasta 0°C y luego se añade gota a gota una mezcla de 21,6 g de nitrito de sodio en 128 ml de agua en el espacio de 10 min. La mezcla de reacción se agita durante 10 min. a 0°, luego durante 2 horas a reflujo, se enfría y se vierte sobre 4 litros de agua helada. El sólido producido se filtra con succión y se seca. Se obtienen 71,9 g de producto.

30 38.2 2,2,2-trifluoro-1-[7-(piperidin-4-iloxi)-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[*d*]azepin-3-il]-etanona (**V-5**):



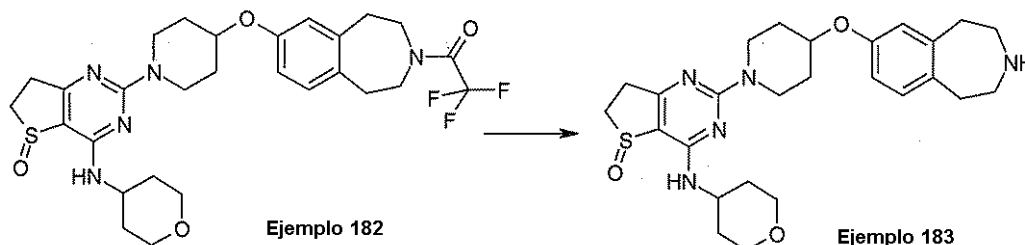
Partiendo de éster *tert.*-butilico del ácido 4-(tolueno-4-sulfoniloxi)-piperidin-1-carboxílico (véase 37.1) y 2,2,2-trifluoro-1-(7-hidroxi-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-il)-etanona (véase 38.1) puede prepararse (V-5) análogamente a (V-4) (véanse 37.2 y 37.3).

5 38.3 (2-[4-[4-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-fenoxi]-piperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-(tetrahidropiran-4-il)-amina (**Ejemplo 182**)



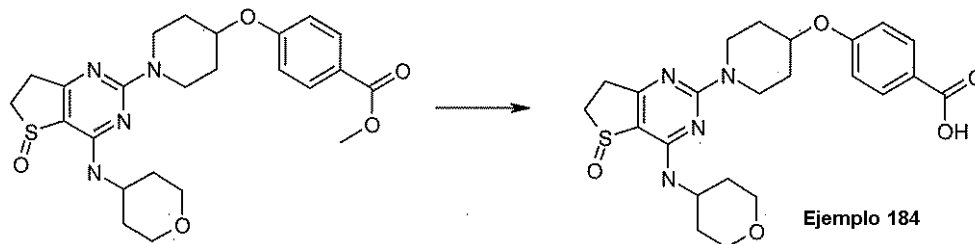
Partiendo de (IV-6) (véase 6.2) y (V-5) se puede preparar y purificar el **Ejemplo 182** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método A): RT = 1,27 min.

10 39. SÍNTESIS DE {5-OXO-2-[4-(2,3,4,5-TETRAHIDRO-1H-BENZO[D]AZEPIN-7-ILOXI)-PIPERIDIN-1-IL]-6,7-DIHIDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PIRIMIDIN-4-IL}-(TETRAHIDROPIRAN-4-IL)-AMINA (**EJEMPLO 183**)



15 160 mg de **Ejemplo 182** (véase 38.3) se disponen en 5 ml de metanol y luego se añade una mezcla de 45 mg de carbonato de potasio en 1 ml de agua. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Después de 24 horas, el metanol se separa por centrifugación. El residuo se mezcla con diclorometano y agua. La fase orgánica se seca y se concentra por evaporación hasta sequedad. Se obtienen 130 mg del **Ejemplo 183** en forma de un sólido. HPLC-MS analítica (método A): RT = 0,99 min.

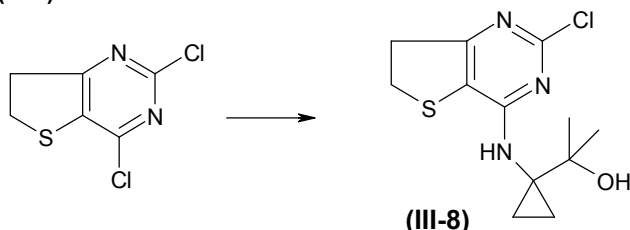
20 40. SÍNTESIS DE ÁCIDO 4-{1-[5-OXO-4-(TETRAHIDROPIRAN-4-ILAMINO)-6,7-DIHIDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PIRIMIDIN-2-IL]-PIPERIDIN-4-ILOXI}-BENZOICO (**EJEMPLO 184**)



80 mg de **Ejemplo 176** (véase la **Tabla D**) se disponen en 1,5 ml de metanol y luego se añaden 560 μ l de una solución 1N de NaOH. La mezcla de reacción se agita a 50°C, hasta que ya no tenga lugar ninguna reacción ulterior, y después se combina con una solución 1 M de HCl. El producto se extrae con diclorometano. Se obtienen 77 mg del **Ejemplo 184** en forma de un sólido. HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,19 min.

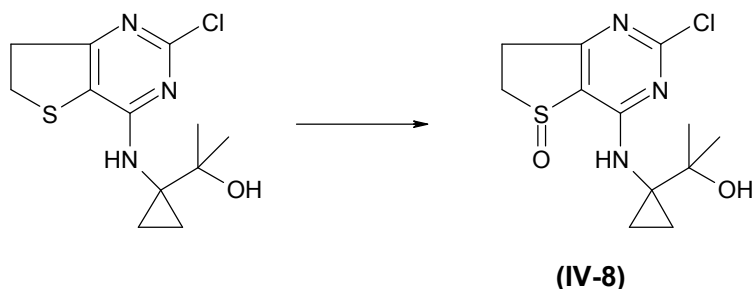
41. SÍNTESIS DE 2-(1-{2-[4-(4-CLOROFENIL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHI-DRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-CICLOPROPIL)-PROPAN-2-OL (**EJEMPLO 185**)

41.1 2-[1-(2-cloro-6,7-dihidrotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-ciclopropil]-propan-2-ol (**III-8**):



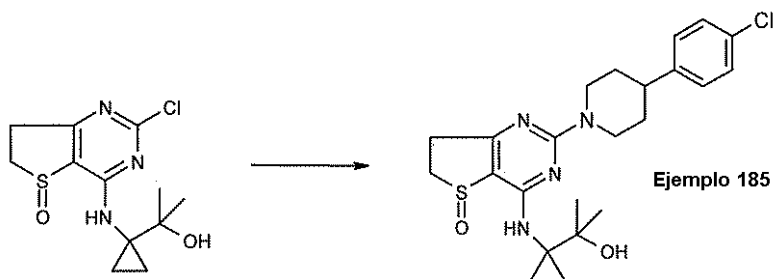
2,7 g de **(II)** se disponen en 30 ml de dioxana y luego se añaden 6,8 ml de diisopropil-etilamina y 1,8 g de 2-(1-aminociclopropil)-propan-2-ol (véase *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 1194). La mezcla de reacción se calienta a 160°C, hasta que no tenga lugar ninguna reacción ulterior y, después del enfriamiento, se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo se mezcla con agua helada. El producto se extrae con diclorometano y se purifica por cromatografía. Se obtienen 125 mg de **(III-8)** en forma de un sólido. HPLC-MS analítica (método A): RT = 1,08 min.

41.2 2-[1-(2-cloro-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-ciclopropil]-propan-2-ol (**IV-8**):



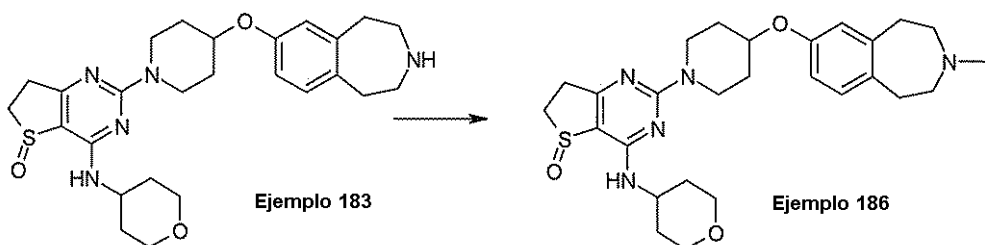
21,6 mg de S-(-)-1,1'-bi-2-naftol se disponen en 1 ml de cloroformo bajo argón y luego se añaden 11 μ l de isopropilato de titanio(IV) y 14 μ l de agua. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se añade una mezcla de 120 mg de **(III-8)** en 4 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se enfría hasta -5°C y, al cabo de 30 minutos, se añaden gota a gota 69,5 μ l de hidroperóxido de *terc.*-butilo 5-6 M en decano. La mezcla de reacción se agita a -5 °C. Después de 2 días, se añaden de nuevo las mismas cantidades de S-(-)-1,1'-bi-2-naftol, isopropilato de titanio(IV), agua e hidroperóxido de *terc.*-butilo. La mezcla de reacción se continúa agitando a -5°C hasta 5°C hasta que ya no tenga lugar ninguna reacción ulterior, se combina con agua y se basicifica con NH₄OH. La fase orgánica se concentra por evaporación hasta sequedad y el producto se purifica por cromatografía (HPLC preparativa, método B). Se obtienen 105 mg de **(IV-8)**. HPLC-MS analítica (método A): RT = 0,96 min.

41.3 2-(1-{2-[4-(4-clorofenil)-piperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino}-ciclopropil)-propan-2-ol (**Ejemplo 185**)



Partiendo de **(IV-8)** e hidrocloreto de 4-(4-clorofenil)-piperidina se puede preparar y purificar el **Ejemplo 185** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,37 min.

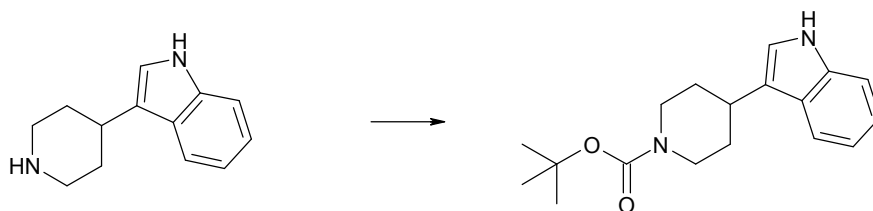
- 5 42. SÍNTESIS DE {2-[4-(3-METIL-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1H-BENZO[d]AZEPIN-7-ILOXI)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-IL}-(TETRAHI-DROPIRAN-4-IL)-AMINA (**EJEMPLO 186**)



100 mg del **Ejemplo 183** (véase 39.) se disponen en 2 ml de metanol. El pH de la mezcla se ajusta a 6 con ácido acético. Se añaden luego 34 μ l de una solución acuosa de formalina. La mezcla de reacción se agita durante 20 min a temperatura ambiente, y luego se añaden lentamente 50 mg de triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita durante otra hora a temperatura ambiente y luego se combina con una solución de NaHCO₃. El producto se extrae con diclorometano y se purifica por cromatografía. Se obtienen 56 mg de **Ejemplo 186**. HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,10 min.

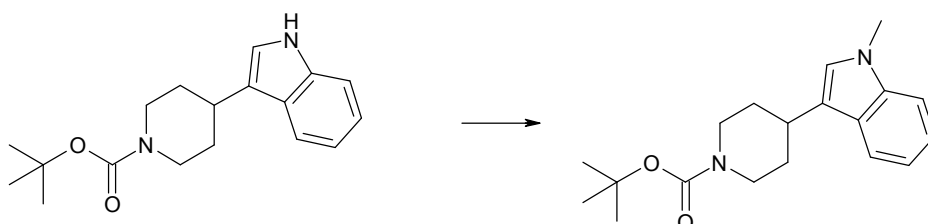
- 15 43. SÍNTESIS DE {2-[4-(5-*terc.*-BUTIL-1-METIL-1H-INDOL-3-IL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-IL}-(TETRAHIDROPIRAN-4-IL)-AMINA (**EJEMPLO 192**)

43.1 Éster *terc.*-butílico del ácido 4-(1H-indol-3-il)-piperidin-1-carboxílico:



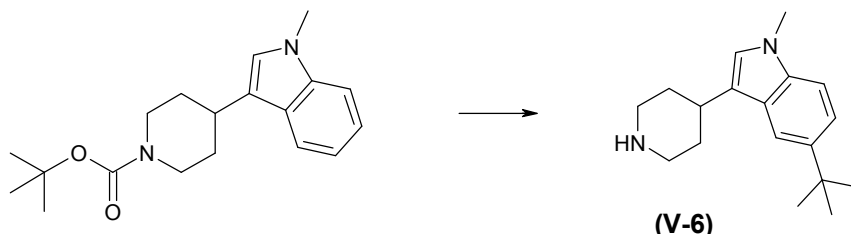
10 g de 3-piperidin-4-il-1H-indol se disponen en 300 mL de THF y se añaden 10,9 g de dicarbonato de di-*terc.*-butilo. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente y se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo se mezcla con agua y el producto se extrae con dietiléter y se purifica por cromatografía. 9 g del producto se obtienen en forma de sólido.

43.2 Éster *terc.*-butílico del ácido 4-(1-metil-1H-indol-3-il)-piperidin-1-carboxílico:



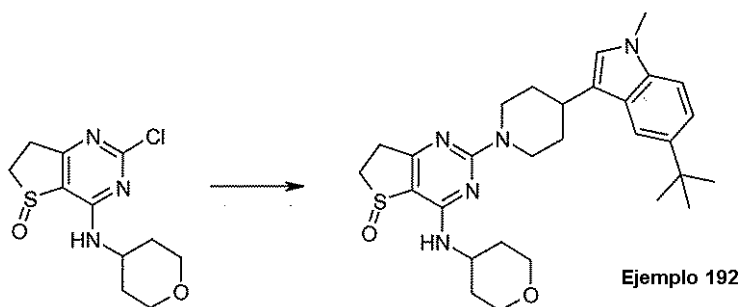
500 mg de éster *tert.*-butilico del ácido 4-(1H-indol-3-il)-piperidin-1-carboxílico se disponen en 8 ml de dimetilformamida y se añaden 73,3 mg de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral). Al cabo de 15 min se añaden 175 μ l de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, el producto se purifica directamente a través de HPLC preparativa (método C). 302 mg del producto se obtienen en forma de aceite. HPLC-MS analítica (método A): RT = 1,65 min.

43.3 5-*tert.*-butil-1-metil-3-piperidin-4-il-1H-indol (V-6)



Se disponen 365 mg de éster *tert.*-butilico del ácido 4-(1-metil-1H-indol-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 1 ml de diclorometano y se mezclan con 1,03 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Después de 12 y 16 h se añaden de nuevo 1,03 ml de ácido trifluoroacético. Al cabo de otras 12 h, la mezcla de reacción se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo se mezcla con tolueno y se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo se mezcla triturando con dietiléter y el precipitado se filtra con succión y se seca. Se obtienen 154 mg de (V-6) en forma de un sólido. HPLC-MS analítica (método A): RT = 1,34 min.

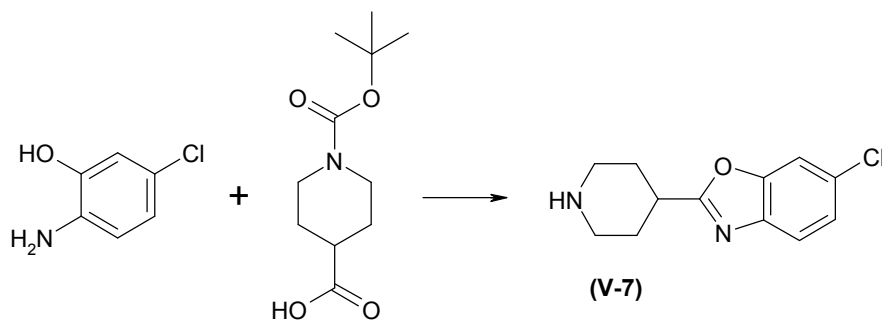
43.4 {2-[4-(5-*tert.*-butil-1-metil-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-(tetrahidropiran-4-il)-amina (Ejemplo 192)



Partiendo de (IV-6) (véase 6.2) y (V-6) se puede preparar y purificar el **Ejemplo 192** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,16 min.

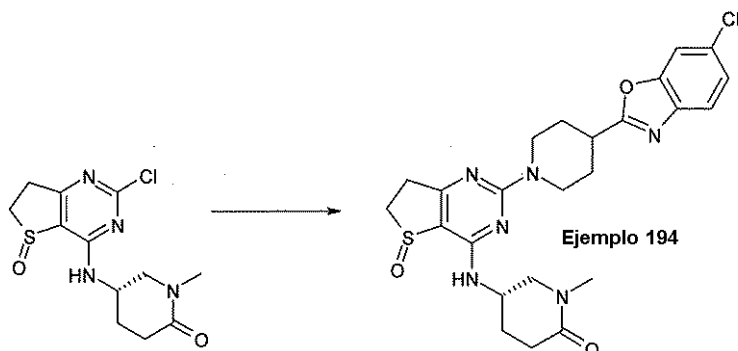
44. SÍNTESIS DE 5-{2-[4-(6-CLOROBENZOXAZOL-2-IL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-1-METILPIPERIDIN-2-ONA (EJEMPLO 194)

44.1 6-cloro-2-piperidin-4-il-benzoxazol (V-7):



500 mg de 2-amino-5-clorofenol y 800 mg de éster mono-*tert.*-butilico del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico se calientan en 4 ml de ácido polifosfórico a 200°C durante 4 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se combina con agua helada y se agita durante 30 min. El precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca. 850 mg de producto se obtienen en forma de fosfato. HPLC-MS analítica (método A): RT = 1,05 min.

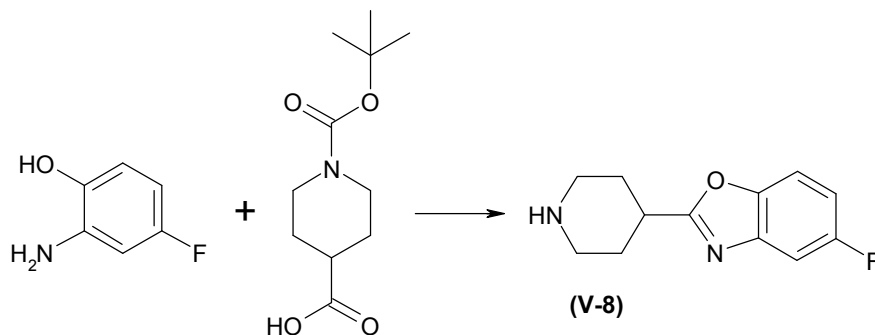
44.2 5-{2-[4-(6-clorobenzoxazol-2-il)-piperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il-amino}-1-metilpiperidin-2-ona (Ejemplo 194)



Partiendo de **(IV-5)** (véase 5.5) y **(V-7)** se puede preparar y purificar el **Ejemplo 194** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,27 min.

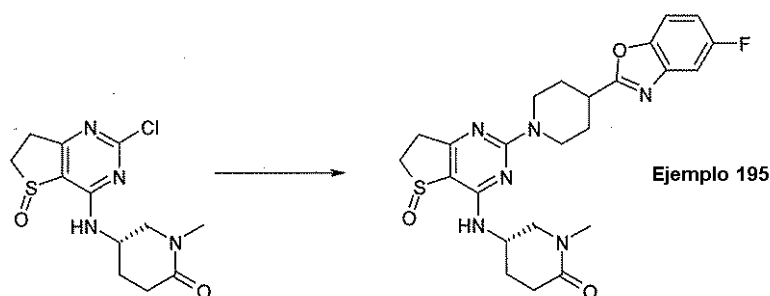
5 45. SÍNTESIS DE 5-{2-[4-(5-FLUOROBENZOXAZOL-2-IL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHI-DRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-1-METILPIPERIDIN-2-ONA (**EJEMPLO 195**)

45.1 5-fluoro-2-piperidin-4-il-benzoxazol (**V-8**):



10 500 mg de 2-amino-4-fluorofenol y 900 mg de éster mono-terc.-butílico del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico se calientan en 5 g de ácido polifosfórico a 200°C durante 4 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se combina con agua helada y se basifica con solución de NaOH al 50%. El precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca. Se obtienen 290 mg de **(V-8)** en forma de un sólido.

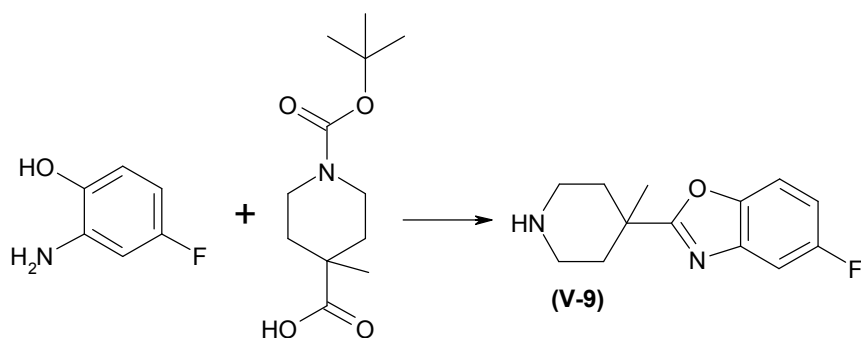
15 45.2 5-{2-[4-(5-fluorobenzoxazol-2-il)-piperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-1-metilpiperidin-2-ona (**Ejemplo 195**)



Partiendo de **(IV-5)** (véase 5.5) y **(V-8)** se puede preparar y purificar el **Ejemplo 195** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,21 min.

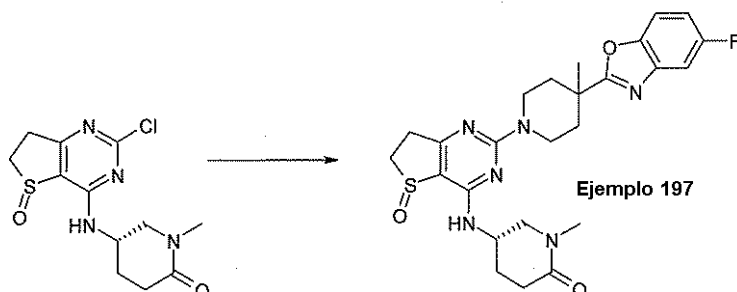
20 46. SÍNTESIS DE 5-{2-[4-(5-FLUOROBENZOXAZOL-2-IL)-4-METILPIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHI-DRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-1-METILPIPERIDIN-2-ONA (**EJEMPLO 197**)

46.1 5-fluoro-2-(4-metilpiperidin-4-il)-benzoxazol (**V-9**):



Partiendo de 2-amino-4-fluorofenol y éster mono-*terc.*-butílico del ácido 4-metilpiperidin-1,4-dicarboxílico se puede preparar y purificar **(V-9)** análogamente a **(V-8)** (véase 45.1).

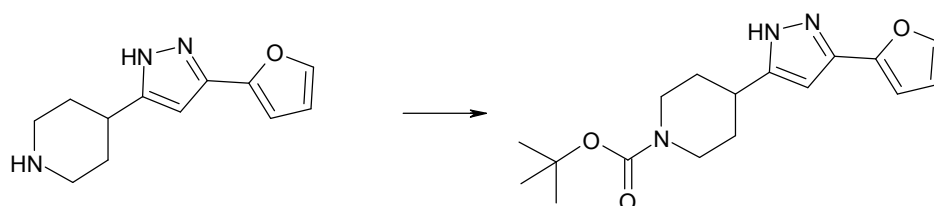
- 5 46.2 5-{2-[4-(5-fluorobenzoxazol-2-il)-4-metilpiperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-1-metilpiperidin-2-ona (**Ejemplo 197**)



Partiendo de **(IV-5)** (véase 5.5) y **(V-9)** se puede preparar y purificar el **Ejemplo 197** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,26 min.

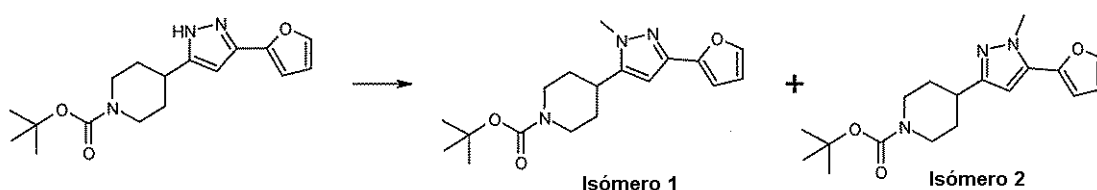
- 10 47. SÍNTESIS DE {2-[4-(5-furan-2-il-1-metil-1H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]PIRIMIDIN-4-IL}-(TETRAHIROPIRAN-4-IL)-AMINA (**EJEMPLO 198**)

- 15 47.1 Éster *terc.*-butílico del ácido 4-(5-furan-2-il-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico:



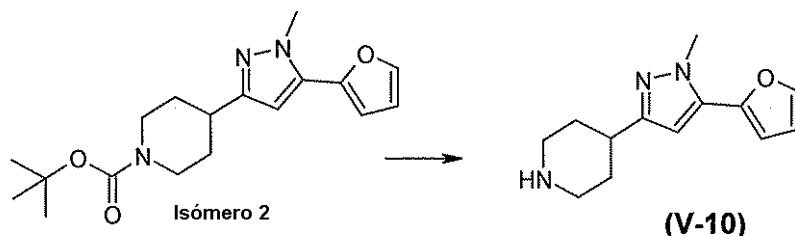
- 20 200 mg de 4-(5-furan-2-il-2H-pirazol-3-il)-piperidina se disponen en 2 ml de dioxano. A continuación, se añaden 0,34 ml de agua y 155 mg de carbonato de sodio. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Después de 5 min se añaden 204 mg de dicarbonato de di-*terc.*-butilo. Al cabo de 3 h, la mezcla de reacción se combina con agua y el producto se extrae con diclorometano. 300 mg de producto se obtienen en forma de aceite. HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,54 min.

- 47.2 Éster *terc.*-butílico del ácido 4-(5-furan-2-il-2-metil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico y éster *terc.*-butílico del ácido 4-(5-furan-2-il-1-metil-1H-pirazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico:



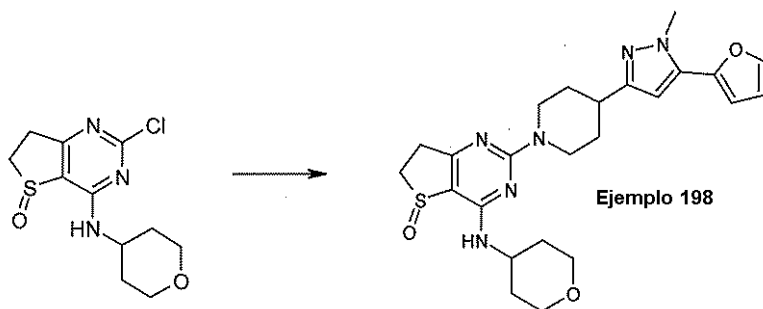
250 mg de éster *terc.*-butílico del ácido 4-(5-furan-2-il-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico se disponen en 1,5 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo y se añaden 40 mg de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral). Al cabo de 10 min se añaden 60 μ l de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se agita durante 30 min a 5 °C y, a continuación, se agita durante 4 h a temperatura ambiente. El producto se purifica luego directamente a través de HPLC preparativa (método D). Se obtienen 90 mg de **isómero 1** y 50 mg de **isómero 2** en forma de un sólido. HPLC-MS analítica (método D): RT = 1,33 min (isómero 1); RT = 1,28 (isómero 2);

47.3 4-(5-furan-2-il-1-metil-1H-pirazol-3-il)-piperidina (**V-10**):



47 mg de **isómero 2** se disponen en 1 ml de diclorometano y se añaden 120 μ l de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo se mezcla con tolueno y se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo se mezcla con agua, se basifica con amoniaco conc. y el producto se extrae con diclorometano. Se obtienen 23 mg de (**V-10**) en forma de un sólido. HPLC-MS analítica (método B): RT = 0,85 min

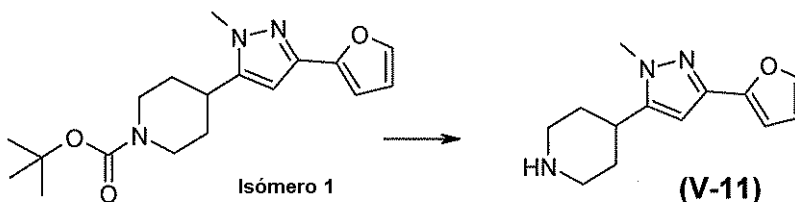
47.4 {2-[4-(5-furan-2-il-1-metil-1H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5 λ^4 -tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il}-(tetrahidropiran-4-il)-amina (**Ejemplo 198**)



Partiendo de (**IV-6**) (véase 6.2) y (**V-10**) se puede preparar y purificar el **Ejemplo 198** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,21 min.

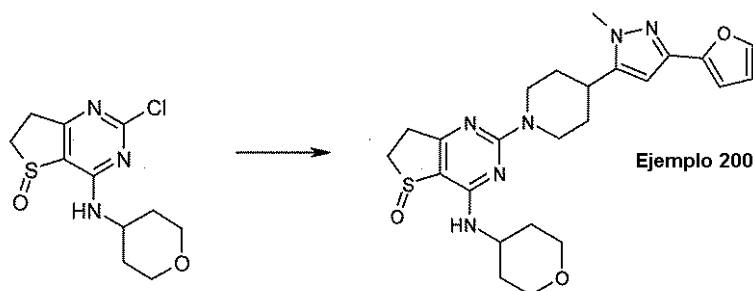
48. SÍNTESIS DE {2-[4-(5-furan-2-il-2-metil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]PIRIMIDIN-4-IL}-(TETRAHIROPIRAN-4-IL)-AMINA (**EJEMPLO 200**)

48.1 4-(5-furan-2-il-2-metil-2H-pirazol-3-il)-piperidina (**V-11**):



Partiendo del **isómero 1** (véase 47.2), se puede preparar (**V-11**) análogamente a (**V-10**) (véase 47.3). HPLC-MS analítica (método D): RT = 0,89 min.

48.2 Síntesis de {2-[4-(5-furan-2-il-2-metil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il}-(tetrahidropiran-4-il)-amina (**Ejemplo 200**)

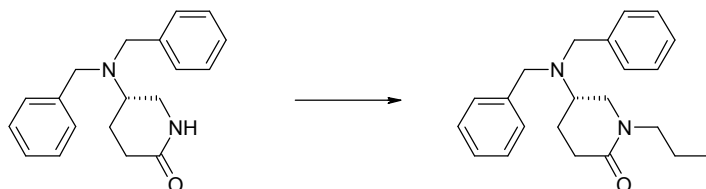


Ejemplo 200

Partiendo de (IV-6) (véase 6.2) y (V-11) se puede preparar y purificar el **Ejemplo 200** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,26 min.

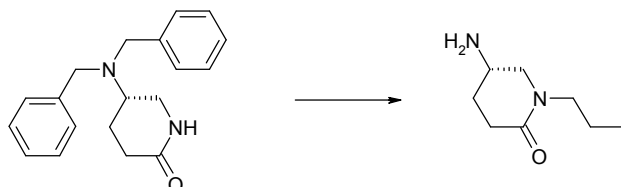
5 49. SÍNTESIS DE 5-{2-[4-(4-CLOROFENIL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-1-PROPILPÍPERIDIN-2-ONA (**EJEMPLO 201**)

49.1 (S)-5-dibencilamino-1-propilpiperidin-2-ona:



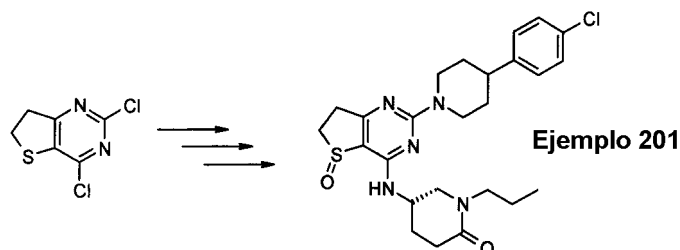
10 0,51 g de (S)-5-dibencilaminopiperidin-2-ona (véase 5.1) se disponen en 5 ml de dimetilformamida. Bajo enfriamiento en un baño de hielo se añaden 120 mg de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral). La mezcla de reacción se agita luego durante 30 minutos a temperatura ambiente. Bajo enfriamiento con baño de hielo se añaden 0,289 ml de 1-yodopropano. La mezcla de reacción se agita luego durante una noche a temperatura ambiente y a continuación se combina con una solución saturada de NaCl. El producto se extrae con acetato de etilo. 0,569 g de producto se obtienen en forma de aceite. HPLC-MS analítica (método A): RT = 1,13 min.

49.2 (S)-5-amino-1-propilpiperidin-2-ona:



20 0,569 g de (S)-5-dibencilamino-1-propilpiperidin-2-ona se disponen en 25 ml de metanol y se hidrogenan con 0,150 g de Pd/C al 10% a una presión de 3 bar y una temperatura de 60 °C. Al cabo de 19 horas, se filtra el catalizador con succión y el filtrado se concentra por evaporación hasta sequedad. 0,217 g del producto se obtienen en forma de aceite.

25 49.3 5-{2-[4-(4-clorofenil)-piperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-1-propilpiperidin-2-ona (**Ejemplo 201**)

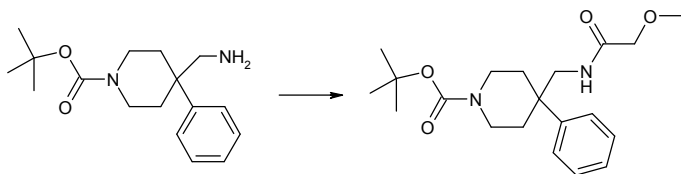


Ejemplo 201

30 Partiendo de (II), (S)-5-amino-1-propilpiperidin-2-ona (véase 49.2) e hidrocloreto de 4-(4-clorofenil)-piperidina se puede preparar el **Ejemplo 201** análogamente al Ejemplo 5 (véanse 5.4 a 5.6). El producto se puede purificar a través de HPLC preparativa (método B). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,36 min.

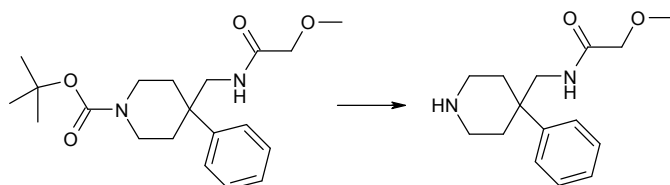
50. SÍNTESIS DE 2-METOXI-N-{1-[4-(1-METIL-6-OXOPIPERIDIN-3-ILAMINO)-5-OXO-6,7-DIHI-DRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-2-IL]-4-FENILPIPERIDIN-4-ILMETIL}-ACETAMIDA (**EJEMPLO 202**)

5 50.1 Éster *terc.*-butílico del ácido 4-[(2-metoxiacetilamino)-metil]-4-fenilpiperidin-1-carboxílico:



10 3,7 g del éster *terc.*-butílico del ácido 4-aminometil-4-fenil-piperidin-1-carboxílico, adquirible en el comercio, y 3 ml de diisopropiletilamina se disponen en 30 ml de diclorometano. A continuación, se añaden lentamente 2,25 ml de cloruro de metoxiacetilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, hasta que ya no tenga lugar ninguna reacción ulterior, y luego se combina con agua. La fase orgánica se concentra por evaporación hasta sequedad. 4,7 g de producto se obtienen en forma de aceite.

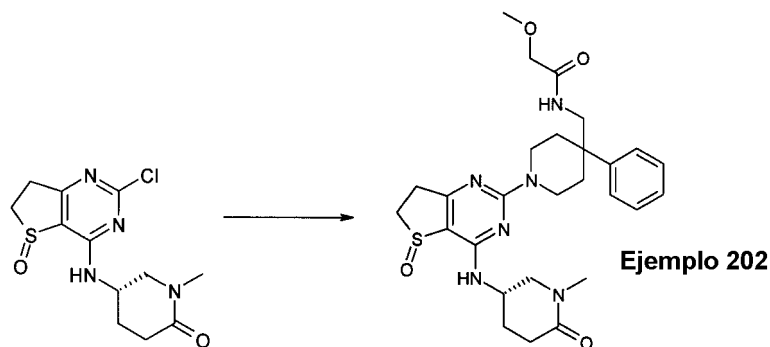
15 50.2 2-metoxi-N-(4-fenilpiperidin-4-ilmetil)-acetamida (**V-12**):



(V-9)

20 1 g de éster *terc.*-butílico del ácido 4-[(2-metoxiacetilamino)-metil]-4-fenilpiperidin-1-carboxílico se disponen en 4 ml de diclorometano. A continuación, se añaden 1,7 ml de ácido trifluoroacético y se agita durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se basicifica con carbonato de potasio y la fase orgánica se concentra por evaporación hasta sequedad. Se obtienen 610 mg de (**V-12**) en forma de un aceite.

50.3 Síntesis de 2-metoxi-N-{1-[4-(1-metil-6-oxopiperidin-3-ilamino)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-4-fenilpiperidin-4-ilmetil}-acetamida (**Ejemplo 202**)



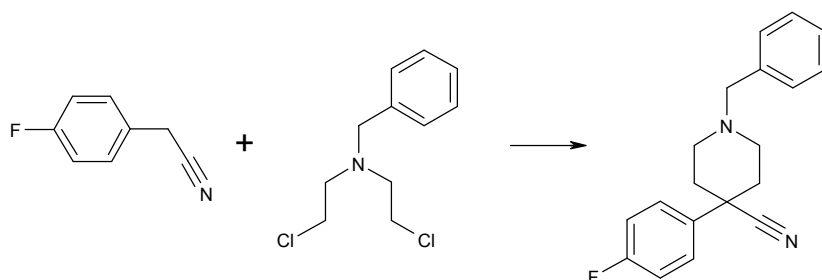
Ejemplo 202

25 Partiendo de (**IV-5**) (véase 5.5) y (**V-12**) se puede preparar y purificar el **Ejemplo 202** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,16 min.

51. SÍNTESIS DE 5-{2-[4-(4-FLUOROBENZOIL)-4-(4-FLUOROFENIL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHI-DRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-1-METILPIPERIDIN-2-ONA (**EJEMPLO 203**)

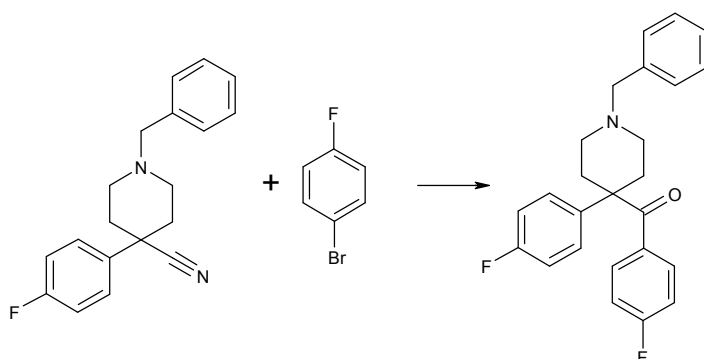
30

51.1 1-bencil-4-(4-fluorofenil)-piperidin-4-carbonitrilo:



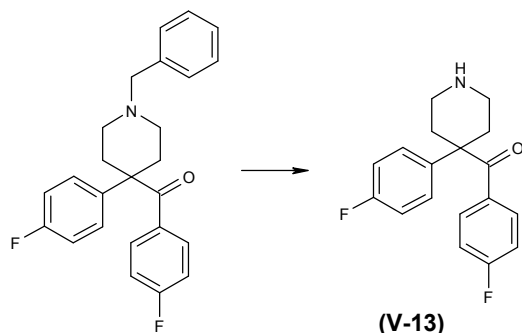
Bajo argón se disponen 16 ml de cianuro de 4-fluorobencilo y 35,1 g de hidrocloreto de N-bencil-N,N-di-(2-cloroetil)amina en 500 ml de NMP y se enfrían hasta 5°C. A continuación, se añaden en porciones, en el espacio de 30 min, 18,9 g de hidruro de sodio (al 55% en aceite mineral). La mezcla de reacción se agita durante 30 min. a 5-10°C y durante 6 h a temperatura ambiente y, a continuación, se vierte sobre agua helada. El producto se extrae con acetato de etilo y se purifica por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/etanol 100:1 a 50:1). 33 g de producto se obtienen en forma de aceite.

51.2 [1-bencil-4-(4-fluorofenil)-piperidin-4-il]-(4-fluorofenil)-metanona:



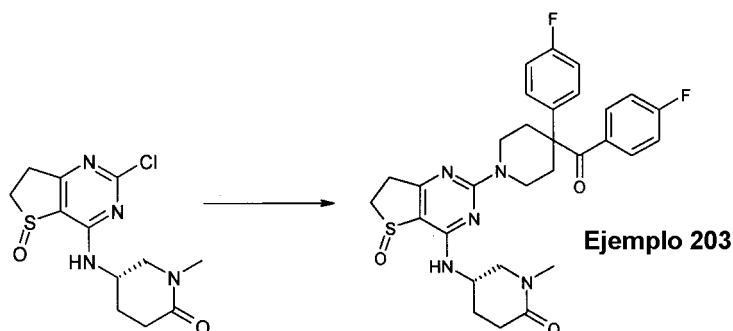
Bajo argón se disponen 11,86 g de virutas de magnesio en 50 ml de dietiléter anhidro, y luego se añade lentamente gota a gota una solución de 85,4 g de 4-bromofluorobenceno en 200 ml de dietiléter anhidro. La mezcla de reacción se agita durante 2 h a reflujo, y luego se enfría hasta temperatura ambiente. Se añade gota a gota una solución de 45,4 g de 1-bencil-4-(4-fluoro-fenil)-piperidin-4-carbonitrilo en 100 ml de tolueno anhidro. El dietiléter se separa por destilación y la mezcla de reacción restante se agita durante una noche a 80°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se combina con 500 ml de agua helada y 100 g de NH₄Cl y el producto se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y una solución saturada de NaCl, se seca y se concentra por evaporación hasta sequedad. Al residuo se añaden 70 ml de ácido acético glacial y 20 ml de ácido sulfúrico al 33%. La mezcla de reacción se calienta hasta 100°C, luego se enfría, se combina con agua helada y se ajusta a pH ~ 9 con NaOH 4 N. A continuación, se añaden 250 ml de diisopropiléter. La mezcla de reacción se agita luego durante una noche a temperatura ambiente. El precipitado producido se filtra con succión, se lava con diisopropiléter y agua y se seca. 42,7 g de producto se obtienen en forma de sólido. P.f.: 136-138,5°C.

51.3 (4-fluorofenil)-[4-(4-fluorofenil)-piperidin-4-il]-metanona (V-13):



42,6 g de [1-bencil-4-(4-fluoro-fenil)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona se disponen en 400 ml de metanol y 15 ml de ácido clorhídrico etéreo 10 mol/l y se hidrogena durante una noche con 8 g de Pd/C al 5% a 30°C y una presión de hidrógeno de 3,5 kg/cm². El catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo se mezcla agitando con *tert.*-butilmetiléter y el sólido se filtra con succión, se lava con *tert.*-butilmetiléter y se seca. Se obtienen 35,08 g de (IV-13) en forma de hidrocloreto. P.f.: 149-151°C.

51.4 5-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-4-(4-fluorofenil)-piperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-1-metilpiperidin-2-ona (**Ejemplo 203**)

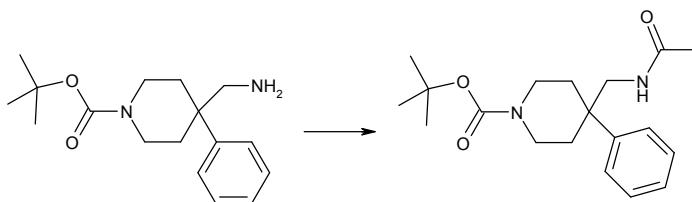


5 Partiendo de (**IV-5**) (véase 5.5) y (**V-13**) se puede preparar y purificar el **Ejemplo 203** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,38 min.

52. SÍNTESIS DE N-{1-[4-(1-METIL-6-OXOPIPERIDIN-3-ILAMINO)-5-OXO-6,7-DIHI-DRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-2-IL]-4-FENILPIPERIDIN-4-ILMETIL}-ACETAMIDA (**Ejemplo 204**)

10

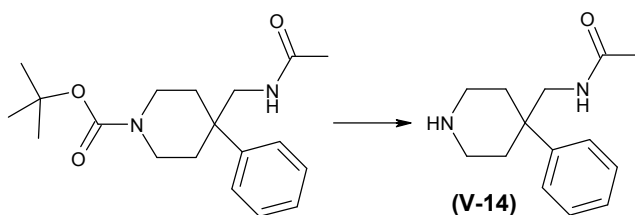
52.1 Éster *terc.*-butílico del ácido 4-(acetilaminometil)-4-fenilpiperidin-1-carboxílico:



15

8 g de éster *terc.*-butílico del ácido 4-aminometil-4-fenilpiperidin-1-carboxílico y 2,9 ml de anhídrido de ácido acético se agitan en 80 ml de etanol durante una noche a temperatura ambiente y, a continuación, se concentran por evaporación hasta sequedad. Se obtienen 10,4 g de producto.

52.2 N-(4-fenilpiperidin-4-ilmetil)-acetamida (**V-14**):

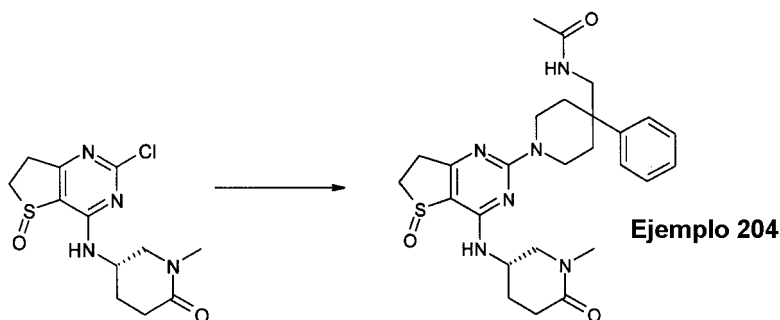


20

11,5 g de éster *terc.*-butílico del ácido 4-(acetilaminometil)-4-fenilpiperidin-1-carboxílico y 25 ml de ácido trifluoroacético se agitan en 200 ml de diclorometano durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra por evaporación hasta sequedad y el residuo se mezcla triturando con dietiléter/diisopropiléter. Se filtra con succión el sólido precipitado y se lava con dietiléter. Se obtienen 10 g de (**V-14**) en forma de trifluoroacetato.

25

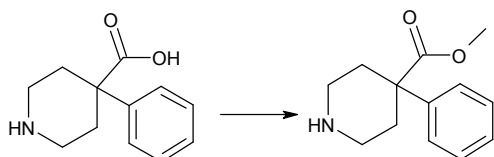
52.3 N-{1-[4-(1-metil-6-oxopiperidin-3-ilamino)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-4-fenilpiperidin-4-ilmetil}-acetamida (**Ejemplo 204**)



Partiendo de **(IV-5)** (véase 5.5) y **(V-14)** se puede preparar y purificar el **Ejemplo 204** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,11 min.

53. SÍNTESIS DE ÉSTER METÍLICO DEL ÁCIDO 1-[4-(1-METIL-6-OXOPIPERIDIN-3-ILAMINO)-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-2-IL]-4-FENILPIPERIDIN-4-CARBOXÍLICO (**EJEMPLO 205**)

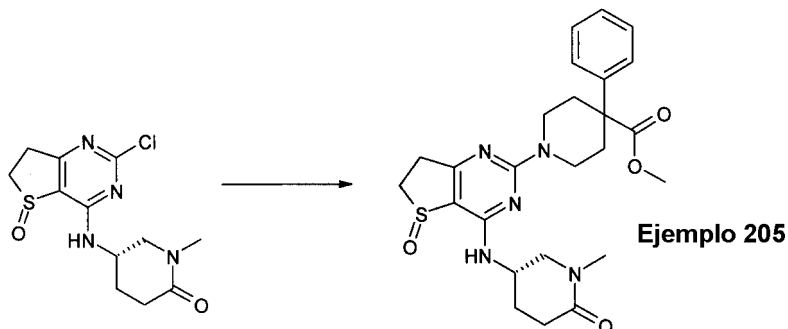
53.1 Éster metílico del ácido 4-fenilpiperidin-4-carboxílico (**V-15**):



(V-15)

Se disponen 270 ml de metanol. Bajo agitación se añaden 10,6 ml de ácido sulfúrico y 25 g de ácido 4-fenil-4-piperidin-carboxílico ácido *p*-toluenosulfónico. La mezcla de reacción se hierve a reflujo durante 9 h, se enfría y se añade cuidadosamente a una mezcla a base de agua helada y NaOH 10 M. El sólido precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca. Se obtienen 11,2 g de **(V-15)** en forma de un sólido.

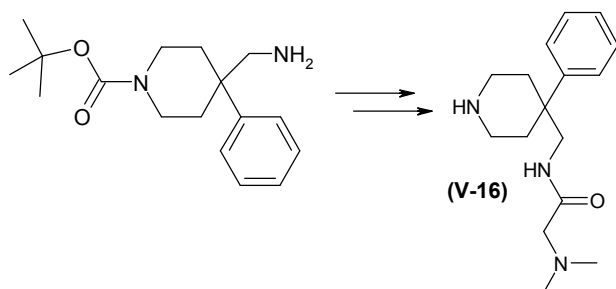
53.2. Éster metílico del ácido 1-[4-(1-metil-6-oxopiperidin-3-ilamino)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-4-fenilpiperidin-4-carboxílico (**Ejemplo 205**)



Partiendo de **(IV-5)** (véase 5.5) y **(V-15)** se puede preparar y purificar el **Ejemplo 205** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,23 min.

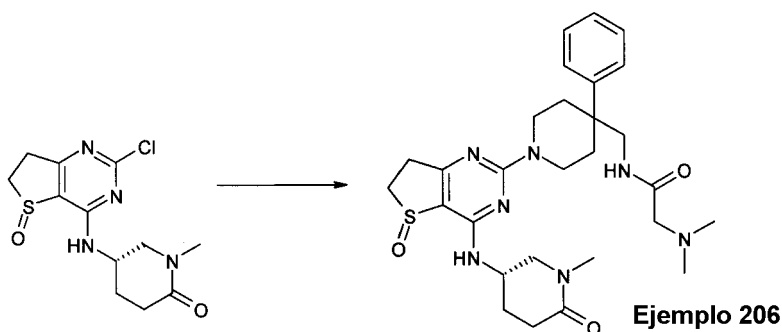
54. SÍNTESIS DE 2-DIMETILAMINO-N-{1-[4-(1-METIL-6-OXOPIPERIDIN-3-ILAMINO)-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-2-IL]-4-FENILPIPERIDIN-4-ILMETIL}-ACETAMIDA (**EJEMPLO 206**)

54.1 2-dimetilamino-N-[4-(1-propenilbuta-1,3-dienil)-piperidin-4-ilmetil]-acetamida (**V-16**):



Partiendo del éster *tert.*-butílico del ácido 4-aminometil-4-fenil-piperidin-1-carboxílico adquirible en el comercio y cloruro-hidrocloruro de dimetilaminoacetilo se puede preparar (V-16) análogamente a (V-12) (véanse 50.1 y 50.2).

- 5 48.2 2-dimetilamino-N-{1-[4-(1-metil-6-oxopiperidin-3-ilamino)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il]-4-fenilpiperidin-4-ilmetil}-acetamida (**Ejemplo 206**)

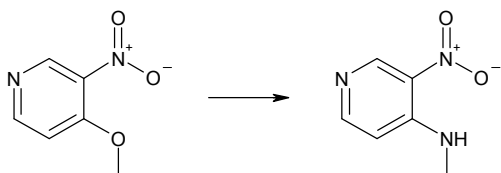


Ejemplo 206

Partiendo de (IV-5) (véase 5.5) y (V-16) se puede preparar y purificar el **Ejemplo 206** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,08 min.

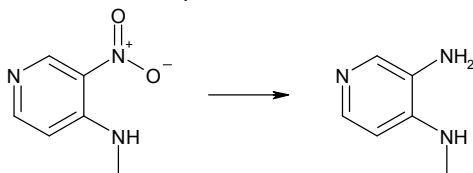
- 10 55. SÍNTESIS DE {2-[4-(1-METIL-1H-IMIDAZO[4,5-*c*]PIRIDIN-2-IL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-*d*]PIRIMIDIN-4-IL)-(TETRAHIDROPIRAN-4-IL)-AMINA (**EJEMPLO 210**)

15 55.1 Metil-(3-nitropiridin-4-il)-amina:



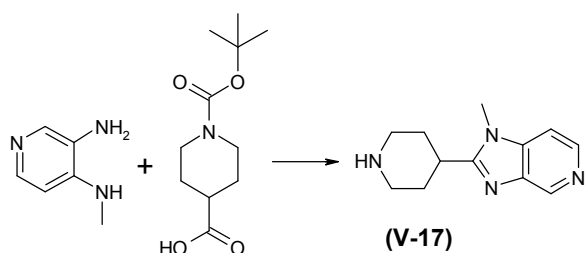
2,36 g de 4-metoxi-3-nitro-piridina y 2,33 ml de metilamina (al 40% en agua) se hierven a reflujo en 25 ml de etanol durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentra por evaporación hasta sequedad. 2,3 g de producto se obtienen en forma de sólido.

20 55.2 N⁴-metilpiridin-3,4-diamina:



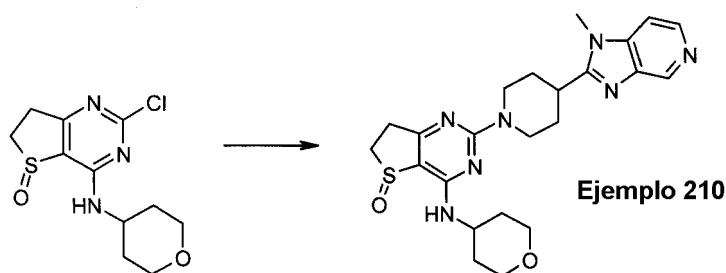
2,3 g de metil-(3-nitropiridin-4-il)-amina se hidrogenan en 50 ml de metanol para y con 0,8 g de níquel Raney durante 2,5 h a 50°C y una presión de hidrógeno de 3,5 kg/cm². El catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra por evaporación hasta sequedad. El producto se purifica por cromatografía (alox, diclorometano/metanol de 99/1 a 19/1). 1,55 g de producto se obtienen en forma de sólido. P.f.: 163-165°C.

55.3 1-metil-2-piperidin-4-il-1H-imidazo[4,5-*c*]piridina (**V-17**):



450 mg de *N*⁴-metilpiridin-3,4-diamina y 838 mg de éster mono-terc.-butílico del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico se calientan en 8,6 g de ácido polifosfórico a 200°C durante 4 h. Después del enfriamiento, se basicifica con NaOH 4 N y se acidifica con ácido trifluoroacético. La mezcla se purifica por HPLC preparativa (método C). Se obtienen 3,37 g de **(IV-17)** (al 50%) en forma de trifluoroacetato. HPLC-MS analítica (método B): RT = 0,30 min.

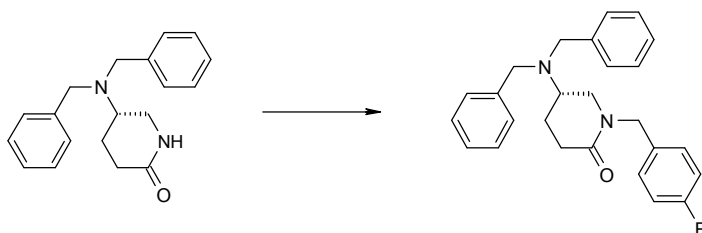
55.4 {2-[4-(1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-piperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-(tetrahidropiran-4-il)-amina (**Ejemplo 210**)



Partiendo de **(IV-6)** (véase 6.2) y **(V-17)** se puede preparar y purificar el **Ejemplo 210** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método D): RT = 0,86 min.

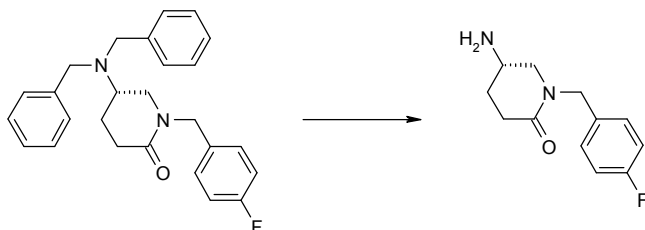
56. SÍNTESIS DE 5-{2-[4-(4-CLOROFENIL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHI-DRO-5*H*-5λ⁴-TIENO[3,2-*d*]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-1-(4-FLUOROBENCIL)-PIPERIDIN-2-ONA (**EJEMPLO 211**)

56.1 (S)-5-dibencilamino-1-(4-fluorobencil)-piperidin-2-ona:



0,8 g de (S)-5-dibencilaminopiperidin-2-ona (véase 5.1) se disponen en 8 ml de dimetilformamida y luego se añaden 200 mg de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral) y 0,4 ml de bromuro de 4-fluorobencilo. La mezcla de reacción se agita durante una noche a 70°C y, a continuación, se combina con acetato de etilo. El precipitado se separa por filtración y se lava con agua. El producto se purifica por cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo y acetato de etilo/metanol). 0,5 g de producto se obtienen en forma de aceite. HPLC-MS analítica (método A): RT = 1,21 min.

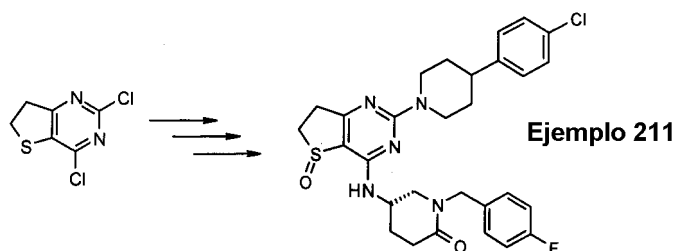
56.2 (S)-5-amino-1-(4-fluoro-bencil)-piperidin-2-ona:



0,5 g de (S)-5-dibencilamino-1-(4-fluorobencil)-piperidin-2-ona se disponen en 20 ml de metanol y se hidrogenan con 0,150 g de Pd/C al 10% a una presión de 3 bar y una temperatura de 60 °C. Al cabo de 5 horas, se filtra el catalizador con succión y el filtrado se concentra por evaporación hasta sequedad. 0,21 g del producto se obtienen en forma de aceite. HPLC-MS analítica (método A): RT = 0,68 min.

5

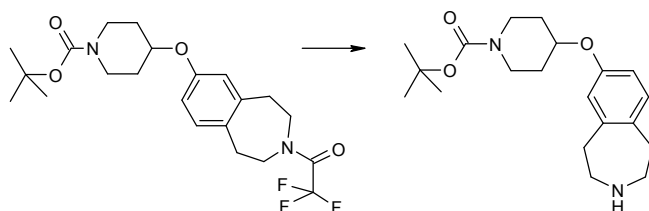
56.3 5-{2-[4-(4-clorofenil)-piperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-1-(4-fluorobencil)-piperidin-2-ona (**Ejemplo 211**)



10 Partiendo de (II), (S)-5-amino-1-(4-fluorobencil)-piperidin-2-ona (véase 56.2) e hidrocloreto de 4-(4-clorofenil)-piperidina se puede preparar el **Ejemplo 211** análogamente al Ejemplo 5 (véanse 5.4 a 5.6). El producto se puede purificar a través de HPLC preparativa (método A). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,45 min.

15 57. SÍNTESIS DE CICLOPROPIL-(7-{1-[5-OXO-4-(TETRAHIDROPIRAN-4-ILAMINO)-6,7-DIHIDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-2-IL]-PIPERIDIN-4-ILOXI}-1,2,4,5-TETRA-HIDROBENZO[d]AZEPIN-3-IL)-METANONA (**EJEMPLO 214**)

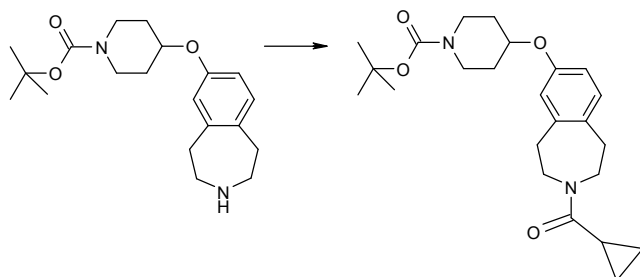
57.1 Éster *tert.*-butílico del ácido 4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-carboxílico:



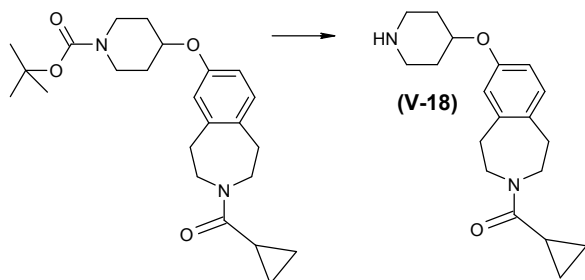
20 400 mg de éster *tert.*-butílico del ácido 4-[3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (véase 38.2) se disponen en 17 ml de metanol y luego se añade una mezcla de 151,2 mg de carbonato de potasio en 3,3 ml de agua. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, hasta que ya no tenga lugar ninguna reacción ulterior. El metanol se separa luego por centrifugación. El residuo se mezcla con diclorometano y agua. La fase orgánica se seca y se concentra por evaporación hasta sequedad. 310 mg se obtienen en forma de aceite. HPLC-MS analítica (método D): RT = 1,25 min.

57.2 Éster *tert.*-butílico del ácido 4-(3-ciclopropancarboxil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-carboxílico:

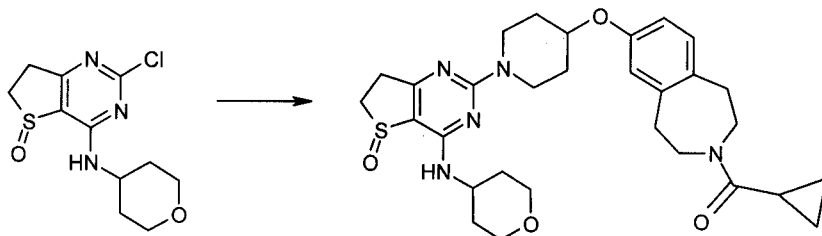
30



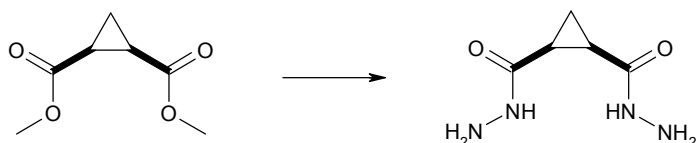
35 16 μl de ácido ciclopropilcarboxílico se disponen en 3 ml de dimetilformamida y luego se añaden 174 μl de diisopropilamina y 93,1 mg de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU). Al cabo de 15 min se añaden 77,5 mg de éster *tert.*-butílico del ácido 4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-carboxílico: La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, hasta que ya no tenga lugar ninguna reacción ulterior, y el producto se purifica directamente a través de HPLC preparativa (método B). 70 mg del producto se obtienen en forma de sólido. HPLC-MS analítica (método D): RT = 1,37 min.

57.3 Ciclopropil-[7-(piperidin-4-iloxi)-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il]-metanona (**V-18**):

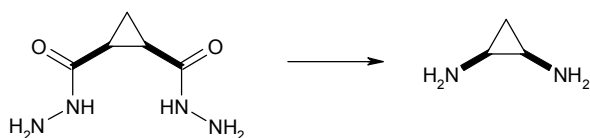
70 mg de éster *terc.*-butílico del ácido 4-(3-ciclopropancarboxil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-carboxílico se disponen en 1,4 ml de diclorometano y se mezclan con 224 μ l de ácido trifluoracético. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y luego se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo se mezcla con tolueno y se concentra por evaporación hasta sequedad. Se obtienen 77 mg de (**V-18**) en forma de un aceite. HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,18 min.

57.4 Ciclopropil-(7-{1-[5-oxo-4-(tetrahidropiran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-piperidin-4-iloxi}-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-metanona (**Ejemplo 214**)**Ejemplo 214**

Partiendo de (**IV-6**) (véase 6.2) y (**V-18**) se puede preparar y purificar el **Ejemplo 214** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método D): RT = 1,10 min.

58. SÍNTESIS DE ÉSTER *TERC.*-BUTÍLICO DEL ÁCIDO (2-{2-[4-(4-CLOROFENIL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-CICLO-PROPIL)-CARBAMÍDICO (**EJEMPLO 222**)58.1 Ácido dihidrazida *cis*-1,2-ciclopropandicarboxílico:

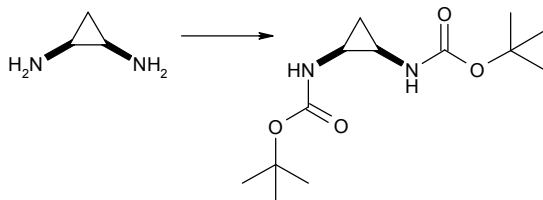
10 g de *cis*-1,2-ciclopropandicarboxilato de dimetilo se disponen en 100 ml de etanol y se añaden 12,7 ml de monohidrato de hidrazina. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 12 h. Después del enfriamiento, el sólido precipitado se filtra, se lava con éter de petróleo y dietiléter y se seca. 8 g de producto (al 80%) se obtienen en forma de sólido.

58.2 *cis*-1,2-ciclopropandiamina:

2 g de ácido dihidrazida *cis*-1,2-ciclopropandicarboxílico se disponen en 35 ml de dietiléter y luego se añaden 14,2 ml de ácido clorhídrico conc. en 28 g de hielo. La mezcla de reacción se enfría hasta 0-5°C y, a continuación, se añade lentamente, gota a gota, una solución de 5,45 g de nitrito de sodio en agua. Al cabo de 20 min se separa la fase orgánica y se seca. Se añaden 50 ml de tolueno y el éter se separa por destilación. La solución en tolueno remanente se calienta a 80-90°C hasta que cese el desprendimiento de nitrógeno. La solución en tolueno caliente se vierte con cuidado sobre ácido clorhídrico caliente (60°C) y el tolueno se separa por destilación. Se añade etanol

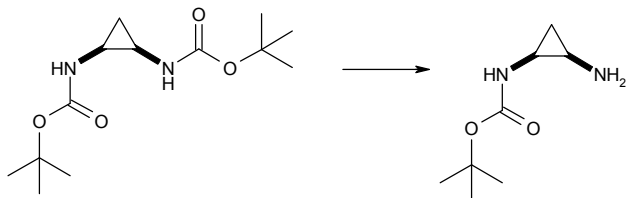
anhidro y se separa de nuevo por destilación hasta obtener un sólido. El sólido se mezcla con etanol frío y se separa por filtración. 1,25 g de producto se obtienen en forma de dihidrocloruro. P.f.: 225°C (descomposición).

58.3 Éster *terc.*-butílico del ácido *cis*-(2-*terc.*-butoxicarbonilaminociclopropil)-carbamídico:



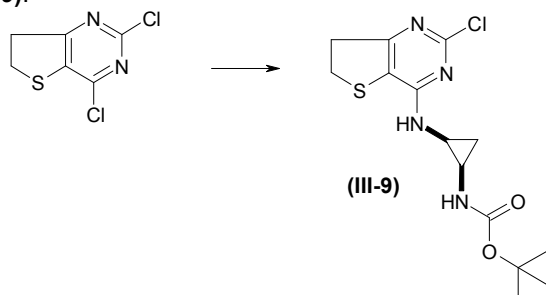
5 g de dihidrocloruro de *cis*-1,2-ciclopropandiamina se disponen en 50 ml de dioxano, se enfrían hasta 0°C y, a continuación, se mezclan con 13,8 g de lejía de sosa 5 N y 22,55 g de dicarbonato de di-*terc.*-butilo. La mezcla de reacción se agita durante 3 h a temperatura ambiente, y el producto se extrae con diclorometano. 6,3 g de producto se obtienen en forma de sólido. P.f.: 131-132°C.

58.4 *cis*-N-*terc.*-butiloxycarbonil-1,2-ciclopropandiamina:



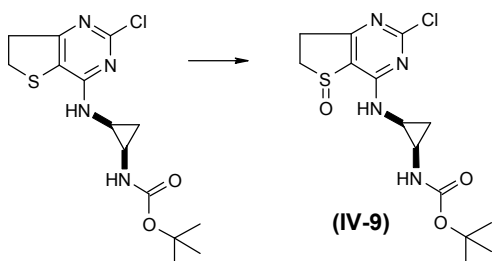
5 g de éster *terc.*-butílico del ácido *cis*-(2-*terc.*-butoxicarbonilaminociclopropil)-carbamídico se disponen en 50 ml de acetato de etilo y se enfrían hasta 0°C. Se añade gota a gota una solución de 0,87 g de ácido clorhídrico en 9,5 ml de acetato de etilo. A continuación, la mezcla de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se separa por filtración el sólido precipitado y se lava con acetato de etilo. 0,76 g de producto se obtienen en forma de hidrocloreuro. P.f.: 208-209°C.

58. Éster *terc.*-butílico del ácido 5-[2-(2-cloro-6,7-dihidrotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-ciclopropil]-carbamídico (**III-9**):



0,55 g de (**II**) se disponen en 9 ml de dioxano, y a continuación se añaden 1,4 ml de diisopropiletilamina y 0,6 g de hidrocloreuro de *cis*-N-*terc.*-butiloxycarbonil-1,2-ciclopropandiamina (véase 58.4). La mezcla de reacción se calienta en el microondas a 110°C, hasta que no tenga lugar ninguna reacción ulterior y, después del enfriamiento, se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo se trata con agua en un baño de ultrasonidos y el precipitado se filtra con succión y se lava con agua. El sólido se trata con 10 ml de éter de petróleo/acetato de etilo = 7/3 y se filtra con succión. Se obtienen 520 mg de (**III-9**) en forma de un sólido. HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,42 min.

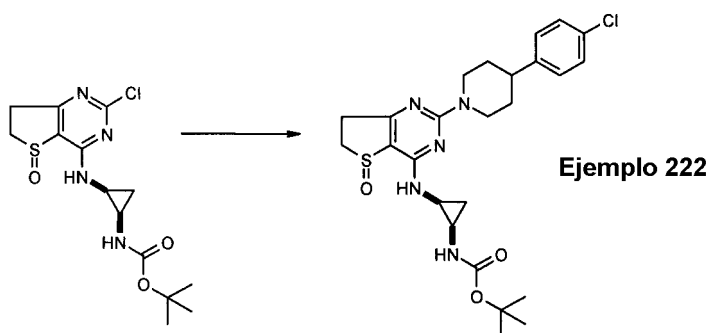
58.6 Éster *terc.*-butílico del ácido [2-(2-cloro-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-ciclopropil]-carbamídico (**IV-9**):



73 mg de S-(-)-1,1'-bi-2-naftol se disponen en 2 ml de cloroformo bajo argón y luego se añaden 38 μ l de isopropilato de titanio(IV) y 47 μ l de agua. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se añade una mezcla de 480 mg de (III-9) en 6 ml de cloroformo. La mezcla de reacción se enfría hasta -5°C y, al cabo de 60 minutos, se añaden gota a gota 232 μ l de hidroperóxido de terc.-butilo 5-6 M en decano.

5 La mezcla de reacción se agita durante 24 h a -5 °C y, a continuación, se combina con agua y se basicifica con NH₄OH. La fase orgánica se concentra por evaporación hasta sequedad y el producto se purifica por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/metanol + NH₄OH al 1%). Se obtienen 460 mg de (IV-9) en forma de mezcla de diastereoisómeros. HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,23 y 1,24 min.

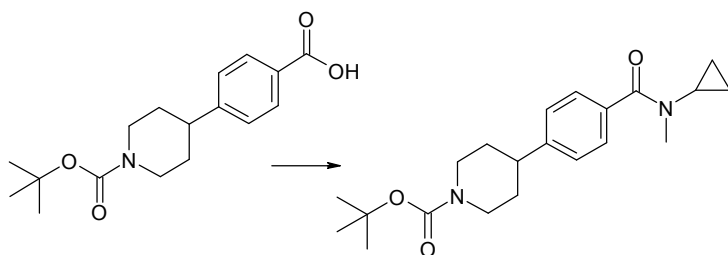
10 58.7 Síntesis de éster *terc.*-butílico del ácido (2-[2-[4-(4-clorofenil)-piperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclopropil)-carbamídico (Ejemplo 222)



380 mg de (IV-9) y 266 mg de hidrocloreto de 4-(4-clorofenil)-piperidina se disponen en 3 ml de dioxano, se mezclan con 570 μ l de diisopropiletilamina y se calientan en el microondas durante 25 min a 120°C. La mezcla de reacción se combina con agua helada y el producto se extrae con diclorometano. La fase orgánica se concentra por evaporación hasta sequedad y el residuo se trata en un baño de ultrasonidos. El sólido precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca. 485 mg de producto se obtienen en forma de mezcla de diastereoisómeros. HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,46 min. HPLC quiral (columna: Diacel ADS-H, 250 x 4,6 mm, 5 μ m, eluyente: (hexano + dietilamina (al 0,2%)/isopropanol (75/25), 10°C, caudal: 1 ml/min): RT = 11,5 min y RT = 13,7 min.

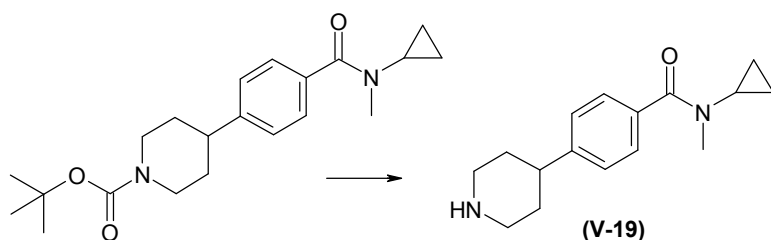
20 59. SÍNTESIS DE N-CICLOPROPIL-N-METIL-4-[1-[5-OXO-4-(TETRAHIDROPIRAN-4-ILAMINO)-6,7-DIHI-DRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-2-IL]-PIPERIDIN-4-IL]-BENZ-AMIDA (EJEMPLO 229)

25 59.1 Éster *terc.*-butílico del ácido 4-[4-(ciclopropilmetilcarbamoyl)-fenil]-piperidin-1-carboxílico:



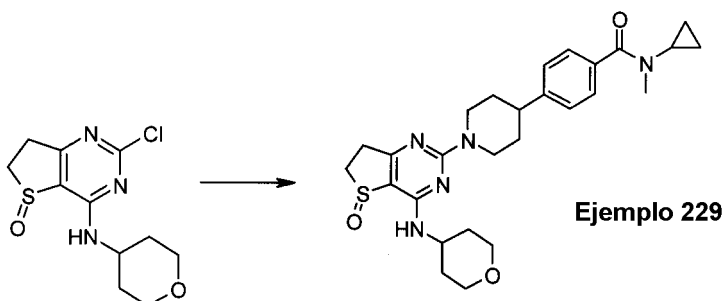
500 mg de éster *terc.*-butílico del ácido 4-(4-carboxifenil)-piperidin-1-carboxílico se disponen en 28 ml de dimetilformamida y luego se añaden 1,14 ml de diisopropiletilamina y 747 mg de HATU. La mezcla de reacción se agita durante 15 min a temperatura ambiente, y luego se añaden 194 mg de hidrocloreto de ciclopropilmetilamina. La mezcla de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, el producto se purifica por HPLC preparativa (método A). 480 mg de producto se obtienen en forma de aceite. HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,64 min.

35 59.2 N-ciclopropil-N-metil-4-piperidin-4-il-benzamida (V-19):



480 mg de éster *tert.*-butílico del ácido 4-[4-(ciclopropilmetilcarbamoil)-fenil]-piperidin-1-carboxílico se disponen en 7,8 ml de diclorometano y, bajo enfriamiento, se mezclan con 1,09 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita durante 1,5 h a temperatura ambiente y, a continuación, se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo se mezcla con tolueno y se concentra de nuevo por evaporación hasta sequedad. Se obtienen 444 mg de **(V-19)** en forma de trifluoroacetato. HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,11 min.

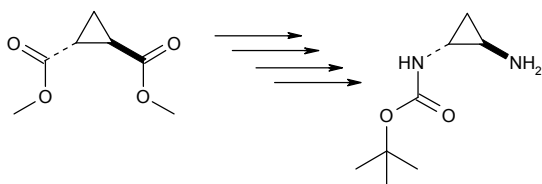
59.3 N-ciclopropil-N-metil-4-{1-[5-oxo-4-(tetrahidropiran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-benzamida (**Ejemplo 229**)



Partiendo de **(IV-6)** (véase 6.2) y **(V-19)** se puede preparar y purificar el **Ejemplo 229** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método D): RT = 1,05 min.

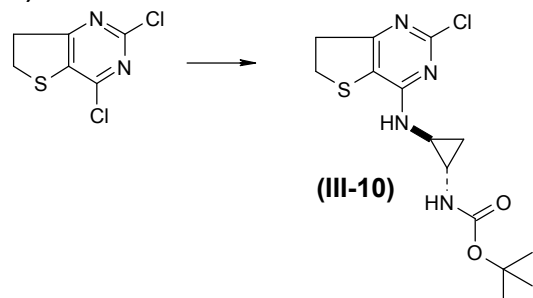
60. SÍNTESIS DE ÉSTER *TERC.*-BUTÍLICO DEL ÁCIDO (2-{2-[4-(4-CLOROFENIL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-CICLO-PROPIL)-CARBAMÍDICO (**EJEMPLO 231**)

60.1 *trans*-N-*tert.*-butiloxicarbonil-1,2-ciclopropandiamina:



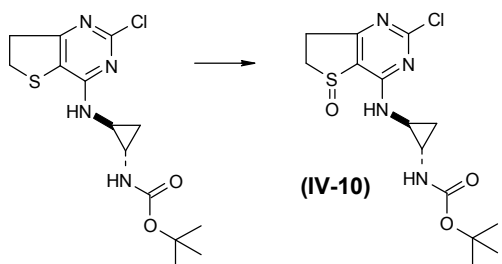
Partiendo de *trans*-1,2-ciclopropandicarboxilato de dimetil se puede preparar y purificar hidrocloreto de *trans*-N-*tert.*-butiloxicarbonil-1,2-ciclopropandiamina, análogamente a hidrocloreto de *cis*-N-*tert.*-butiloxicarbonil-1,2-ciclopropandiamina (véase 58.4). P.f.: 200-202°C.

60.2 Éster *tert.*-butílico del ácido 5-[2-(2-cloro-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-ciclopropil]-carbamídico (**III-10**):



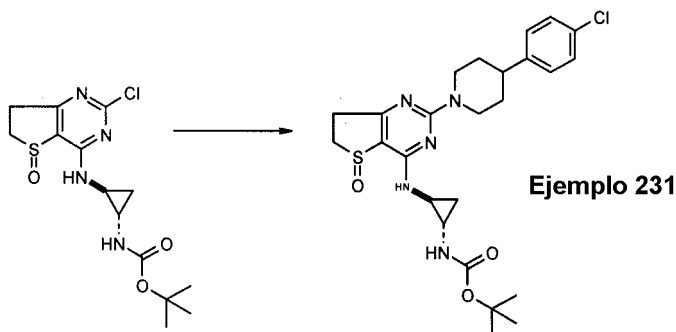
Partiendo de **(II)** e hidrocloreto de *trans*-N-*tert.*-butiloxicarbonil-1,2-ciclopropandiamina se puede preparar **(III-10)** análogamente al Ejemplo **(III-9)** (véase 58.5). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,46 min.

60.3 Éster *terc.*-butílico del ácido 2-(2-cloro-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-ciclopropil]-carbamídico (**IV-10**):



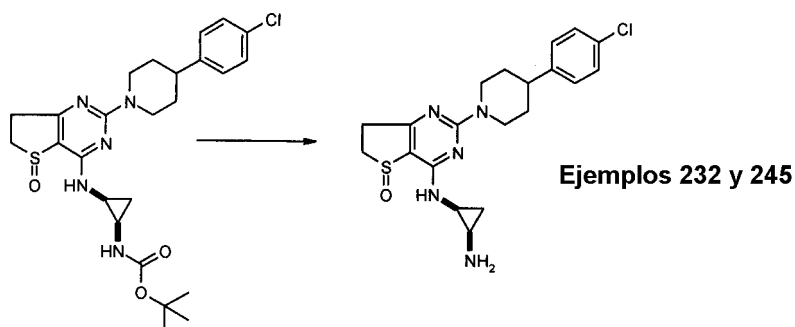
5 Partiendo de (**III-10**) se prepara y purifica (**IV-10**) en forma de mezcla de diastereoisómeros, análogamente al Ejemplo (**IV-9**). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,27 min. HPLC quiral (columna: Diacel ADS-H, 250 x 4,6 mm, 5 μm, eluyente: (hexano+dietilamina (0,2%)/metanol/etanol (1/1), 10°C, caudal: 1 ml/min): RT = 6,7 min y RT = 8,3 min.

10 60.4 Éster *terc.*-butílico del ácido (2-{2-[4-(4-clorofenil)-piperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino}-ciclopropil)-carbamídico (**Ejemplo 231**)



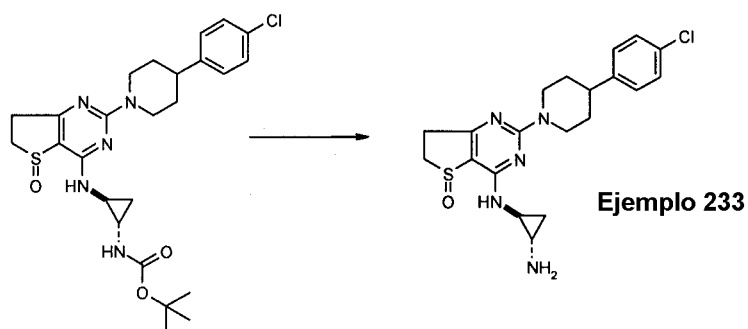
15 Partiendo de (**IV-10**) se prepara y purifica el **Ejemplo 231** en forma de mezcla de diastereoisómeros, análogamente al **Ejemplo 222** (véase 58.7). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,48 min. HPLC quiral (columna: Diacel ADS-H, 250 x 4,6 mm, 5 μm, eluyente: (hexano + dietilamina (al 0,2%)/isopropanol (8/2), 10°C, caudal: 1 ml/min): RT = 15,17 min y RT = 18,1 min.

61. SÍNTESIS DE N-{2-[4-(4-CLOROFENIL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHI-DRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-*d*]PIRIMIDIN-4-IL}-CICLOPROPAN-1,2-DIAMINA (**EJEMPLOS 232 Y 245**)



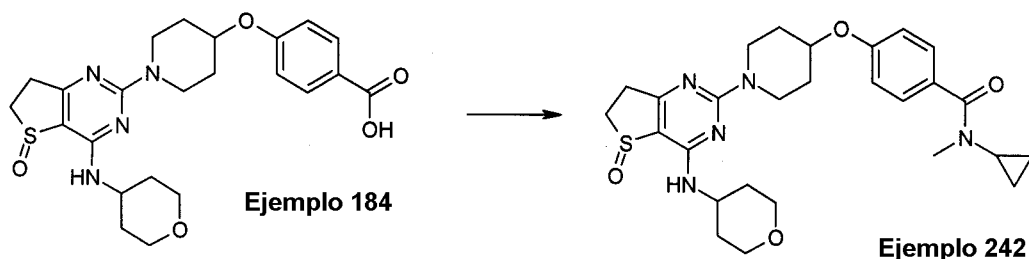
20 150 mg de **Ejemplo 222** (véase 58.7) se disponen en 0,5 ml de diclorometano y se añaden 0,25 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita durante 1 h en un baño de hielo y se agita durante 2 h a temperatura ambiente y luego se enfría en un baño de hielo, se mezcla con agua y se basicifica con amoníaco conc. El producto se extrae con diclorometano y se purifica por cromatografía (HPLC preparativa, método B). Se obtienen 57 mg de **Ejemplo 232** y 27 mg de **Ejemplo 245**. HPLC-MS analítica, método E: RT = 2,73 min (**Ejemplo 232**); RT = 2,85 min (**Ejemplo 245**);

25 62. SÍNTESIS DE: N-{2-[4-(4-CLOROFENIL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHI-DRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-*d*]PIRIMIDIN-4-IL}-CICLOPROPAN-1,2-DIAMINA (**EJEMPLO 233**)



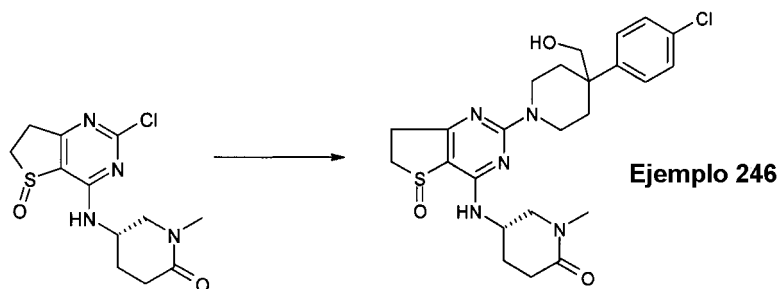
Partiendo del **Ejemplo 231** (véase 60.4) se prepara y purifica el **Ejemplo 233** en forma de mezcla de diastereoisómeros análogamente a los **Ejemplos 232/245** (véase 61.). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,24 min.

5 62. SÍNTESIS DE N-CICLOPROPIL-N-METIL-4-{1-[5-OXO-4-(TETRAHIDROPIRAN-4-ILAMINO)-6,7-DIHI-DRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-2-IL]-PIPERIDIN-4-ILOXI}-BENZ-AMIDA (**EJEMPLO 242**)



10 55 mg de **Ejemplo 184** (véase 40.) se disponen en 2 ml de dimetilformamida y luego se añaden 81 μl de diisopropiletilamina y 53,1 mg de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU). Después de 15 min se añaden 13,8 mg de hidrocloreuro de ciclopropilmetilamina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, hasta que ya no tenga lugar ninguna reacción ulterior, y el producto se purifica directamente a través de HPLC preparativa (método B). Se obtienen 30 mg del **Ejemplo 242** en forma de un sólido. HPLC-MS analítica (método D): RT = 1,03 min.

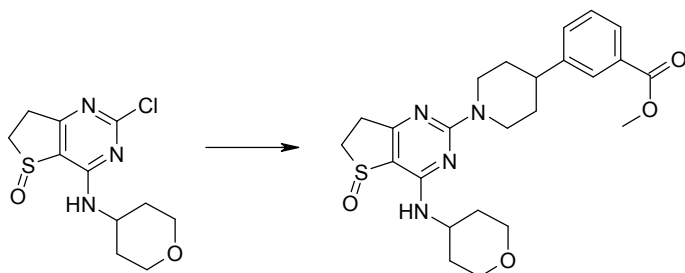
15 63 SÍNTESIS DE 5-{2-[4-(4-CLOROFENIL)-4-HIDROXIMETILPIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHI-DRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-1-METILPIPERIDIN-2-ONA (**EJEMPLO 246**)



20 Partiendo de (**IV-5**) (véase 5.5) y [4-(4-clorofenil)-piperidin-4-il]-metanol (véase *J. Med. Chem.* **2004**, 497) se puede preparar y purificar el **Ejemplo 246** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21.). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,21 min.

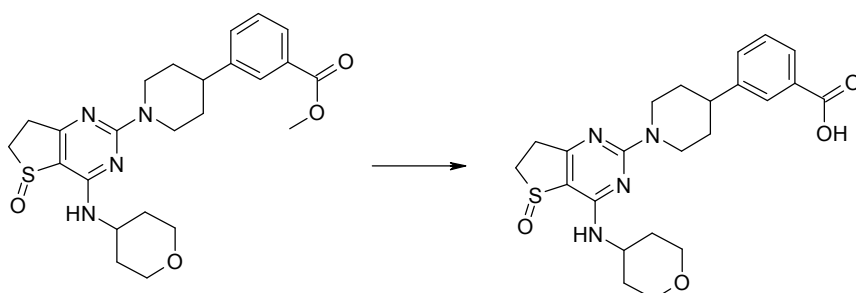
25 64. SÍNTESIS DE N-CICLOPROPIL-N-METIL-3-{1-[5-OXO-4-(TETRAHIDROPIRAN-4-ILAMINO)-6,7-DIHI-DRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-2-IL]-PIPERIDIN-4-IL}-BENZ-AMIDA (**EJEMPLO 249**)

64.1 Éster metílico del ácido 3-{1-[5-oxo-4-(tetrahidropiran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-benzoico:



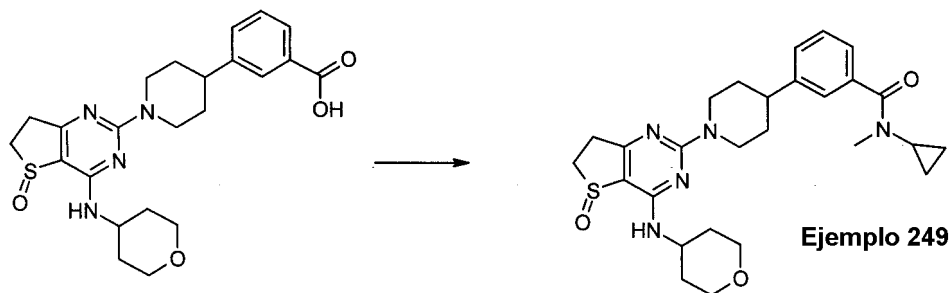
Partiendo de (**IV-6**) (véase 6.2) e hidrocloreto de éster metílico del ácido 3-piperidin-4-il-benzoico se puede preparar y purificar el producto análogamente al Ejemplo 89 (véase 21.). HPLC-MS analítica (método D): RT = 1,15 min.

- 5 64.2 Ácido 3-{1-[5-oxo-4-(tetrahidropiran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-benzoico:



10 1,3 g de éster metílico del ácido 3-{1-[5-oxo-4-(tetrahidropiran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-benzoico se disponen en 24,6 ml de metanol y luego se añaden 9,2 ml de una solución de NaOH 1 N. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, hasta que ya no tenga lugar ninguna reacción ulterior, y luego se combina con una solución de HCl 1 N. El metanol se separa por centrifugación y el sólido precipitado se filtra con succión. El producto se purifica por HPLC preparativa (método B). 760 mg de producto se obtienen en forma de un sólido. HPLC-MS analítica (método D): RT = 0,80 min.

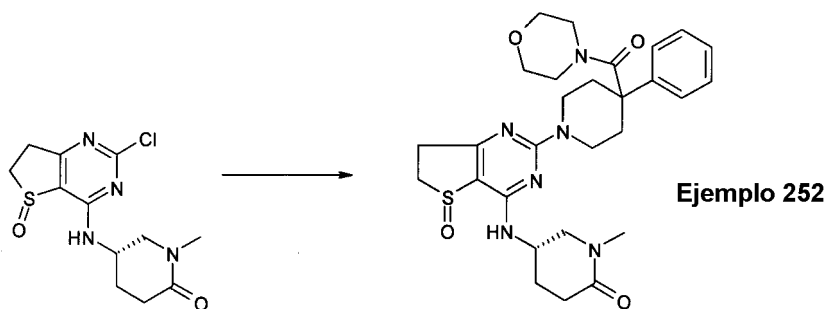
- 15 64.3 N-ciclopropil-N-metil-3-{1-[5-oxo-4-(tetrahidropiran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-benzamida (**Ejemplo 249**)



Ejemplo 249

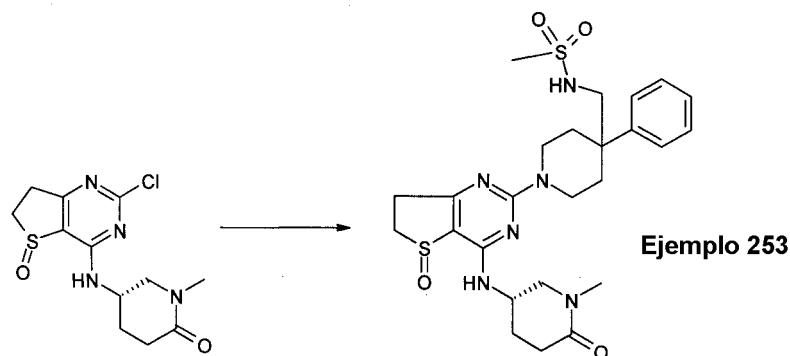
- 20 59,8 mg de ácido 3-{1-[5-oxo-4-(tetrahidropiran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-benzoico se disponen en 2,3 ml de dimetilformamida, y luego se añaden 91 μl de diisopropilamina y 60 mg de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU). Al cabo de 15 min se añade una mezcla de 15,5 mg de hidrocloreto de ciclopropilmetilamina en 300 μl de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, hasta que ya no tenga lugar ninguna reacción ulterior, y el producto se purifica directamente a través de HPLC preparativa (método B). Se obtienen 50 mg del **Ejemplo 249** en forma de un sólido. HPLC-MS analítica (método D): RT = 1,05 min.

65 SÍNTESIS DE 1-METIL-5-{2-[4-(MORFOLIN-4-CARBONIL)-4-FENILPIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHI-DRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-*d*]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-PIPERIDIN-2-ONA (**EJEMPLO 252**)



Partiendo de (**IV-5**) (véase 5.5) y morfolin-4-il-(4-fenilpiperidin-4-il)-metanona (véase *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 2531) se puede preparar y purificar el **Ejemplo 252** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21.). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,18 min.

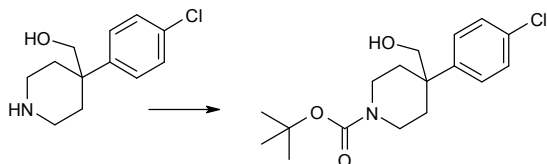
66 SÍNTESIS DE N-{1-[4-(1-METIL-6-OXO-PIPERIDIN-3-ILAMINO)-5-OXO-6,7-DIHI-DRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-2-İL]-4-FENILPIPERIDIN-4-ILMETIL}METANOSULFON-AMIDA (**EJEMPLO 253**)



Partiendo de (**IV-5**) (véase 5.5) y N-(4-fenilpiperidin-4-ilmetil)-metanosulfonamida (véase *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 1851) se puede preparar y purificar el **Ejemplo 253** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21.). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,15 min.

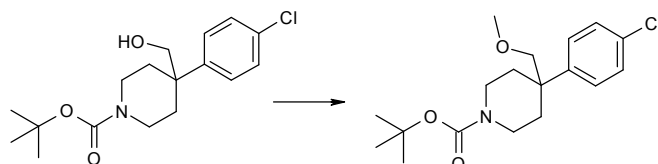
67 SÍNTESIS DE 5-{2-[4-(4-CLOROFENIL)-4-METOXIMETILPIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHI-DRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-1-METILPIPERIDIN-2-ONA (**EJEMPLO 260**)

67.1 Éster *terc.*-butílico del ácido 4-(4-clorofenil)-4-hidroximetilpiperidin-1-carboxílico:



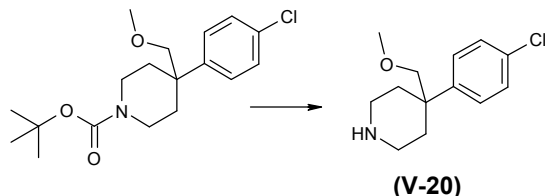
300 mg de [4-(4-clorofenil)-piperidin-4-il]-metanol (véase *J. Med. Chem.* **2004**, 497) se disponen en 3 ml de dioxano y luego se añaden 0,5 ml de agua y 0,224 g de carbonato de sodio. Después de 5 min se añaden 300 mg de dicarbonato de di-*terc.*-butilo. La mezcla de reacción se agita a continuación durante 3 h a temperatura ambiente, a continuación se combina con agua y el producto se extrae con diclorometano. 440 mg de producto se obtienen en forma de aceite. HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,65 min.

67.2 Éster *terc.*-butílico del ácido 4-(4-clorofenil)-4-metoximetilpiperidin-1-carboxílico:



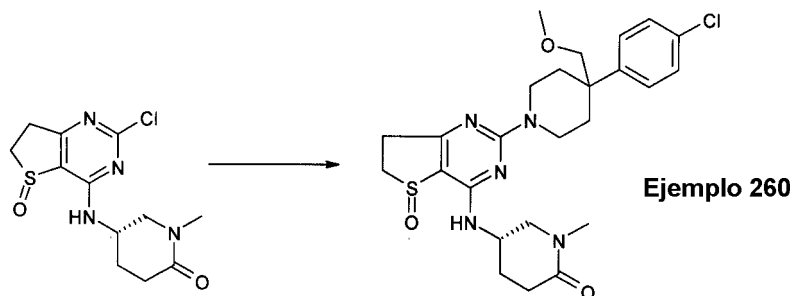
440 mg de éster *tert.*-butílico del ácido 4-(4-clorofenil)-4-hidroximetilpiperidin-1-carboxílico se disponen en 2,5 ml de dimetilformamida y se añaden 92 mg de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral). La mezcla de reacción se agita durante 30 min a temperatura ambiente y luego se añaden 95 μ l de yoduro de metilo. Al cabo de 1 h, la mezcla de reacción se vierte sobre hielo y el producto se extrae con dietiléter. 370 mg de producto se obtienen en forma de aceite. HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,87 min.

67.3 4-(4-clorofenil)-4-metoximetilpiperidina (**V-20**):



370 mg de éster *tert.*-butílico del ácido 4-(4-clorofenil)-4-metoximetilpiperidin-1-carboxílico se disponen en 1,5 ml de diclorometano y luego se añaden 0,8 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente y se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo se mezcla con tolueno y se concentra de nuevo por evaporación hasta sequedad. El residuo se mezcla triturando con dietiléter y el sólido se filtra con succión. Se obtienen 284 mg de (**V-20**) en forma de trifluoroacetato. HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,23 min.

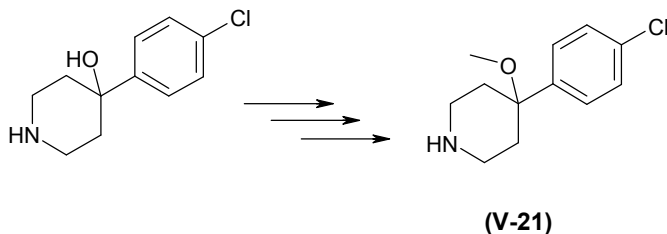
67.4 5-{2-[4-(4-clorofenil)-4-metoximetilpiperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino}-1-metilpiperidin-2-ona (**Ejemplo 260**)



Partiendo de (**IV-5**) (véase 5.5) y (**V-20**) se puede preparar y purificar el **Ejemplo 260** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,30 min.

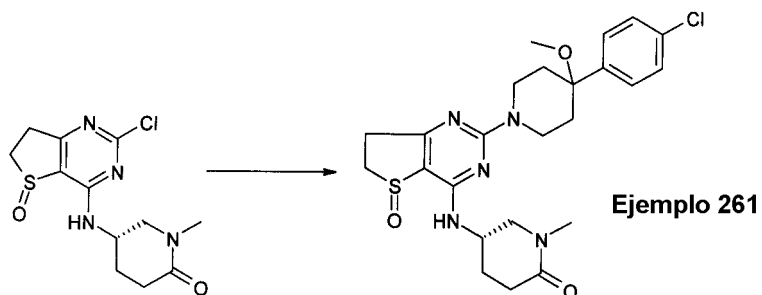
68. SÍNTESIS DE 5-{2-[4-(4-CLOROFENIL)-4-METOXIPIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5*H*-5 λ^4 -TIENO[2,3-*d*]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-1-METILPIPERIDIN-2-ONA (**EJEMPLO 261**)

68.1 4-(4-clorofenil)-4-metoxipiperidina (**V-21**):



Partiendo de 4-(4-clorofenil)-piperidin-4-ol se puede preparar (**V-21**) análogamente a (**V-20**) (véanse 67.1 a 67.3). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,22 min.

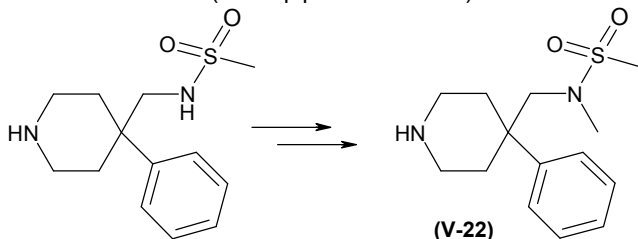
68.2 5-{2-[4-(4-clorofenil)-4-metoxipiperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino}-1-metilpiperidin-2-ona (**Ejemplo 261**)



Partiendo de **(IV-5)** (véase 5.5) y **(V-21)** se puede preparar y purificar el **Ejemplo 261** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,30 min.

5 69. SÍNTESIS DE N-METIL-N-{1-[4-(1-METIL-6-OXO-PIPERIDIN-3-ILAMINO)-5-OXO-6,7-DIHI-DRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-2-IL]-4-FENILPIPERIDIN-4-ILMETIL}-METANOSULFONAMIDA (**EJEMPLO 270**)

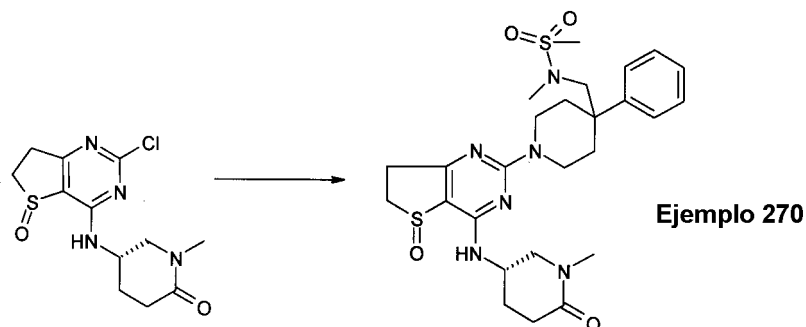
69.1 N-metil-N-(4-fenilpiperidin-4-ilmetil)-metanosulfonamida (**V-22**):



10 Partiendo de N-(4-fenilpiperidin-4-ilmetil)-metanosulfonamida (véase *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 1851) se puede preparar **(V-22)** análogamente a **(V-20)** (véanse 67.1 a 67.3). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,10 min.

69.2 N-metil-N-{1-[4-(1-metil-6-oxo-piperidin-3-ilamino)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-4-fenilpiperidin-4-ilmetil}-metanosulfonamida (**Ejemplo 270**)

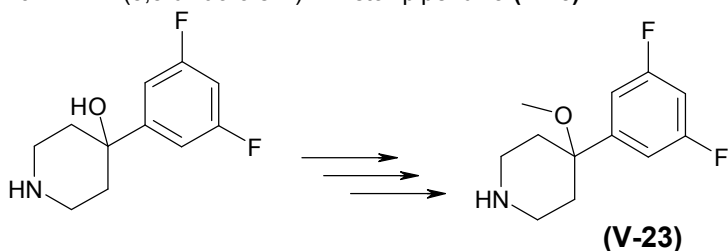
15



Partiendo de **(IV-5)** (véase 5.5) y **(V-22)** se puede preparar y purificar el **Ejemplo 270** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,21 min.

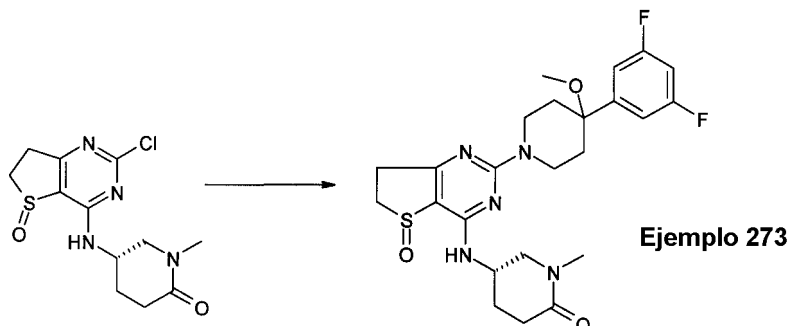
20 70. SÍNTESIS DE 5-{2-[4-(3,5-DIFLUOROFENIL)-4-METOXIPIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHI-DRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-1-METILPIPERIDIN-2-ONA (**EJEMPLO 273**)

70.1 4-(3,5-difluorofenil)-4-metoxipiperidina (**V-23**):



Partiendo de hidrocloreto de 4-(3,5-difluorofenil)-piperidin-4-ol se puede preparar (**V-23**) análogamente a (V-20) (véanse 67.1 a 67.3). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,10 min.

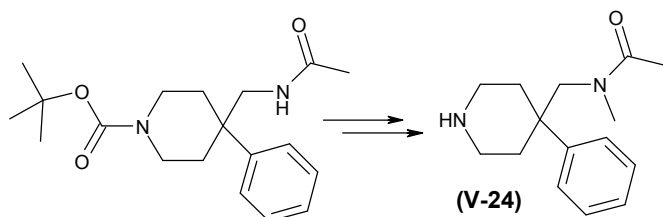
70.2 5-{2-[4-(3,5-difluorofenil)-4-metoxipiperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-1-metilpiperidin-2-ona (**Ejemplo 273**)



Partiendo de (**IV-5**) (véase 5.5) y (**V-23**) se puede preparar y purificar el **Ejemplo 273** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,23 min.

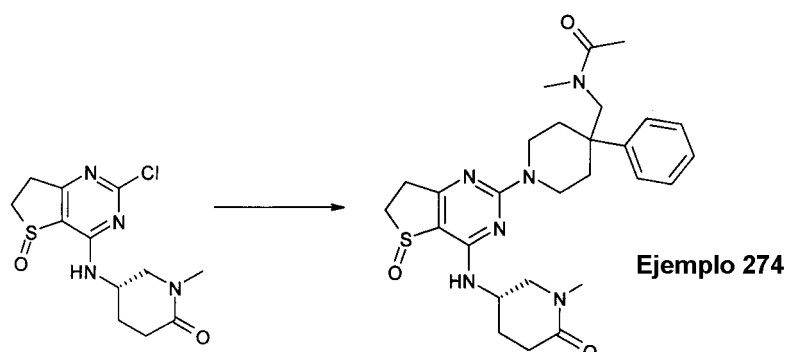
10 71. SÍNTESIS DE N-METIL-N-{1-[4-(1-METIL-6-OXO-PIPERIDIN-3-ILAMINO)-5-OXO-6,7-DIHI-DRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-2-IL]-4-FENILPIPERIDIN-4-ILMETIL}-ACETAMIDA (**EJEMPLO 274**)

71.1 N-metil-N-(4-fenilpiperidin-4-ilmetil)-acetamida (**V-24**):



15 Partiendo de éster *terc.* butílico del ácido 4-(acetilaminometil)-4-fenilpiperidin-1-carboxílico (véase 52.1) se puede preparar (**V-24**) análogamente a (**V-20**) (véanse 67.2 y 67.3). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,12 min.

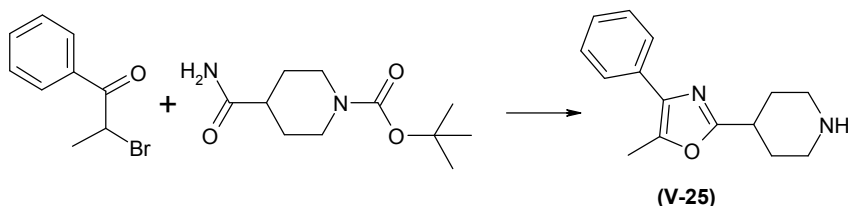
20 71.2 N-metil-N-{1-[4-(1-metil-6-oxo-piperidin-3-ilamino)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-4-fenilpiperidin-4-ilmetil}-acetamida (**EJEMPLO 274**)



Partiendo de (**IV-5**) (véase 5.5) y (**V-24**) se puede preparar y purificar el **Ejemplo 274** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método D): RT = 1,19 min.

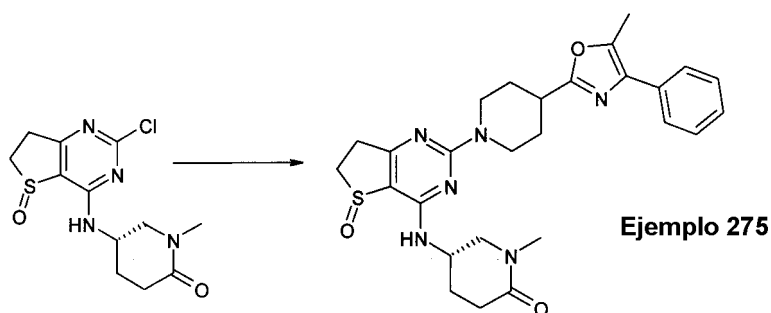
25 72. SÍNTESIS DE 1-METIL-5-{2-[4-(5-METIL-4-FENIL-OXAZOL-2-IL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHI-DRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-PIPERIDIN-2-ONA (**EJEMPLO 275**)

72.1 4-(5-metil-4-feniloxazol-2-il)-piperidina (**V-25**):



1,75 g de 2-bromo-1-fenilpropan-1-ona y 1,87 g de éster *terc.*-butílico del ácido 4-carbamoilpiperidin-1-carboxílico se disponen en 0,5 ml de NMP. La mezcla de reacción se calienta a 160°C durante 20 min en el microondas y durante 35 min en un baño de aceite y luego, tras el enfriamiento, se recoge en metanol y se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo se mezcla con agua, se trata en un baño de ultrasonidos y el aceite insoluble se filtra con succión. Las aguas madre se purifican por HPLC preparativa (método C). Se obtienen 160 mg de **(V-25)** en forma de trifluoroacetato. HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,24 min.

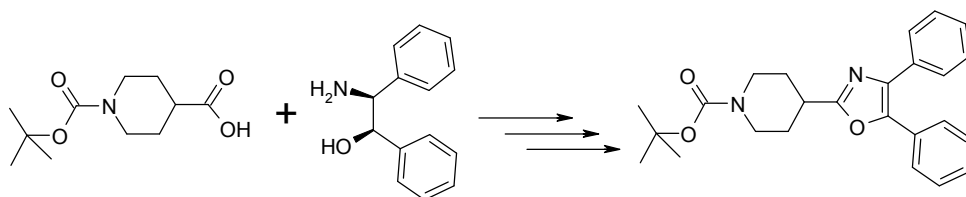
72.2 1-metil-5-[2-[4-(5-metil-4-feniloxazol-2-il)-piperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-2-ona (**Ejemplo 275**)



Partiendo de **(IV-5)** (véase 5.5) y **(V-21)** se puede preparar y purificar el **Ejemplo 275** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método D): RT = 1,08 min.

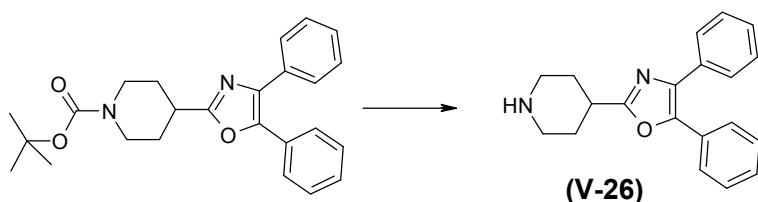
73. SÍNTESIS DE 5-[2-[4-(4,5-DIFENILOXAZOL-2-IL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-*d*]PIRIMIDIN-4-ILAMINO]-1-METILPIPERIDIN-2-ONA (**EJEMPLO 278**)

73.1 Éster *terc.*-butílico del ácido 4-(4,5-difeniloxazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico



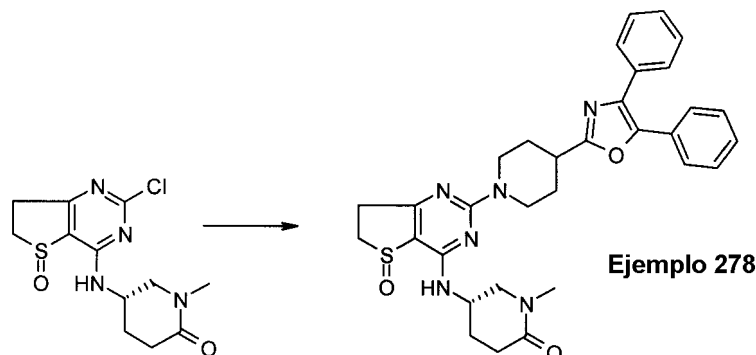
Partiendo de 1,08 g de éster mono-*terc.*-butílico del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico y 1 g de 2-amino-1,2-difenil-etanol se puede preparar el producto tal como se describe en la bibliografía (véase *Tet.* **2001**, 4867). El producto se purifica por cromatografía (método B). 560 mg se obtienen en forma de aceite. HPLC-MS analítica (método A): RT = 1,72 min.

73.2 4-(4,5-difeniloxazol-2-il)-piperidina (**V-26**)



560 mg de éster *terc.*-butílico del ácido 4-(4,5-difeniloxazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico se disponen en 2 ml de diclorometano y luego se añaden 1,1 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita durante 15 horas a temperatura ambiente y luego se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo se mezcla con tolueno y se concentra de nuevo por evaporación hasta sequedad. El residuo se mezcla con dietiléter y el sólido precipitado se filtra con succión y se seca. Se obtienen 510 mg de **(V-26)**. HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,38 min.

73.3 5-{2-[4-(4,5-difeniloxazol-2-il)-piperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino}-1-metilpiperidin-2-ona (**Ejemplo 278**)

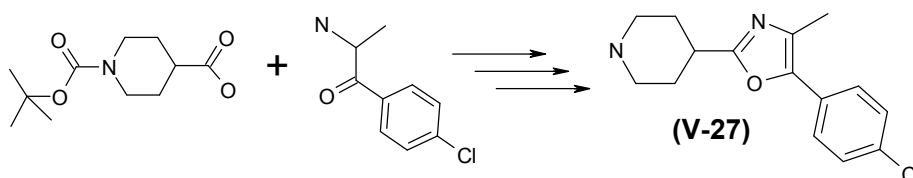


5 Partiendo de (**IV-5**) (véase 5.5) y (**V-26**) se puede preparar y purificar el **Ejemplo 278** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,40 min.

74. SÍNTESIS DE [1-(2-[4-[5-(4-CLOROFENIL)-4-METILOXAZOL-2-IL]-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-*d*]PIRIMIDIN-4-ILAMINO)-CICLOPROPIL]-METANOL (**EJEMPLO 283**)

10

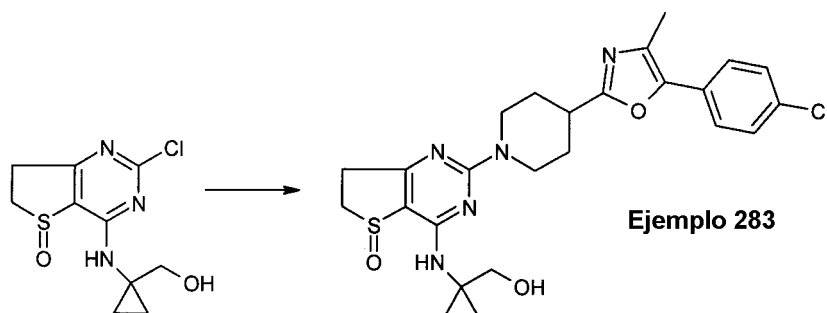
74.1 4-[5-(4-clorofenil)-4-metiloxazol-2-il]-piperidina (**V-27**):



15 Partiendo de éster mono-*tert*-butílico del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico y 2-amino-1-(4-clorofenil)-propan-1-ona (véase *J. Med. Chem.* **1974**, 416) se puede preparar (**V-27**) análogamente a (**V-26**) (véanse 73.1 y 73.2). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,30 min.

74.2 [1-(2-[4-[5-(4-clorofenil)-4-metiloxazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-ciclopropil]-metanol (**Ejemplo 283**)

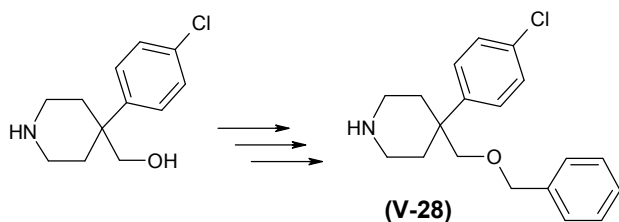
20



Partiendo de (**IV-2**) (véase 2.4) y (**V-27**) se puede preparar y purificar el **Ejemplo 283** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,37 min.

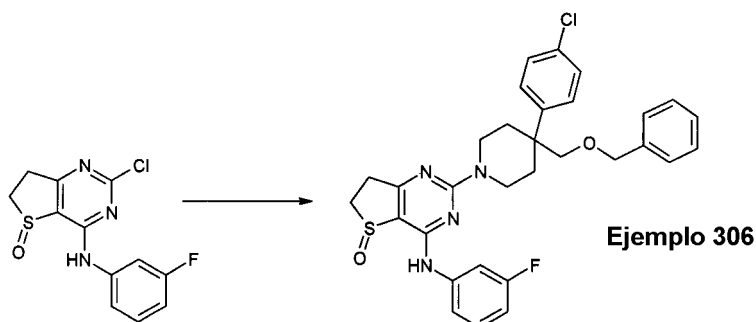
25 75. SÍNTESIS DE {2-[4-BENCILOXIMETIL-4-(4-CLOROFENIL)-PIPERIDIN-1-IL]-5-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-*d*]PIRIMIDIN-4-IL}- (3-FLUOROFENIL)-AMINA (**EJEMPLO 306**)

75.1 4-benciloximetil-4-(4-clorofenil)-piperidina (**V-28**):



Partiendo de [4-(4-clorofenil)-piperidin-4-il]-metanol (véase *J. Med. Chem.* **2004**, 497) se puede preparar **(V-28)** análogamente a (V-20) (véanse 67.1 a 67.3). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,43 min

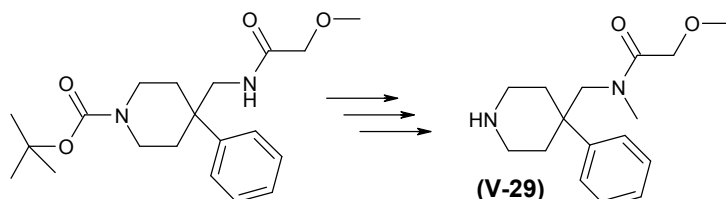
- 5 75.2 {2-[4-benciloximetil-4-(4-clorofenil)-piperidin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-(3-fluorofenil)-amina (**Ejemplo 306**)



Partiendo de **(IV-7)** (véase 17.2) y **(V-28)** se puede preparar y purificar el **Ejemplo 306** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,75 min.

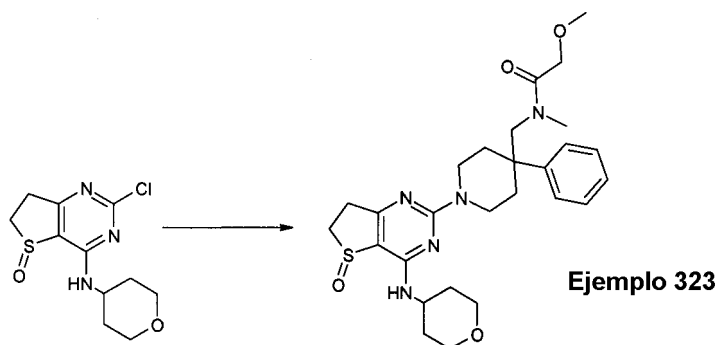
- 10 76. SÍNTESIS DE 2-METOXI-N-METIL-N-{1-[5-OXO-4-(TETRAHIDROPIRAN-4-ILAMINO)-5-OXO-6,7-DIHI-DRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-2-IL]-4-FENILPIPERIDIN-4-ILMETIL}-ACETAMIDA (**EJEMPLO 323**)

- 15 76.1 4-benciloximetil-4-(4-clorofenil)-piperidina (**V-29**):



Partiendo de éster *terc.*-butílico del ácido 4-[(2-metoxiacetilamino)-metil]-4-fenilpiperidin-1-carboxílico (véase 50.1) se puede preparar **(V-28)** análogamente a (V-20) (véanse 67.2 a 67.3).

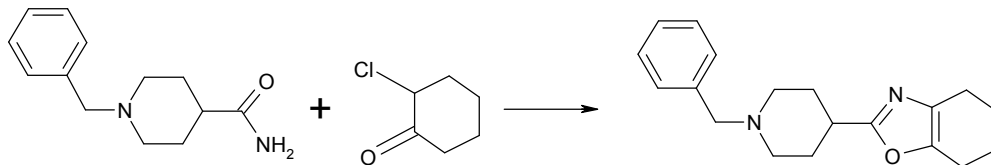
- 20 76.2 2-metoxi-N-metil-N-{1-[5-oxo-4-(tetrahidropiran-4-ilamino)-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il]-4-fenilpiperidin-4-ilmetil}-acetamida (**Ejemplo 323**)



Partiendo de **(IV-6)** (véase 6.2) y **(V-29)** se puede preparar y purificar el **Ejemplo 323** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,24 min.

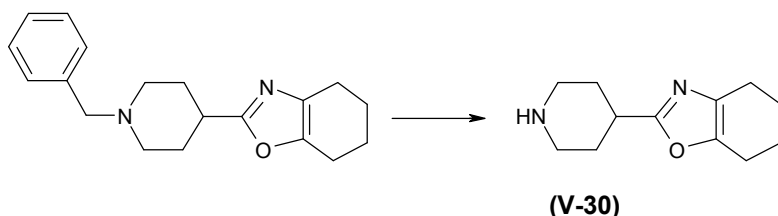
77. SÍNTESIS DE 5-OXO-2-[4-(4,5,6,7-TETRAHIDROBENZOXAZOL-2-IL)-FENOXI]-PIPERIDIN-1-IL}-6,7-DIHIDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PIRIMIDIN-4-IL}-(TETRAHIDROPIRAN-4-IL)-AMINA (**EJEMPLO 329**)

77.1 2-(1-bencilpiperidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazol:



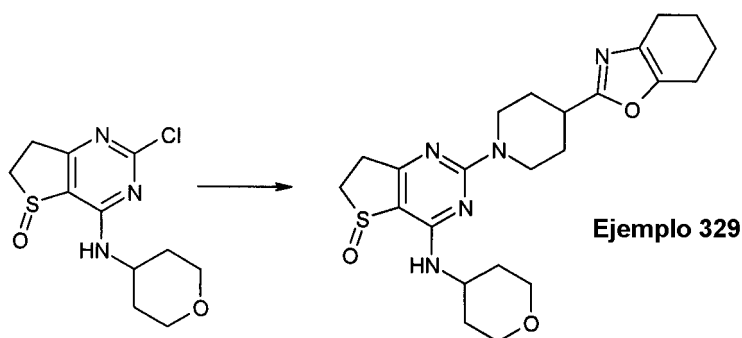
Una mezcla de 2,43 g de 2-clorociclohexanona y 1 g de amida del ácido 1-bencilpiperidin-4-carboxílico (véase el documento WO2005/61483) se calienta en un microondas a 160°C hasta que ya no tenga lugar ninguna reacción ulterior. El producto se purifica por cromatografía. Se obtienen 963 mg del producto. HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,28 min.

77.2 2-piperidin-4-il-4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazol (**V-30**):



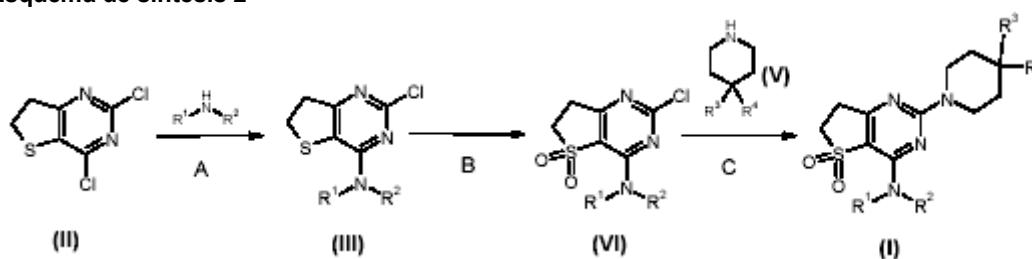
903 mg de 2-(1-bencil-piperidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazol se disponen en 20 ml de metanol y se hidrogenan con 450 mg de Pd/C al 10% a una presión de 3 bar y temperatura ambiente. Al cabo de 12 horas, se filtra el catalizador con succión y el filtrado se concentra por evaporación hasta sequedad. El producto se purifica por cromatografía. Se obtienen 469 mg de (**V-30**) en forma de trifluoroacetato. HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,09 min.

77.3 5-oxo-2-[4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazol-2-il)-fenoxi]-piperidin-1-il}-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-(tetrahidropiran-4-il)-amina (**Ejemplo 329**)



Partiendo de (**IV-2**) (véase 2.4) y (**V-30**) se puede preparar y purificar el **Ejemplo 329** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,23 min.

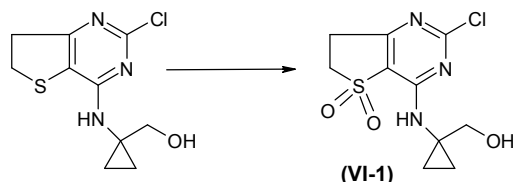
Esquema de síntesis 2



para la preparación
de (II) véase el
documento WO06111549

5 78. SÍNTESIS DE (1-{2-[4-(4-CLOROFENIL)-PIPERIDIN-1-IL]-5,5-DIOXO-6,7-DIHI-DRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-*d*]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-CICLOPROPIL)-METANOL (**Ejemplo 333**)

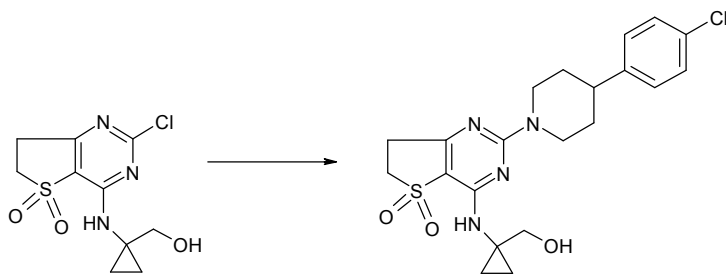
78.1 [1-(2-cloro-5,5-dioxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁶-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-ciclopropil]-metanol (**VI-1**):



200 mg de (**III-2**) (véase 2.2) se disponen en 3 ml de ácido trifluoroacético, y luego se añaden lentamente, gota a gota, 180 μl de peróxido de hidrógeno (al 35%). Tiene lugar una reacción exotérmica. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente, luego se mezcla con agua helada y se basifica con NH₄OH. El sólido producido se filtra con succión y se seca. Se obtienen 80 mg de (**VI-1**). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,1 min.

15

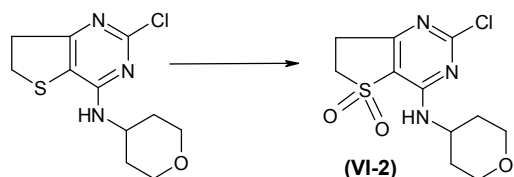
78.2 (1-{2-[4-(4-clorofenil)-piperidin-1-il]-5,5-dioxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino}-ciclopropil)-metanol (**Ejemplo 333**)



Partiendo de (**VI-1**) véase e hidrocloreuro de 4-(4-clorofenil)-piperidina se puede preparar y purificar el **Ejemplo 333** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,49 min.

25 79. SÍNTESIS DE {2-[4-(4-CLOROFENIL)-PIPERIDIN-1-IL]-5,5-DIOXO-6,7-DIHI-DRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-*d*]PIRIMIDIN-4-IL}-AMINO-(TETRAHIDROPIRAN-4-IL)-AMINA (**Ejemplo 334**)

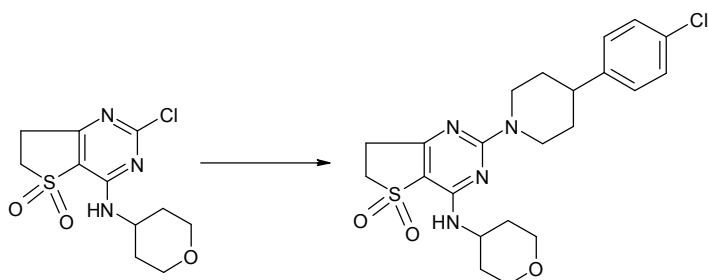
79.1 (2-cloro-5,5-dioxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁶-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-(tetrahidropiran-4-il)-amina (**VI-2**):



200 mg de (**III-2**) (véase 2.2) se disponen en 3 ml de ácido trifluoroacético, y luego se añaden lentamente, gota a gota, 180 μl de peróxido de hidrógeno (al 35%). Tiene lugar una reacción exotérmica. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente, luego se mezcla con agua helada y se basifica con NH₄OH. El sólido producido se filtra con succión y se seca. Se obtienen 170 mg de (**VI-2**) en forma de un sólido.

35

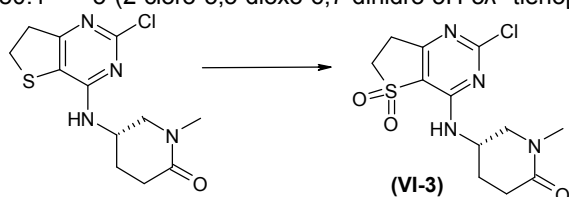
79.2 {2-[4-(4-clorofenil)-piperidin-1-il]-5,5-dioxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁶-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-(tetrahidropiran-4-il)-amina (**Ejemplo 334**)



Partiendo de **(VI-2)** e hidrocloreuro de 4-(4-clorofenil)-piperidina se puede preparar y purificar el **Ejemplo 334** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,55 min.

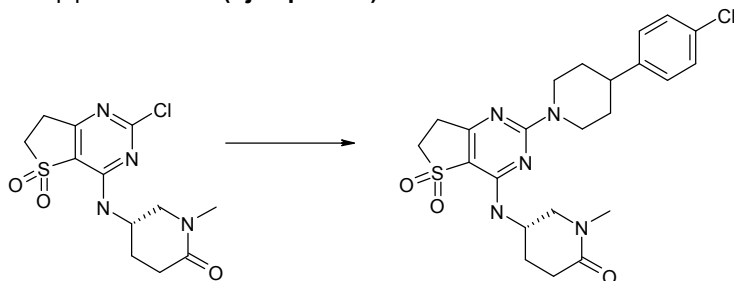
5 80. SÍNTESIS DE 5-{2-[4-(4-CLOROFENIL)-PIPERIDIN-1-IL]-5,5-DIOXO-6,7-DIHI-DRO-5H-5λ⁶-TIENO[3,2-*d*]PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-1-METILPIPERIDIN-2-ONA (**Ejemplo 335**)

80.1 5-(2-cloro-5,5-dioxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁶-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-1-metilpiperidin-2-ona (**VI-3**):



10 200 mg de **(III-5)** (véase 5.4) se disponen en 3 ml de ácido trifluoroacético, y luego se añaden lentamente, gota a gota, 165 μl de peróxido de hidrógeno (al 35%). Tiene lugar una reacción exotérmica. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente, luego se mezcla con agua helada y se basicifica con NH₄OH. El producto se extrae con diclorometano. Se obtienen 150 mg de **(VI-3)** en forma de un sólido.

15 80.2 5-{2-[4-(4-clorofenil)-piperidin-1-il]-5,5-dioxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁶-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino}-1-metilpiperidin-2-ona (**Ejemplo 335**)



Partiendo de **(VI-3)** e hidrocloreuro de 4-(4-clorofenil)-piperidina se puede preparar y purificar el **Ejemplo 335** análogamente al Ejemplo 89 (véase 21). HPLC-MS analítica (método B): RT = 1,48 min.

20

MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS

25 Los compuestos de ejemplo preparados según el esquema de síntesis anterior se caracterizaron por los siguientes métodos cromatográficos, los cuales - en la medida en que se llevaron a cabo - están indicados individualmente en las Tablas B, D y E .

HPLC-MS analítica, método A:

30 Espectrómetro de masas Waters ZMD (ionización positiva (ESI+)), Alliance 2690/2695 HPLC (detector de la disposición de diodos, intervalo de longitudes de onda: 210 a 500 nm), automuestreador Waters 2700, Waters 996/2996.

A: agua con TFA al 0,10%

B: acetonitrilo con TFA al 0,10%

35 Tiempo en min % de A % de B Caudal en ml/min

0,00	95	5	2,50
0,20	95	5	2,50
1,50	2	98	2,50
1,70	2	98	2,50
1,90	95	5	2,50
2,20	95	5	2,50

40

ES 2 524 910 T3

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

5 HPLC-MS analítica, método B:

Espectrómetro de masas Waters ZMD (ionización positiva (ESI+)), Alliance 2690/2695 HPLC (detector de la disposición de diodos, intervalo de longitudes de onda: 210 a 500 nm), automuestreador Waters 2700, Waters 996/2996.

10 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
0,30		95	5
1,60	2		98
1,90	2		98
2,00		95	5

20 Como fase estacionaria sirve una columna Merck Chromolith™ Flash RP-18e, 3 mm x 100 mm (temperatura de la columna: constante a 25°C).

HPLC-MS analítica, método C:

25 Espectrómetro de masas Waters ZQ2000 (ionización positiva (ESI+)), HP1100 HPLC (DAD, intervalo de longitudes de onda: 210 a 500 nm), y automuestreador Gilson 215.

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		100
2,50	0		100
2,60		95	5

35 Como fase estacionaria sirve una columna Sunfire C18, 4,6 X 50 mm, 3,5 µm, temperatura de la columna 40°C.

HPLC-MS analítica, método D:

40 Espectrómetro de masas Waters ZMD (ionización positiva (ESI+)), Alliance 2690/2695 HPLC (detector de la disposición de diodos, intervalo de longitudes de onda: 210 a 500 nm), automuestreador Waters 2700, Waters 996/2996.

A: agua con NH₃ al 0,10%

B: acetonitrilo con NH₃ al 0,10%

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en ml/min
0,00		95	5
0,20		95	5
1,50	2		98
1,90	2		98
2,00		2	98

50 Como fase estacionaria sirve Waters, X-Bridge, C18, 3,5 nm, 4,6 X 20 mm. Temperatura ambiente.

HPLC-MS analítica, método E:

55 Espectrómetro de masas Waters ZMD (ionización positiva (ESI+)), Alliance 2690/2695 HPLC (detector de la disposición de diodos, intervalo de longitudes de onda: 210 a 500 nm), automuestreador Waters 2700, Waters 996/2996.

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
0,30		95	5
9,00	2		98
9,40	2		98
9,50		95	5
9,90		95	5
10,00		95	5

ES 2 524 910 T3

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

5 HPLC analítica, método A:

Agilent 1100 (detección de la disposición de diodos, intervalo de longitudes de onda: 210-380 nm).

A: agua con TFA al 0,10%

B: acetonitrilo con TFA al 0,13%

	Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en ml/min	
10	0,00		95	5	1,50
	0,60		95	5	1,50
	3,40		2	98	1,50
	3,90		2	98	1,50
	4,20		95	5	1,50
15	4,90		95	5	1,50

Como fase estacionaria sirve una columna Varian Microsorb, RP C18, 3 µm, 100 A, temperatura ambiente.

20 HPLC-MS preparativa, método A:

Espectrómetro de masas Waters ZQ2000 (ionización positiva (ESI+)), HP1100 HPLC (DAD, intervalo de longitudes de onda: 210 - 500 nm), y automuestreador Gilson 215.

A: agua con TFA al 0,10%

B: acetonitrilo

	Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en ml/min	
25	0,00		90	10	50
	1,50		90	10	50
	8,00		40	60	50
	10,00		40	60	50
30	11,00		90	10	50

Como fase estacionaria sirve una columna Sunfire C18, 30 X 100 mm, 5 µm, temperatura ambiente.

35 HPLC preparativa, método A:

HPLC Gilson con detector Gilson UV-VIS-155, inyector de muestreo 231 XL.

Como longitud de onda se indica el máximo UV específico para la sustancia.

A: agua con TFA al 0,13%

B: acetonitrilo con TFA al 0,1%

	Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en ml/min	
40	0,00		95	5	165
	1,30		95	5	165
	8,90		2	98	165
	10,00		2	98	165
45	10,50		95	5	165
	11,60		95	5	165

Como fase estacionaria sirve una columna Microsorb RP 18, 8 µm, 50 X 65 mm, temperatura ambiente.

50 HPLC preparativa, método B:

HPLC Gilson con detector Gilson UV-VIS-155, inyector de muestreo 231 XL.

Como longitud de onda se indica el máximo UV específico para la sustancia.

A: agua con 0,1% de amoniaco al 35%

B: acetonitrilo

	Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en ml/min	
55	0,00		95	5	180
	1,40		95	5	180
	17,00		2	98	180
60	18,50		2	98	180
	18,70		95	5	180
	20,50		95	5	180

Como fase estacionaria sirve una columna Pursuit XRS RP 18, 10 µm, 50 X 150 mm, temperatura ambiente.

65 HPLC preparativa, método C:

HPLC Gilson con detector Gilson UV-VIS-155, inyector de muestreo 231 XL.
Como longitud de onda se indica el máximo UV específico para la sustancia.

A: agua con TFA al 0,13%

B: acetonitrilo con TFA al 0,1%

	Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en ml/min	
5	0,00		95	5	180
	1,40		95	5	180
	17,00		2	98	180
10	18,50		2	98	180
	18,70		95	5	180
	20,50		95	5	180

Como fase estacionaria sirve una columna Microsorb RP 18, 8 µm, 50 X 150 mm, temperatura ambiente.

HPLC preparativa, método D:

HPLC Gilson con detector Gilson UV-VIS-155, inyector de muestreo 231 XL.

Como longitud de onda se indica el máximo UV específico para la sustancia.

A: agua con 0,1% de amoniaco al 35%

B: acetonitrilo

	Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en ml/min	
	0,00		95	5	180
	1,10		95	5	180
25	9,00		2	98	180
	10,00		2	98	180
	10,50		95	5	180
	12,00		95	5	180

Como fase estacionaria sirve una columna X-Bridge C18, 5 µm, 50 X 65 mm, temperatura ambiente.

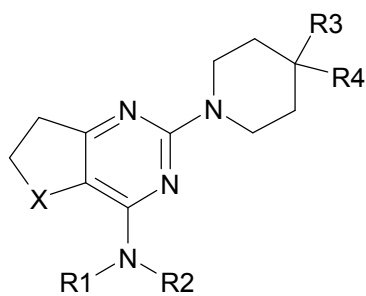
EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se preparan de forma análoga a las prescripciones de síntesis indicadas con anterioridad (según la identificación en la tabla). Estos compuestos son apropiados como inhibidores de PDE4 y poseen valores de IC₅₀ menores o iguales a 1 µmol. Las inhibiciones (en %) a 1 µM de las distintas sustancias de los ejemplos están incorporadas en la siguiente Tabla de ejemplos y se determinaron como sigue:

En la realización de los Análisis de Proximidad por Centelleo (SPA - siglas en inglés) (GE Healthcare, N° TRKQ7090) se aprovechan las diferentes afinidades del 3'-5'-adenosinmonofosfato cíclico (cAMP, afinidad baja) y del 5'-adenosinmonofosfato lineal (AMP, afinidad alta) en perlas del dispositivo de centelleo de ytrio-silicato. La fosfodiesterasa (PDE) específica para cAMP PDE4B separa el enlace 3'-fosfoéster de [H3]-cAMP marcado con tritio a [H3]-5'-AMP. Este [H3]-AMP, en virtud de la mayor afinidad hacia las perlas del dispositivo de centelleo, se acumula en estas perlas y provoca sucesos de centelleo (rayos de luz) que se miden en un *Contador de Centelleo Wallac Microbeta*.

El ensayo comienza con una incubación durante una hora de [H3]-cAMP con la enzima PDE4B en tampón de análisis a 30°C, en cada caso una vez con la sustancia del ejemplo a ensayar (en una concentración de 1 µM) y una vez sin la sustancia del ejemplo a ensayar. Después de esta incubación, la reacción se detiene mediante la adición de las perlas. Las perlas tienen la oportunidad, en los 45 minutos siguientes, de depositarse, y luego se mide en el contador de centelleo. Si la sustancia está en condiciones de inhibir la actividad enzimática de la PDE4B, entonces se forma, durante la fase de incubación, menos [H3]-AMP y se pueden medir menos sucesos de centelleo. Estos resultados se expresan como porcentaje de inhibición a una concentración de la sustancia de ensayo de 1 µM.

En el caso de los ejemplos, se trata de compuestos de la siguiente fórmula 1,



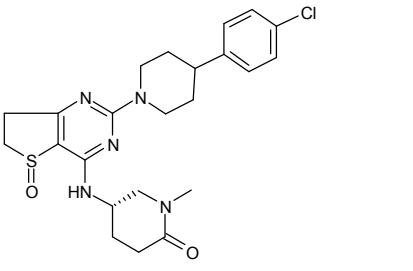

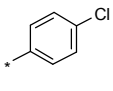
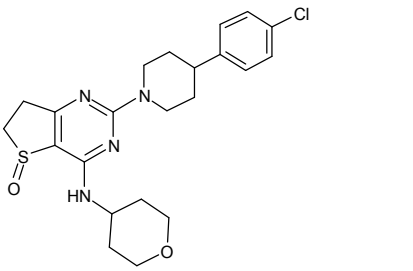

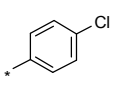
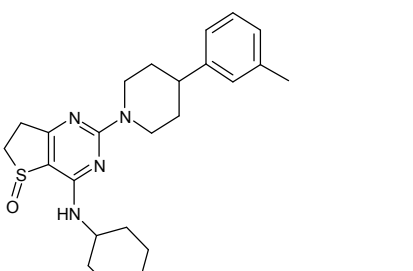

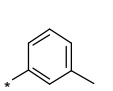
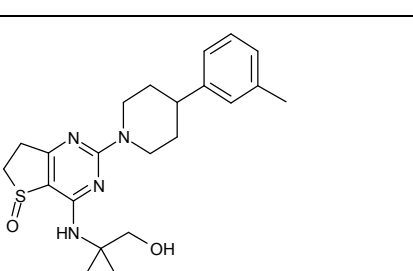

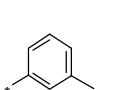
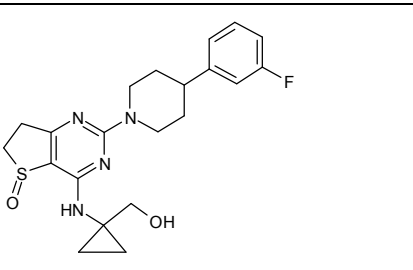

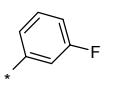
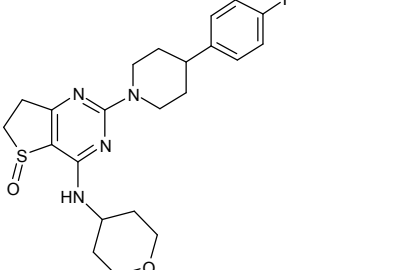

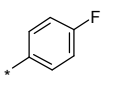
1.

con las propiedades designadas en las siguientes Tablas A y B:

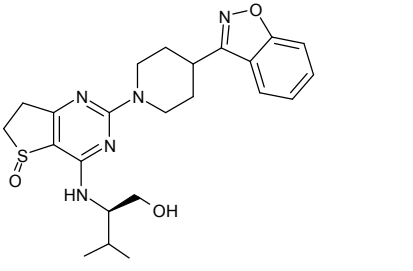

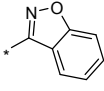
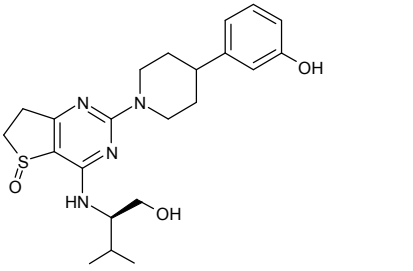

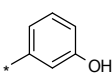
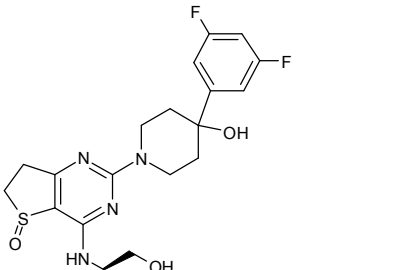

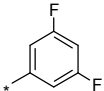
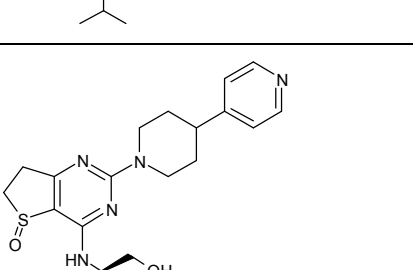


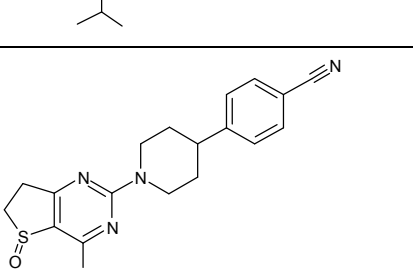

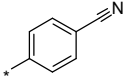
Tabla A Estructuras químicas de las sustancias de los ejemplos 1 - 163

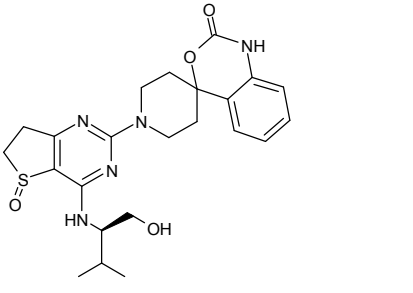
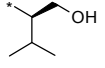
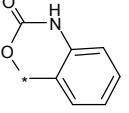
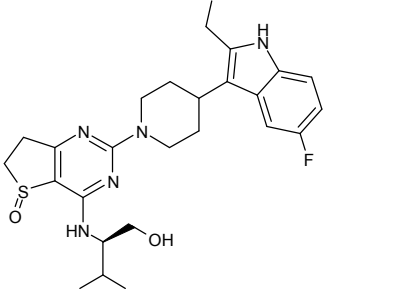
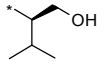
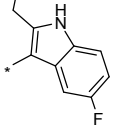
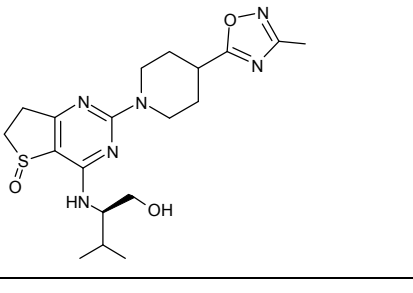
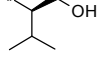
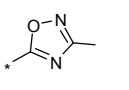
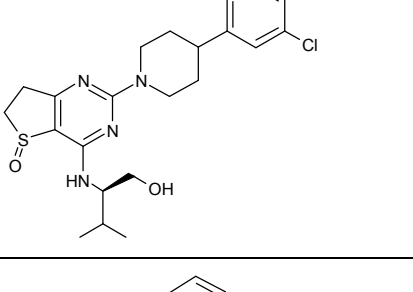
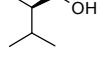
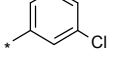
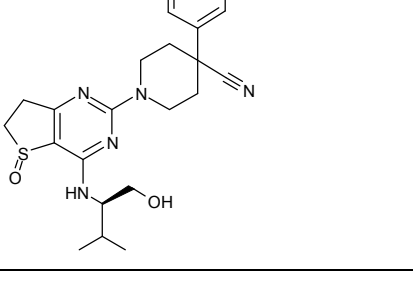
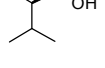
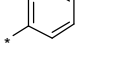
5

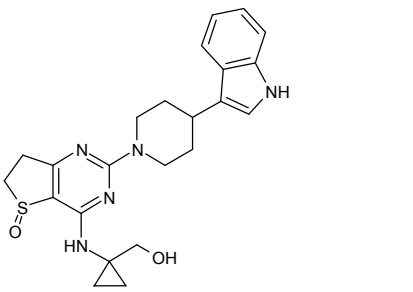

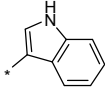
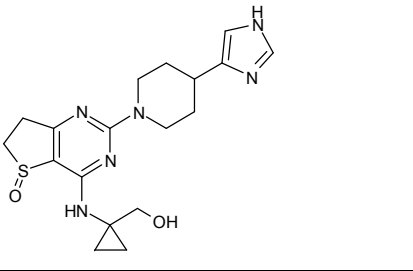


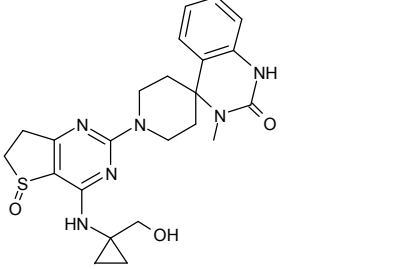

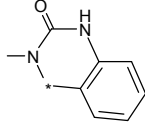
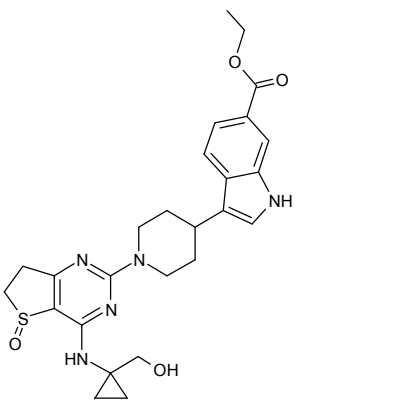

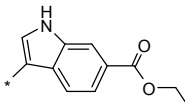
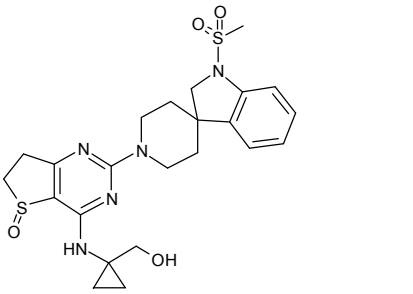

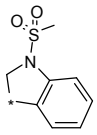
Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 μM
1		H			H	93
2		H			H	94
3		H			H	94
4		H			H	91

Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
5		H			H	94
6		H			H	94
7		H			H	93
8		H			H	93
9		H			H	95
10		H			H	93

Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
11		H			H	94
12		H			H	94
13		H			H	71
14		H				60
15		H				67

Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
16		H			H	96
17		H			H	93
18		H			OH	92
19		H			H	83
20		H			H	94

Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
21		H				83
22		H			H	86
23		H			H	85
24		H			H	94
25		H			CN	90

Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
26		H			H	96
27		H			H	87
28		H				85
29		H			H	97
30		H				89

Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
31		H			H	97
32		H			H	96
33		H			OH	95
34		H			H	92
35		H			H	95

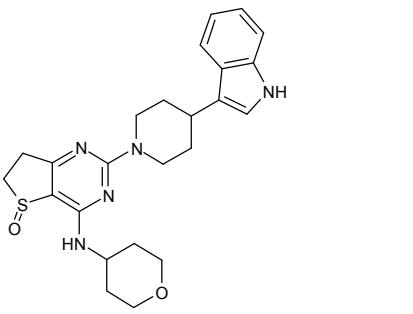

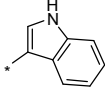
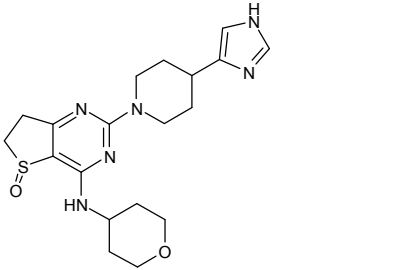


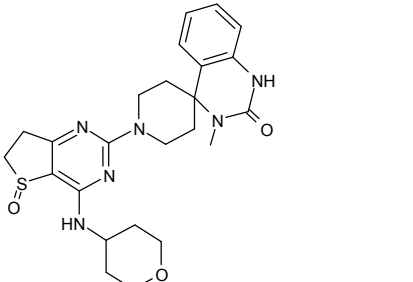

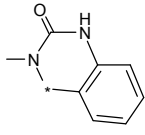
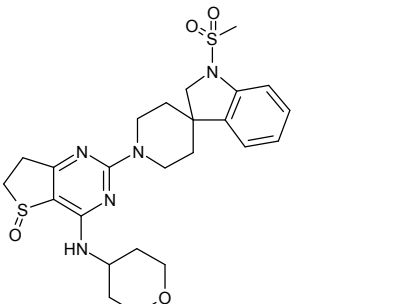

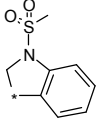
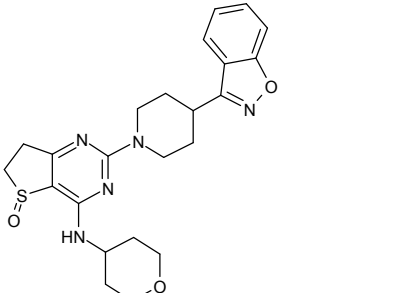

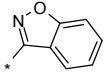
Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
36		H				92
37		H			H	92
38		H			H	92
39		H			H	96
40		H			CN	94

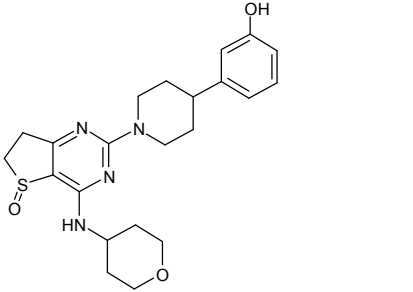


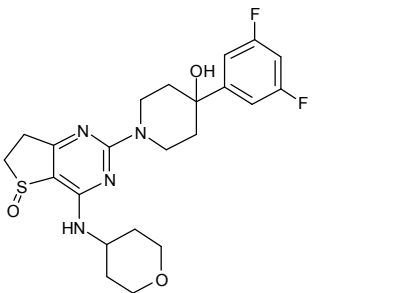

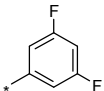
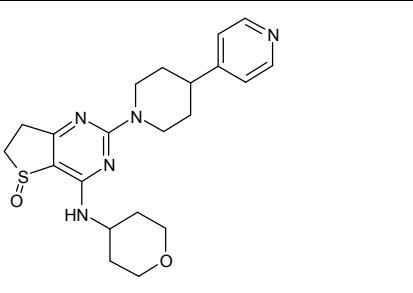


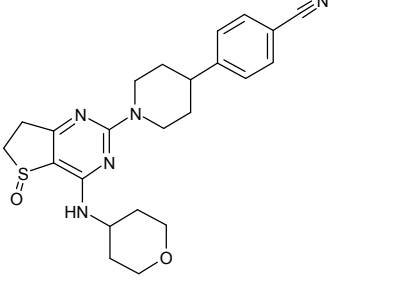

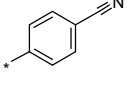
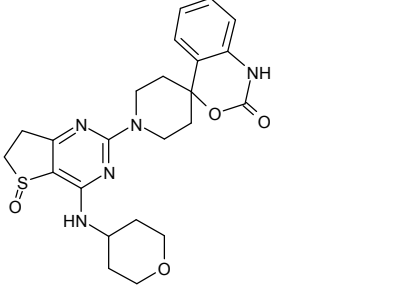

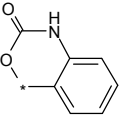
ES 2 524 910 T3

Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
41		H			H	97
42		H			H	95
43		H				95
44		H				95
45		H			H	97

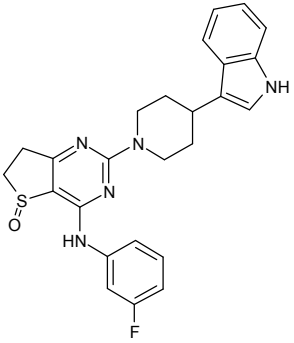
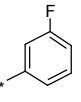
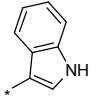
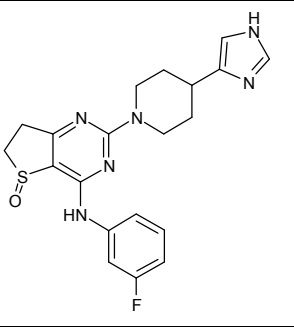
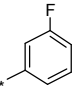
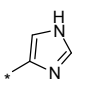
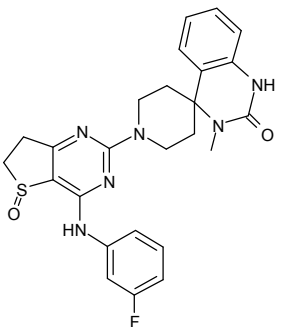
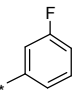
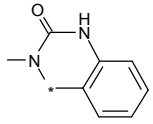
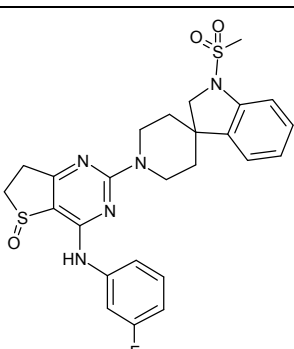
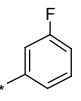
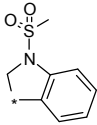
Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
46		H			H	97
47		H			OH	97
48		H			H	96
49		H			H	96
50		H				95

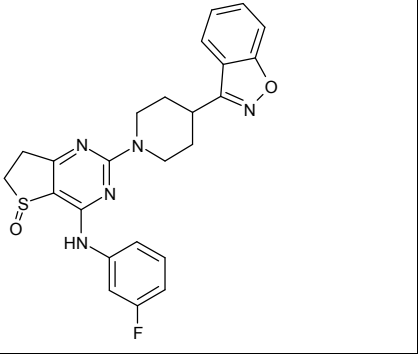


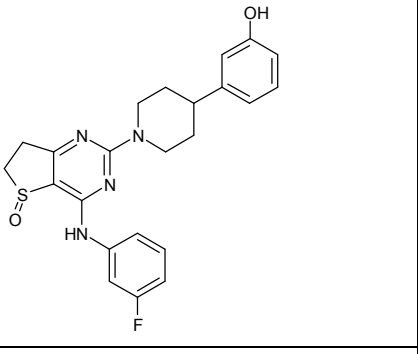


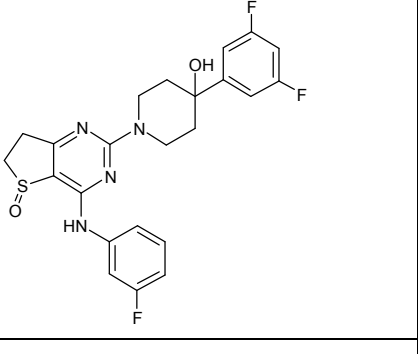


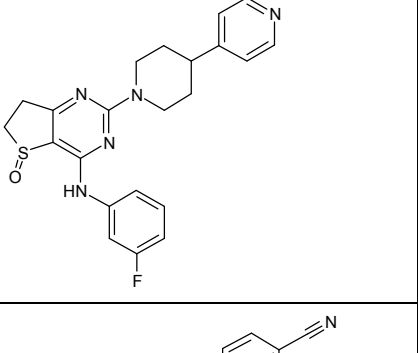


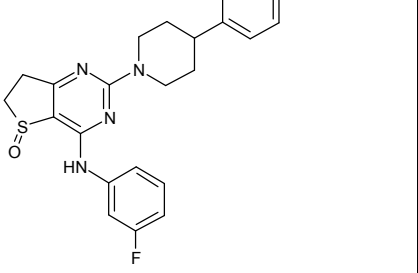


Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
51		H				83
52		H			H	96
53		H			H	96
54		H			H	97
55		H			CN	96

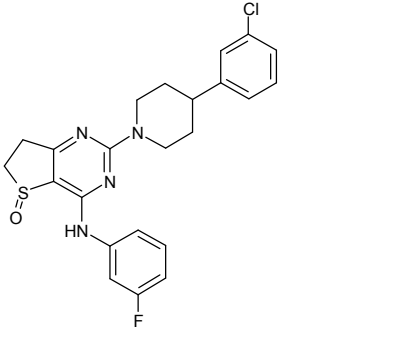


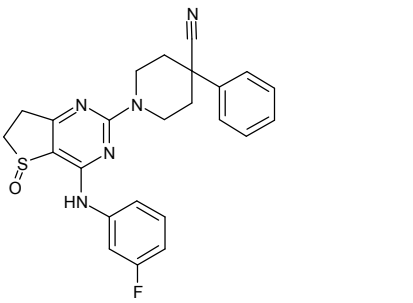


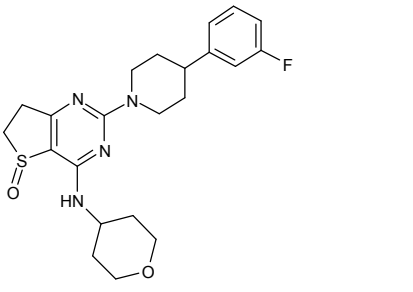

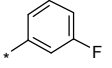
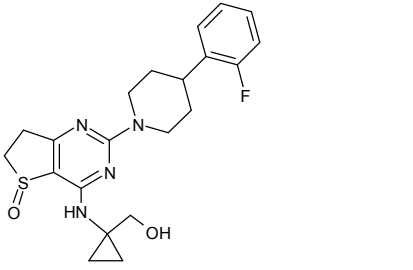


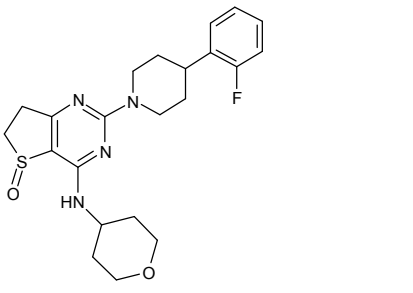


Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
56		H			H	96
57		H			H	86
58		H				88
59		H				90
60		H			H	97

Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
61		H	* 	* 	H	95
62		H	* 	* 	OH	96
63		H	* 	* 	H	92
64		H	* 	* 	H	96
65		H	* 	* 		94

Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
66		H				62
67		H			H	93
68		H			H	93
69		H			H	93
70		H			CN	95

Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
71		H			H	96
72		H			H	95
73		H				94
74		H				95

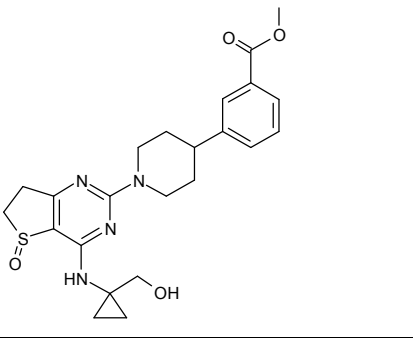

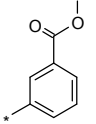
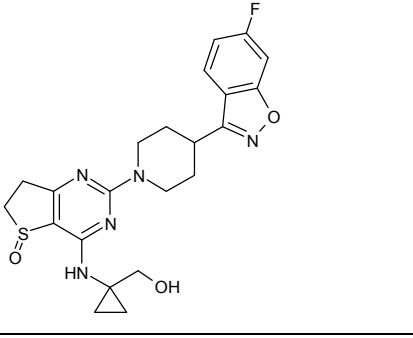

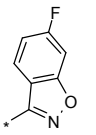
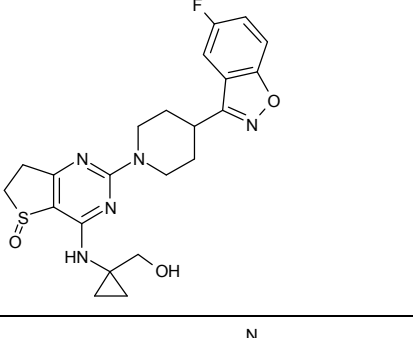

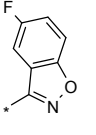
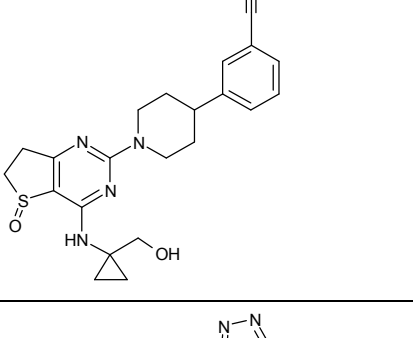

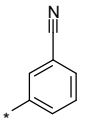
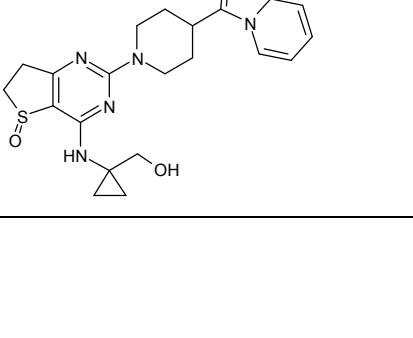

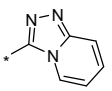
Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
75		H			H	97
76		H			H	97
77		H			OH	96
78		H			H	96
79		H			H	96

Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
84		H			H	95
85		H			CN	96
86		H			H	94
87		H			H	92
88		H			H	92

Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
89		H			H	93
90		H			H	92
91		H			H	94
92		H			H	94
93		H			H	94

Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
94		H			H	94
95		H			H	93
96		H			H	94
97		H			H	93
98		H			H	97

Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
99		H	*	*	H	97
100		H	*	*	H	97
101		H	*	*	H	94
102		H	*	*	H	95
103		H	*	*	H	95

Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
104		H			H	95
105		H			H	95
106		H			H	95
107		H			H	94
108		H			H	88

Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
109		H				75
110		H			H	97
111		H			H	96
112		H			H	95
113		H			H	92

Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
114		H			H	96
115		H			H	94
116		H			H	94
117		H			H	94
118		H			H	96

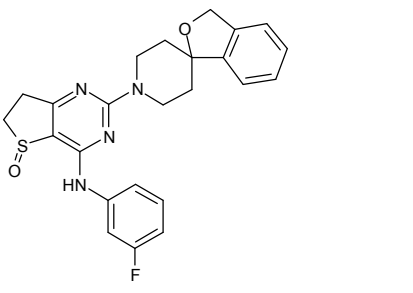
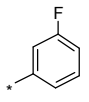
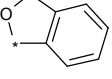
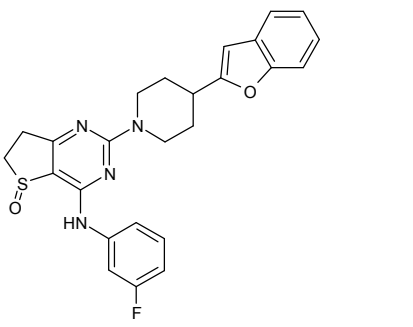
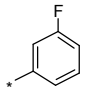
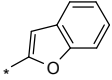
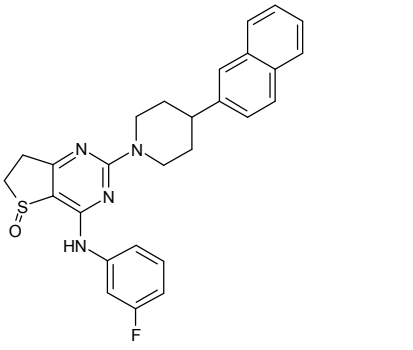
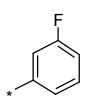
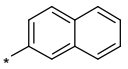
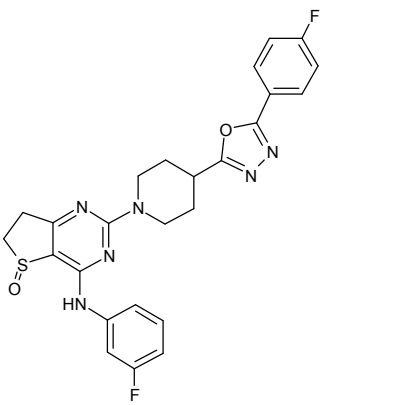
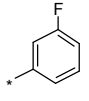
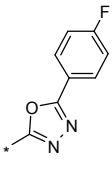
Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
119		H			H	95
120		H			H	95
121		H			H	96
122		H			H	96

Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
123		H			H	94
124		H			H	89
125		H				74
126		H			H	96
127		H			H	96

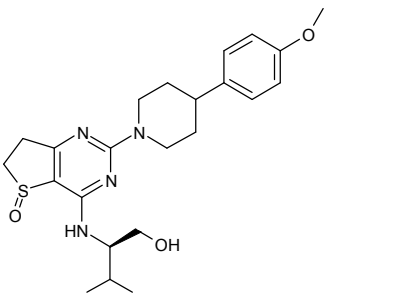
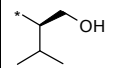
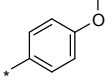
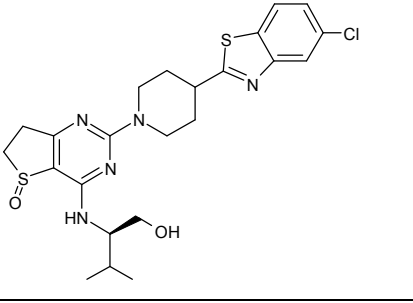
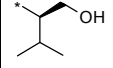
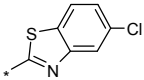
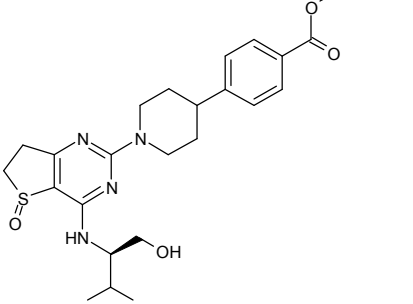
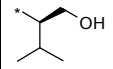
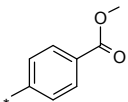
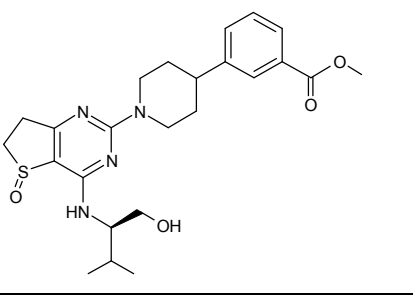
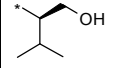
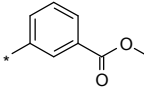
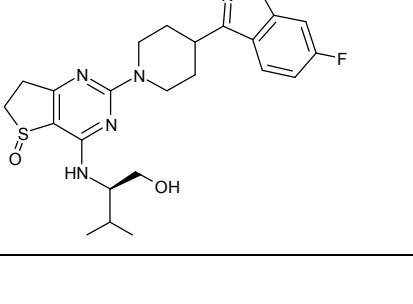
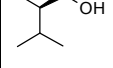
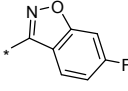
Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
128		H			H	95
129		H			H	93
130		H			H	96
131		H			H	94

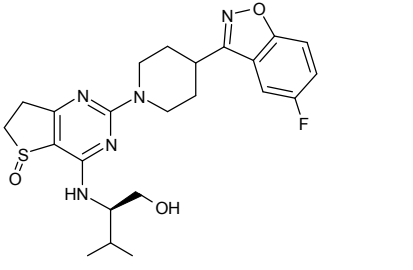
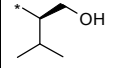
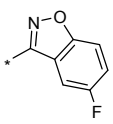
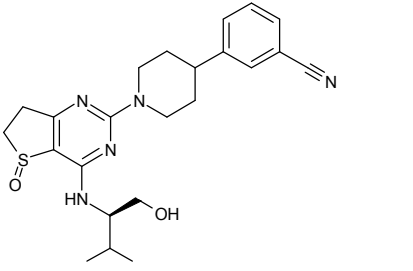
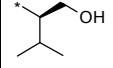
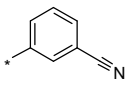
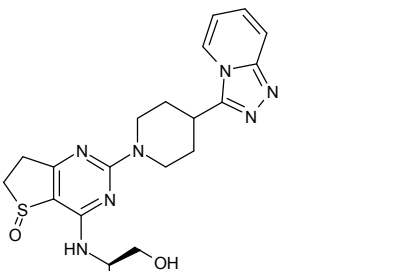
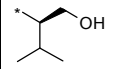
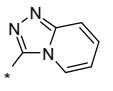
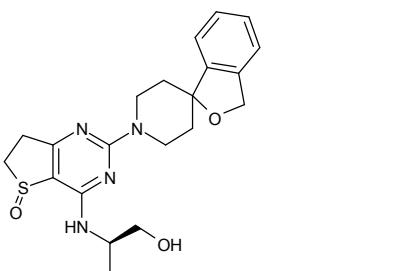
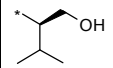
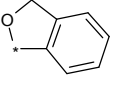
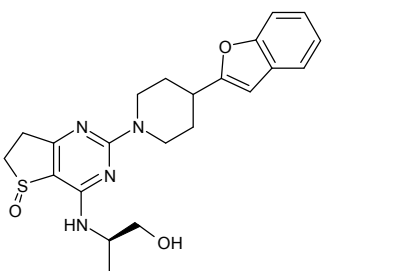
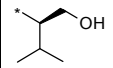
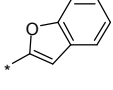
Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
132		H			H	95
133		H			H	95
134		H			H	95
135		H			H	96

Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
136		H			H	95
137		H			H	95
138		H			H	96
139		H			H	94

Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
140		H				83
141		H				97
142		H				94
143		H			H	95

Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
144		H			H	94
145		H			H	96
146		H			H	96
147		H			H	95

Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
148		H			H	93
149		H			H	94
150		H			H	94
151		H			H	94
152		H			H	95

Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
153		H			H	95
154		H			H	92
155		H			H	83
156		H				64
157		H			H	96

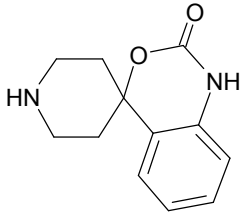
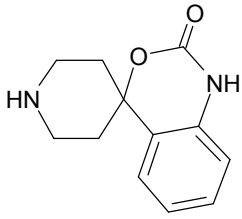
Nº	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
158		H			H	94
159		H			H	94
160		H			H	86
161		H			H	94
162		H			H	92
163		H			H	92

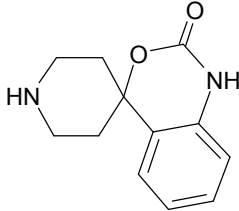
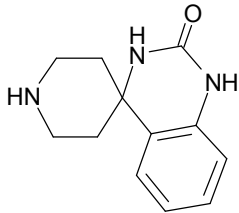
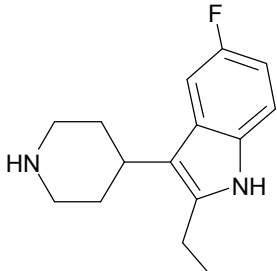
En la siguiente Tabla B se resumen informaciones detalladas de las síntesis químicas y la analítica de las distintas sustancias de los ejemplos 1-163.

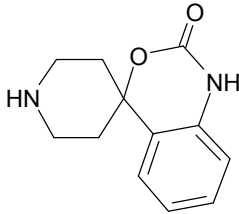
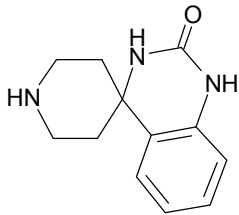
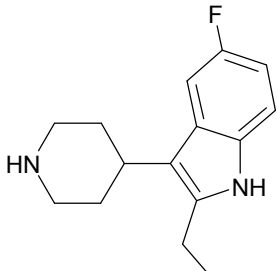
Tabla B: Informaciones detalladas de las preparaciones de las distintas sustancias de los ejemplos 1-163

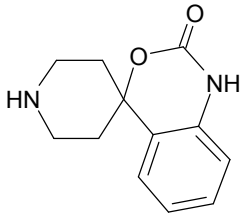
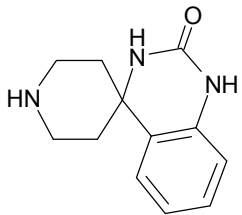
5

N.º	Preparación análogamente a n.º	componente de arilpiperidina (V) no adquirible en el comercio	Bibliografía para la preparación del componente de arilpiperidina (V) no adquirible en el comercio	HPLC-MS analítica, TA [min], método
1	ver parte experim.			Método A
2	ver parte experim.			1,32 Método B
3	ver parte experim.			1,29 Método A
4	ver parte experim.			1,36 Método A
5	ver parte experim.			1,18 Método A
6	ver parte experim.			Método A
7	6			1,25 Método A
8	2			1,21 Método A
9	2			1,15 Método D
10	6			1,20 Método D
11	2			1,14 Método D
12	14			1,77 Método C
13	14			1,32 Método C
14	ver parte experim.			1,58 Método C
15	14			1,74 Método C
16	ver parte experim.			1,74 Método C
17	14			1,65 Método C
18	14			1,64 Método C
19	ver parte experim.			1,33 Método C
20	14			1,73 Método C

N.º	Preparación análogamente a	componente de arilpiperidina (V) no adquirible en el comercio	Bibliografía para la preparación del componente de arilpiperidina (V) no adquirible en el comercio	HPLC-MS analítica, TA [min], método
21	14		<i>J. Med. Chem.</i> 1983 , 657	1,6 Método C
22	ver parte experim.			1,83 Método C
23	14			1,55 Método C
24	14			1,87 Método C
25	14			1,78 Método C
26	28			1,72 Método C
27	28			0,55 Método C
28	ver parte experim.			1,52 Método C
29	ver parte experim.			1,77 Método C
30	28			1,69 Método C
31	28			1,7 Método C
32	28			1,59 Método C
33	28			1,58 Método C
34	28			0,56 Método C
35	28			1,68 Método C
36	28		<i>J. Med. Chem.</i> 1983 , 657	1,54 Método C
37	ver parte experim.			1,78 Método C
38	28			1,48 Método C
39	28			1,21 Método D

N.º	Preparación análogamente a n.º	componente de arilpiperidina (V) no adquirible en el comercio	Bibliografía para la preparación del componente de arilpiperidina (V) no adquirible en el comercio	HPLC-MS analítica, TA [min], método
40	28			1,74 Método C
41	43			1,68 Método C
42	43			0,55 Método C
43	ver parte experim.			1,49 Método C
44	43			1,66 Método C
45	43			1,66 Método C
46	43			1,55 Método C
47	43			1,54 Método C
48	43			0,56 Método C
49	43			1,64 Método C
50	43		<i>J. Med. Chem.</i> 1983 , 657	1,5 Método C
51	43		documento WO2003/104236	1,49 Método C
52	43		véase parte experim. § 10.4, componente (V-1)	1,73 Método C
53	43			1,45 Método C
54	43			1,77 Método C
55	ver parte experim.			1 71

N.º	Preparación análogamente a n.º	componente de arilpiperidina (V) no adquirible en el comercio	Bibliografía para la preparación del componente de arilpiperidina (V) no adquirible en el comercio	HPLC-MS analítica, TA [min], método
				Método C
56	58			1,76 Método C
57	58			1,3 Método C
58	ver parte experim.			1,56 Método C
59	58			1,72 Método C
60	58			1,73 Método C
61	58			1,63 Método C
62	58			1,61 Método C
63	58			1,3 Método C
64	58			1,71 Método C
65	58		<i>J. Med. Chem.</i> 1983 , 657	1,56 Método C
66	58		documento WO2003/104236	1,55 Método C
67	58		véase parte experim. § 10.4, componente (V-1)	1,81 Método C
68	58			1,52 Método C
69	58			1,25 Método D
70	58			1,78 Método C

N.º	Preparación análogamente a n.º	componente de arilpiperidina (V) no adquirible en el comercio	Bibliografía para la preparación del componente de arilpiperidina (V) no adquirible en el comercio	HPLC-MS analítica, TA [min], método
71	73			2,07 Método C
72	73			1,53 Método C
73	ver parte experim.			1,81 Método C
74	73			2,07 Método C
75	ver parte experim.			2,11 Método C
76	73			1,92 Método C
77	73			1,91 Método C
78	ver parte experim.			1,55 Método C
79	73			2,09 Método C
80	73		<i>J. Med. Chem.</i> 1983 , 657	1,86 Método C
81	73		documento WO2003/104236	1,81 Método C
82	ver parte experim.			2,12 Método C
83	73			1,87 Método C
84	73			2,29 Método C
85	73			2,24 Método C
86	58			1,20 Método D
87	28			1,15 Método D
88	58			1,20 Método D
89	ver parte experim.			1,18 Método D

ES 2 524 910 T3

N.º	Preparación análogamente a n.º	componente de arilpiperidina (V) no adquirible en el comercio	Bibliografía para la preparación del componente de arilpiperidina (V) no adquirible en el comercio	HPLC-MS analítica, TA [min], método
90	ver parte experim.			1,23 Método D
91	ver parte experim.			1,30 Método D
92	ver parte experim.			1,23 Método D
93	ver parte experim.			1,28 Método D
94	28			1,22 Método D
95	ver parte experim.			1,25 Método D
96	ver parte experim.			1,29 Método D
97	ver parte experim.			1,29 Método A
98	ver parte experim.			1,22 Método B
99	ver parte experim.			1,23 Método B
100	ver parte experim.			1,18 Método B
101	28			1,74 Método C
102	28			1,86 Método C
103	28			1,73 Método C
104	28			1,73 Método C
105	28			1,76 Método C
106	28			1,74 Método C
107	28			1,71 Método C
108	28			1,33 Método C
109	28			1,71 Método C
110	28			1,83 Método C
111	28			1,89 Método C
112	28			1,69 Método C
113	28			1,66 Método C

ES 2 524 910 T3

N.º	Preparación análogamente a n.º	componente de arilpiperidina (V) no adquirible en el comercio	Bibliografía para la preparación del componente de arilpiperidina (V) no adquirible en el comercio	HPLC-MS analítica, TA [min], método
114	28			1,61 Método C
115	28			1,46 Método C
116	28			1,43 Método C
117	58			1,77 Método C
118	58			1,91 Método C
119	58			1,77 Método C
120	58			1,78 Método C
121	58			1,79 Método C
122	58			1,78 Método C
123	58			1,74 Método C
124	58			1,36 Método C
125	58			1,74 Método C
126	58			1,88 Método C
127	58			1,92 Método C
128	58			1,73 Método C
129	58			1,69 Método C
130	58			1,64 Método C
131	58			1,5 Método C
132	58			1,45 Método C
133	73			2,14 Método C
134	73			2,44 Método C
135	73			2,14 Método C
136	73			2,17 Método C
137	73			2,16 Método C

ES 2 524 910 T3

N.º	Preparación análogamente a n.º	componente de arilpiperidina (V) no adquirible en el comercio	Bibliografía para la preparación del componente de arilpiperidina (V) no adquirible en el comercio	HPLC-MS analítica, TA [min], método
138	73			2,09 Método C
139	73			1,6 Método C
140	73			2,12 Método C
141	73			2,31 Método C
142	73			2,34 Método C
143	73			2,07 Método C
144	73			2,08 Método C
145	ver parte experim.			1,89 Método C
146	73			1,79 Método C
147	ver parte experim.			1,72 Método C
148	14			1,8 Método C
149	14			1,9 Método C
150	14			1,78 Método C
151	14			1,79 Método C
152	14			1,81 Método C
153	14			1,8 Método C
154	14			1,76 Método C
155	14			1,39 Método C
156	14			1,76 Método C
157	14			1,88 Método C
158	14			1,94 Método C
159	14			1,74 Método C
160	14			1,71 Método C
161	ver parte experim.			1,67 Método C

N.º	Preparación análogamente a	componente de arilpiperidina (V) no adquirible en el comercio	Bibliografía para la preparación del componente de arilpiperidina (V) no adquirible en el comercio	HPLC-MS analítica, TA [min], método
162	14			1,52 Método C
163	ver parte experim.			1,48 Método C

* El ejemplo puede prepararse y purificarse de forma análoga.

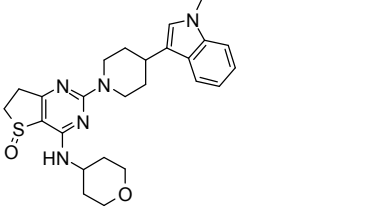


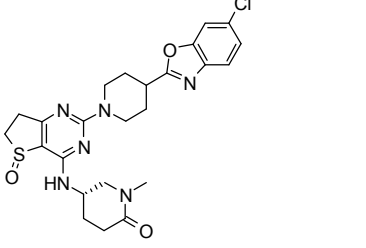

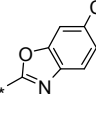
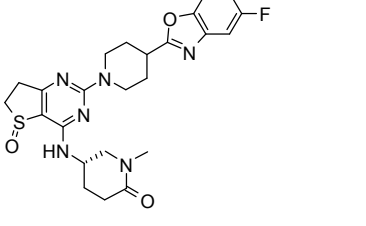


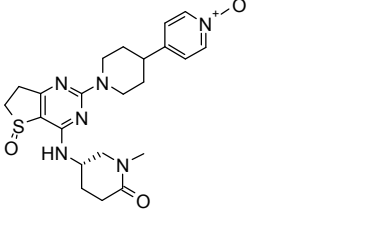


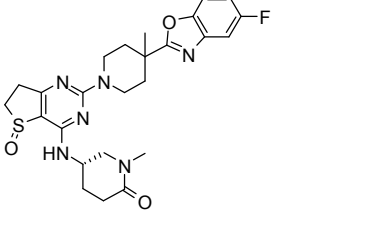


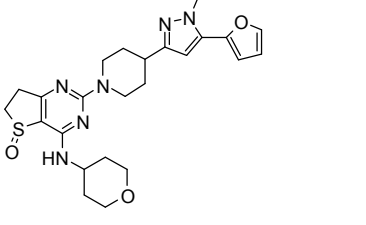


Tabla C: Estructuras químicas de las sustancias de los ejemplos 164 - 332

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
164		H	*	*	H	92
165		H	*	*	H	92
166		H	*	*	H	92
167		H	*	*	H	91
168		H	*	*	H	89
169		H	*	*	H	92

170		H		OCH ₃	H	77
172		H			H	91
173		H			H	95
174		H			H	92
175		H			H	89
176		H			H	93
177		H			H	93

178		H			H	92
179		H			H	75
180		H			H	93
181		H			H	92
182		H			H	82
183		H			H	91
184		H			H	92
185		H			H	94

186		H			H	96
187		H			H	98
188		H			H	97
189		H			H	97
190		H			H	97
191		H			H	96
192		H			H	95

193		H			H	96
194		H			H	97
195		H			H	96
196		H			H	94
197		H			CH ₃	96
198		H			H	94

199		H			H	96
200		H			H	97
201		H			H	95
202		H				96
203		H				96
204		H				96

205		H				96
206		H				95
207		H			H	95
208		H			H	82
209		H			H	95
210		H			H	85

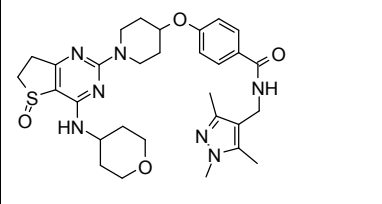
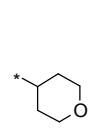
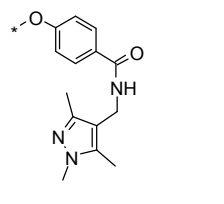
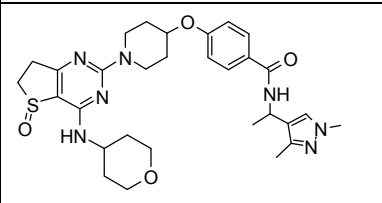
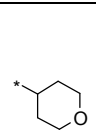
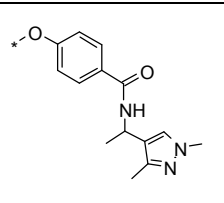
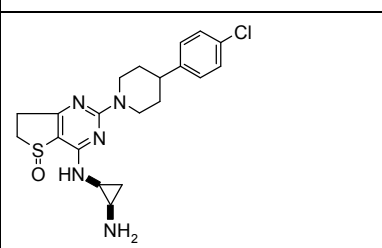

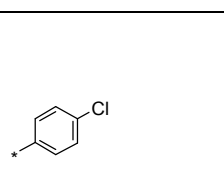
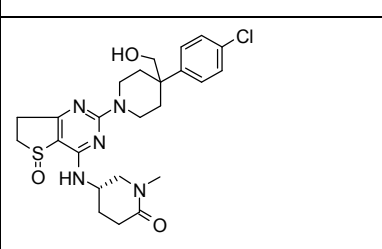
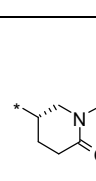
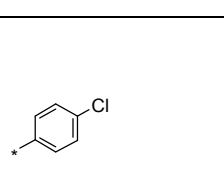
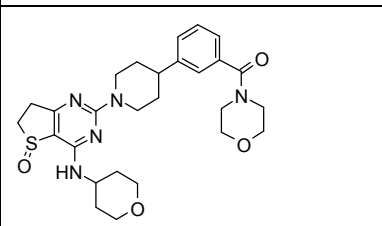
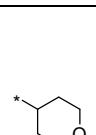
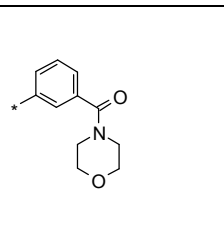
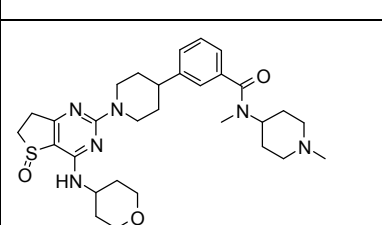
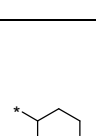
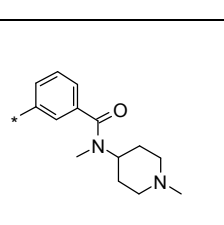
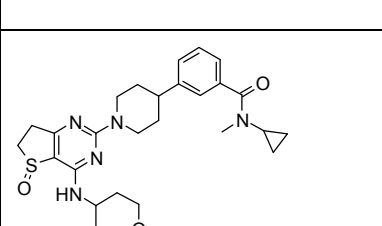

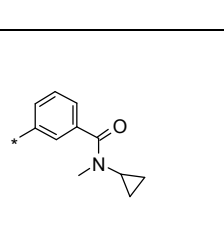
211		H			H	94
212		H			H	93
213		H			H	88
214		H			H	94
215		H			H	79
216		H				80

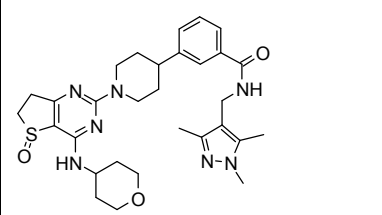

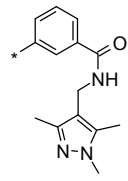
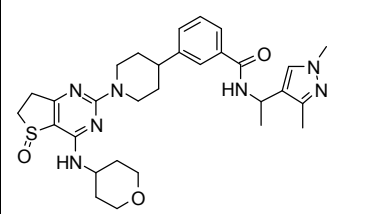

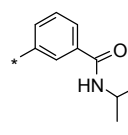
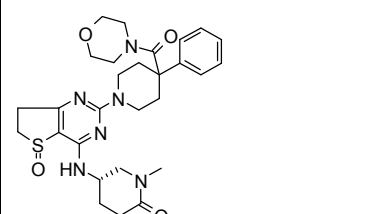


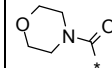
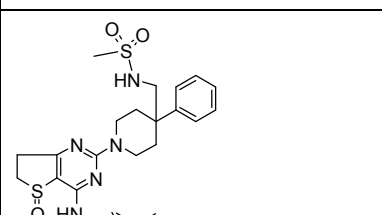



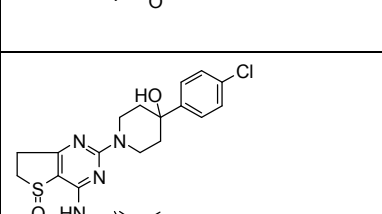

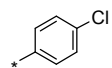
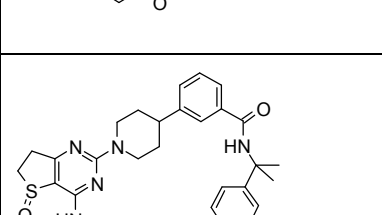

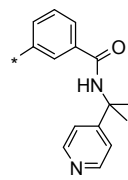
217		H				88
218		H			H	94
219		H			H	82
220		H			H	93
221		H			H	94
222		H			H	89

223		H			H	80
224		H			H	93
225		H			H	89
226		H			H	95
227		H			H	83
228		H			H	94

229		H			H	94
230		H			H	81
231		H			H	94
232 ¹⁾		H			H	84
233		H			H	93
234		H			H	95

235		H			H	87
236		H			H	95
237		H			H	95
238		H			H	95
239		H			H	94
240		H			H	94
241		H			H	93
242		H			H	94

243		H			H	94
244		H			H	95
2452)		H			H	68
246		H			HO-CH ₂ -*	93
247		H			H	90
248		H			H	88
249		H			H	93

250		H			H	92
251		H			H	90
252		H				92
253		H				92
254		H			OH	92
255		H			H	93

256		H			H	91
257		H			H	94
258		H			H	93
259		H			H	92
260		H				96
261		H			OCH ₃	95
262		H			H	94

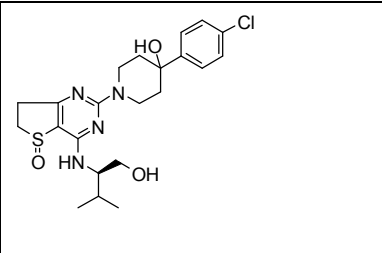

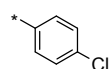
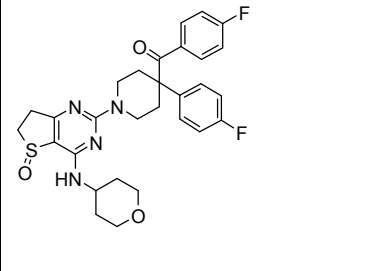

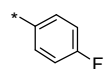
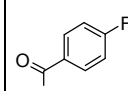
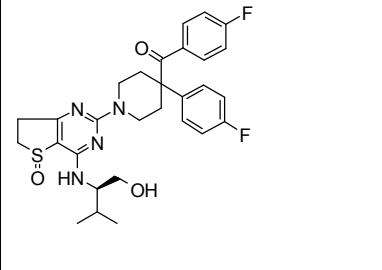

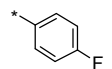
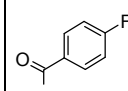
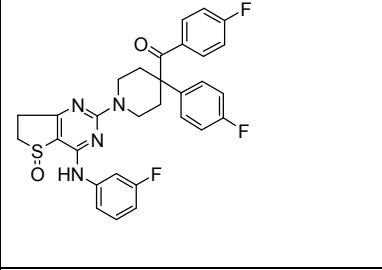

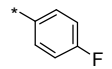
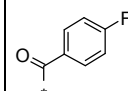
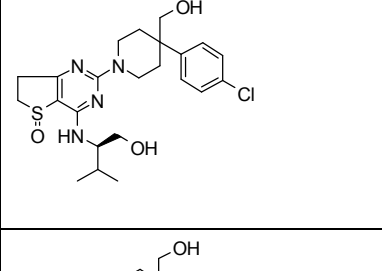

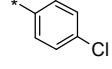

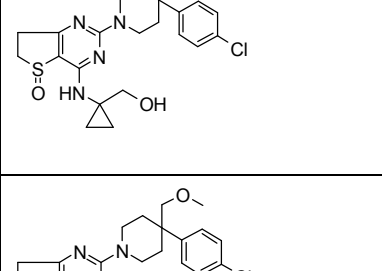

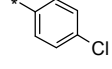

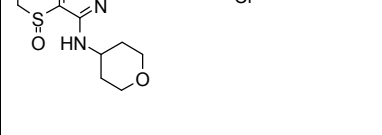

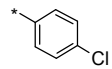

263		H			H	94
264		H			H	94
265		H			H	89
266		H			H	95
267		H			H	78
268		H			H	80
269		H			H	94

270		H				95
271		H			H	92
272		H			H	95
273		H			OCH ₃	94
274		H				94
275		H			H	95

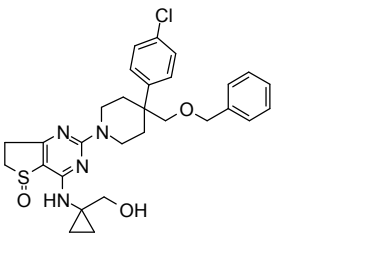
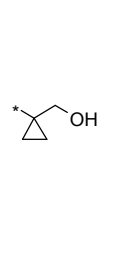
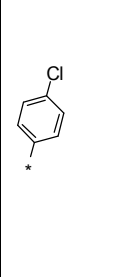
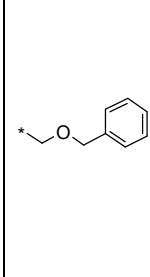
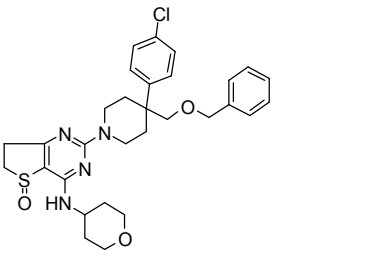
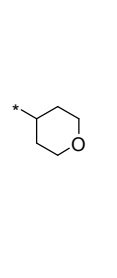
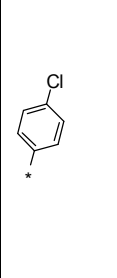
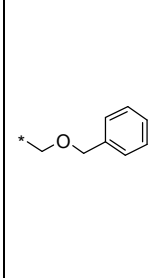
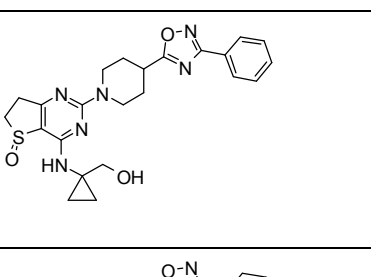
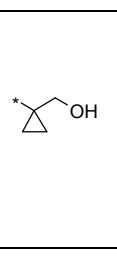
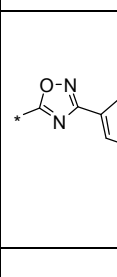
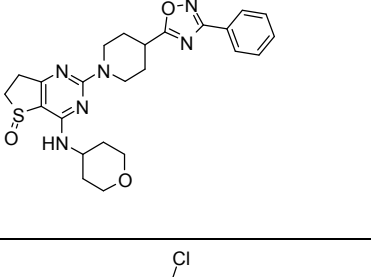
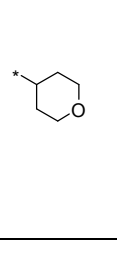
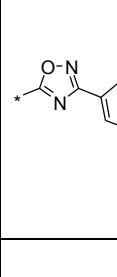
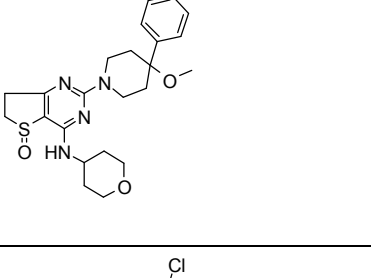
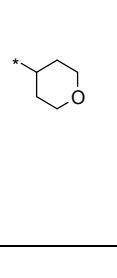
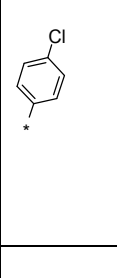
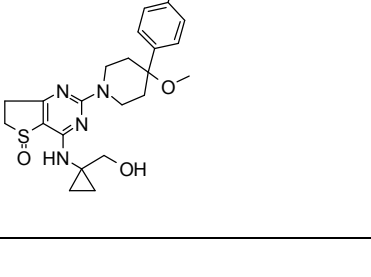

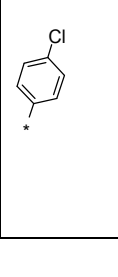
276		H			H	95
277		H			H	96
278		H			H	95
279		H			H	95
280		H			H	95
281		H				87

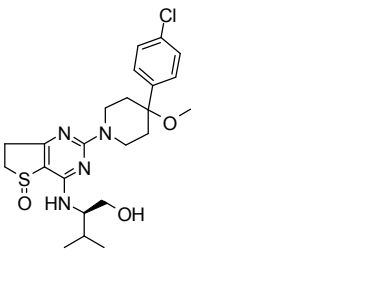
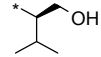
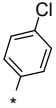
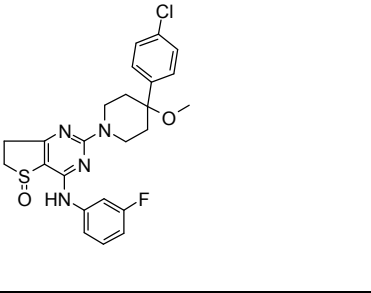
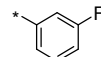
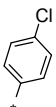
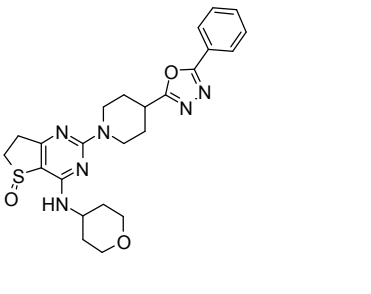

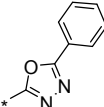
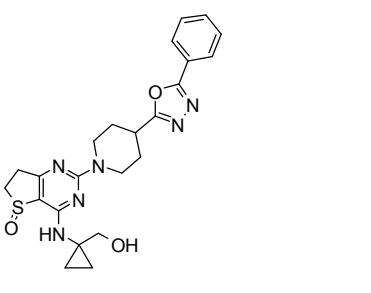
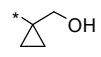
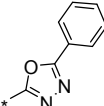
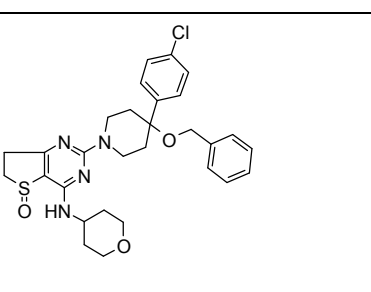

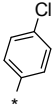
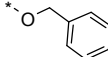
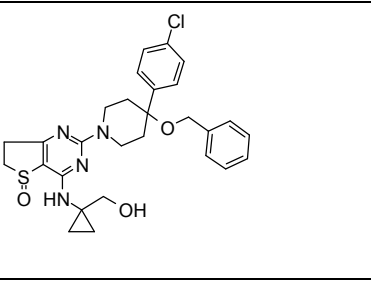
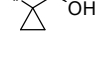
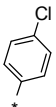
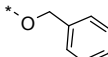
282		H			H	87
283		H			H	89
284		H			H	83
285		H			H	90
286		H			H	89
287		H			H	89
288		H			OH	89

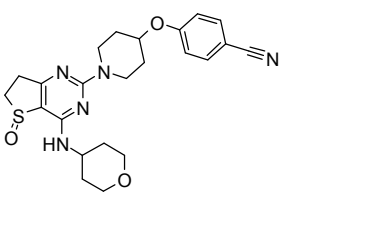
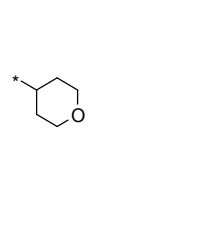
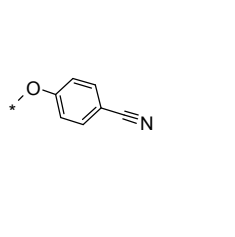
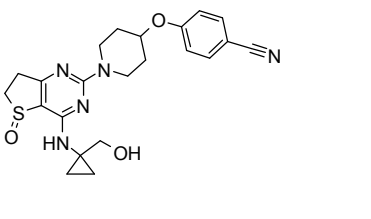
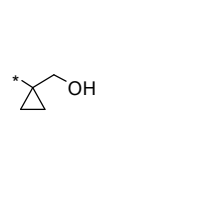
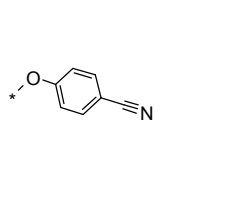
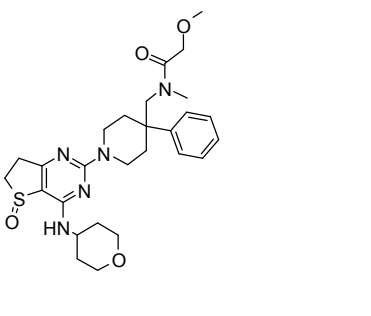
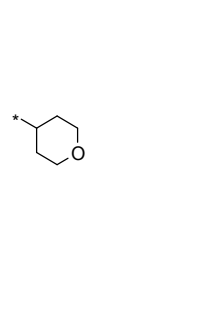
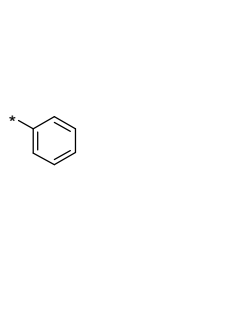
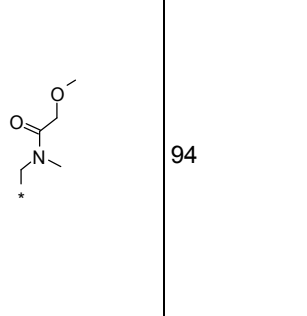
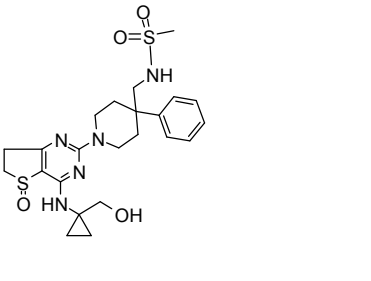
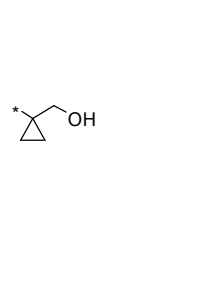
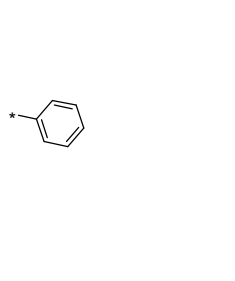
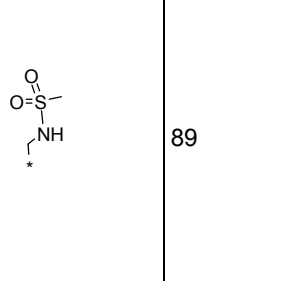
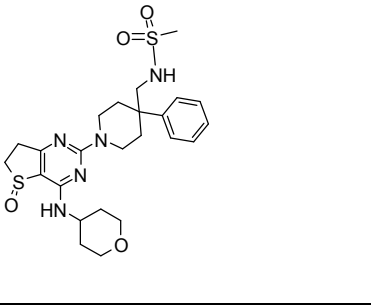
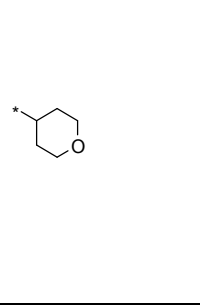
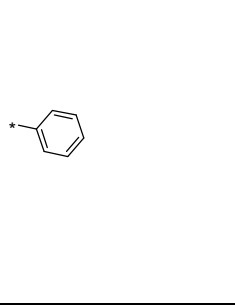
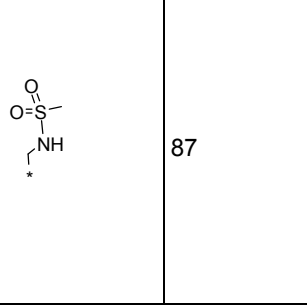
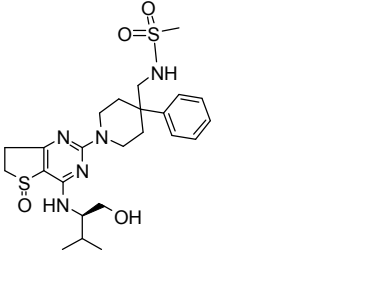
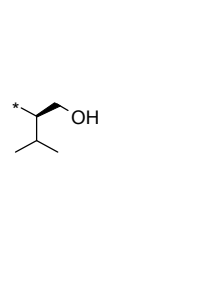
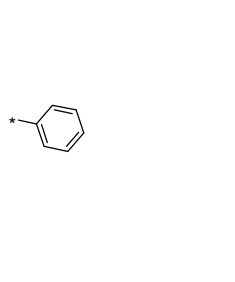
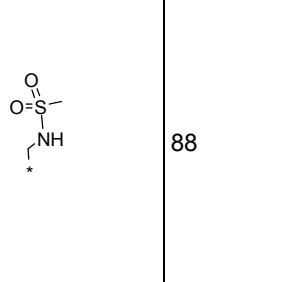
289		H			OH	81
290		H			OH	86
291		H				89
292		H			H	83
293		H			CN	86
294		H			CN	88
295		H			CN	93

296		H			OH	81
297		H				73
298		H				91
299		H				90
300		H				86
301		H				92
302		H				91

303		H				89
304		H				89
305		H				91
306		H				89
307		H				89
308		H				89

309		H				92
310		H				92
311		H			H	91
312		H			H	92
313		H			OCH ₃	89
314		H			OCH ₃	88

315		H			OCH ₃	89
316		H			OCH ₃	92
317		H			H	95
318		H			H	91
319		H				91
320		H				92

321		H			H	93
322		H			H	91
323		H				94
324		H				89
325		H				87
326		H				88

327		H				83
328		H				93
329		H				95
330		H				92
331		H				85
332		H				93

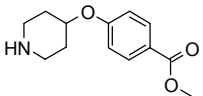
¹⁾ Este ejemplo es diastereoisómero con respecto al ejemplo 245 (véase parte experim.).

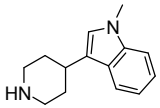
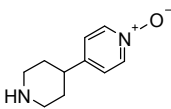
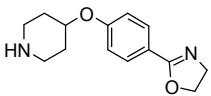
²⁾ Este ejemplo es diastereoisómero con respecto al ejemplo 232 (véase parte experim.).

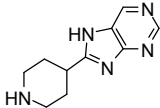
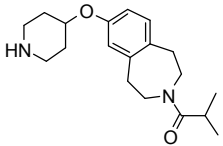
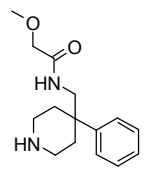
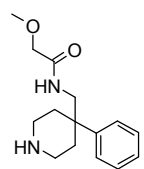
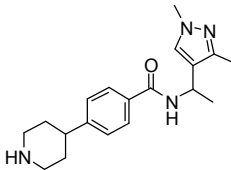
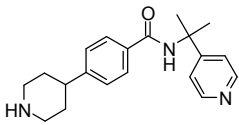
En la siguiente Tabla D se resumen informaciones detalladas de las síntesis químicas y la analítica de las distintas sustancias de los ejemplos 164-332.

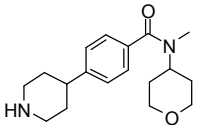
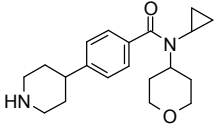
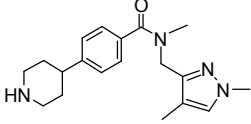
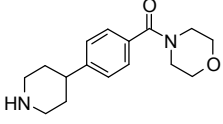
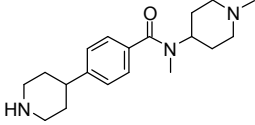
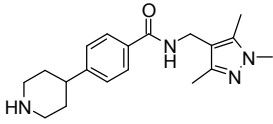
5

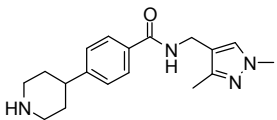
Tabla D: Informaciones detalladas de las preparaciones de las distintas sustancias de los ejemplos 164-332

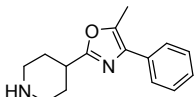
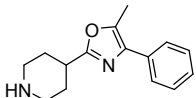
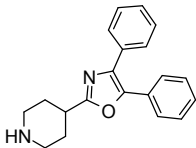
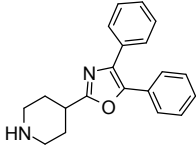
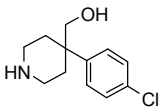
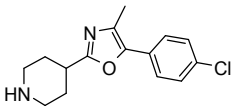
Nº	Preparación análogamente a nº	componente de arilpiperidina (V) no adquirible en el comercio	Bibliografía para la preparación del componente (V)	HPLC-MS analítica, TA [min], método
164	89			1,13 Método A
165	73			1,39 Método A
166	90			1,20 Método A
167	89			1,16 Método A
168	14			1,17 Método A
169	100			1,15 Método A
170	90			0,94 Método A
172	90			1,15 Método A
173	90			0,97 Método A
174	90			1,15 Método A
175	90			1,21 Método A
176	90		<i>J. Med. Chem.</i> 2002 , 3406	1,17 Método A
177	90			1,18 Método A
178	ver parte experim.			1,01 Método A
179	90			1,22 Método A
180	ver parte experim.			0,99 Método A
181	90			1,30 Método A
182	ver parte experim.			1,27 Método A
183	ver parte experim.			0,99 Método A
184	ver parte experim.			1,19 Método B
185	ver parte			1,37

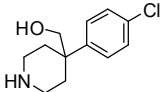
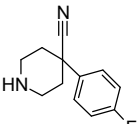
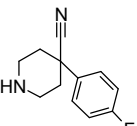
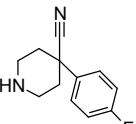
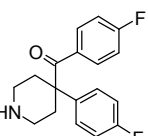
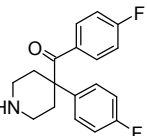
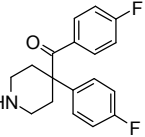
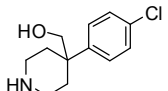
	experim.			Método B
186	ver parte experim.			1,10 Método B
187	100			1,33 Método B
188	100			1,03 Método B
189	100			1,18 Método B
190	100			1,14 Método B
191	90			1,18 Método B
192	ver parte experim.			1,16 Método B
193	90		WO2004/006922	1,23 Método B
194	ver parte experim.			1,27 Método B
195	ver parte experim.			1,21 Método B
196	100		documento WO03051868	0,96 Método B
197	ver parte experim.			1,26 Método B
198	ver parte experim.			1,21 Método B
199	100		(V-4) (véase parte experim., 37.3)	1,07 Método B
200	ver parte experim.			1,26 Método B
201	ver parte experim.			1,36 Método B
202	ver parte experim.			1,16 Método B
203	ver parte experim.			1,38 Método B
204	ver parte experim.			1,11 Método B
205	ver parte experim.			1,23 Método B
206	ver parte experim.			1,08 Método B
207	90			0,83 Método D

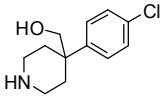
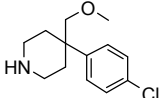
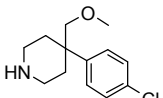
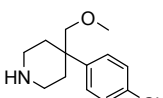
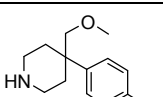
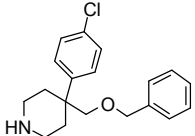
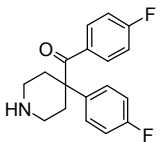
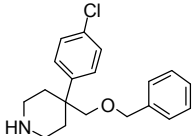
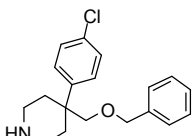
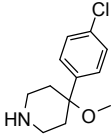
208	90		<i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 2004 , 695	0,76 Método D
209	90			0,95 Método D
210	ver parte experim.			0,86 Método D
211	ver parte experim.			1,45 Método B
212	90			0,99 Método D
213	90			1,00 Método B
214	ver parte experim.			1,10 Método D
215	90		Preparación análoga a (V-18) (véase parte experim. 57.3)*	1,11 Método D
216	89		(V-12) (véase parte experim., 50.2)	1,20 Método B
217	90		(V-12) (véase parte experim., 50.2)	1,21 Método B
218	90		Preparación análoga a (V-19) (véase parte experim. 59.2)*	1,17 Método B
219	100			1,18 Método B
220	89			1,19 Método B
221	90			1,22 Método B
222	ver parte experim.			1,46 Método B
223	90		Preparación análoga a (V-19) (véase parte experim. 59.2)*	1,03 Método D

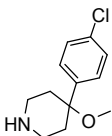
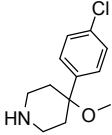
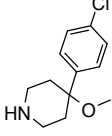
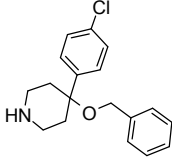
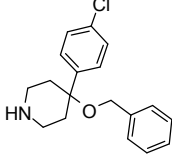
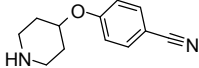
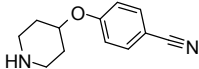
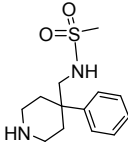
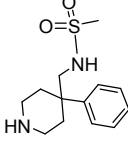
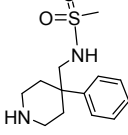
224	90		Preparación análoga a (V-19) (véase parte experim. 59.2)*	0,99 Método D
225	90		Preparación análoga a (V-19) (véase parte experim. 59.2)*	1,06 Método D
226	90		Preparación análoga a (V-19) (véase parte experim. 59.2)*	0,98 Método D
227	90		Preparación análoga a (V-19) (véase parte experim. 59.2)*	0,98 Método D
228	90		Preparación análoga a (V-19) (véase parte experim. 59.2)*	0,96 Método D
229	ver parte experim.			1,05 Método D
230	90		Preparación análoga a (V-19) (véase parte experim. 59.2)*	0,99 Método D
231	ver parte experim.			1,48 Método B
232 ¹⁾	ver parte experim.			2,73 Método E
233	ver parte experim.			1,24 Método B
234	186			1,14 Método D
235	186			1,21 Método D
236	242			1,02 Método D
237	242			0,98 Método D
238	242			1,05 Método D
239	242			0,97 Método D
240	242			1,23 Método B
241	242			1,09 Método B
242	ver parte			1,03

	experim.			Método D
243	242			0,97 Método D
244	242			0,99 Método D
245 ²⁾	ver parte experim.			2,85 Método E
246	ver parte experim.			1,21 Método B
247	90			1,00 Método D
248	90			0,99 Método D
249	ver parte experim.			1,05 Método D
250	249			1,01 Método D
251	249			1,14 Método D
252	ver parte experim.			1,18 Método B
253	ver parte experim.			1,15 Método B
254	100			1,23 Método B
255	249			1,04 Método D
256	249			1,00 Método D
257	249			1,07 Método D
258	249			1,00 Método D
259	249			0,98 Método D
260	ver parte experim.			1,30 Método B
261	ver parte experim.			1,30 Método B
262	90		Preparación análoga a (V-19) (véase parte experim. 59.2)*	1,15 Método B
263	242			1,15 Método B
264	100			0,94 Método B
265	100			1,32 Método B
266	100			1.39

				Método B
267	100			1,39 Método B
268	90			0,99 Método B
269	90			1,45 Método B
270	ver experim.	parte		1,21 Método B
271	90			1,39 Método B
272	90			1,45 Método B
273	ver experim.	parte		1,23 Método B
274	ver experim.	parte		1,19 Método D
275	ver experim.	parte		1,08 Método D
276	90		(V-25) (véase parte experim., 72.1)	1,18 Método D
277	89		(V-25) (véase parte experim., 72.1)	1,33 Método B
278	ver experim.	parte		1,40 Método B
279	90		(V-26) (véase parte experim., 73.2)	1,50 Método B
280	89		(V-26) (véase parte experim., 73.2)	1,43 Método B
281	90		<i>J. Med. Chem.</i> 2004 , 497	1,24 Método B
282	90		(V-27) (véase parte experim., 74.1)	1,24 Método B
283	ver experim.	parte		1,37 Método B
284	90			1,23 Método B

285	89			1,0 Método D
286	100			1,19 Método B
287	73			1,17 Método D
288	90			1,25 Método B
289	89			1,23 Método B
290	73			1,42 Método B
291	73		<i>J. Med. Chem.</i> 2004 , 497	1,41 Método B
292	14			1,03 Método D
293	90		<i>J. Med. Chem.</i> 1999 , 4778	1,11 Método D
294	100		<i>J. Med. Chem.</i> 1999 , 4778	1,03 Método D
295	89		<i>J. Med. Chem.</i> 1999 , 4778	1,08 Método D
296	14			1,27 Método B
297	90		(V-13) (véase parte experim., 51.3)	1,43 Método B
298	14		(V-13) (véase parte experim., 51.3)	1,45 Método B
299	73		(V-13) (véase parte experim., 51.3)	1,66 Método B
300	14		<i>J. Med. Chem.</i> 2004 , 497	1,29 Método B

301	89		<i>J. Med. Chem.</i> 2004 , 497		1,23 Método B
302	90		(V-20) (véase experim., 67.3)	parte	1,48 Método B
303	89		(V-20) (véase experim., 67.3)	parte	1,32 Método B
304	14		(V-20) (véase experim., 67.3)	parte	1,37 Método B
305	73		(V-20) (véase experim., 67.3)	parte	1,58 Método B
306	ver experim.				1,75 Método B
307	14		(V-28) (véase experim., 75.1)	parte	1,50 Método B
308	89		(V-13) (véase experim., 51.3)	parte	1,40 Método B
309	89		(V-28) (véase experim., 75.1)	parte	1,48 Método B
310	90		(V-28) (véase experim., 75.1)	parte	1,51 Método B
311	89				1,29 Método B
312	90				1,33 Método B
313	90		(V-21) (véase experim., 68.1)	parte	1,39 Método B

314	89		(V-21) (véase parte experim., 68.1)	1,35 Método B
315	14		(V-21) (véase parte experim., 68.1)	1,39 Método B
316	73		(V-21) (véase parte experim., 68.1)	1,61 Método B
317	90			1,25 Método B
318	89			1,22 Método B
319	90		(V-28) (véase parte experim., 75.1)	1,54 Método B
320	89		(V-28) (véase parte experim., 75.1)	1,51 Método B
321	90		documento WO2007/106705	1,29 Método B
322	89		documento WO2007/106705	1,24 Método B
323	ver parte experim.			1,24 Método B
324	89		<i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 1998 , 1851	1,21 Método B
325	90		<i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 1998 , 1851	1,21 Método B
326	14		<i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 1998 , 1851	1,24 Método B

327	73		<i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 1998 , 1851	1,38 Método B
328	89		(V-30) (véase parte experim., 77.2)	1,23 Método B
329	ver parte experim.			1,23 Método B
330	89		(V-22) (véase parte experim., 69.1)	1,24 Método B
331	14		(V-22) (véase parte experim., 69.1)	1,30 Método B
332	73		(V-22) (véase parte experim., 69.1)	1,44 Método B

* El ejemplo puede prepararse y purificarse de forma análoga.

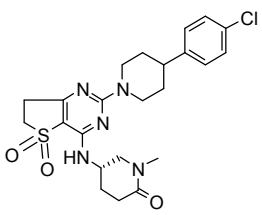
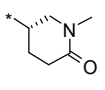
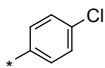
¹⁾ Este ejemplo es diastereoisómero con respecto al ejemplo 245 (véase parte experim.).

²⁾ Este ejemplo es diastereoisómero con respecto al ejemplo 232 (véase parte experim.).

5

Tabla E: Estructuras químicas y preparaciones de las sustancias de los ejemplos 333 - 335

N.º	Estructura	R1	R2	R3	R4	Preparación	HPLC-MS analítica, [min], método	TA	% de inhibición de PDE4B a 1 µM
333		H	*	*	H	ver parte experim.	1,49 Método B		56
334		H	*	*	H	ver parte experim.	1,55 Método B		65

335		H			H	ver parte experim.	1,48 Método B	85
-----	---	---	---	---	---	-----------------------	------------------	----

SECTORES DE INDICACIÓN

5 Como se encontró, los compuestos de la fórmula general **1** se distinguen por múltiples posibilidades de aplicación en el sector terapéutico. Deben destacarse aquellas posibilidades de aplicación para las cuales se pueden aplicar preferentemente los compuestos de la fórmula **1** en virtud de su eficacia farmacéutica como inhibidor de PDE-4. A modo de ejemplo se mencionan enfermedades o trastornos gastrointestinales o de las vías respiratorias, enfermedades inflamatorias de las articulaciones, la piel o los ojos, enfermedades cancerígenas, así como enfermedades del sistema nervioso periférico o central.

10 En este caso se menciona, con preferencia, la prevención y el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias o pulmonares, que están acompañadas de una incrementada producción de mucosa, inflamaciones y/o enfermedades obstructivas de las vías respiratorias. Para ello se mencionan, a título ilustrativo, bronquitis aguda, alérgica o crónica, bronquitis obstructiva crónica (EPOC), tos, enfisema pulmonar, rinitis o sinusitis alérgica o no alérgica, rinitis o sinusitis crónica, asma, alveolitis, enfermedad del granjero, vías respiratorias hiperreactivas, bronquitis infecciosa o neumonitis, asma pediátrico, bronquiectasias, fibrosis pulmonar, ARDS (síndrome de apnea agudo en el adulto), edema bronquial, edema pulmonar, bronquitis, neumonía o neumonía intersticial desencadenada por diversas causas, tales como aspiración, inhalación de gases tóxicos o bronquitis, neumonía o neumonía intersticial desencadenada por insuficiencia cardíaca, irradiación, quimioterapia, fibrosis quística o mucoviscidosis, déficit de antitripsina alfa 1.

25 Asimismo se menciona con preferencia el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal. Aquí se mencionan, a modo de ejemplo, alteraciones inflamatorias agudas o crónicas en caso de inflamación de la vejiga biliar, morbus Crohn, colitis ulcerosa, seudopólipos inflamatorios, pólipos juveniles, colitis quística profunda, neumatosis cistoides intestinales, enfermedades de los conductos biliares y la vejiga biliar, por ejemplo cálculos biliares y conglomerados, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las articulaciones como artritis reumatoidea o enfermedades inflamatorias de la piel y los ojos.

30 Asimismo se menciona con preferencia el tratamiento de enfermedades cancerígenas. Como ejemplo de ello se mencionan todas las formas de leucemias agudas y crónicas, tales como leucemia linfática aguda y mielóide aguda, leucemia linfática crónica y mielóide crónica, así como tumores óseos, tal como osteosarcoma y todas las formas de gliomas, tales como oligodendroglioma y glioblastoma.

35 Además, se mencionan con preferencia la prevención y el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso periférico o central. Como ejemplos de ellas se mencionan depresión, depresión bipolar o maníaca, estados de angustia aguda y crónica, esquizofrenia, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, esclerosis múltiple aguda y crónica o estados de dolor agudo y crónico, así como lesiones del cerebro provocadas por apoplejía, hipoxia o trauma cerebral.

40 La presente divulgación se refiere con preferencia especial al uso de compuestos de la fórmula **1** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de los órganos respiratorios superiores y inferiores, incluyendo los pulmones, tales como, por ejemplo, rinitis alérgica, rinitis crónica, bronquiectasias, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, alveolitis fibrosante, EPOC, bronquitis crónica, sinusitis crónica, asma, morbus Crohn, colitis ulcerosa, en especial EPOC, bronquitis crónica y asma.

45 Se prefiere máximamente el uso de los compuestos de la fórmula **1** para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y obstructivas, tales como EPOC, bronquitis crónica, sinusitis crónica, asma, morbus Crohn, colitis ulcerosa, en especial EPOC, bronquitis crónica y asma.

50 Asimismo se prefiere el uso de los compuestos de la fórmula **1** para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso periférico o central tales como depresión, depresión bipolar o maníaca, estados de angustia aguda y crónica, esquizofrenia, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, esclerosis múltiple aguda y crónica o estados de dolor agudo y crónico, así como lesiones del cerebro provocadas por apoplejía, hipoxia o trauma cerebral.

55 Un aspecto destacado de la presente divulgación es el bajo perfil de efectos colaterales. Entre ellos se entiende, en el marco de la divulgación, poder administrar una dosis de una composición farmacéutica sin provocar en el paciente

vómitos, con preferencia náuseas, con preferencia especial malestar. Máxima preferencia tiene la administración de una cantidad de sustancia terapéuticamente activa sin que provoque emesis o náuseas, en cada estadio del curso de la enfermedad.

5

COMBINACIONES

Los compuestos de la fórmula **1** pueden aplicarse solos o en combinación con otros principios activos de la fórmula **1** según la invención. Eventualmente, los compuestos de la fórmula **1** también se pueden emplear en combinación con otros principios farmacológicamente activos. Aquí se usan preferentemente aquellos principios activos que se seleccionan, por ejemplo, del grupo compuesto por betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, otros inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, inhibidores de MRP4, agonistas de dopamina, antihistamínicos H1, antagonistas de PAF e inhibidores de la quinasa PI3 o combinaciones de dos o tres de ellos tales como, por ejemplo, combinaciones de compuestos de la fórmula **1** con uno o dos compuestos del grupo constituido con

- 15 • betamiméticos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, inhibidores de EGFR y antagonistas de LTD4,
- anticolinérgicos, betamiméticos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, inhibidores de EGFR y antagonistas de LTD4,
- inhibidores de PDE4, corticosteroides, inhibidores de EGFR y antagonistas de LTD4
- inhibidores de EGFR, inhibidores de PDE4 y antagonistas de LTD4
- 20 • inhibidores de EGFR y antagonistas de LTD4
- inhibidores de CCR3, inhibidores de iNOS (inhibidores de la óxido nítrico sintetasa inducible), (6R)-L-eritro-5,6,7,8-tetrahidrobiopterina (mencionados a continuación como "BH4") y sus derivados tal como se mencionan en el documento WO 2006/120176 e inhibidores de SYK (inhibidores de la tirosina quinasa del bazo)
- anticolinérgicos, betamiméticos, corticosteroides, inhibidores de PDE4 e inhibidores de MRP4.

25 También es parte de la divulgación la combinación de tres principios activos de cada una de las clases de compuestos antes mencionados.

Como betamiméticos se aplican en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por albuterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, arformoterol, zinterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrina, salmeterol, salmefamol, soterenol, sulfonterol, tiaramida, terbutalina, tolubuterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248, 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, 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-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-ter.-butilamino]etanol, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(éster del ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-[2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-[2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-[2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, ácido 4-(4-[2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil]-fenoxi)-butírico, 8-[2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1-(4-etoxi-carbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(ter.-butilamino)etanol, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

55 Se prefieren los betamiméticos seleccionados del grupo compuesto por bambuterol, bitolterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, pirbuterol, procaterol, reproterol, salmeterol, sulfonterol, terbutalina, tolubuterol, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencensulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-[[3-(2-fenil-etoxi)propil]sulfonil]etil]-amino]etil]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-ter.-

65

butilamino)etanol, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(éster de ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etil-amino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico, 8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(ter.-butilamino)etanol, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Los betamiméticos de especial preferencia están seleccionados del grupo compuesto por fenoterol, formoterol, salmeterol, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencensulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimida-zolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(éster de ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 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-etil-amino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico, 8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 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, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

De estos betamiméticos se prefieren con preferencia según la invención formoterol, salmeterol, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfonamida, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(éster de ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico, 8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

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, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato, con preferencia hidrocloreto, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometansulfonato. De las sales por adición de ácidos precedentemente mencionadas se prefieren particularmente, de acuerdo con la invención, las sales del ácido clorhídrico, del ácido metanosulfónico, del ácido benzoico y del ácido acético.

Como anticolinérgicos se utilizan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por sales de tiotropio, sales de oxitropio, sales de flutropio, sales de ipratropio, sales de glucopirronio, sales de tropio, metobromuro de éster tropenólico de ácido 2,2-difenilpropiónico, metobromuro de éster escopínico de ácido 2,2-difenilpropiónico, metobromuro de éster escopínico de ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético, metobromuro de éster tropenólico de ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético, metobromuro de éster tropenólico de ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencílico, metobromuro de éster escopínico de ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencílico, metobromuro de éster tropenólico de ácido 4,4'-difluorobencílico, metobromuro de éster escopínico de ácido 4,4'-difluorobencílico, metobromuro de éster tropenólico de ácido 3,3'-difluorobencílico, metobromuro de éster escopínico de ácido 3,3'-difluorobencílico, metobromuro de éster tropenólico de ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico, metobromuro de éster tropenólico de ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico, metobromuro de éster escopínico de ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico, metobromuro de éster escopínico de ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico, metobromuro de éster tropenólico de ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico, metobromuro de éster escopínico de ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico, metobromuro

de éster ciclopropiltropínico de ácido bencílico, metobromuro de éster ciclopropiltropínico de ácido 2,2-difenilpropiónico, metobromuro de éster ciclopropiltropínico de ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster ciclopropiltropínico de ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico, metobromuro de éster ciclopropiltropínico de ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster ciclopropiltropínico de ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico, metobromuro de éster ciclopropiltropínico de éster metílico de ácido 4,4'-difluorobencílico, metobromuro de éster tropenólico de ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster escopínico de ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster tropenólico de ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster escopínico de ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster tropenólico de ácido 9-etil-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster tropenólico de ácido 9-difluorometil-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster escopínico de ácido 9-hidroxi-metil-xanten-9-carboxílico, eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos.

En las sales previamente mencionadas, los cationes tiotropio, oxitropio, flutropio, ipratropio, glucopirronio y tropio 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.

Es particularmente importante el bromuro de tiotropio. En el caso del bromuro de tiotropio, las combinaciones de medicamentos de acuerdo con la divulgación lo contienen preferentemente en forma de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino, conocido del documento WO 02/30928. Si el bromuro de tiotropio en las combinaciones de medicamentos de acuerdo con la invención se emplea en forma anhidra, pasa entonces a emplearse preferiblemente el bromuro de tiotropio cristalino anhidro, el cual es conocido por el documento WO 03/000265.

Como corticosteroides se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por prednisolona, prednisona, butixocortpropionato, flunisolida, beclometasona, triamcinolona, dudesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, dexametasona, betametasona, deflazacort, RPR-106541, NS-126, (S)-fluorometiléster del ácido 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico y (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-il)éster del ácido 6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales y derivados, de sus solvatos y/o hidratos.

Se prefiere especialmente el esteroide seleccionado del grupo compuesto por flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, dexametasona, NS-126, (S)-fluorometiléster del ácido 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico y (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-il)éster del ácido 6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales y derivados, de sus solvatos y/o hidratos.

Se prefiere especialmente el esteroide seleccionado del grupo compuesto por budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida y (S)-fluorometiléster del ácido 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales y derivados, de sus solvatos y/o hidratos.

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

Como otros inhibidores de PDE4 se aplican en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (Cilomilast), tofomilast, pumafentrina, lirimilast, arofilina, atizoram, 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, 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-diisopro-pilbenzamida, (R)-(+)-1-(4-bromobencil)-4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidon, 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-ciclo-propilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol], (R)-(+)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)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 y 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(ter-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

Se prefiere en especial el inhibidor de PDE4 seleccionado del grupo compuesto por enprofilina, roflumilast, ariflo (Cilomilast), arofilina, atizoram,AWD-12-281 (GW-842470), T-440, T-2585, PD-168787, V-11294A, CI-1018, CDC-

801, D-22888, YM-58997, Z-15370, N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida, 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], 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo-[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y 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 o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

Se prefiere especialmente el inhibidor de PDE4 seleccionado del grupo compuesto por roflumilast, ariflo (Cilomilast), arofilina, AWD-12-281 (GW-842470), 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclo-propilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol], atizoram, Z-15370, 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(ter-butyl)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

Por sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles, para cuya formación están eventualmente en condiciones los inhibidores de PDE4 antes mencionados, se mencionan por ejemplo sales seleccionadas del grupo compuesto por hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluensulfonato, con preferencia hidrocioruro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometansulfonato.

Como antagonistas de LTD4 se tienen en cuenta aquí preferentemente compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por montelukast, pranlukast, zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707, L-733321, ácido 1-(((R)-3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)fenil)tio)metilciclopropan-acético, ácido 1-(((R)-3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-b]piridin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)propil)tio)metilciclopropanacético y ácido [2-[[2-(4-ter-butyl-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acético eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, así como eventualmente en forma de sus sales y derivados, de sus solvatos y/o hidratos.

Se prefiere el antagonista de LTD4 seleccionado del grupo compuesto por montelukast, pranlukast, zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707 y L-733321, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, así como eventualmente en forma de sus sales y derivados, de sus solvatos y/o hidratos.

Se prefiere especialmente el antagonista de LTD4 seleccionado del grupo compuesto por montelukast, pranlukast, zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001 y MEN-91507 (LM-1507) eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables. así como eventualmente en forma de sus sales y derivados, de sus solvatos y/o hidratos.

Por sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, para cuya formación están eventualmente en condiciones los antagonistas de LTD4, se entienden por ejemplo sales seleccionadas del grupo compuesto por hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluensulfonato, con preferencia hidrocioruro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometansulfonato. 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, sulfobenczoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógenofosfatos, palconatos, pivalatos o también furoatos.

Como inhibidores de EGFR se usan en este caso, con preferencia, compuestos seleccionados del grupo compuesto por 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-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxil]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxil]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)-amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]ami-no]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-ami-no)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-

buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)-amino]-6-{{4-[N,N-dimetilamino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-[N,N-dimetilamino]-1-oxo-2-buten-1-il]-amino)-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-[N,N-dimetilamino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)-amino]-6-{{4-[N,N-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-hidroxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-[N,N-dimetilamino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-etoxi-quinolina, 4-[(3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil)amino]-6-(5-{{(2-metansulfonil-etil)amino]metil}-furan-2-il)quina-zolina, 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, 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-morfo-lin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amino]-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quina-zolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(terc.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-hidroxi-quina-zolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazo-lina, 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)carbonil-amino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metansulfonilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahidropiran-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amino]-6-(cis-4-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(terc.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonil-amino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)-amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-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, 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]carbo-nil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[[2-metil-morfolin-4-il]carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazo-lina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(3-metoxipropil-amino)-carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-

metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 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)car-bonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, cetuximab, trastuzumab, ABX-EGF y Mab ICR-62, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, sus solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

Inhibidores preferidos de EGFR están seleccionados del grupo compuesto por 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropil-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclo-propilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclo-propilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 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-hidroxi-fenil)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidina, 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-etoxi-quinolina, 4-[(3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]amino]-6-5-[[2-(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-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(terc.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-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, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-hidroxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metansulfonilamino-etoxi)-quinazolina, 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, 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, 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, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quina-zolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-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, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(3-metoxipropil-amino)-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclo-hexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-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}-ciclohe-xan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, y cetuximab, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, sus solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

Con preferencia especial se usan, en el marco de la presente divulgación, aquellos inhibidores de EGFR que están seleccionados del grupo compuesto por 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quina-zolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclo-pentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[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-ciclo-propilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]ami-no]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina, 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-etoxi-quinolina, 4-[(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, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-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-(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-[(morfolin-4-il)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-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-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-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-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-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-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclo-hexan-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-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-quina-zolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazo-lina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7(2-metoxi-etoxi)-quinazo-lina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazo-lina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[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, 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)-ciclo-hexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina y 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, sus solvatos y/o hidratos.

De acuerdo con la divulgación se prefieren en especial como inhibidores de EGFR aquellos compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazo-lina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[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-quinazo-lina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-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-(trans-4-metansulfonilamino-ciclo-hexan-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-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-1-[2-(2-oxopirro-lidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-1-[(morfolin-4-il)carbonil]-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-[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, 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)-ciclo-hexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina y 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, sus solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

Por sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente tolerables para cuya formación los inhibidores de EGFR están eventualmente en condiciones, se entienden por ejemplo sales seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluensulfonato, con preferencia hidrocloreto, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometansulfonato.

Como agonistas de dopamina se utilizan en este caso, por ejemplo, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurida y viozano. Una referencia a los agonistas de dopamina antes mencionados incluye en el marco de la presente invención una referencia a sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, eventualmente existentes, y eventualmente sus hidratos. Por sales por adición de ácidos fisiológicamente tolerables que pueden formarse de los agonistas de dopamina antes mencionados, se entienden por ejemplo sales farmacéuticamente tolerables que están seleccionadas de las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido maleico.

Como antihistamínicos H1 se utilizan en este caso con preferencia compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, cetotifeno, emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipina, cexclorfeniramina, feniramina, doxilamina, clorfenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, desloratadina y meclozina. Una referencia a los

antihistamínicos H1 antes mencionados incluye en el marco de la presente invención una referencia a sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, eventualmente existentes.

Como antagonistas de PAF se utilizan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por 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.

Como inhibidores de MRP4 se usan aquí con preferencia compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por *N*-acetil-dinitrofenil-cisteína, cGMP, colato, diclofenac, 3-glucurónido de deshidroepiandrosterona, 3-sulfato de deshidroepiandrosterona, dilazep, dinitrofenil-S-glutati6n, 17-b-glucur6nido de estradiol, 3,17-disulfato de estradiol, 3-glucur6nido de estradiol, 3-sulfato de estradiol, 3-sulfato de estrona, flurbiprofeno, folato, N5-formil-tetrahidrofolato, glicocolato, sulfato de ácido glicolítico, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, cetoprofeno, sulfato de ácido litoc6lico, metotrexato, MK571 (ácido (*E*)-3-[[[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-[[3-dimetilamino)-3-oxopropil]tio]metil]tio]-propanoico), *a*-naftil-*b*-D-glucur6nido, rib6sido de nitrobenilmercaptapurina, probenecida, PSC833, sildenafil, sulfpirazona, tauroquenodesoxicolato, taurocolato, taurodesoxicolato, taurolitocolato, sulfato de ácido taurolitoc6lico, topotecano, trequinsina y zaprinast, dipiridamol, eventualmente en forma de sus racematos, enanti6meros, diastereois6meros y sus sales por adici6n de ácidos e hidratos farmacológicamente tolerables.

Con preferencia, la divulgaci6n tambi6n se refiere al uso de los inhibidores de MRP4 para la preparaci6n de una composici6n farmac6utica para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias que contienen inhibidores de PDE4B seg6n la invenci6n e inhibidores de MRP4, en donde los inhibidores de MRP4 est6n seleccionados con preferencia del grupo compuesto por *N*-acetil-dinitrofenil-cisteína, 3-sulfato de deshidroepiandrosterona, dilazep, dinitrofenil-S-glutati6n, 3,17-disulfato de estradiol, flurbiprofeno, glicocolato, sulfato de ácido glicolítico, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, sulfato de ácido litoc6lico, MK571, PSC833, sildenafil, tauroquenodesoxicolato, taurocolato, taurolitocolato, sulfato de ácido taurolitoc6lico, trequinsina y zaprinast, dipiridamol, eventualmente en forma de sus racematos, enanti6meros, diastereois6meros y sus sales por adici6n de ácidos e hidratos farmacológicamente tolerables.

Con mayor preferencia, la divulgaci6n se refiere al uso de inhibidores de MRP4 para la preparaci6n de una composici6n farmac6utica para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias que contienen los inhibidores de PDE4B seg6n la invenci6n e inhibidores de MRP4, en donde los inhibidores de MRP4 est6n seleccionados con preferencia del grupo compuesto por 3-sulfato de deshidroepiandrosterona, 3,17-disulfato de estradiol, flurbiprofeno, indometacina, indoprofeno, MK571, taurocolato, eventualmente en forma de sus racematos, enanti6meros, diastereois6meros y sus sales por adici6n de ácidos e hidratos farmacológicamente tolerables. La separaci6n de enanti6meros de los racematos tambi6n se puede llevar a cabo por medio de procedimientos conocidos seg6n el estado de la t6cnica (por ejemplo, por cromatografía en fases quirales, etc.).

Con sales por adici6n de ácidos con ácidos farmacológicamente tolerables se hace referencia por ejemplo a sales seleccionadas del grupo compuesto por hidroclouros, hidrobromuros, hidroyoduros, hidrosulfatos, hidrofosfatos, hidrometansulfonatos, hidronitratos, hidromaleatos, hidroacetatos, hidrobenczoatos, hidrocitratos, hidrofumaratos, hidrotartratos, hidrooxalatos, hidrosuccinatos, hidrobenczoatos e hidro-*p*-toluensulfonatos, con preferencia hidrocloruro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometansulfonato.

Otro objeto de la invenci6n son preparaciones farmac6uticas que contienen combinaciones triples de los inhibidores de PDE4B seg6n la invenci6n, de inhibidores de MRP4 y otra sustancia activa como, por ejemplo, un anticolinérgico, un esteroide, un antagonista de LTD4 o un betamimético, así como su preparaci6n y su uso para el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas.

Como inhibidores de iNOS se usan en este caso con preferencia compuestos que est6n seleccionados del grupo compuesto por: S-(2-aminoetil)isotiourea, aminoguanidina, 2-aminometilpiridina, AMT, L-canavanina, 2-iminopiperidina, S-isopropilisotiourea, S-metilisotiourea, S-etilisotiourea, S-metiltiocitrulina, S-etiltiocitrulina, L-NA (N^w-nitro-L-arginina), L-NAME (éster metílico de N^w-nitro-L-arginina), L-NMMA (N^G-monometil-L-arginina), L-NIO (N^w-iminoetil-L-ornitina), L-NIL (N^w-iminoetil-lisina), (1*H*-tetrazol-5-il)-amida del ácido (S)-6-acetimidoilamino-2-amino-hexanoico (SC-51) (*J. Med. Chem.* 2002, 45, 1686-1689), 1400W, ácido (S)-4-(2-acetimidoilamino-etilsulfanil)-2-amino-butírico (GW274150) (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10, 597-600), 2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (BYK191023) (*Mol. Pharmacol.* 2006, 69, 328-337), 2-((*R*)-3-amino-1-fenil-propoxi)-4-cloro-5-fluorobenzonitrilo (WO 01/62704), 2-((1*R*,3*S*)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-6-trifluorometil-nicotinonitrilo (WO 2004/041794), 2-((1*R*,3*S*)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-4-cloro-benzonitrilo (WO 2004/041794), 2-((1*R*,3*S*)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-5-cloro-benzonitrilo (WO 2004/041794), (2*S*,4*R*)-2-amino-4-(2-cloro-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-4-tiazol-5-il-butan-1-ol (WO 2004/041794), 2-((1*R*,3*S*)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-5-cloro-nicotinonitrilo (WO 2004/041794), 4-((*S*)-3-amino-4-hidroxi-1-fenil-butilsulfanil)-6-metoxi-nicotinonitrilo (WO 02/090332), 3-fenil-3,4-dihidro-1-isoquinolinamina sustituida tales como, por ejemplo, AR-C102222 (*J. Med. Chem.* 2003, 46, 913-916), (1*S*,5*S*,6*R*)-7-cloro-5-metil-2-aza-biciclo[4.1.0]hept-2-en-3-ilamina (ONO-1714) (*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000, 270, 663-667), (4*R*,5*R*)-5-etil-4-metil-tiazolidin-2-ilidenamina (*Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12, 4101), (4*R*,5*R*)-5-etil-4-metil-selenazolidin-2-ilidenamina (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*

2005, 15, 1361), 4-aminotetrahidrobiopterina (*Curr. Drug Metabol.* 2002, 3, 119-121), (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(1-{2-oxo-2-[4-(6-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-etilcarbamoil}-2-piridin-2-il-etil)-acrilamida (FR260330) (*Eur. J. Pharmacol.* 2005, 509, 71-76), 3-(2,4-difluoro-fenil)-6-[2-(4-imidazol-1-ilmetil-fenoxi)-etoxil]-2-fenil-piridina (PPA250) (*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002, 303, 52-57), éster metílico del ácido 3-[[[benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil]-carbamoil]-metil]-4-(2-imidazol-1-il-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico (BBS-1) (*Drugs Future* 2004, 29, 45-52), (2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-amida del ácido (R)-1-(2-imidazol-1-il-6-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-2-carboxílico (BBS-2) (*Drugs Future* 2004, 29, 45-52) y sus sales, profármacos o solvatos farmacéuticos.

Como inhibidores de iNOS en el marco de la presente divulgación también se pueden emplear oligonucleótidos antisentido, en especial aquellos oligonucleótidos antisentido que se unen con ácidos nucleicos que codifican los iNOS. Por ejemplo, se describen en el documento WO 01/52902 oligonucleótidos antisentido, en especial oligonucleótidos antisentido que se unen con ácidos nucleicos que codifican iNOS para la modulación de la expresión de iNOS. Estos oligonucleótidos antisentido de iNOS tal como se describen en el documento WO 01/52902 también se pueden combinar, por este motivo, en virtud de su acción similar a la de los inhibidores de iNOS, con los inhibidores de PDE4 de la presente invención.

Como inhibidores de SYK se usan en este caso con preferencia compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por:

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

N5-(3-aminopropil)-7-(4-metoxifenil)-N2-(fenilmetil)-2,5-diamina;
 N-[7-(2-naftalenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;
 N-[7-(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;
 N-[7-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;
 5 N-[7-(3,4-dimetilfenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;
 1-amino-3-[[7-(2-naftalenil)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;
 1-amino-3-[[7-(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;
 1-amino-3-[[7-(4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;
 1-amino-3-[[7-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;
 10 1-amino-3-[[7-(4-bromofenil)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;
 N-[7-(4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-2,2-dimetil-1,3-propandiamina;
 1-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;
 2-[[2-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]etil]tio]-etanol;
 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(3-metil-5-isoxazolil)-1,6-naftiridin-5-amina;
 15 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-4-pirimidinil-1,6-naftiridin-5-amina;
 N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-ciclohexandiamina;
 N,N-dimetil-4-[5-(1-piperazinil)-1,6-naftiridin-7-il]-bencenamina;
 4-[5-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-7-il]-N,N-dimetil-bencenamina;
 1-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-4-piperidinol;
 20 1-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-3-pirrolidinol;
 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(2-furanilmetil)-1,6-naftiridin-5-amina;
 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-1,6-naftiridin-5-amina;
 1-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-4-piperidincarboxamida;
 1-[3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]propil]-2-pirrolidinona;
 25 N-[3'-[5-[(3-aminopropil)amino]-1,6-naftiridin-7-il][1,1'-bifenil]-3-il]-acetamida;
 N-[7-(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;
 N-[4'-[5-[(3-aminopropil)amino]-1,6-naftiridin-7-il][1,1'-bifenil]-3-il]-acetamida;
 N-[7-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;
 N-[7-[4-(2-tienil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;
 30 N-[7-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;
 N-[7-[4-(3-piridinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;
 N-[7-(1,3-benzodioxol-5-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;
 N-[7-(6-metoxi-2-naftalenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;
 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(4-piridinilmetil)-1,6-naftiridin-5-amina;
 35 3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]metilamino]-propannitrilo;
 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-1,6-naftiridin-5-amina;
 N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-ciclohexandiamina, (1R,2S)-rel-
 N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-bencendimetanamina;
 N-[7-[4-(dietilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-butandiamina;
 40 N-[7-[3',5'-bis(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-1,6-naftiridin-5-il]-3-propandiamina;
 N-[7-(3'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;
 N-[7-(3'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;
 4-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]oxil]-1-butanol;
 N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexandiamina;
 45 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)-1,6-naftiridin-5-amina;
 N-[7-[3-bromo-4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;
 N-[7-(1-metil-1H-indol-5-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;
 N-[7-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;
 N-[7-[4-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;
 50 N-[7-(3-bromo-4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;
 N-[7-[4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexandiamina;
 N-[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexandiamina;
 N-[7-[4-(dimetilamino)-3-metoxifenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexandiamina;
 N-[7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexandiamina;
 55 N-[7-[3-bromo-4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexandiamina;
 4-[[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]oxil]-ciclohexanol;
 N-[7-[3-bromo-4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;
 N,N-dimetil-4-[5-(4-metil-1-piperazinil)-1,6-naftiridin-7-il]-bencenamina;
 4-[[7-[4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]oxil]-ciclohexanol;
 60 N-[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-butandiamina;
 éster 1,1-dimetiletílico del ácido [3-[[5-[(3-aminopropil)amino]-7-(4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-2-il]amino]propil]-
 carbámico.

FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

65

Formas de administración adecuadas son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, soluciones, zumos, emulsiones o polvos o aerosoles de inhalación. En este caso, la proporción del o de los compuestos farmacéuticamente activos debe encontrarse en cada caso en el intervalo de 0,1 - 90 % en peso, preferentemente 0,5 - 50 % en peso de la composición total, es decir en cantidades que sean suficientes para alcanzar el intervalo de dosificación abajo indicado.

La administración oral puede efectuarse en forma de un comprimido, en forma de polvo, en forma de polvo en una cápsula (p. ej. cápsula de gelatina dura), en forma de solución o suspensión. En el caso de una administración por vía inhalativa, la combinación de sustancias activas se puede efectuar en forma de polvo, en forma de solución acuosa o acuosa-etanólica o mediante una formulación de gases propulsores.

Por lo tanto, se prefieren formulaciones farmacéuticas caracterizadas por el contenido en uno o varios compuestos de la fórmula **1** conforme a las formas de realización preferidas anteriores.

Se prefiere especialmente administrar los compuestos de la fórmula **1** por vía oral, siendo especialmente preferido efectuar la administración una o dos veces al día. Los comprimidos correspondientes se pueden obtener, 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 constar también de 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 arábiga, 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 envoltente de la gragea, para conseguir un efecto de depósito, puede consistir en varias capas, pudiendo utilizarse los coadyuvantes mencionados anteriormente en el caso de los comprimidos.

Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden contener adicionalmente un agente 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 de sodio, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como *p*-hidroxibenzoatos.

Las cápsulas que contienen una o varias sustancias activas pueden prepararse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con vehículos inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsulándolas en cápsulas de gelatina.

Se pueden preparar supositorios apropiados, por ejemplo, mezclando con los vehículos previstos para ese fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

Como coadyuvantes se pueden mencionar, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente inocuos, tales como parafinas (p. ej. fracciones del petróleo), aceites de origen vegetal (p. ej. aceite de cacahuate o de sésamo), alcoholes mono- o polifuncionales (p. ej. etanol o glicerina), sustancias de soporte, tales como, p. ej., harinas de piedra naturales (p. ej. caolines, arcillas, talco, greda), harinas de piedra sintéticas (p. ej. ácido silícico muy disperso y silicatos), azúcares (p. ej. azúcar de caña, lactosa y glucosa), agentes emulsionantes (p. ej. lignina, lejías al sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y agentes deslizantes (p. ej. estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato de sodio).

En el caso de la aplicación oral, los comprimidos también pueden contener, naturalmente, además de los excipientes mencionados, aditivos tales como, por ejemplo, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, junto con diferentes aditivos tales como almidón, preferiblemente almidón de patata, gelatina y similares. Además, se pueden utilizar también lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para formar los comprimidos. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas, a excepción de los coadyuvantes arriba mencionados, pueden mezclarse con diferentes mejoradores del sabor o sustancias colorantes.

Se prefiere asimismo administrar los compuestos de la fórmula **1** por inhalación, siendo especialmente preferido efectuar la administración una o dos veces al día. Para ello, los compuestos de la fórmula **1** se ponen a disposición en formas de administración inhalables. Como formas de administración inhalables entran en consideración polvos de inhalación, aerosoles de dosificación con contenido en gases propelentes o soluciones de inhalación exentas de gases propelentes, los cuales se presentan eventualmente en mezcla con coadyuvantes habituales, fisiológicamente compatibles.

En el marco de la presente divulgación, por la expresión soluciones de inhalación exentas de gases propelentes quedan abarcados también concentrados o soluciones de inhalación estériles, listas para ser usadas. Las formas de

presentación que pueden utilizarse en el marco de la presente divulgación se describen detalladamente en la siguiente parte de la descripción.

Polvos de inhalación

Si los compuestos de la fórmula **1** están contenidos en mezcla con coadyuvantes fisiológicamente inocuos, para la preparación de los polvos de inhalación de acuerdo con la invención pueden pasar a emplearse los siguientes coadyuvantes fisiológicamente inocuos: monosacáridos (por ejemplo glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo lactosa, sacarosa, maltosa), oligo- y poli-sacáridos (por ejemplo dextranos), polialcoholes (por ejemplo sorbitol, manitol, xilitol), sales (por ejemplo cloruro sódico, carbonato cálcico) o mezclas de estos coadyuvantes entre sí. En especial se utilizan mono- o disacáridos, prefiriéndose el uso de lactosa o glucosa, en especial pero no exclusivamente en forma de sus hidratos. En el sentido de la invención, la lactosa llega a ser especialmente preferida, utilizándose de manera sumamente preferida como sustancia auxiliar el monohidrato de lactosa. Del estado de la técnica se conocen procedimientos para la preparación de los polvos para inhalación según la invención por trituración y micronización, así como por posterior mezcla de los componentes.

Aerosoles de inhalación con contenido en gases propelentes

Los aerosoles de inhalación con contenido en gases propulsores, empleables en el marco del uso, pueden contener a los compuestos según la fórmula **1** disueltos en el gas propulsor o en forma dispersada. A partir del estado de la técnica se conocen los gases propulsores que pueden utilizarse para la fabricación de aerosoles de inhalación. Gases propelentes adecuados se eligen del grupo consistente en hidrocarburos, tales como n-propano, n-butano o isobutano, e hidrocarburos halogenados, tales como, preferiblemente, derivados fluorados del metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propulsores precedentemente mencionados pueden pasar a utilizarse en este caso solos o en mezclas de los mismos. Gases propelentes particularmente preferidos son derivados de alcano fluorados, seleccionados de TG134a (1, 1, 1, 2-tetrafluoroetano), TG227 (1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-heptafluoropropano) y mezclas de los mismos. Los aerosoles de inhalación con contenido en gases propulsores, empleables en el marco del uso de acuerdo con la invención, pueden contener, además, otros componentes, tales como codisolventes, estabilizadores, agentes tensioactivos (surfactantes), antioxidantes, agentes lubricantes, así como agentes para el ajuste del valor del pH. Todos estos componentes son conocidos del estado de la técnica.

Soluciones de inhalación exentas de gases propelentes

El uso de compuestos de la fórmula **1** se efectúa preferentemente para la preparación de soluciones de inhalación y suspensiones de inhalación exentas de gases propelentes. Para esto se consideran como disolventes disoluciones acuosas o alcohólicas, preferentemente etanólicas. El disolvente puede ser exclusivamente agua o es una mezcla de agua y etanol. Las soluciones o suspensiones se ajustan con ácidos adecuados a un valor del pH de 2 a 7, preferiblemente de 2 a 5. Para ajustar este valor de pH pueden usarse ácidos seleccionados de ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos inorgánicos particularmente apropiados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos particularmente apropiados son: ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico y otros. Ácidos inorgánicos preferidos son ácido clorhídrico, ácido sulfúrico. También se pueden utilizar los ácidos que ya estén formando una sal por adición de ácidos con una de las sustancias activas. Entre los ácidos orgánicos se prefieren ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Eventualmente, también se pueden emplear mezclas de los ácidos mencionados, en especial en casos de ácidos que, además de sus propiedades de acidificación, también poseen otras propiedades, por ejemplo como saborizantes, antioxidantes o formadores de complejos, tales como, por ejemplo, ácido cítrico o ácido ascórbico. Según la invención, se usa con preferencia especial ácido clorhídrico para ajustar el valor del pH.

A las soluciones de inhalación exentas de gases propelentes, empleables en el marco del uso pueden añadirse codisolventes y/u otros coadyuvantes. Codisolventes preferidos son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes -en especial alcohol isopropílico, glicoles -en especial propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, éter glicólico, glicerol, alcoholes de polioxietileno y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno.

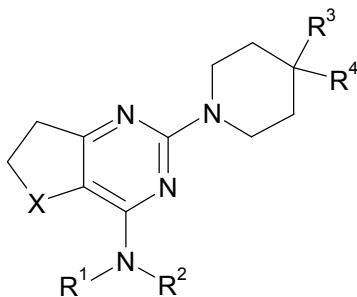
Por coadyuvantes y aditivos se entiende en este contexto toda sustancia farmacológicamente tolerable que no es un principio activo, pero que se puede formular junto con el o los principios activos en el disolvente farmacológicamente apropiado, a fin de mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de principios activos. Con preferencia, estas sustancias no despliegan efecto farmacológico alguno o, en el contexto con la terapia buscada, no despliegan un efecto farmacológico digno de mencionar o al menos no indeseable. Entre los coadyuvantes y aditivos se cuentan, por ejemplo, agentes tensioactivos tales como, por ejemplo, lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitano, tales como polisorbatos, polivinilpirrolidona, otros estabilizantes, formadores de complejos, antioxidantes y/o conservantes, que garantizan o prolongan la duración de uso de la formulación farmacológica lista para usar, saborizantes, vitaminas y/u otros aditivos conocidos en el estado de la técnica. Entre los aditivos se cuentan también sales farmacológicamente inocuas tales como, por ejemplo, el cloruro sódico, como agentes isotonzantes. Entre los coadyuvantes preferidos se cuentan antioxidantes, tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, siempre que no se

5 haya usado ya para ajustar el valor del pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas y provitaminas similares que aparecen en el organismo humano. Se pueden emplear sustancias conservantes con el fin de proteger a la formulación frente a una contaminación de gérmenes. Como conservantes son apropiados los conocidos del estado de la técnica, en especial cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio o ácido benzoico o bien benzoatos, tales como benzoato de sodio en la concentración conocida del estado de la técnica.

10 Para las formas de tratamiento antes descritas se ponen a disposición envases listos para usar de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, que contienen una descripción adjunta que tiene por ejemplo las palabras enfermedad de las vías respiratorias, EPOC o asma, una dihidrotienopirimidina y uno o varios participantes de la combinación seleccionados del grupo antes descrito.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula 1, así como sus sales farmacológicamente compatibles para uso en el tratamiento de una enfermedad elegida del grupo de fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, deficiencia en anti-tripsina alfa-1 y artritis reumatoide,



1.

en la cual

X es SO o SO₂;

R¹ es H, alquilo C₁₋₆,

R² es H o un radical seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁₋₁₀ y alqueno C₂₋₆, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados de halógeno y fluoroalquilo C₁₋₃ o que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo que consiste en OR^{2.1}, COOR^{2.1}, CONR^{2.2}R^{2.3}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, arilo C₆₋₁₀, -Het, Heterilo, un cicloalquilo C₃₋₁₀ monocíclico o bicíclico, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} y NR^{2.2}R^{2.3}, que, de nuevo, puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, halógeno, OR^{2.1}, oxo, CF₃, CHF₂, CH₂F, alquilo C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, COOR^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} y NR^{2.2}R^{2.3},

en donde

Het es un heterociclo de uno a once miembros, mono- o bi-cíclico, saturado o parcialmente saturado, eventualmente condensado o eventualmente puenteado, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos elegidos, independientemente uno de otro, del grupo consistente en N, S u O, y en donde

Heterilo es un heteroarilo de cinco a diez miembros, mono- o bi-cíclico, eventualmente condensado, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en N, S u O,

y en donde

cicloalquilo puede estar saturado o parcialmente saturado,

en donde **R^{2.1}** es H o un radical seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₁₀ mono- o bi-cíclico,

aril C₆₋₁₀-alqueno C₁₋₆, hetaril-alqueno C₁₋₆, Het-alqueno C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₁₀-alqueno C₁₋₆, un arilo C₆₋₁₀ mono- o bi-cíclico, heteroarilo y un -Het, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, O-(alquilo C₁₋₃), halógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₁₀,

en donde **R^{2.2}** y **R^{2.3}** son, de modo independiente entre sí, H o un radical que está seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ mono- o bicíclico, aril C₆₋₁₀-alqueno C₁₋₆, hetaril-alqueno C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ mono- o bicíclico, Het, Heterilo, CO-NH₂, CO-NHCH₃, CO-N(CH₃)₂, SO₂-(alquilo C₁₋₂), CO-R^{2.1} y COOR^{2.1}, que eventualmente puede estar sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo consistente en OH, halógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ y COOR^{2.1},

o **R²**

es un cicloalquilo C₃₋₁₀ mono- o policíclico que eventualmente puede estar puenteado una o varias veces a través de grupos alquilo C₁₋₃ y que eventualmente puede estar sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por alcohol C₁₋₆ ramificado o no ramificado, fluoroalquilo C₁₋₃, alquilen C₁₋₃-OR^{2.1}, OR^{2.1}, COOR^{2.1},

-SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}, Het, -NH-CO-O-(alquilo C₁₋₆), -NH-CO-(alquilo C₁₋₆), -NH-CO-O-(arilo C₆₋₁₀), -NH-CO-(arilo C₆₋₁₀), -NH-CO-O-Heterilo, -NH-CO-Heterilo, -NH-CO-O-(alquilen C₁₋₃)-(arilo C₆₋₁₀), -NH-CO-(alquilen C₁₋₃)-(arilo C₆₋₁₀), -N(alquil C₁₋₃)-CO-(alquilo C₁₋₆), -N(alquil C₁₋₃)-CO-O-(arilo C₆₋₁₀), -N(alquil C₁₋₃)-CO-(arilo C₆₋₁₀), -N(alquil C₁₋₃)-CO-O-Heterilo, -N(alquil C₁₋₃)-CO-heterilo, -N(alquil C₁₋₃)-CO-O-(alquilen C₁₋₃)-(arilo C₆₋₁₀), -N(alquil C₁₋₃)-CO-(alquilen C₁₋₃)-(arilo C₆₋₁₀), arilo C₆₋₁₀, alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alqueno C₁₋₆, Heteril-alqueno C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ mono- o bi-cíclico y NR^{2.2}R^{2.3},

que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por OH, OR^{2.1}, oxo, halógeno, CF₃, CHF₂, CH₂F, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ y NR^{2.2}R^{2.3},

o

R² es un arilo C₆₋₁₀ mono- o poli-cíclico, que eventualmente puede estar sustituido con OH, SH o halógeno o con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OR^{2.1}, COOR^{2.1}, NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3}, cicloalquilo C₃₋₁₀, Het, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₃, CF₃, CHF₂, CH₂F, aril C₆₋₁₀-alquilenos C₁₋₆, Het-alquilenos C₁₋₆, Hetaril-alquilenos C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, SO₂-CH₃, SO₂-CH₂CH₃ y SO₂-NR^{2.2}R^{2.3},
 5 que, de nuevo, puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, OR^{2.1}, CF₃, CHF₂, CH₂F, oxo, halógeno, CF₃, CHF₂, CH₂F, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ y NR^{2.2}R^{2.3},

o

R² es un radical seleccionado de un grupo consistente en Het y Hetarilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo halógeno, OH, oxo, CF₃, CHF₂ y CH₂F o con uno o varios radicales seleccionados del grupo OR^{2.1}, alquilen C₁₋₃-OR^{2.1}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOR^{2.1}, COR^{2.1}, alcohol C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ mono- o bi-cíclico, arilo C₆₋₁₀, alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquilenos C₁₋₆, hetaril-alquilenos C₁₋₆, Het, Hetarilo, alquilen C₁₋₃-OR^{2.1} y NR^{2.2}R^{2.3},
 10 que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por OH, OR^{2.1}, oxo, halógeno, CF₃, CHF₂, CH₂F, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ y NR^{2.2}R^{2.3},

o en donde

NR¹R² son juntos un anillo heterocíclico C₄₋₇ que eventualmente puede estar puentado, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O y S y que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, OR^{2.1}, alquilen C₁₋₃-OR^{2.1}, oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, COOR^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}-COO-R^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}-CO-R^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}-CO-CH₂-NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}-SO₂-alquilo C₁₋₃, CH₂-NR^{2.2}-SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}-CO-NR^{2.2}R^{2.3}, CO-NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} y NR^{2.2}R^{2.3},
 20

y en donde

R³ es un arilo C₆₋₁₀,
 25 que, eventualmente, puede estar sustituido en posición orto, para o meta con uno, dos o tres radicales seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CN, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₃, -alquilen C₁₋₃-OR^{2.1}, -alquilen C₁₋₃-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, O-R^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOR^{2.1}, -CO-NH-(alquilen C₁₋₆)-Hetarilo, -CO-NH-Hetarilo, -CO-N(CH₃)-Het, -CO-N(CH₃)-(alquilen C₁₋₃)-Het, -CO-N(CH₃)-(alquilen C₁₋₃)-Hetarilo, -CO-N(cicloalquil C₃₋₇)-Het, -CO-NR^{2.2}R^{2.3}, -CO-NH-(alquilen C₁₋₆)-Het, NR^{2.2}-CO-R^{2.1}, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilenos C₁₋₂, Het-alquilenos C₁₋₂, -Het, -CO-Het, CO-N(CH₃)-cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilenos C₁₋₂, Hetaril-alquilenos C₁₋₂ y Hetarilo,
 30 en donde este radical puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, halógeno, -fluoroalquilo C₁₋₃, oxo, metilo y fenilo,

o en donde

R³ es un radical seleccionado del grupo consistente en Het y Hetarilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en halógeno, fluoroalquilo C₁₋₃, CN, OH, oxo, -alquilo C₁₋₆, -alquilen C₁₋₃-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, -O-R^{2.1}, -COOR^{2.1}, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), arilo C₆₋₁₀, Het, cicloalquilo C₃₋₇ y Hetarilo,
 35 que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, halógeno, -fluoroalquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, -COO(alquilo C₁₋₃) y O(alquilo C₁₋₃),

o en donde

R³ es -O-R^{3.1},

en donde **R^{3.1}** es un radical seleccionado del grupo consistente en -alquilo C₁₋₆, -arilo C₆₋₁₀, -alquilen C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, Hetarilo y Het,
 45 que, eventualmente puede estar sustituido, en posición orto, para o meta, con uno, dos o tres radicales seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CN, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₃, CO(alquilo C₁₋₅), -CO(fluoroalquilo C₁₋₃), -CO-NH(alquilen C₁₋₆)-Hetarilo,

-CO-N(alquilen C₁₋₃)-Hetarilo,
 50 -CO-N(alquilen C₁₋₃)-Het, -CO-N(cicloalquil C₃₋₇)-Het, -alquilen C₁₋₃-OR^{2.1}, -alquilen C₁₋₃-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, O-R^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOH, COO(alquilo C₁₋₄), -O-alquilen C₁₋₃-N(alquilo C₁₋₃)₂, CO-NR^{2.2}R^{2.3}, NR^{2.2}-CO-R^{2.1}, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilenos C₁₋₂, Het-alquilenos C₁₋₂, -CO-Het, Het, -CO-cicloalquilo C₃₋₇, -CO-N(alquilen C₁₋₃)-cicloalquilo C₃₋₇,
 55 cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilenos C₁₋₂, Hetaril-alquilenos C₁₋₂ y Hetarilo,

que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con 1, 2, 3 ó 4 radicales seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en F, Cl, Br, metilo, O-metilo, etilo, O-etilo, OH, oxo y CF₃.

y en donde

R⁴ es H, CN, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, F, metilo, etilo, -O(alquilo C₁₋₃), -alquilen C₁₋₃-OH, -COO(alquilo C₁₋₃), -CO-Het, -(alquilen C₁₋₂)-NH-SO₂(alquilo C₁₋₂), -(alquilen C₁₋₂)-N(alquilen C₁₋₃)-SO₂(alquilo C₁₋₂), -(alquilen C₁₋₂)-O(alquilen C₁₋₂)-arilo C₆₋₁₀, -alquilen C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₃, -(alquilen C₁₋₂)-N(alquilen C₁₋₃)-CO(alquilo C₁₋₂), -NH-CO(alquilen C₁₋₃)-O(alquilo C₁₋₃), -alquilen C₁₋₃-NH-CO(alquilo C₁₋₃), -alquilen C₁₋₃-NH-CO(alquilen C₁₋₃)-N(alquilo C₁₋₃)₂, -O(alquilen C₁₋₂)-(arilo C₆₋₁₀),
 65

-alquilen C₁₋₃-NH-CO-(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -CO-(arilo C₆₋₁₀),
 -(alquilen C₁₋₂)-N(alquil C₁₋₃)-CO-(alquilen C₁₋₂)-O-(alquilo C₁₋₃),
 en donde el arilo en los radicales anteriores puede estar sustituido, eventualmente de nuevo, con uno o
 varios otros radicales seleccionados del grupo F, Cl, Br, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, -O-
 metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo,
 -O-ciclopropilo, -OH y CF₃,

o en donde

R³ y R⁴, en común, forman un heterociclo mono- o bi-cíclico insaturado, saturado o parcialmente saturado, que
 contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O y S y que, eventualmente,
 puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en halógeno, OH,
 oxo, fluoroalquilo C₁₋₃, CN, alquilo C₁₋₆, -O-R^{2.1}, -COOR^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, -alquilen C₁₋₃-NR^{2.2}R^{2.3}, -
 NR^{2.2}R^{2.3}, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, Het y Hetarilo.

2. Compuestos de fórmula **1** según la reivindicación 1, así como sus sales farmacológicamente compatibles
 para uso en el tratamiento de una enfermedad elegida del grupo de fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística,
 deficiencia en anti-tripsina alfa-1 y artritis reumatoide, en donde

X es SO o SO₂;

R¹ es H,

R² es H o alquilo C₁₋₁₀, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados de
 halógeno y fluoroalquilo C₁₋₃ que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales
 seleccionados del grupo consistente en OR^{2.1}, COOR^{2.1}, CONR^{2.2}R^{2.3}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, fenilo, Het,
 Hetarilo, un cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} y NR^{2.2}R^{2.3} que, de nuevo, puede estar
 eventualmente sustituido con uno o varios radicales del grupo consistente en OH, F, Cl, Br, OR^{2.1}, oxo, CF₃,
 CHF₂, CH₂F, alquilo C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, fenilo, COOR^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} y NR^{2.2}R^{2.3},

en donde

Het es un heterociclo de tres a siete miembros, monocíclico, saturado o parcialmente saturado, o un heterociclo
 de siete a once miembros, bicíclico, saturado o parcialmente saturado, que contiene 1, 2, 3 ó 4
 heteroátomos elegidos, independientemente uno de otro, del grupo consistente en N, S u O,
 y en donde

Hetarilo es un heteroarilo aromático de cinco a seis miembros, monocíclico, o un heteroarilo aromático de
 siete a once miembros, bicíclico, que en cada caso contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos
 seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en N, S u O,

y en donde

cicloalquilo puede estar saturado o parcialmente saturado,
 en donde **R^{2.1}** es H o un radical seleccionado del grupo consistente en
 alquilo C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico, fenil-alquilen C₁₋₆, Hetaril-
 alquilen C₁₋₆, Het-alquilen C₁₋₆, -cicloalquil C₃₋₇-alquilen C₁₋₆, fenilo, Hetarilo y un Het,
 que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo
 consistente en OH, F, Cl, alquilo C₁₋₆, O-(alquilo C₁₋₃) y fenilo,

en donde **R^{2.2} y R^{2.3}**, independientemente uno de otro, son H o un radical seleccionado del
 grupo consistente en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico, fenil-alquilen C₁₋₃, Hetaril-
 alquilen C₁₋₃, fenilo, Het, Hetarilo, CO-NH₂, -CO-NHCH₃, -CON(CH₃)₂, SO₂-(alquilo C₁₋₂),
 CO-R^{2.1} y COOR^{2.1},
 que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo
 consistente en OH, F, Cl, alquilo C₁₋₆, fenilo y COOR^{2.1},

R² es un cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico, que eventualmente puede estar sustituido con un radical seleccionado
 del grupo consistente en alcohol C₁₋₆ ramificado o no ramificado,
 fluoroalquilo C₁₋₃, OR^{2.1}, alquilen C₁₋₃-OR^{2.1}, OR^{2.1}, COOR^{2.1}, SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}, -Het,
 -NH-CO-O-(fenilo), fenilo, alquilo C₁₋₆, fenil-C₁₋₆-alquilen, -Hetaril-alquilen C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇
 monocíclico y NR^{2.2}R^{2.3},

que puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en
 OH, OR^{2.1}, oxo, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, alquilo C₁₋₆, fenilo y -NR^{2.2}R^{2.3},

R² es un fenilo que eventualmente puede estar sustituido con OH, SH o halógeno o con uno o varios radicales
 seleccionados del grupo consistente en OR^{2.1}, COOR^{2.1}, NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3}, cicloalquilo C₃₋₇,
 heterociclo C₃₋₇, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₃, fenil-alquilen C₁₋₆, -Het-alquilen C₁₋₆, -Hetaril-alquilen C₁₋₆,
 fenilo, SO₂-CH₃, SO₂-CH₂CH₃ y SO₂-NR^{2.2}R^{2.3},
 que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo
 consistente en OH, OR^{2.1}, oxo, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, alquilo C₁₋₆, fenilo y NR^{2.2}R^{2.3},

R² es un radical seleccionado de un grupo consistente en Het y Hetarilo, que eventualmente puede estar
 sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo F, Cl, OH, oxo, CF₃, CHF₂ y CH₂F o con uno o
 varios radicales seleccionados del grupo OR^{2.1}, -alquilen C₁₋₃-OR^{2.1}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOR^{2.1},
 COR^{2.1}, alcohol C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico, fenilo, alquilo C₁₋₆, fenil-alquilen C₁₋₆,
 -Hetaril-alquilen C₁₋₆, -Het, -Hetarilo y NR^{2.2}R^{2.3},

que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, OR^{2.1}, oxo, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, alquilo C₁₋₆, fenilo y NR^{2.2}R^{2.3},

o en donde

NR¹R² son juntos un anillo heterocíclico C₄₋₇ que eventualmente puede estar puentado, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O y S y que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, OR^{2.1}, alquilen C₁₋₃-OR^{2.1}, oxo, F, Cl, alquilo C₁₋₆, fenilo, COOR^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}-COO-R^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}-CO-R^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}-CO-CH₂-NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}-SO₂-alquilo C₁₋₃, CH₂-NR^{2.2}-SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}-CO-NR^{2.2}R^{2.3}, CO-NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} y NR^{2.2}R^{2.3},

y en donde

R³ es un naftaleno o fenilo,

que, eventualmente, puede estar sustituido en posición orto, para o meta con uno o dos radicales seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CN, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₃, -alquilen C₁₋₃-OR^{2.1}, -alquilen C₁₋₃-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, O-R^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOR^{2.1}, -CO-NH-(alquilen C₁₋₆)-Hetarilo, -CO-NH-Hetarilo, -CO-N(CH₃)-Het, -CO-N(CH₃)-(alquilen C₁₋₃)-Het, -CO-N(CH₃)-(alquilen C₁₋₃)-Hetarilo, -CO-N(cicloalquil C₃₋₇)-Het, CO-NR^{2.2}R^{2.3}, -CO-NH-(alquilen C₁₋₆)-Het, -NR^{2.2}-CO-R^{2.1}, fenilo, fenil-alquilen C₁₋₂, -Het-alquilen C₁₋₂, -Het, -CO-Het, -CO-N(CH₃)-Het, CO-N(CH₃)-cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilen C₁₋₂, -Hetaril-alquilen C₁₋₂ y -Hetarilo,

en donde este radical puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, F, Cl, -fluoroalquilo C₁₋₃, oxo, metilo y fenilo,

o en donde

R³ es un radical seleccionado del grupo consistente en Het y Hetarilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, fluoroalquilo C₁₋₃, CN, OH, oxo, -alquilo C₁₋₆, -alquilen C₁₋₃-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, -O-R^{2.1}, -COOR^{2.1}, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), fenilo, Het, cicloalquilo C₃₋₇ y Hetarilo,

que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, F, Cl, Br, -fluoroalquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₆, fenilo, -COO(alquilo C₁₋₃) y O-(alquilo C₁₋₃),

o en donde

R³ es -O-R^{3.1},

en donde R^{3.1} es un radical seleccionado del grupo consistente en -alquilo C₁₋₆, -fenilo, -alquilen C₁₋₃-fenilo, Hetarilo y Het,

que, eventualmente puede estar sustituido, en posición orto, para o meta, con uno, dos o tres radicales seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CN, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₃, CO-(alquilo C₁₋₅), -CO-(fluoroalquilo C₁₋₃), -CO-NH-(alquilen C₁₋₆)-Hetarilo, -CO-N(CH₃)-(alquilen C₁₋₆)-Hetarilo, -CO-N(CH₃)-Het, -CO-N(cicloalquil C₃₋₇)-Het, -alquilen C₁₋₃-OR^{2.1}, -alquilen C₁₋₃-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, O-R^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOH, COO-(alquilo C₁₋₄), -O-alquilen C₁₋₃-N(alquilo C₁₋₃)₂, CO-NR^{2.2}R^{2.3}, NR^{2.2}-CO-R^{2.1}, fenilo, fenil-alquilen C₁₋₂, Het-alquilen C₁₋₂, -CO-Het, Het, -CO-cicloalquilo C₃₋₇, -CO-N(CH₃)-cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilen C₁₋₂, Hetaril-alquilen C₁₋₂ y Hetarilo,

que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con 1, 2, 3 ó 4 radicales seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en F, Cl, Br, metilo, O-metilo, etilo, O-etilo, OH, oxo y CF₃.

y en donde

R⁴ es H, CN, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, F, metilo, etilo, O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-isopropilo, -alquilen C₁₋₃-OH, -COO(alquilo C₁₋₃), -CO-Het, -(alquilen C₁₋₂)-NH-SO₂-(alquilo C₁₋₂),

-(alquilen C₁₋₂)-N(CH₃)-SO₂-(alquilo C₁₋₂),

-(alquilen C₁₋₂)-O-(alquilen C₁₋₂)-fenilo,

-alquilen C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₃, -(alquilen C₁₋₂)-N(CH₃)-CO-(alquilo C₁₋₂),

-NH-CO-(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -alquilen C₁₋₃-NH-CO-(alquilo C₁₋₃),

-alquilen C₁₋₃-NH-CO-(alquilen C₁₋₃)-N(alquilo C₁₋₃)₂, -O-(alquilen C₁₋₂)-fenilo,

-alquilen C₁₋₃-NH-CO-(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -CO-fenilo,

-(alquilen C₁₋₂)-N(CH₃)-CO-(alquilen C₁₋₂)-O-(alquilo C₁₋₃),

en donde el fenilo en los radicales anteriores puede estar eventualmente sustituido con uno o varios otros radicales seleccionados del grupo F, Cl, Br, metilo, etilo, propilo, -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -OH y CF₃,

o en donde

R³ y R⁴, en común, forman un heterociclo mono- o bi-cíclico insaturado, saturado o

parcialmente saturado, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O y S y que, eventualmente, puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en F, Cl, Br, OH, oxo, fluoroalquilo C₁₋₃, CN, alquilo C₁₋₆, -O-R^{2.1}, -COOR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, -alquilen C₁₋₃-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, Het y Hetarilo.

3. Compuestos de la fórmula **1** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 ó 2, así como sus sales farmacológicamente compatibles para uso en el tratamiento de una enfermedad elegida del grupo de fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, deficiencia en anti-tripsina alfa-1 y artritis reumatoide, en donde

X es SO,

R¹ es H,

R² es H o es alquilo C₁₋₆, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados de F, Cl, CF₃, CHF₂ o CH₂F, o que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OR^{2.1}, COOR^{2.1}, CONR^{2.2}R^{2.3}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, fenilo, Het, Hetarilo, un cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} y NR^{2.2}R^{2.3},

que, de nuevo, puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, OR^{2.1}, oxo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metanol, etanol, fenilo, COOR^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} y NR^{2.2}R^{2.3},

en donde

Het es un heterociclo de tres a siete miembros, monocíclico, saturado o parcialmente saturado, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en N, S u O,

y en donde

Hetarilo es un heteroarilo aromático de cinco a seis miembros, monocíclico, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en N, S u O,

y en donde

cicloalquilo puede estar saturado o parcialmente saturado,

en donde **R^{2.1}** es H o es un radical seleccionado del grupo consistente en metilo, etilo, propilo, isopropilo, metanol, etanol, cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico, fenil-alquileno C₁₋₂, -hetaril-alquileno C₁₋₂, -Het-alquileno C₁₋₂, cicloalquil C₃₋₇-alquileno C₁₋₂, fenilo, Hetarilo y un Het,

que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, F, Cl, metilo, etilo, propilo, isopropilo, O-metilo, O-etilo,

O-propilo, O-isopropilo y fenilo,

en donde **R^{2.2}** y **R^{2.3}**, independientemente uno de otro, son H o un radical seleccionado del grupo consistente en metilo, etilo, propilo, isopropilo, cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico, fenil-alquileno C₁₋₃, Hetaril-alquileno C₁₋₃, fenilo, -Het, -Hetarilo, CO-NH₂, CO-NHCH₃, CON(CH₃)₂, SO₂-(alquilo C₁₋₂), CO-R^{2.1} y COOR^{2.1},

que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, F, Cl, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo y COOR^{2.1},

R²

es un cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico, que eventualmente puede estar sustituido con un radical seleccionado del grupo consistente en alcohol C₁₋₂, fluoroalquilo C₁₋₃, alquilen C₁₋₃-OR^{2.1}, OR^{2.1}, COOR^{2.1}, SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}, -Het, -NH-CO-O-(fenilo), metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo,

fenil-alquileno C₁₋₂, -Hetaril-alquileno C₁₋₂, cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico y NR^{2.2}R^{2.3},

que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por OH, OR^{2.1}, oxo, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo y NR^{2.2}R^{2.3},

R²

es un fenilo que eventualmente puede estar sustituido con OH, SH, F, Cl o Br o con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OR^{2.1}, COOR^{2.1}, NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3}, cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico, Het, metilo, etilo, propilo, isopropilo, CF₃, CHF₂, CH₂F, fenil-alquileno C₁₋₂, -Het-alquileno C₁₋₂, Hetaril-alquileno C₁₋₂, fenilo, SO₂-CH₃, SO₂-CH₂CH₃ y SO₂-NR^{2.2}R^{2.3},

que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, OR^{2.1}, oxo, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo y NR^{2.2}R^{2.3},

R²

es un radical seleccionado de un grupo consistente en Het y Hetarilo,

que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo F, Cl, OH, oxo, CF₃, CHF₂ y CH₂F o con uno o varios radicales seleccionados del grupo OR^{2.1}, alquilen C₁₋₃-OR^{2.1}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOR^{2.1}, COR^{2.1}, metanol, etanol, cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico, fenilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenil-alquileno C₁₋₂, Hetaril-alquileno C₁₋₂, -Het, -Hetarilo y NR^{2.2}R^{2.3}

que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por OH, OR^{2.1}, oxo, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, fenilo y NR^{2.2}R^{2.3},

y en donde

R³ es un naftaleno o fenilo,

que puede estar sustituido eventualmente en posición orto, para o meta con uno o dos radicales seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CN, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, CF₃, CHF₂, CH₂F, -OCH₃, OCH₂CH₃; SO₂-CH₃, SO-CH₃, COOCH₃, COOCH₂CH₃, -CO-NH-(metileno)-Hetarilo, -CO-NH-(etilen)-Hetarilo, -CO-NH-Hetarilo, -CO-N(CH₃)-Het, -CO-N(CH₃)-(metileno)-Het, -CO-N(CH₃)-(etilen)-Het, -CO-N(CH₃)-(metileno)-Hetarilo, -CO-N(CH₃)-(etilen)-Hetarilo, -CO-N(ciclopropil)-Het, CO-NH₂, CONH(CH₃), CON(CH₃)₂, -CO-NH-(metileno)-Het, -CO-NH-(etilen)-Het, -NH-CO-metilo, NCH₃-CO-metilo, -NH-CO-etilo, NCH₃-CO-etilo, -NH-CO-propilo, NCH₃-CO-propilo, -NH-CO-isopropilo, NCH₃-CO-isopropilo, fenilo, fenil-metileno, fenil-etileno, Het-metileno,

Het-etileno, -Het, -CO-Het, -CO-N(CH₃)-Het, CO-N(CH₃)-ciclopropilo, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-metileno, cicloalquil C₃₋₇-etileno, Hetaril-metileno, Hetaril-etileno, -Hetarilo, CH₂-NH₂, CH₂-NH(CH₃), CH₂-N(CH₃)₂, -NH₂, -NH(CH₃) y -N(CH₃)₂,

en donde este radical puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, F, Cl, -CF₃, CHF₂, CH₂F, oxo, metilo y fenilo,

o en donde

R³ es un radical seleccionado del grupo consistente en un Het y Hetarilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, OH, oxo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo, -COO-metilo, -COO-etilo, -COO-propilo, -COO-isopropilo, SO-(CH₃), SO-(CH₂-CH₃), SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), fenilo, CH₂-NH₂, CH₂-NH(CH₃), CH₂-N(CH₃)₂, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, Het y Hetarilo,

que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo OH, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, -COO-metilo, -COO-etilo y O-metilo, O-etilo,

o en donde

R³ es -O-R^{3.1},

en donde **R^{3.1}** es un radical seleccionado del grupo consistente en -alquilo C₁₋₃, -fenilo, alquilen C₁₋₃-fenilo, Hetarilo y Het,

que, eventualmente, puede estar sustituido en posición orto, para o meta con uno, dos o tres radicales seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CN, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, CF₃, CHF₂, CH₂F, CO-(metilo), CO-(etilo), CO-(propilo), CO-(isopropilo), -CO-(CF₃), -CO-NH-(metileno)-Hetarilo, -CO-NH-(etilen)-Hetarilo,

-CO-N(CH₃)-(metileno)-Hetarilo, -CO-N(CH₃)-(etilen)-Hetarilo,

-CO-N(CH₃)-(propileno)-Hetarilo, -CO-N(CH₃)-(isopropileno)-Hetarilo,

-CO-N(CH₃)-Het, -CO-N(ciclopropil)-Het, -CO-N(cicloalquil C₅₋₇)-Het,

-metileno-O-metilo, -etilen-O-metilo, -propileno-O-metilo,

-metileno-O-etilo, -etilen-O-etilo, -propileno-O-etilo, -metileno-NH₂,

-metileno-NHCH₃, -metileno-N(CH₃)₂, -etilen-NH₂,

-etilen-NHCH₃, -etilen-N(CH₃)₂, NH₂, N(CH₃)₂, NHCH₃, -O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-

isopropilo, O-butilo, O-isobutilo, -SO-CH₃, SO-etilo, -SO-propilo,

-SO-isopropilo, SO₂-metilo, -SO₂-etilo, SO₂-propilo, SO₂-isopropilo,

COOH, COO-(metilo), COO-(etilo), COO-(propilo), COO-(isopropilo),

-O-metileno-N(metilo)₂, -O-etileno-N(metilo)₂, -O-metileno-N(etilo)₂,

-O-etileno-N(etilo)₂, CO-NH₂, CO-NH(CH₃), CO-N(CH₃)₂, -NH-CO-metilo,

-NCH₃-CO-metilo, -NH-CO-etilo, NCH₃-CO-etilo, fenilo, fenil-metileno-, fenil-etileno-, Het-metileno-,

Het-etileno-, -CO-Het, Het,

-CO-cicloalquilo C₅₋₇, -CO-ciclopropilo, -CO-N(CH₃)-cicloalquilo C₅₋₇,

-CO-N(CH₃)-ciclopropilo,

cicloalquilo C₅₋₇, ciclopropilo, cicloalquil C₅₋₇-metileno, cicloalquil C₅₋₇-etileno, ciclopropil-metileno, ciclopropil-etileno, Hetaril-metileno, Hetaril-etileno y Hetarilo,

que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con 1, 2, 3 ó 4 radicales seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en F, Cl, Br, metilo, O-metilo, etilo, O-etilo, OH, oxo y CF₃.

y en donde

R⁴ es H, CN, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, F, metilo, etilo, O-metilo u O-etilo, -metileno-OH, -etilen-OH, -propileno-OH, isopropileno-OH,

-COO-(metilo), -COO-(etilo), -COO-(propilo), -COO-(isopropilo), -CO-Het,

-(metileno)-NH-SO₂-(metilo), -(metileno)-NH-SO₂-(etilo),

-(etileno)-NH-SO₂-(metilo), -(etileno)-NH-SO₂-(etilo),

-(metileno)-N(CH₃)-SO₂-(metilo), -(metileno)-N(CH₃)-SO₂-(etilo),

-(etileno)-N(CH₃)-SO₂-(metilo), -(etileno)-N(CH₃)-SO₂-(etilo),

-(metileno)-O-(metileno)-fenilo, -(metileno)-O-(etileno)-fenilo,

-(etileno)-O-(metileno)-fenilo, -(etileno)-O-(etileno)-fenilo,

-metileno-O-metilo, -metileno-O-etilo, -etileno-O-metilo,

-etileno-O-etilo,

-(metileno)-N(CH₃)-CO-(metilo), -(metileno)-N(CH₃)-CO-(etilo),

-(etileno)-N(CH₃)-CO-(metilo), -(etileno)-N(CH₃)-CO-(etilo),

-NH-CO-(metileno)-O-(metilo), -NH-CO-(metileno)-O-(etilo),

-NH-CO-(etileno)-O-(metilo), -NH-CO-(etileno)-O-(etilo),

-metileno-NH-CO-(metilo), -metileno-NH-CO-(etilo),

-etileno-NH-CO-(metilo), -etileno-NH-CO-(etilo),

-metileno-NH-CO-(metileno)-N(metilo)₂,

-metileno-NH-CO-(etileno)-N(metilo)₂,

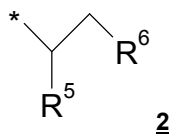
-etileno-NH-CO-(metileno)-N(metilo)₂,

-etilen-NH-CO-(etilen)-N(metilo)₂,
 -metilen-NH-CO-(metilen)-O-(metilo),
 -metilen-NH-CO-(etilen)-O-(metilo),
 -etilen-NH-CO-(metilen)-O-(metilo),
 -metilen-NH-CO-(metilen)-O-(etilo),
 -metilen-NH-CO-(etilen)-O-(etilo),
 -etilen-NH-CO-(metilen)-O-(etilo),
 -(metilen)-N(CH₃)-CO-(metilen)-O-(metilo),
 -(metilen)-N(CH₃)-CO-(etilen)-O-(metilo),
 -(etilen)-N(CH₃)-CO-(metilen)-O-(metilo),
 -(metilen)-N(CH₃)-CO-(metilen)-O-(etilo),
 -(metilen)-N(CH₃)-CO-(etilen)-O-(etilo),
 -(etilen)-N(CH₃)-CO-(metilen)-O-(etilo),
 -O-(metilen)-fenilo, -O-(etilen)-fenilo,
 -CO-fenilo,

en donde el fenilo en los radicales anteriores puede estar sustituido, eventualmente, con uno o varios otros radicales seleccionados del grupo F, Cl, Br, metilo, etilo, propilo, -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -OH y CF₃,
 o en donde

R³ y R⁴, en común, forman un heterociclo mono- o bicíclico, insaturado, saturado o parcialmente saturado, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O y S y que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, -COO-metilo, -COO-etilo, O-metilo, O-etilo, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂CH₃), SO-(CH₃), SO-(CH₂CH₃), CH₂-NH₂, CH₂-NH(CH₃), CH₂-N(CH₃)₂, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, fenilo, cicloalquilo C₅₋₇, Het y Hetarilo.

4. Compuestos de la fórmula **1** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, así como sus sales farmacológicamente compatibles para uso en el tratamiento de una enfermedad elegida del grupo de fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, deficiencia en anti-tripsina alfa-1 y artritis reumatoide, en donde **R²** es un radical de acuerdo con la fórmula **2**



y
 en donde **R⁶** es OH o NH₂ y
 en donde **R⁵** es un radical seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁₋₄, un heteroarilo de cinco a seis miembros con 1, 2 ó 3 heteroátomos del grupo S, O y N y fenilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, F, Br, OR^{2.1}, oxo, metilo, etilo, metanol, etanol, fenilo, COOR^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} y NR^{2.2}R^{2.3}.

5. Compuestos de la fórmula **1** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, así como sus sales farmacológicamente compatibles para uso en el tratamiento de una enfermedad elegida del grupo de fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, deficiencia en anti-tripsina alfa-1 y artritis reumatoide, en donde **R²** es un anillo de cicloalquilo monocíclico de tres, cuatro, cinco, seis o siete miembros, que eventualmente puede estar sustituido en posición espiro con un radical seleccionado del grupo consistente en -CH₂-OR^{2.1}, alquilen C₂₋₆-OR^{2.1} ramificado o no ramificado, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, -CF₃, CHF₂, CH₂F y fluoroalquilo C₂₋₄, en donde **R^{2.1}** se selecciona del grupo consistente en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo.

6. Compuestos de la fórmula **1** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, así como sus sales farmacológicamente compatibles para uso en el tratamiento de una enfermedad elegida del grupo de fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, deficiencia en anti-tripsina alfa-1 y artritis reumatoide, en donde **R²** es un ciclopropilo, que eventualmente puede estar sustituido con otro radical seleccionado del grupo consistente en -NH₂, CH₂-NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, -NH-CO-(terc.-butilo), -NH-CO-O-(terc.-butilo), -N(CH₃)-CO-(terc.-butilo), -N(CH₃)-CO-O-(terc.-butilo), -CF₃, -CHF₂, CH₂F, F, Cl y Br.

7. Compuestos de la fórmula **1** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, así como sus sales farmacológicamente compatibles para uso en el tratamiento de una enfermedad elegida del grupo de fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, deficiencia en anti-tripsina alfa-1 y artritis reumatoide, en donde **R²** significa un fenilo, que eventualmente puede estar sustituido, en una o en las dos posiciones meta, con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, F, Cl,

Br, OH, OR^{2.1}, COOR^{2.1}, CF₃, CHF₂, CH₂F, NH₂, NH(CH₃) y N(CH₃)₂, en donde R^{2.1} puede ser H, metilo o etilo.

8. Compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, así como sus sales farmacológicamente compatibles para uso en el tratamiento de una enfermedad elegida del grupo de fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, deficiencia en anti-tripsina alfa-1 y artritis reumatoide, en donde

R² es un radical seleccionado del grupo consistente en un heterociclo monocíclico, saturado, de tres, cuatro, cinco, seis o siete miembros, con 1, 2 ó 3 heteroátomos, en cada caso seleccionados del grupo consistente en N, O y S, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo flúor, cloro, bromo, CF₃, CHF₂, CH₂F, OH y oxo, o con uno o varios radicales seleccionados del grupo OR^{2.1}, alquilen C₁₋₃-OR^{2.1}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOR^{2.1}, COR^{2.1}, alcohol C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, fenilo, alquilo C₁₋₆, fenil-alquilen C₁₋₆, heteroaril C₅₋₁₀-alquilen-C₁₋₆, heterociclo C₅₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀ y NR^{2.2}R^{2.3}, que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en OH, OR^{2.1}, oxo, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, alquilo C₁₋₆, fenilo y NR^{2.2}R^{2.3}, y en donde R^{2.1}, R^{2.2} y R^{2.3} están definidos como en la reivindicación 1.

9. Compuestos de fórmula 1 según la reivindicación 8, así como sus sales farmacológicamente compatibles para uso en el tratamiento de una enfermedad elegida del grupo de fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, deficiencia en anti-tripsina alfa-1 y artritis reumatoide, en donde

R² significa un radical seleccionado de un grupo consistente en un heterociclo monocíclico saturado, de seis miembros, con un heteroátomo seleccionado del grupo consistente en N, O y S, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, OH, oxo, NH₂, NHCH₃ y N(CH₃)₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi y etoxi.

10. Compuestos de fórmula 1 según la reivindicación 8 ó 9, así como sus sales farmacológicamente compatibles para uso en el tratamiento de una enfermedad elegida del grupo de fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, deficiencia en anti-tripsina alfa-1 y artritis reumatoide, en donde

R² es un radical seleccionado de un grupo consistente en piperidina o tetrahidropirano, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo F, Cl, Br, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, oxo, metilo y metoxi.

11. Compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, así como sus sales farmacológicamente compatibles para uso en el tratamiento de una enfermedad elegida del grupo de fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, deficiencia en anti-tripsina alfa-1 y artritis reumatoide, en donde

R³ es un naftaleno o fenilo, que puede estar sustituido eventualmente en posición arbitraria con uno, dos o tres radicales seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CN, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, CF₃, CHF₂, CH₂F, -OCH₃, OCH₂CH₃; SO₂-CH₃, SO₂-CH₂CH₃, COOCH₃ y CO-O-CH₂CH₃.

12. Compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 ó 2, así como sus sales farmacológicamente compatibles para uso en el tratamiento de una enfermedad elegida del grupo de fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, deficiencia en anti-tripsina alfa-1 y artritis reumatoide, en donde

R³ es un radical seleccionado del grupo consistente en Het y Hetarilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, OH, oxo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, cicloalquilo C₅₋₇, -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo, -COO-metilo, -COO-etilo, -COO-propilo, -COO-isopropilo, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), SO-(CH₃), SO-(CH₂-CH₃), fenilo, -CH₂-NH₂, -CH₂-NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, Het y Hetarilo, que, de nuevo, puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo OH, F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, -COO-metilo, -COO-etilo, -COO-propilo, -COO-isopropilo y O-metilo, O-etilo, O-propilo y O-isopropilo,

y en donde

R⁴ es H, CN, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, F, metilo, etilo, O-metilo u O-etilo,

en donde

Het es un heterociclo de tres a siete miembros, monocíclico, saturado o parcialmente saturado, o un heterociclo de siete a once miembros, bicíclico, condensado, saturado o parcialmente saturado, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos elegidos, independientemente uno de otro, del grupo consistente en N, S u O,

y en donde

Hetarilo es un heteroarilo aromático de cinco a seis miembros, monocíclico, o un heteroarilo aromático de siete a once miembros, bicíclico, condensado, que en cada caso contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en N, S u O,

y en donde

cicloalquilo puede estar saturado o parcialmente saturado.

13. Compuestos de fórmula **1** según la reivindicación 12, así como sus sales farmacológicamente compatibles para uso en el tratamiento de una enfermedad elegida del grupo de fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, deficiencia en anti-tripsina alfa-1 y artritis reumatoide,

en donde

R³ significa un radical seleccionado de un heterociclobicíclico, de siete a once miembros, saturado o parcialmente saturado o un heteroarilo bicíclico, de siete a once miembros, que se selecciona del grupo consistente en indol, dihidroindol, quinazolina, dihidroquinazolina, tetrahydroquinazolina, benzoisoxazol, dihidrobenzoisoxazol, benzooxazina, dihidrobenzooxazina, benzotiazol, dihidrobenzotiazol, triazolopiridina, dihidrotriazolopiridina, benzofurano, dihidrobenzofurano, isobenzofurano y dihidroisobenzofurano, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, OH, oxo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo, -COO-metilo, -COO-etilo, -COO-propilo, -COO-isopropilo, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), SO-(CH₃), SO-(CH₂-CH₃), fenilo, -CH₂-NH₂, -CH₂-NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, furanilo y piridinilo, que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo OH, F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, -COO-metilo, -COO-etilo y O-metilo, O-etilo.

14. Compuestos de fórmula **1** según la reivindicación 12, así como sus sales farmacológicamente compatibles para uso en el tratamiento de una enfermedad elegida del grupo de fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, deficiencia en anti-tripsina alfa-1 y artritis reumatoide,

en donde

R³ significa un radical seleccionado de un heterociclo monocíclico, saturado o parcialmente saturado, de tres a siete miembros o un heteroarilo monocíclico de cinco a seis miembros, que está seleccionado del grupo consistente en imidazol, dihidroimidazol, oxadiazol, oxadiazolidina, pirazol, piridina y dihidropirazol, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, OH, oxo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo, -COO-metilo, -COO-etilo, -COO-propilo, -COO-isopropilo, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), SO-(CH₃), SO-(CH₂-CH₃), fenilo, -CH₂-NH₂, -CH₂-NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, furanilo y piridinilo que, de nuevo, puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo OH, F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, -COO-metilo, -COO-etilo y O-metilo, O-etilo.

15. Compuestos de la fórmula **1** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, así como sus sales farmacológicamente compatibles para uso en el tratamiento de una enfermedad elegida del grupo de fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, deficiencia en anti-tripsina alfa-1 y artritis reumatoide,

en donde

R³ y R⁴, en común, forman un heterociclo mono- o bi-cíclico, inaturado o parcialmente saturado, de tres a once miembros, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O y S y que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, COO-metilo, -COO-etilo, O-metilo, O-etilo, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), SO-(CH₃), SO-(CH₂-CH₃), fenilo, -CH₂-NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, un heterociclo saturado o parcialmente saturado, de cinco a seis miembros y un heteroarilo de cinco a seis miembros.

16. Compuestos de fórmula **1** según la reivindicación 15, así como sus sales farmacológicamente compatibles para uso en el tratamiento de una enfermedad elegida del grupo de fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, deficiencia en anti-tripsina alfa-1 y artritis reumatoide,

en donde

R³ y R⁴, en común, forman un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo consistente en tetrahydroquinazolina, tetrahydrobenzoxazina y dihidroindol, dihidroisobenzofurano, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, COO-metilo, -COO-etilo, O-metilo, O-etilo, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), fenilo, -CH₂-NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, un heterociclo saturado o parcialmente saturado, de cinco o seis miembros y un heteroarilo de cinco o seis miembros.

17. Compuestos de la fórmula **1** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 ó 2, así como sus sales farmacológicamente compatibles para uso en el tratamiento de una enfermedad elegida del grupo de fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, deficiencia en anti-tripsina alfa-1 y artritis reumatoide,

en donde

R³ es -O-R^{3,1},

en donde $R^{3.1}$ es un radical seleccionado del grupo consistente en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, -fenilo, -metilen-fenilo, -etilen-fenilo, -propilen-fenilo, -isopropilen-fenilo, Hetarilo y Het, que, eventualmente, puede estar sustituido en posición orto, para o meta con uno, dos o tres radicales seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CN, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, -CF₃, CHF₂, CH₂F, CO-(metilo), CO-(etilo), CO-(propilo), CO-(isopropilo), CO-(butilo), CO-(isobutilo), -CO-(CF₃), -CO-(CH₂F), -CO-(CHF₂), -CO-NH-(metilen)-Hetarilo, -CO-NH-(etilen)-Hetarilo, -CO-NH-(propilen)-Hetarilo, -CO-NH-(isopropilen)-Hetarilo, -CO-N(CH₃)-(metilen)-Hetarilo, -CO-N(CH₃)-(etilen)-Hetarilo, -CO-N(CH₃)-(propilen)-Hetarilo, -CO-N(CH₃)-(isopropilen)-Hetarilo, -CO-N(CH₃)-Het, -CO-N(cicloalquil C₃₋₇)-Het, -metilen-O-metilo, -etilen-O-metilo, -metilen-O-etilo, -etilen-O-etilo, -metilen-NH₂, -etilen-NH₂, -metilen-NHCH₃, -etilen-NHCH₃, -metilen-N(CH₃)₂, -etilen-N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo, -SO-CH₃, -SO-(CH₂CH₃), -SO₂-CH₃, -SO₂-(CH₂CH₃), COOH, COO-(metilo), COO-(etilo), COO-(propilo), COO-(isopropilo), -O-metilen-N(metilo)₂, -O-etilen-N(metilo)₂, -O-metilen-N(etilo)₂, -O-etilen-N(etilo)₂, CO-NH₂, CO-NHCH₃, CO-N(CH₃)₂, NH-CO-metilo, NCH₃-CO-metilo, NH-CO-etilo, N(CH₃)-CO-etilo, fenilo, fenil-metileno-, fenil-etileno-, Het-metileno-, Het-etileno-, -CO-Het, Het, -CO-cicloalquilo C₄₋₇, -CO-ciclopropilo, -CO-N(CH₃)-ciclopropilo, -CO-N(CH₃)-cicloalquilo C₄₋₇, cicloalquilo C₄₋₇, ciclopropilo, cicloalquil C₄₋₇-metileno-, ciclopropil-metileno-, cicloalquil C₄₋₇-etileno-, ciclopropil-etileno-, Hetaril-metileno-, Hetaril-etileno- y Hetarilo, que, de nuevo, eventualmente puede estar sustituido con 1, 2, 3 ó 4 radicales seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en F, Cl, Br, metilo, O-metilo, etilo, O-etilo, OH, oxo y CF₃.

18. Compuestos de la fórmula **1** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, así como sus sales farmacológicamente compatibles para uso en el tratamiento de una enfermedad elegida del grupo de fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, deficiencia en anti-tripsina alfa-1 y artritis reumatoide,

en donde

R^4 es H, CN, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, F, metilo, etilo, O-metilo u O-etilo, -metilen-OH, -etilen-OH, -propilen-OH, isopropilen-OH, -COO-(metilo), -COO-(etilo), -COO-(propilo), -COO-(isopropilo), -CO-Het, -(metilen)-NH-SO₂-(metilo), -(metilen)-NH-SO₂-(etilo), -(etilen)-NH-SO₂-(metilo), -(etilen)-NH-SO₂-(etilo), -(metilen)-N(CH₃)-SO₂-(metilo), -(metilen)-N(CH₃)-SO₂-(etilo), -(etilen)-N(CH₃)-SO₂-(metilo), -(etilen)-N(CH₃)-SO₂-(etilo), -(metilen)-O-(metilen)-fenilo, -(metilen)-O-(etilen)-fenilo, -(etilen)-O-(metilen)-fenilo, -(etilen)-O-(etilen)-fenilo, -metilen-O-metilo, -metilen-O-etilo, -etilen-O-metilo, -etilen-O-etilo, -(metilen)-N(CH₃)-CO-(metilo), -(metilen)-N(CH₃)-CO-(etilo), -(etilen)-N(CH₃)-CO-(metilo), -(etilen)-N(CH₃)-CO-(etilo), -NH-CO-(metilen)-O-(metilo), -NH-CO-(metilen)-O-(etilo), -NH-CO-(etilen)-O-(metilo), -NH-CO-(etilen)-O-(etilo), -metilen-NH-CO-(metilo), -metilen-NH-CO-(etilo), -etilen-NH-CO-(metilo), -etilen-NH-CO-(etilo), -metilen-NH-CO-(metilen)-N(metilo)₂, -metilen-NH-CO-(etilen)-N(metilo)₂, -etilen-NH-CO-(metilen)-N(metilo)₂, -etilen-NH-CO-(etilen)-N(metilo)₂, -metilen-NH-CO-(metilen)-O-(metilo), -metilen-NH-CO-(etilen)-O-(metilo), -etilen-NH-CO-(metilen)-O-(metilo), -metilen-NH-CO-(metilen)-O-(etilo), -etilen-NH-CO-(metilen)-O-(etilo), -(metilen)-N(CH₃)-CO-(metilen)-O-(metilo), -(metilen)-N(CH₃)-CO-(etilen)-O-(metilo), -(etilen)-N(CH₃)-CO-(metilen)-O-(metilo),

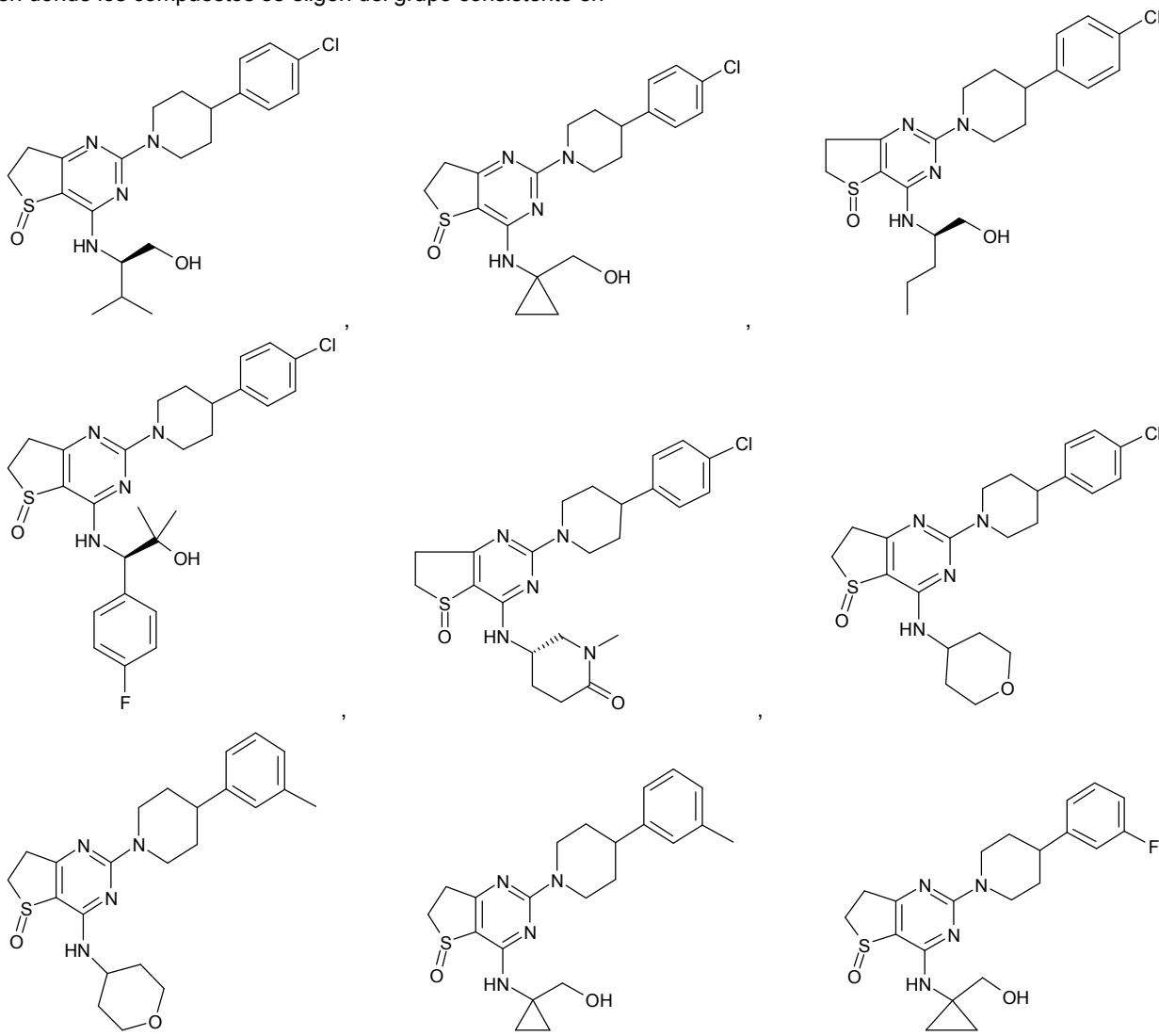
-(metilen)-N(CH₃)-CO-(metilen)-O-(etilo),
 -(metilen)-N(CH₃)-CO-(etilen)-O-(etilo),
 -(etilen)-N(CH₃)-CO-(metilen)-O-(etilo),
 -O-(metilen)-fenilo, -O-(etilen)-fenilo,
 -CO-fenilo,

5 en donde el fenilo en los radicales anteriores puede estar sustituido, eventualmente de nuevo, con uno o varios otros radicales seleccionados del grupo F, Cl, Br, metilo, etilo, propilo, -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -OH y CF₃.

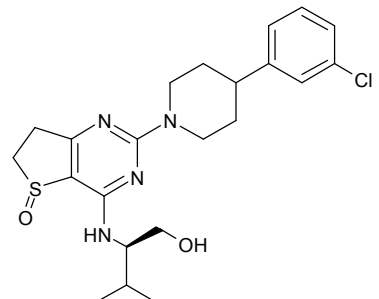
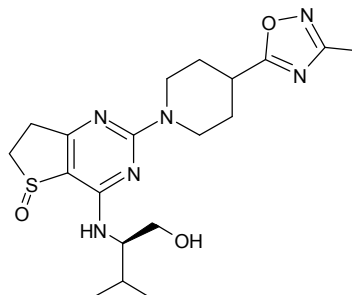
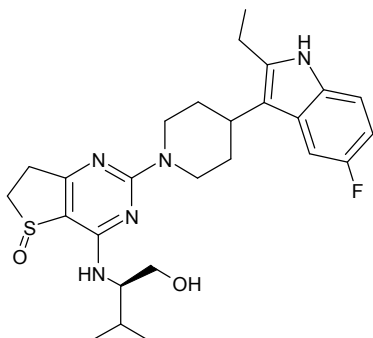
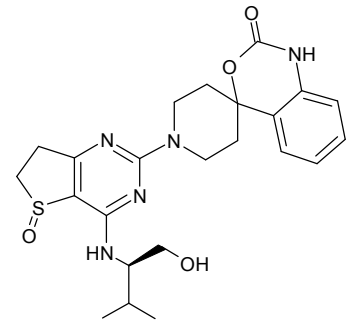
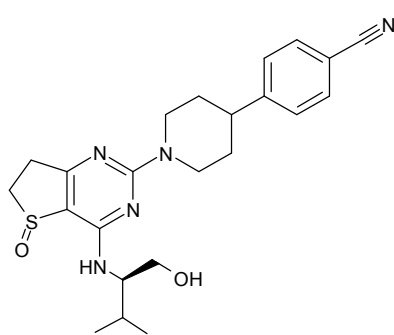
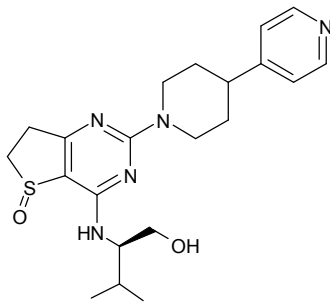
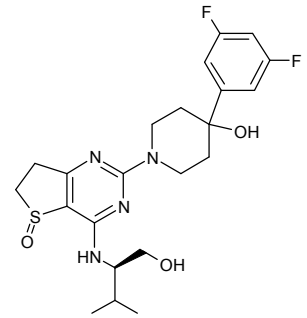
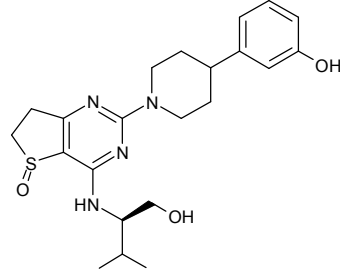
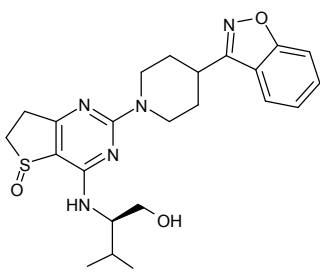
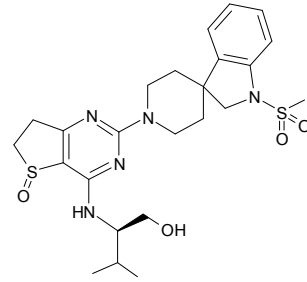
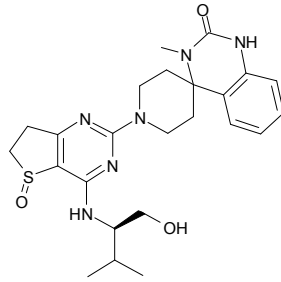
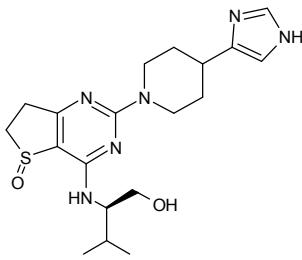
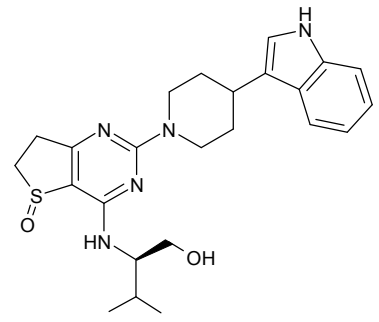
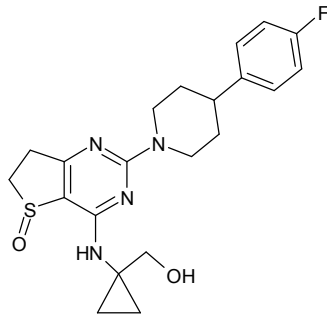
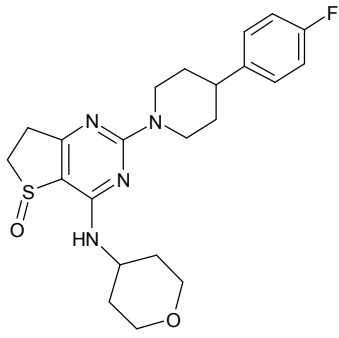
10 **19.** Compuestos de la fórmula **1** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, así como sus sales farmacológicamente compatibles para uso en el tratamiento de una enfermedad elegida del grupo de fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, deficiencia en anti-tripsina alfa-1 y artritis reumatoide,

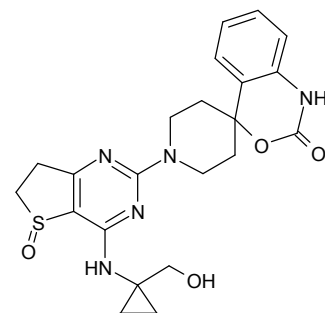
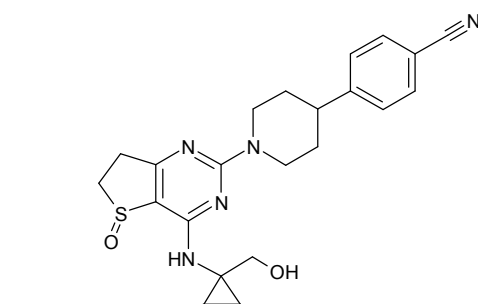
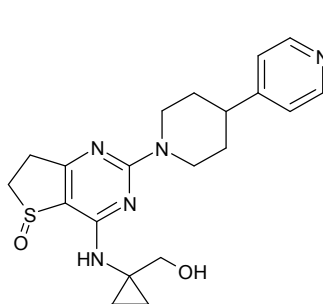
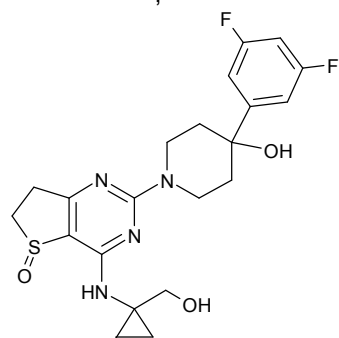
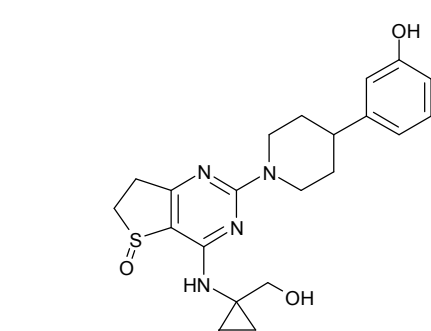
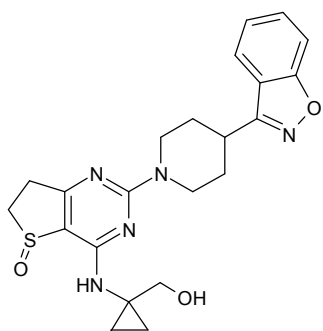
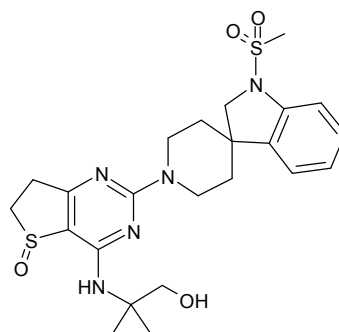
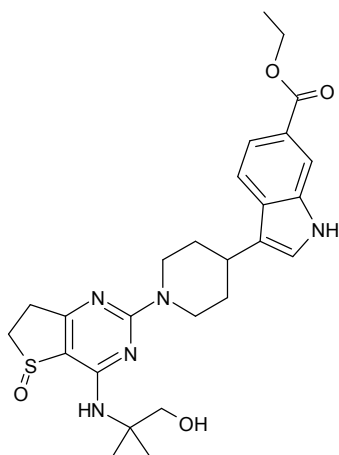
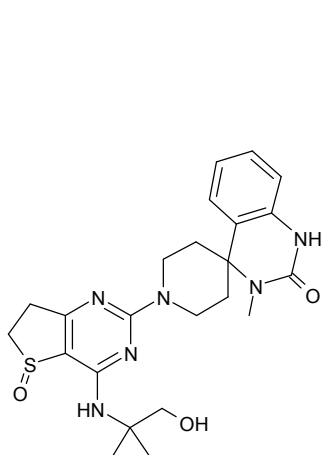
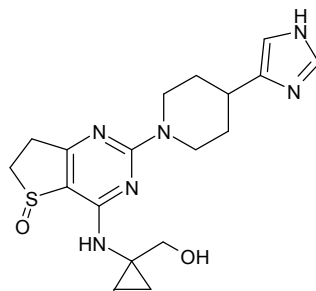
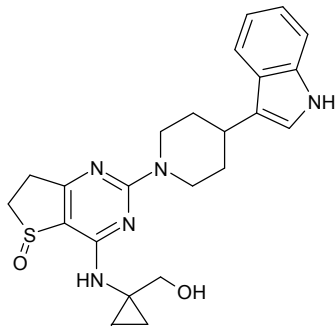
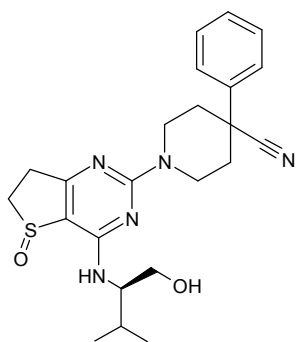
15 en donde **R³** es un radical seleccionado del grupo consistente en oxazol, imidazol y tiazol, en donde este radical puede estar eventualmente sustituido con otros uno, dos o tres radicales seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo consistente en metilo, etilo, propilo, isopropilo, O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-isopropilo, OH, F, Cl, Br, CF₃, fenilo, Hetarilo y cicloalquilo C₃₋₆.

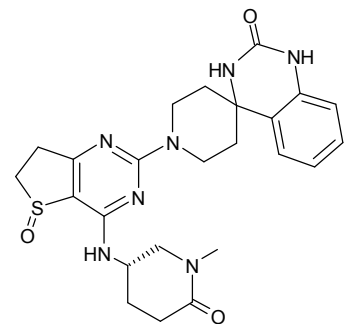
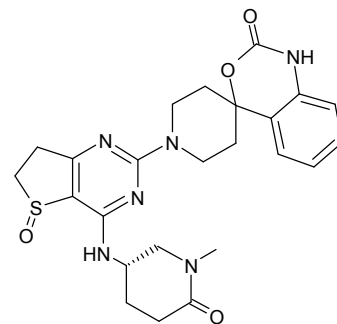
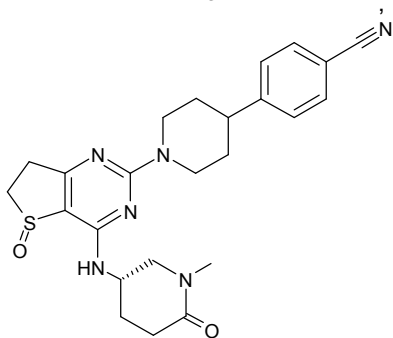
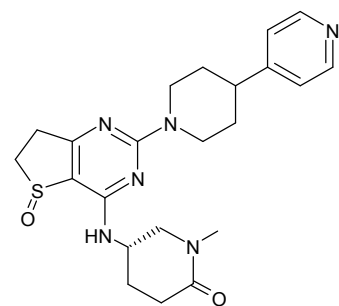
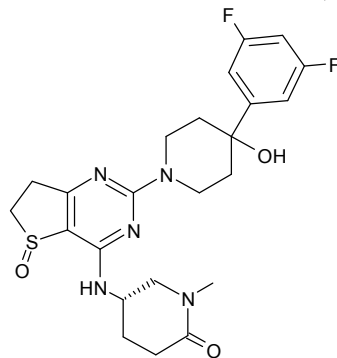
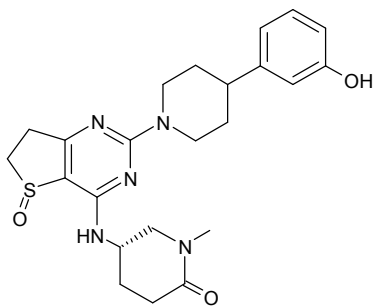
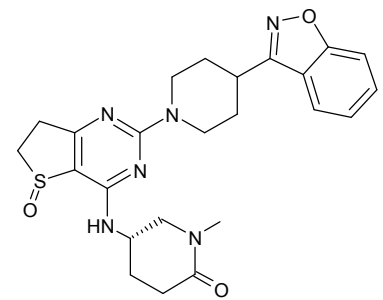
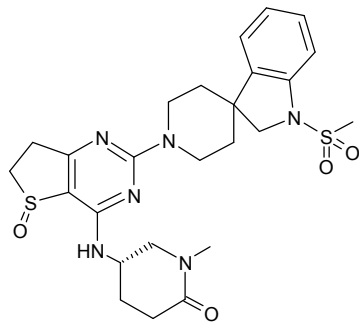
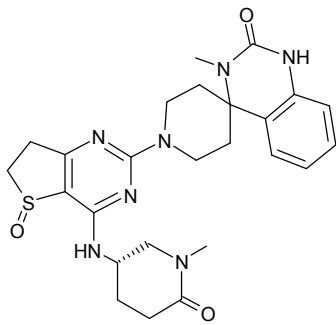
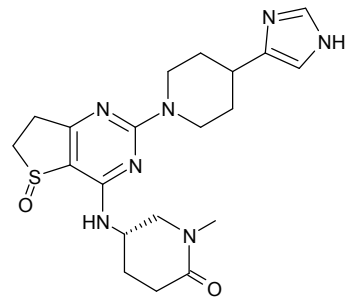
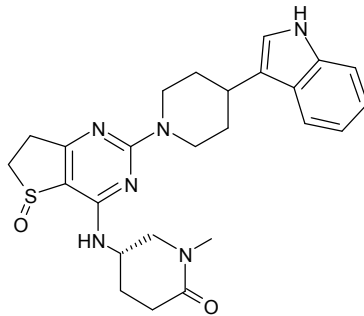
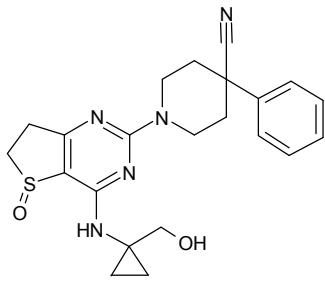
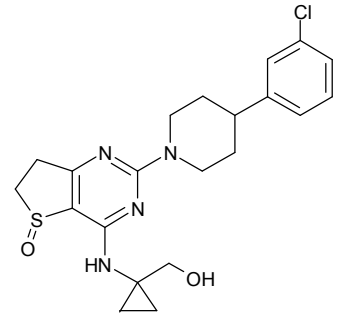
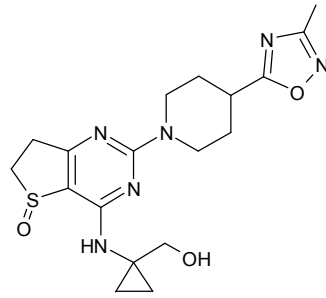
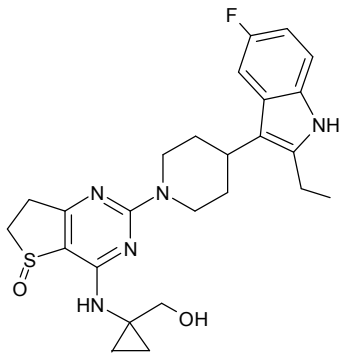
20 **20.** Compuestos de la fórmula **1** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, así como sus sales farmacológicamente compatibles para uso en el tratamiento de una enfermedad elegida del grupo de fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, deficiencia en anti-tripsina alfa-1 y artritis reumatoide, en donde los compuestos se eligen del grupo consistente en

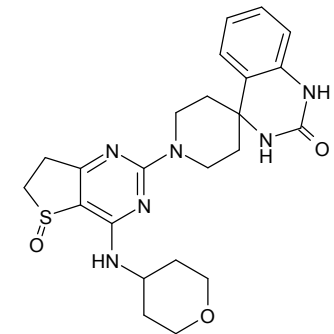
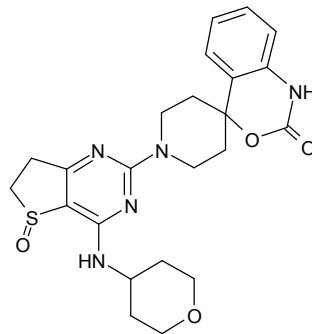
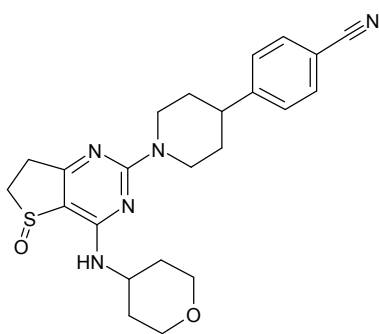
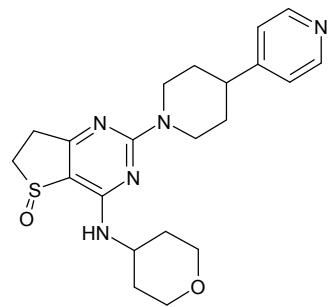
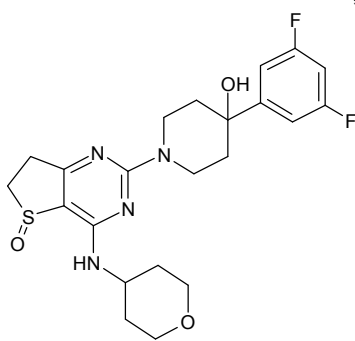
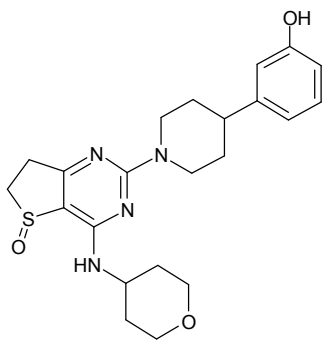
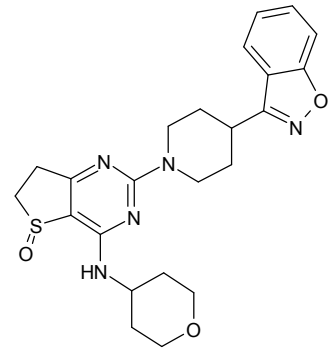
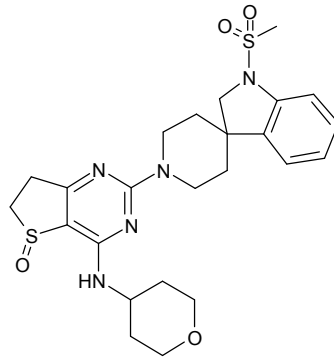
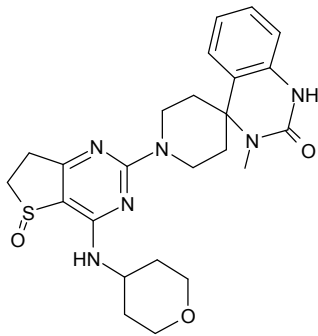
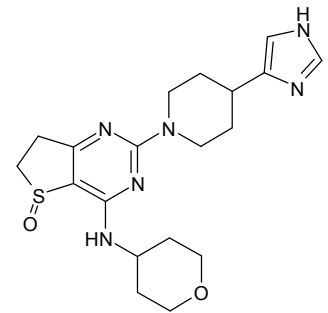
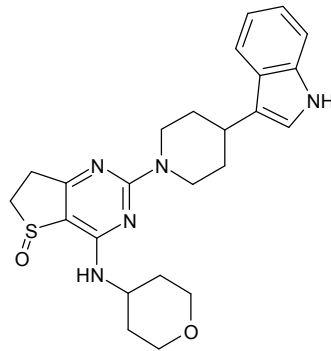
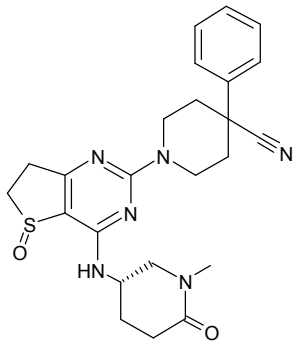
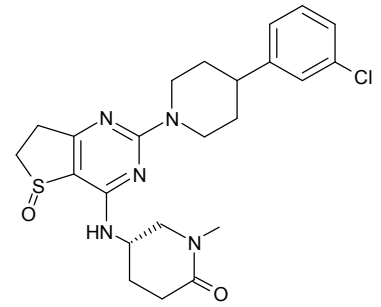
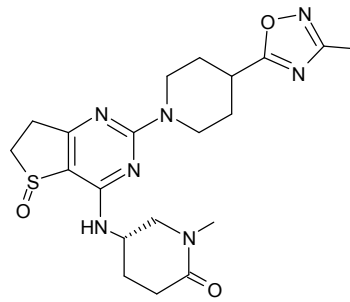
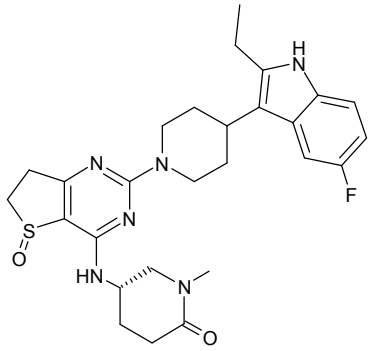


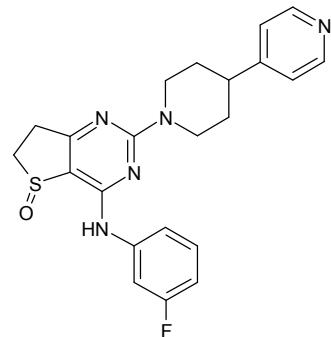
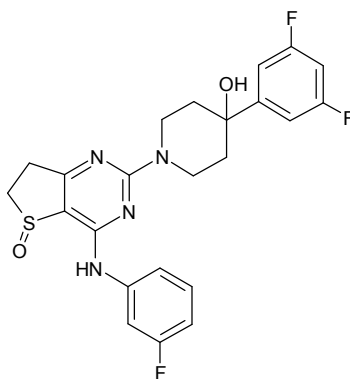
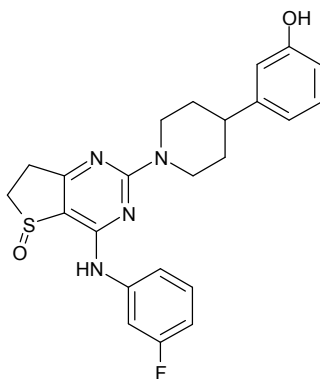
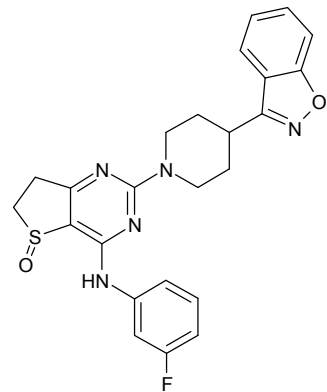
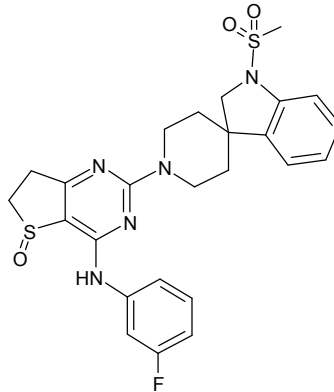
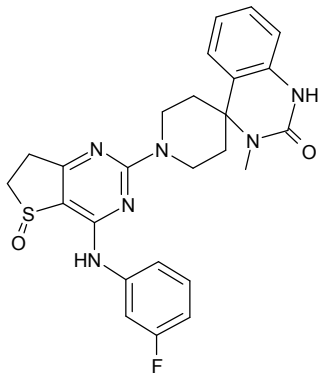
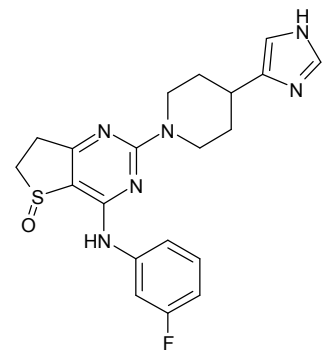
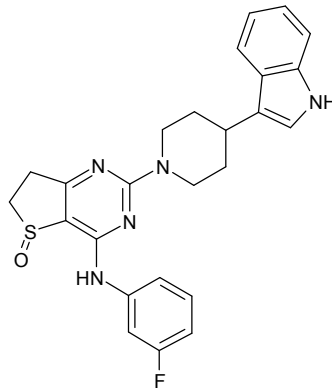
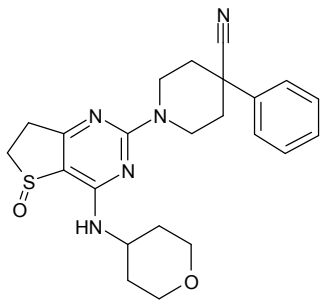
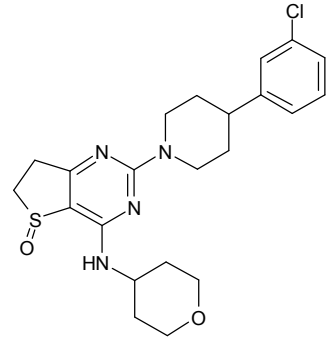
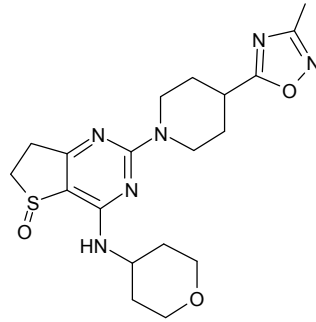
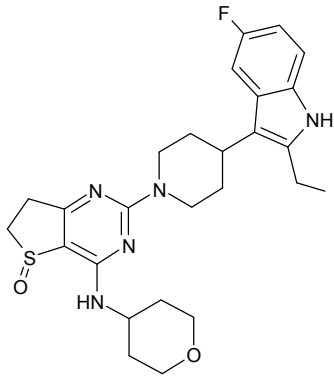
25

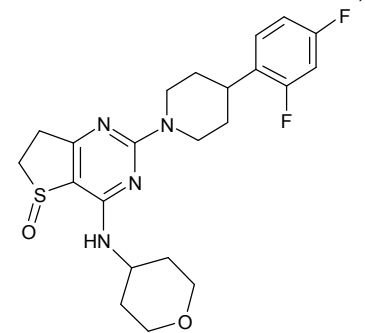
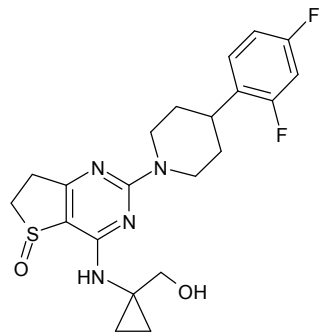
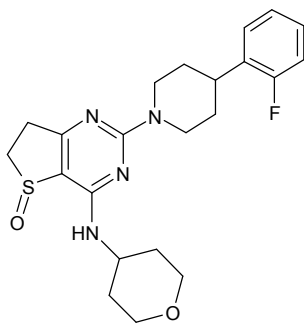
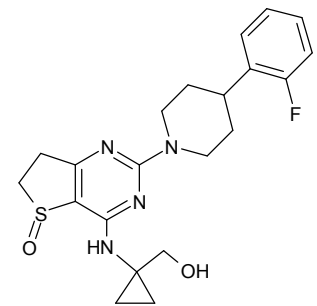
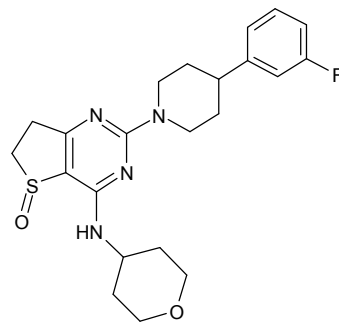
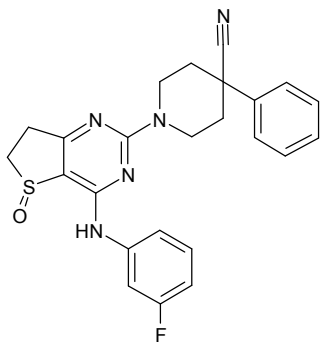
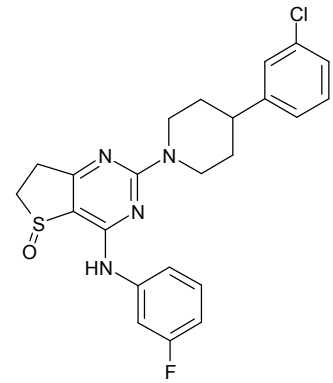
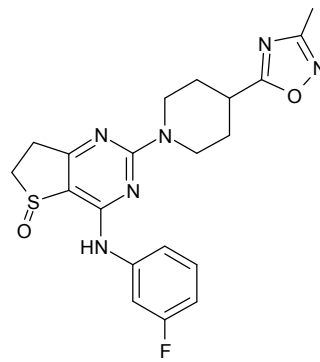
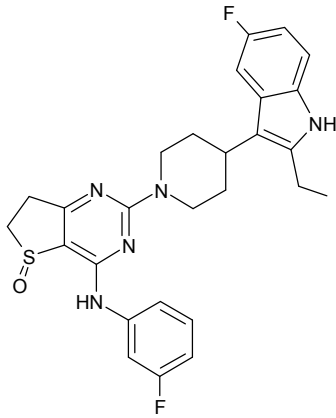
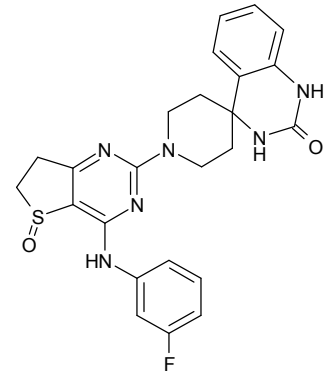
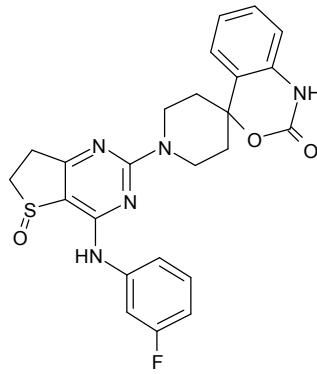
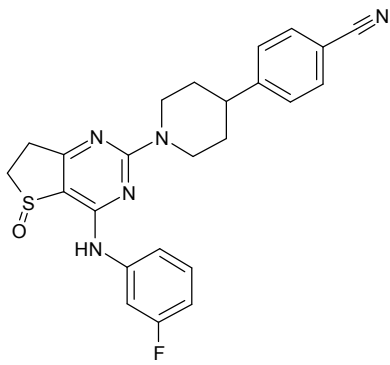


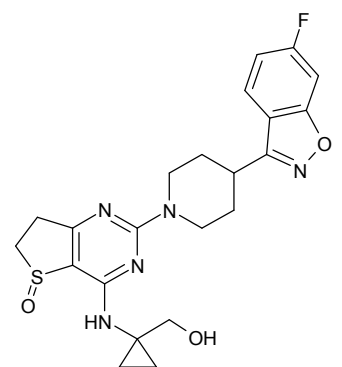
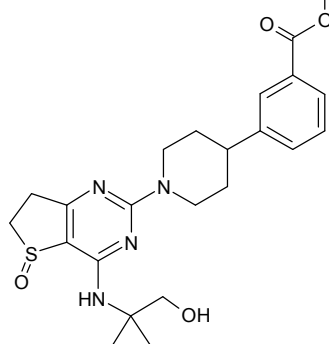
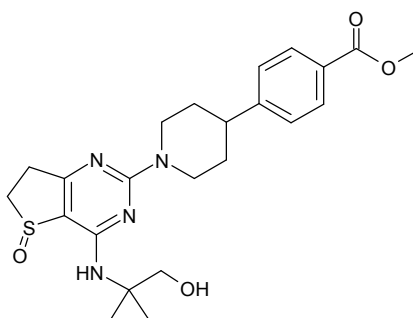
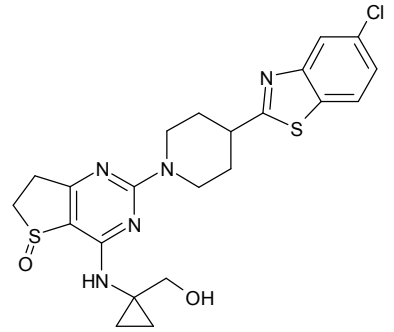
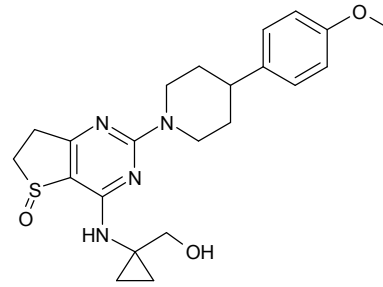
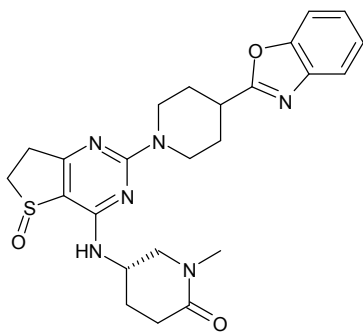
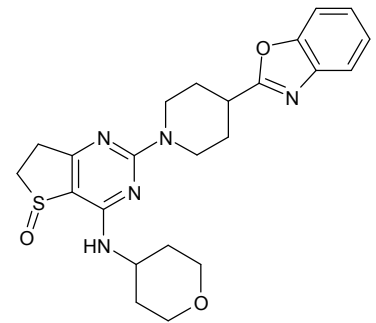
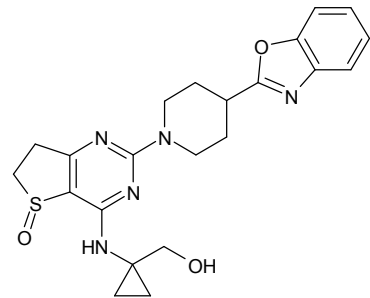
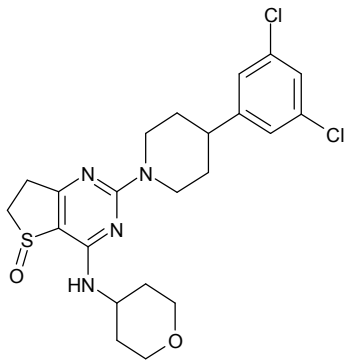
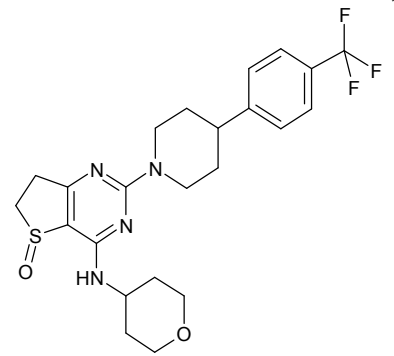
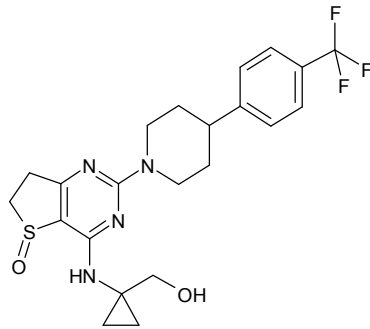
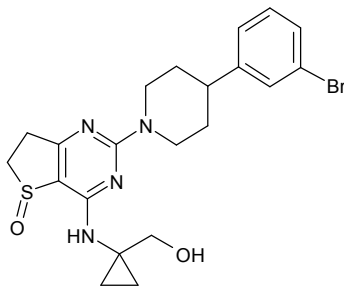
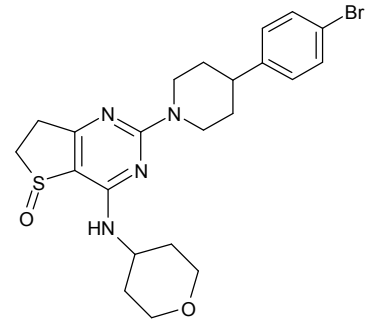
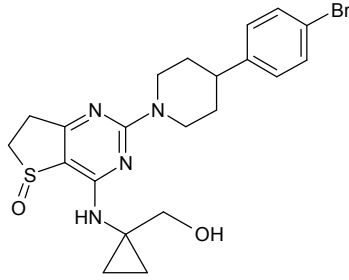
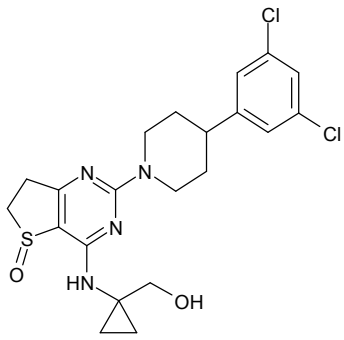


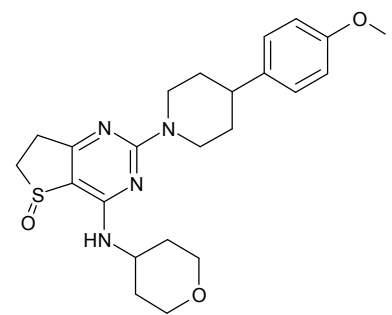
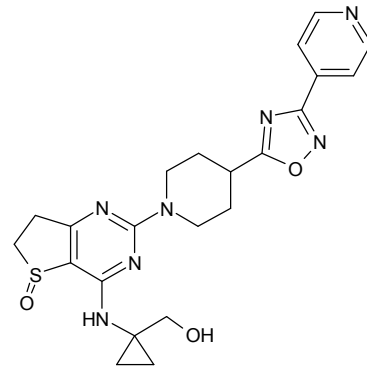
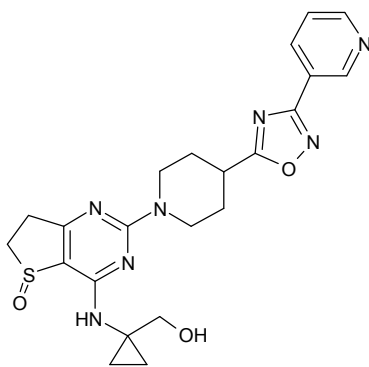
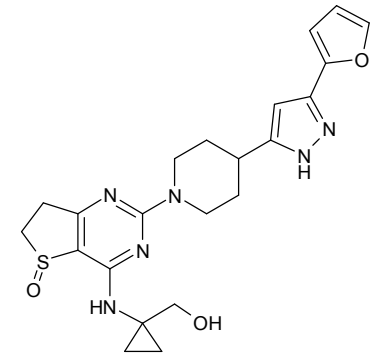
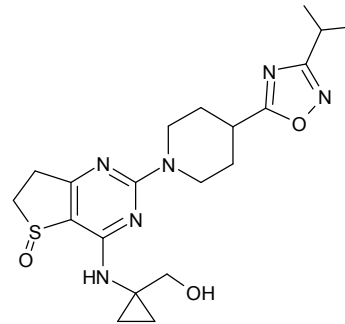
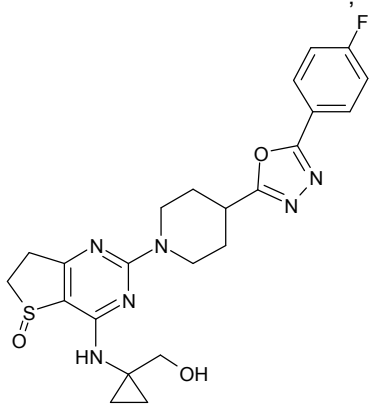
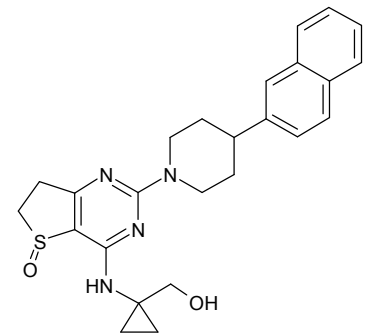
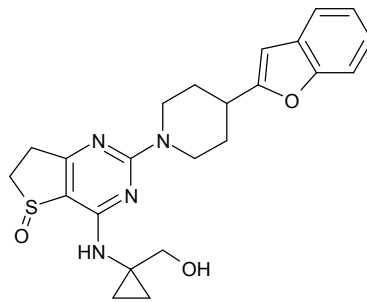
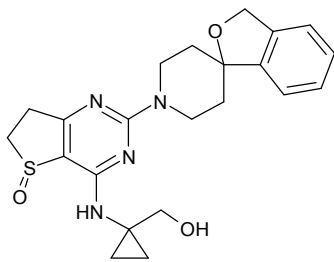
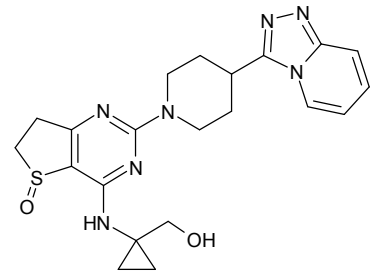
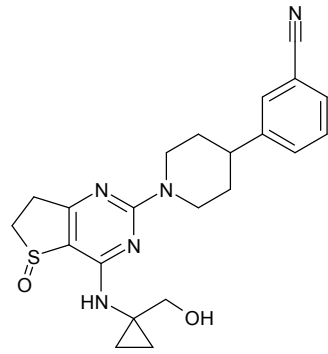
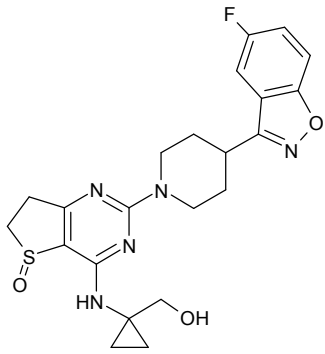


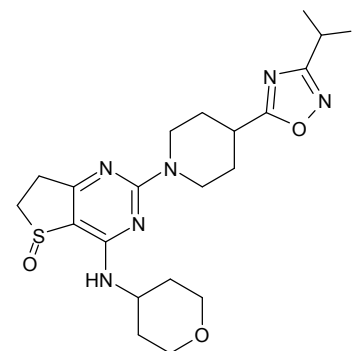
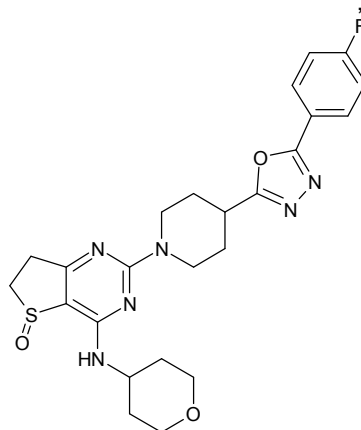
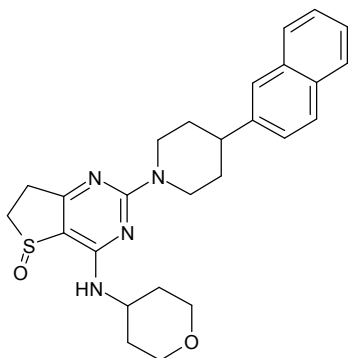
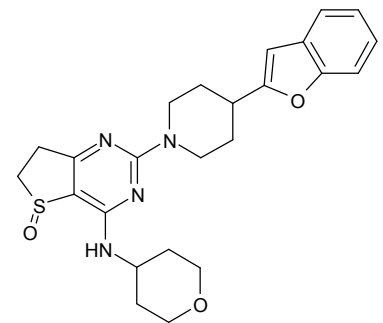
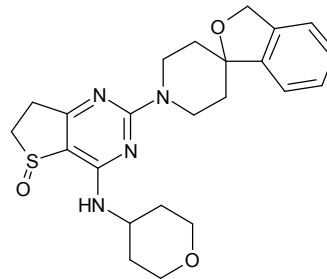
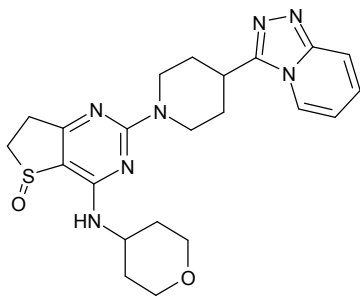
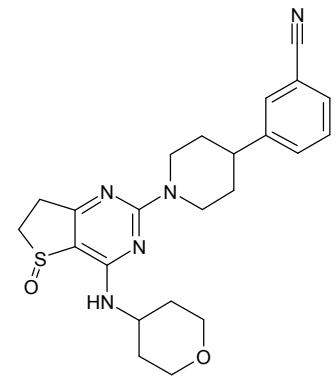
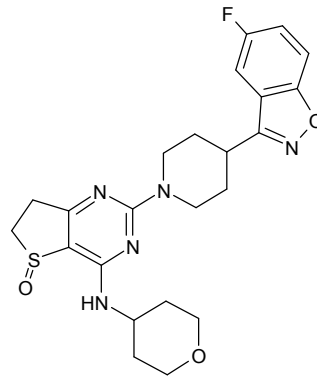
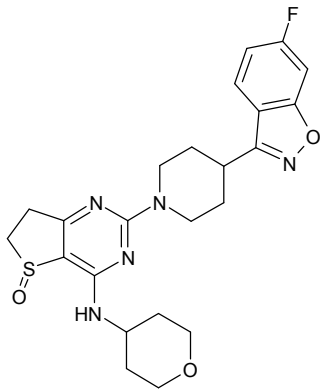
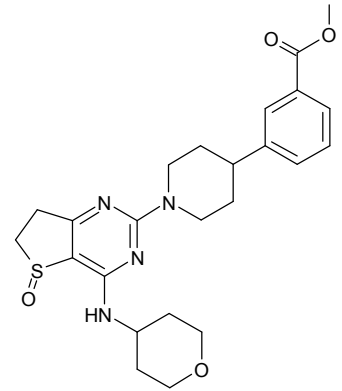
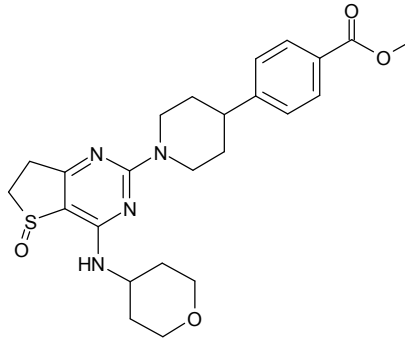
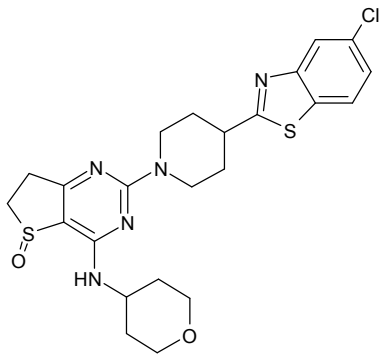


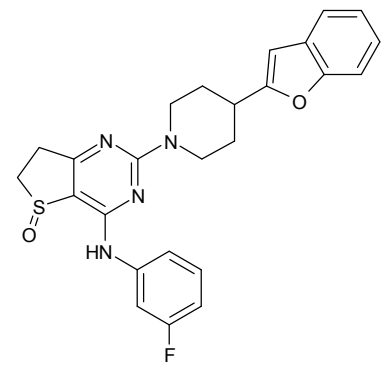
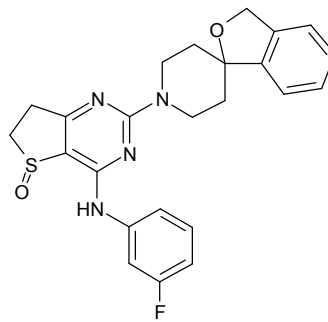
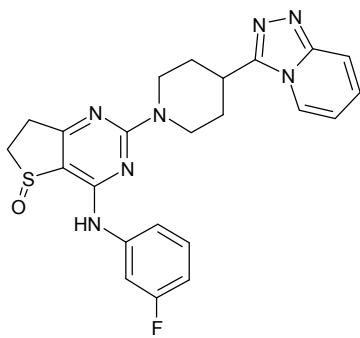
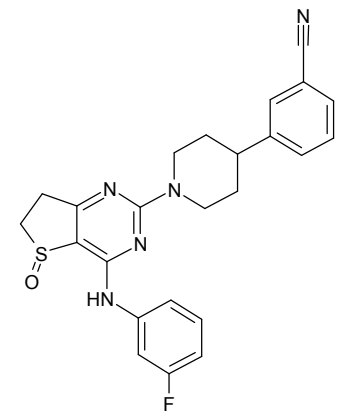
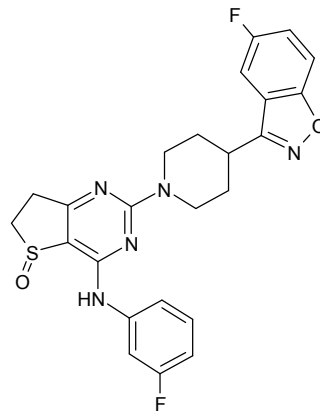
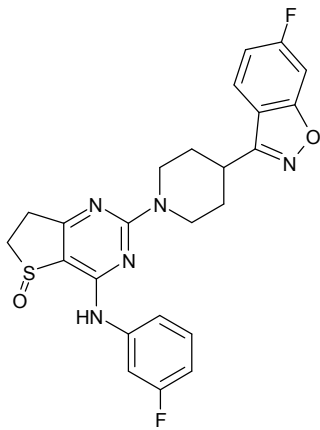
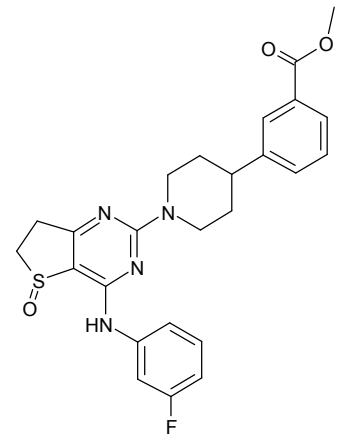
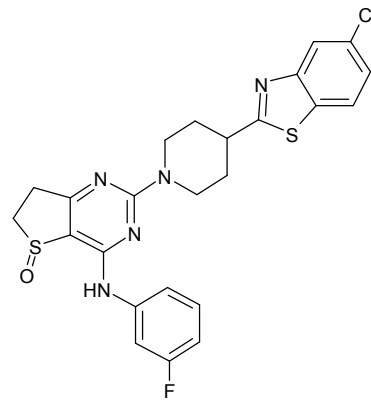
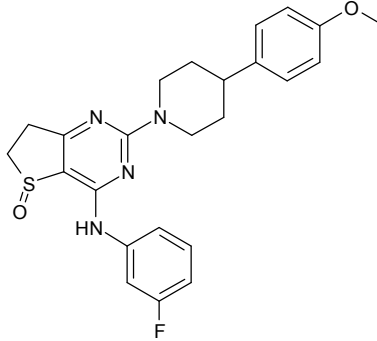
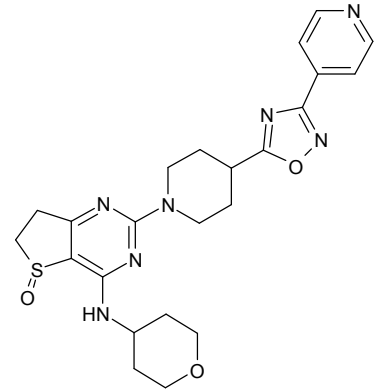
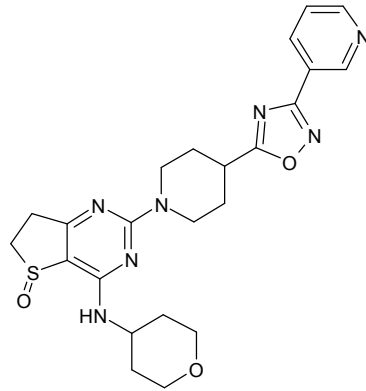
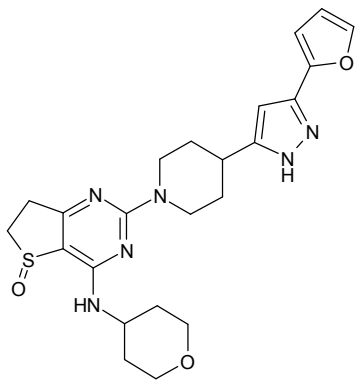


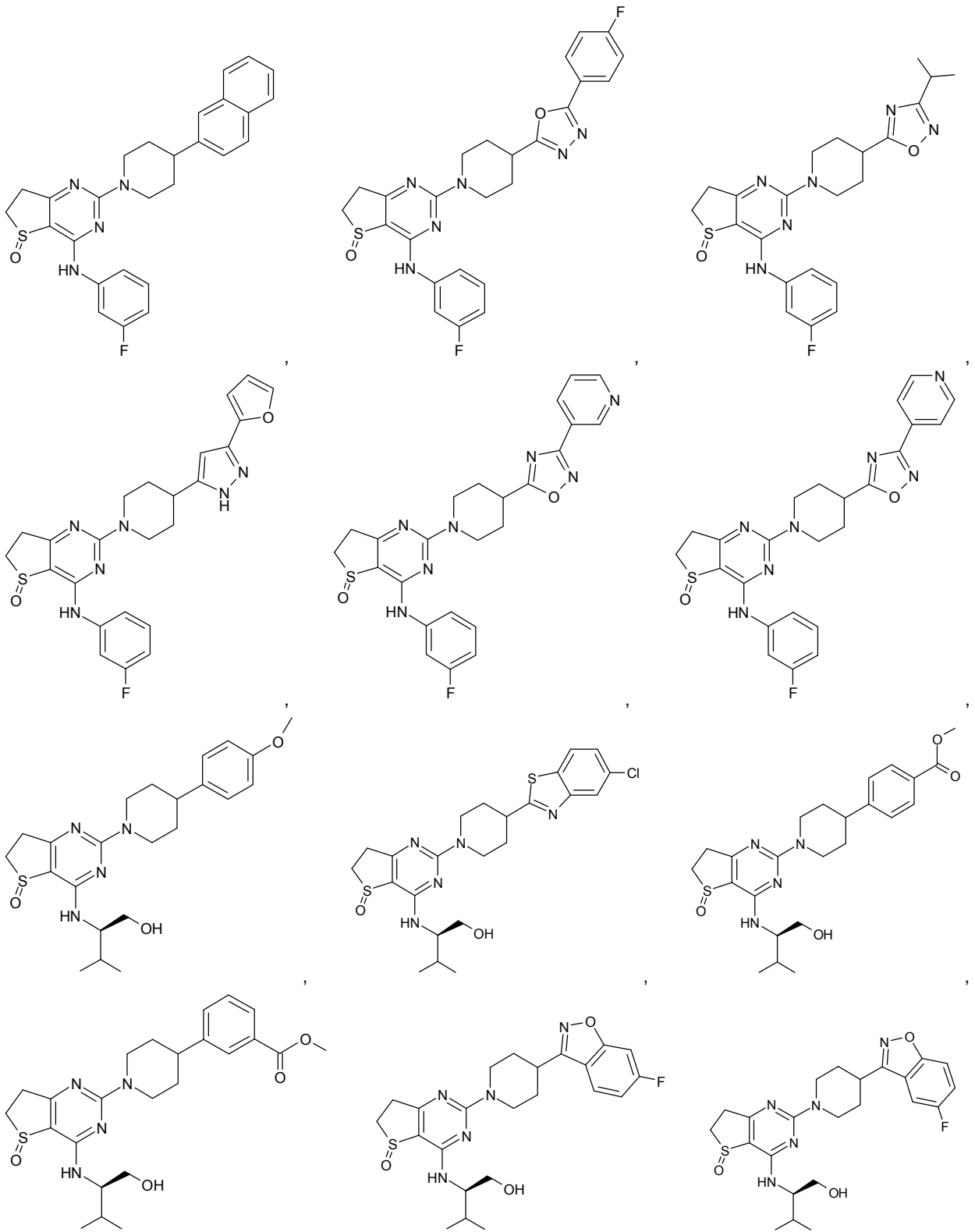


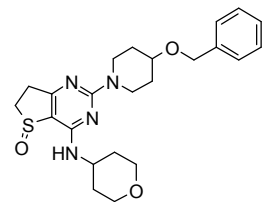
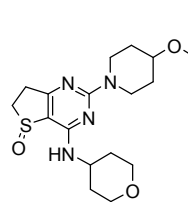
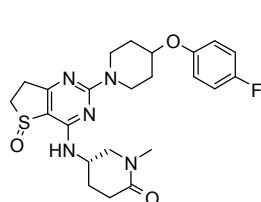
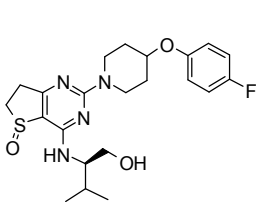
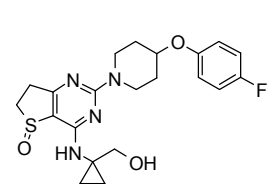
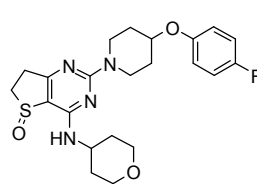
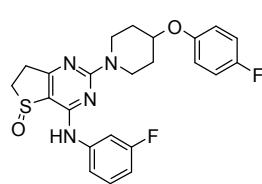
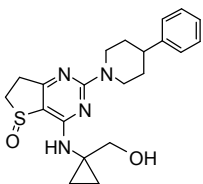
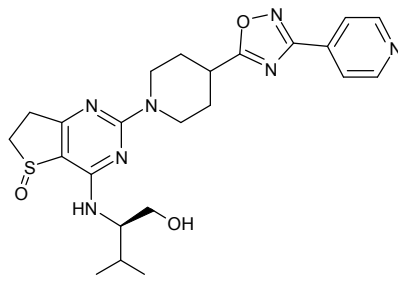
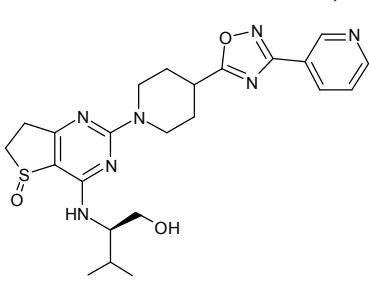
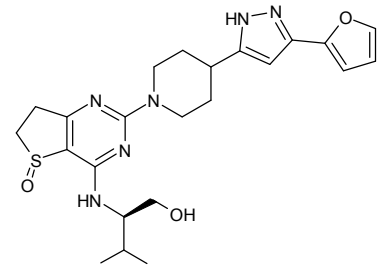
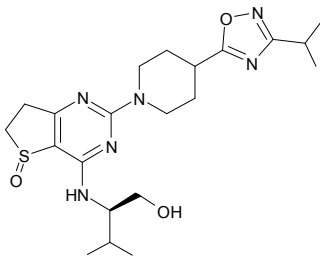
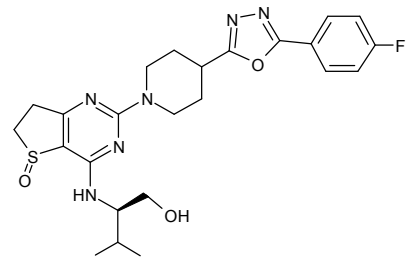
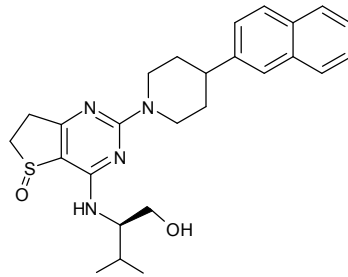
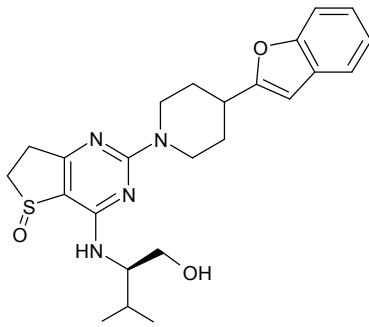
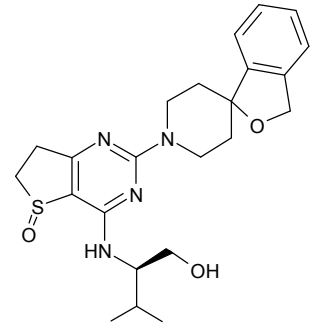
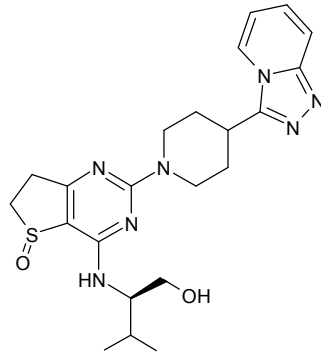
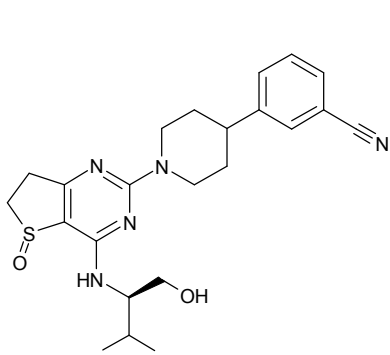




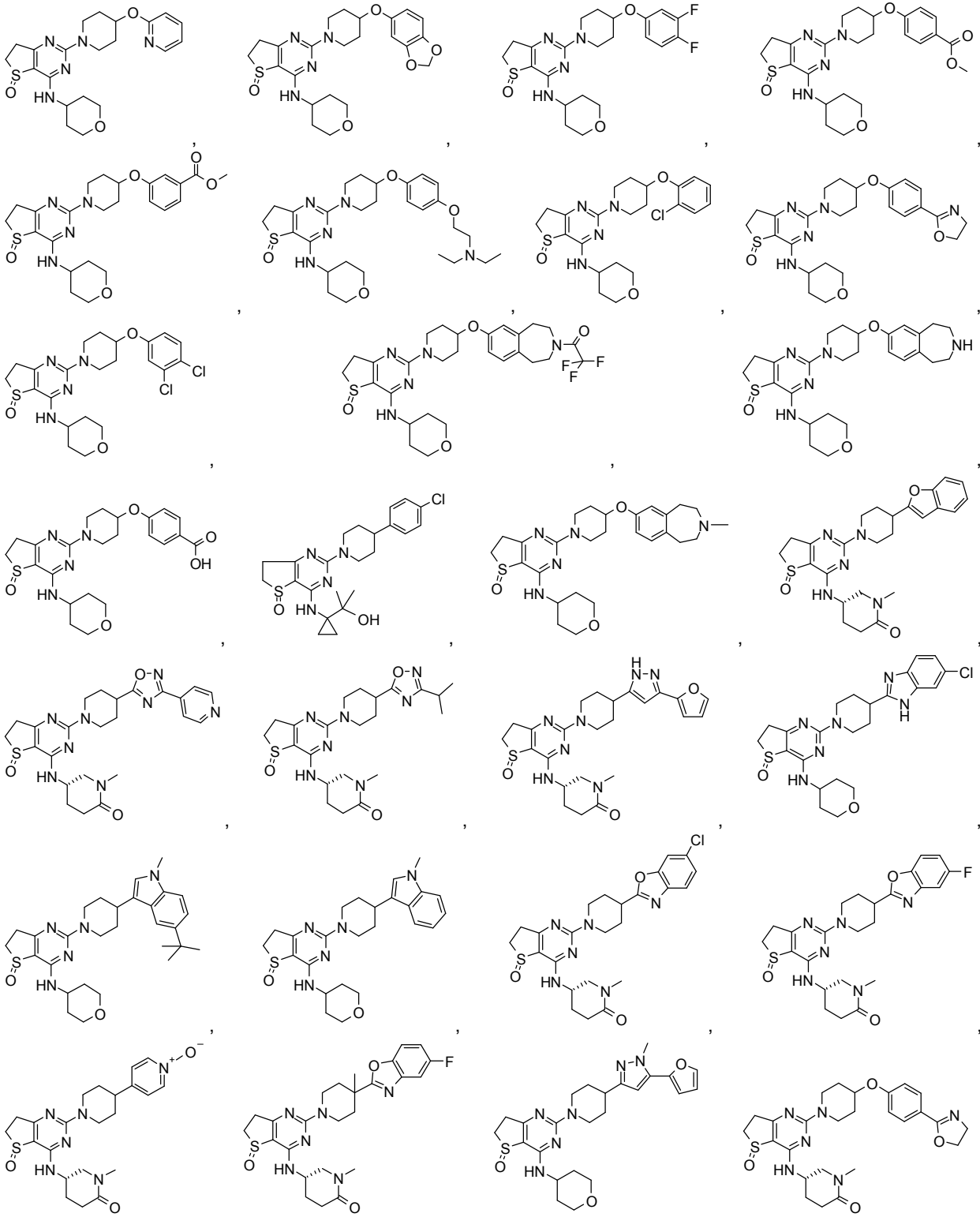


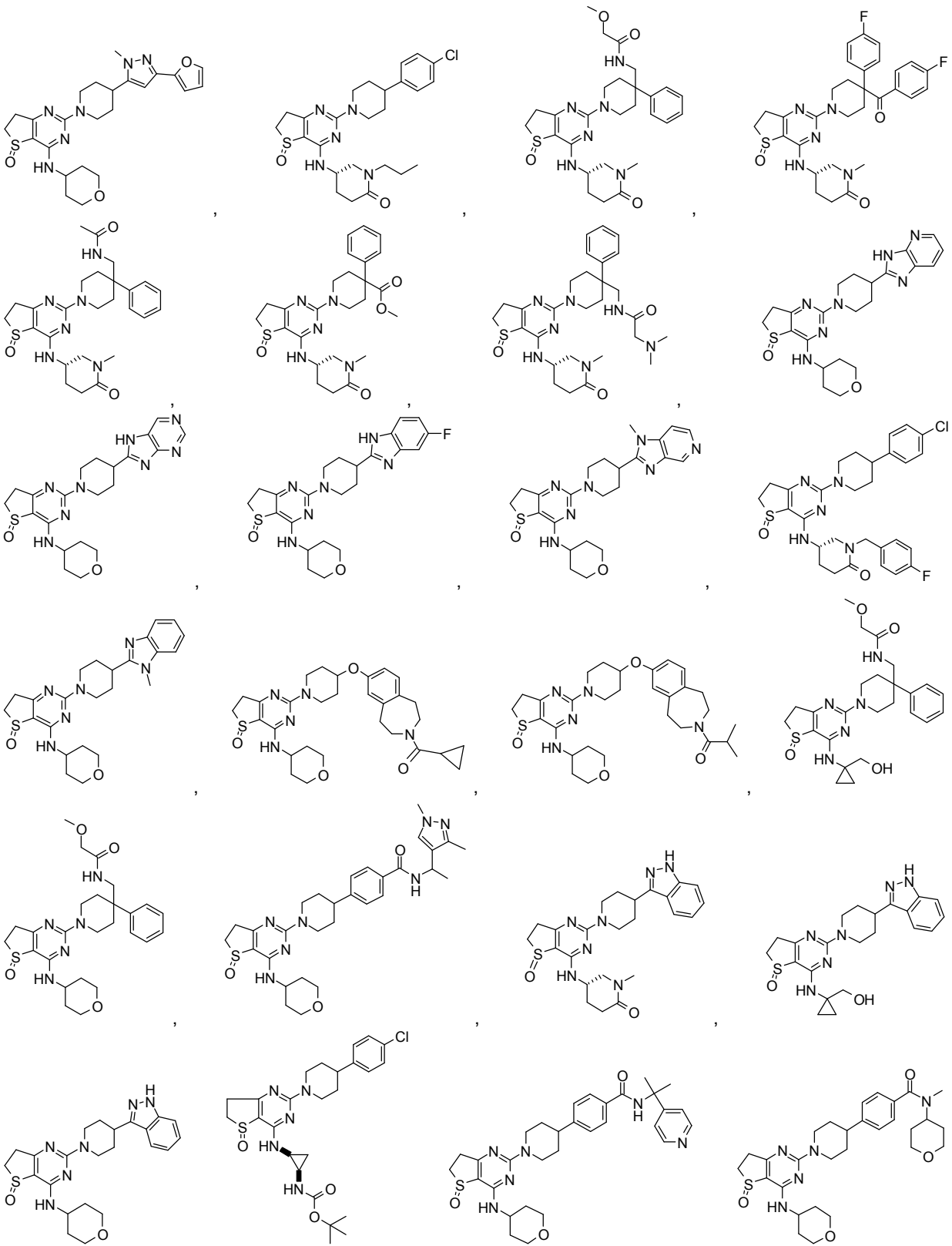


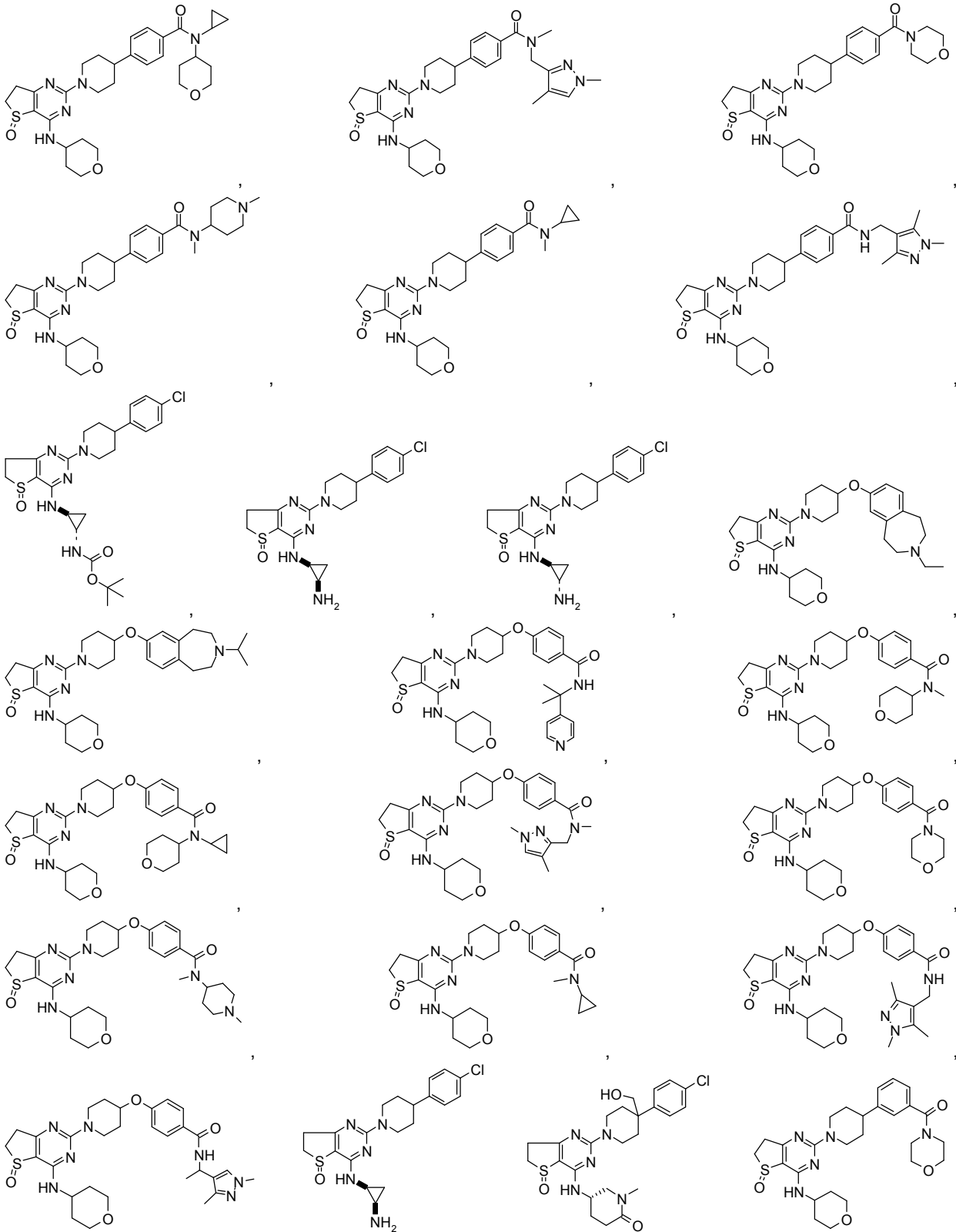




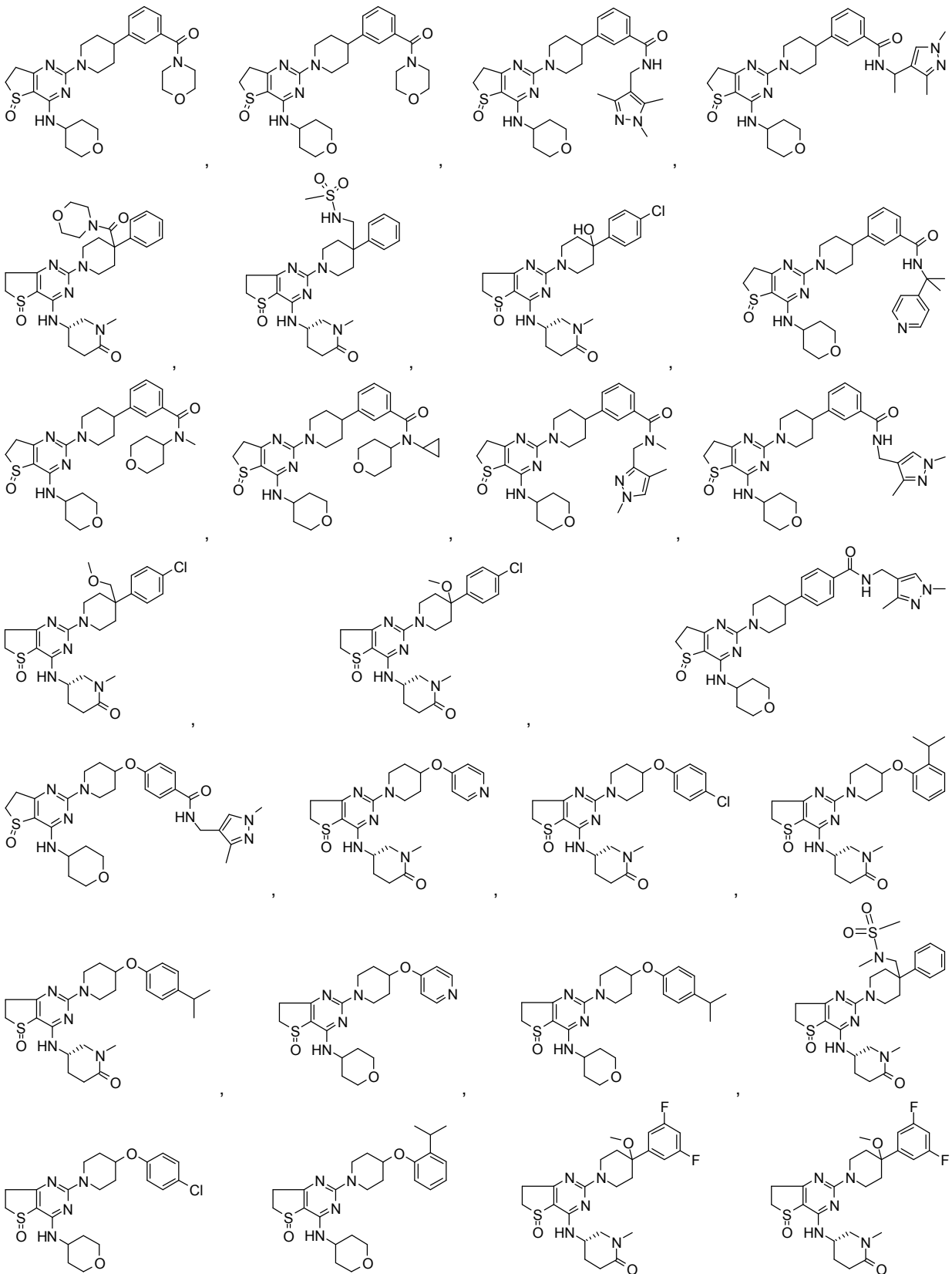
5

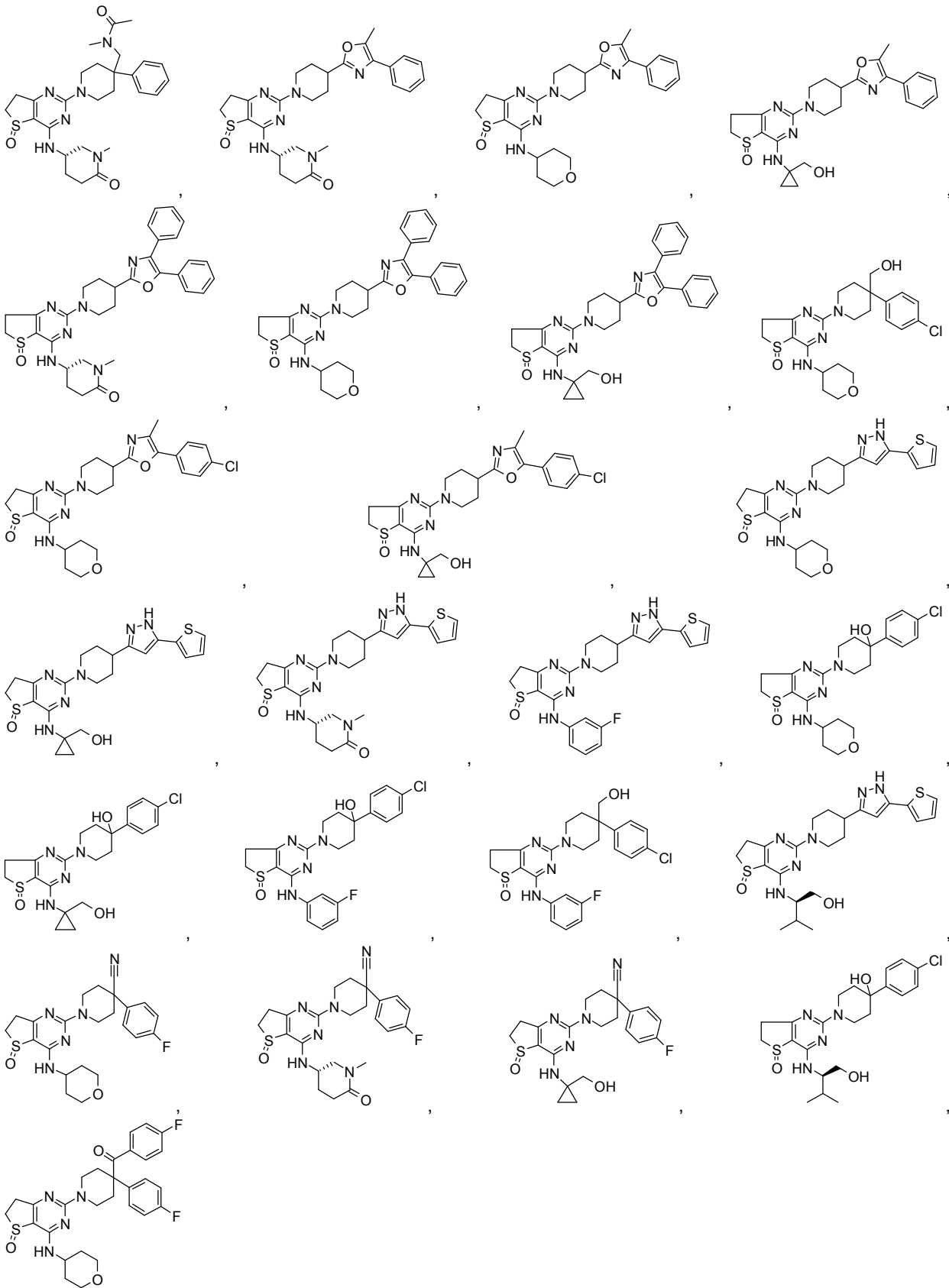


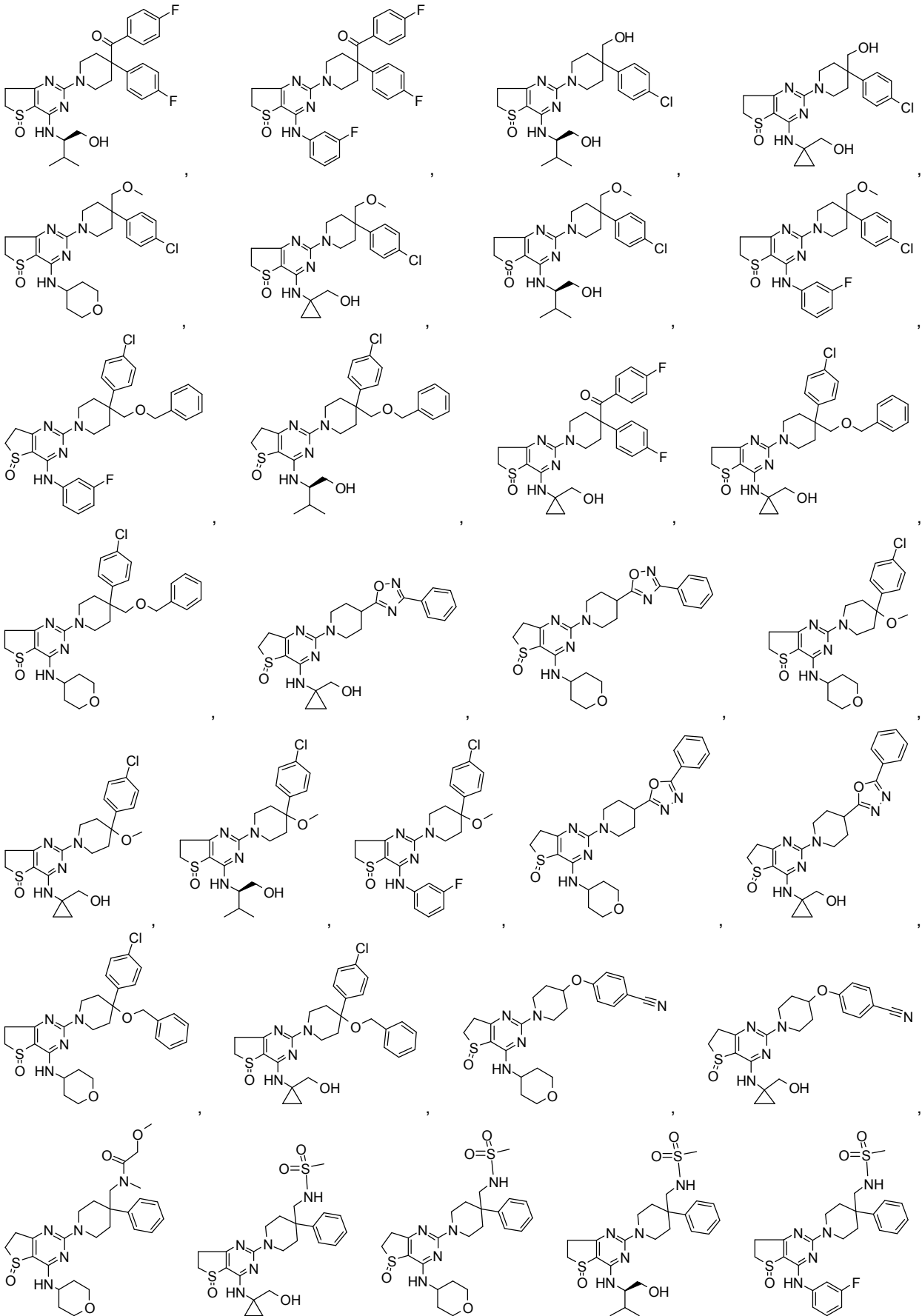


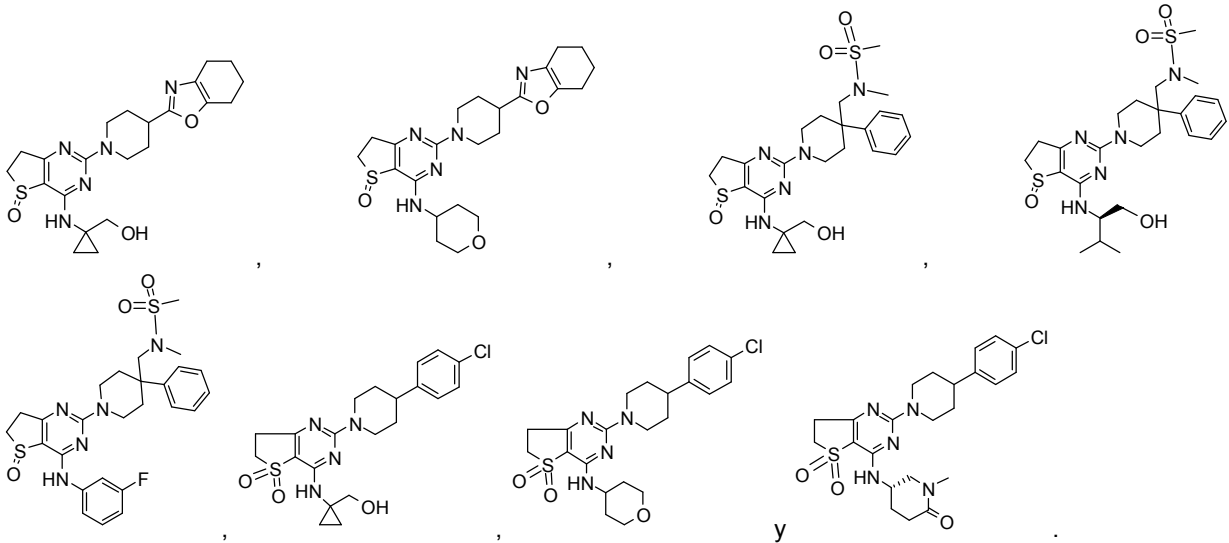


5









- 5 **21.** Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 20, así como sus sales farmacológicamente compatibles, para uso en el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática.
- 22.** Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 20, así como sus sales farmacológicamente compatibles, para uso en el tratamiento de deficiencia en anti-tripsina alfa-1.
- 10 **23.** Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 20, así como sus sales farmacológicamente compatibles, para uso en el tratamiento de artritis reumatoide.