

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 663**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 211/62</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/44</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/81</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/505</b>	(2006.01)
<b>C07D 233/90</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)
<b>C07D 239/28</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 261/18</b>	(2006.01)	<b>C07D 405/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 271/10</b>	(2006.01)		
<b>C07D 239/557</b>	(2006.01)		
<b>C07D 207/277</b>	(2006.01)		
<b>C07C 237/24</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/165</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2011** **E 11705858 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.12.2014** **EP 2539323**

54 Título: **Compuestos en calidad de antagonistas de bradiquinina B1**

30 Prioridad:

**23.02.2010 WO PCT/EP2010/052232**

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

**18.03.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HAUEL, NORBERT;  
CECI, ANGELO;  
DOODS, HENRI;  
KONETZKI, INGO;  
MACK, JUERGEN;  
PRIEPKE, HENNING;  
SCHULER-METZ, ANNETTE;  
WALTER, RAINER y  
WIEDENMAYER, DIETER**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

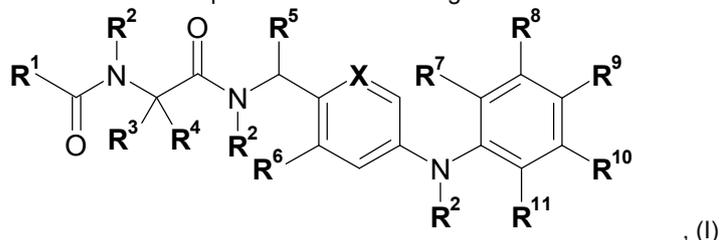
**ES 2 531 663 T3**

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

Compuestos en calidad de antagonistas de bradiquinina B1

5 Objeto de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I



10 en la que n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y X se definen como se describe posteriormente, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en especial sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicas o inorgánicas, que presentan valiosas propiedades, su preparación, los medicamentos que contienen los compuestos farmacológicamente eficaces, su preparación y su uso.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 SECTOR TÉCNICO

La presente invención se refiere a compuestos de 3-oxo-piridazina y a su uso como antagonistas del receptor B1, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos así como a métodos para emplear los mismos para la prevención o tratamiento de dolores agudos, dolores viscerales, dolores neuropáticos, dolores inflamatorios y mediados por el receptor del dolor, dolores tumorales así como dolores de cabeza.

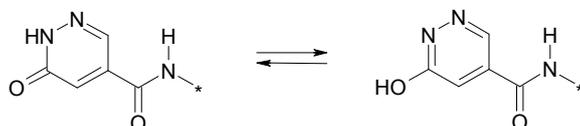
## ESTADO DE LA TÉCNICA

25 En la solicitud de patente internacional PCT/EP2010/052232 o en su solicitud de patente en la que se basa se describen ya compuestos con actividad antagonista de B1.

Antagonistas B1 de la clase estructural de las aminociclopropanocarboxamidas se describen en el documento WO 2005/085198, de la clase estructural N-bifenilmetil-aminocicloalcanocarboxamidas en el documento WO 2003/066577, de la clase estructural N-biarilmetil-aminocicloalcanocarboxamidas en el documento WO 2004/019868, de la clase estructural N-(biarilmetil)-aminocicloalcanocarboxamidas sulfonil-sustituidas en el documento WO 2005/016886.

Una misión de la presente invención consistía en proporcionar nuevos compuestos que se adecúen particularmente como principios activos farmacológicos en medicamentos que se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades que, al menos en parte son inducidas por el receptor B1.

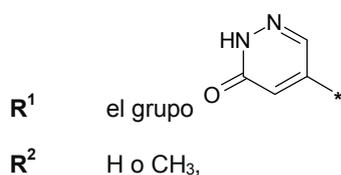
35 Una característica estructural esencial de los nuevos compuestos es el grupo amida de ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílico, que se presenta en equilibrio tautómero con el grupo amida del ácido 6-hidroxi-piridazin-4-carboxílico:



40 Frente a los compuestos del estado conocido de la técnica, las nuevas sustancias se distinguen porque muestran un fuerte efecto bloqueante del receptor B1 y como al mismo tiempo, presentan una estabilidad metabólica mejorada.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

45 En la fórmula general I anterior, significan en una forma de realización **1**



$R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquileo  $C_{3-6}$ , en el que una unidad  $-CH_2$  puede estar reemplazada por un átomo de oxígeno,

5  $R^5$  H o  $CH_3$ ,

$R^6$  H, F, Cl o metilo,

10  $R^7$  H, F, Cl, Br,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,

$R^8$  H,

$R^9$  F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-O$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-S$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,

15  $R^{10}$  H,

$R^{11}$  F, Cl, Br,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , y

20  $X$  CH o N,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicas o inorgánicas.

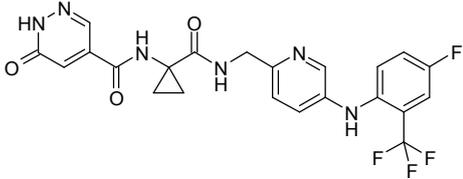
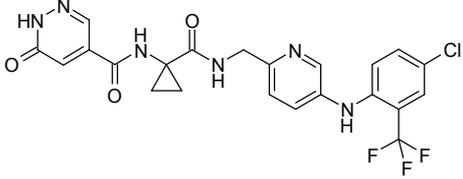
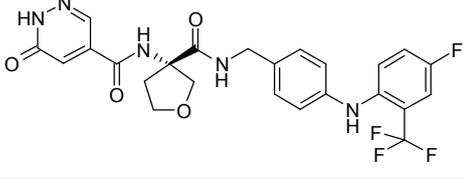
25 Una forma de realización **2** de la presente invención consiste en los compuestos de Fórmula general **I**, en los que **n**,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $X$  se definen como se ha descrito precedentemente en la forma de realización **1** y

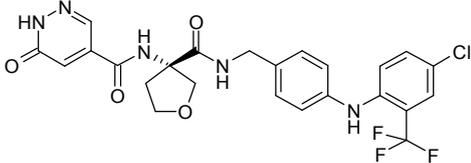
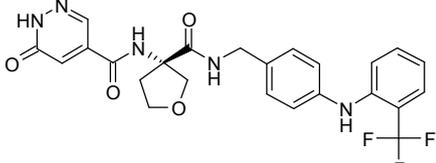
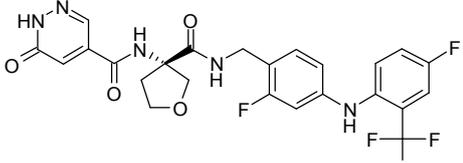
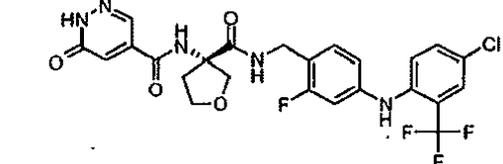
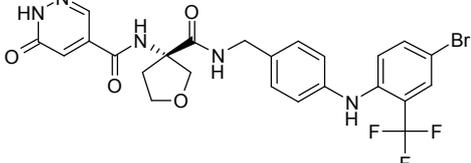
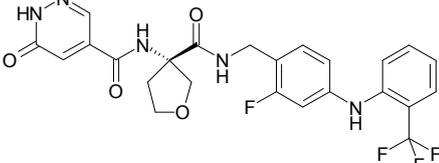
$R^2$  significa H,

30 sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicas o inorgánicas.

Como compuestos muy particularmente preferidos de la fórmula general **I** anterior se mencionarán, por ejemplo, los siguientes:

35

N.º	Estructura
(1)	
(2)	
(3)	

N.º	Estructura
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	
(8)	
(9)	

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

## 5 EXPRESIONES Y DEFINICIONES UTILIZADAS

En tanto no se indique otra cosa, todos los sustituyentes son independientes entre sí. Si en un grupo hay, por ejemplo, varios grupos alquilo C<sub>1-4</sub> como sustituyentes, en el caso de tres sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub> podría significar, con independencia entre sí, una vez metilo, una vez *n*-propilo y una vez *tert*-butilo.

10 En el marco de esta solicitud, en la definición de posibles sustituyentes, éstos se pueden representar también en forma de una fórmula estructural. En tal caso, en el supuesto de que esté presente, un asterisco (\*) en la fórmula estructural del sustituyente se ha de entender como el punto de enlace al resto de la molécula.

15 Igualmente, quedan abarcados por el objeto de esta invención los compuestos conformes a la invención, incluidas sus sales, en los que uno o más átomos de hidrógeno, por ejemplo uno, dos, tres, cuatro o cinco átomos de hidrógeno, se han intercambiado con deuterio.

Por el término "alquilo C<sub>1-4</sub>" (también siempre que sea componente de otros radicales), se entienden 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 y *terc*-butilo. Eventualmente, para los grupos antes mencionados, también se usan las abreviaturas Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc. En la medida en que no se describa de otra manera, las definiciones propilo y butilo abarcan todas las formas isómeras imaginables de los respectivos radicales. Así, por ejemplo, propilo abarca *n*-propilo e *iso*-propilo, butilo abarca *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

Además, los términos precedentemente mencionados abarcan también aquellos radicales en los que cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta dos y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta tres átomos de flúor.

Por el término "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" (también siempre que sean componente de otros radicales) se entienden grupos alquilo cíclicos con 3 a 6 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Los compuestos de la fórmula general I, si contienen funciones de carácter básico adecuadas, por ejemplo grupos amino, y en especial para aplicaciones farmacéuticas, se transforman en sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos inorgánicos entran en consideración para ello, por ejemplo: ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido *p*-toluenosulfónico, como ácidos orgánicos entran en consideración, por ejemplo, ácido málico, ácido succínico, ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido tartárico o ácido cítrico.

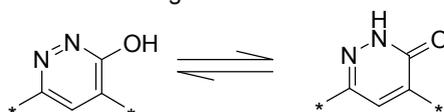
Además, los compuestos de la fórmula general I pueden transformarse, en la medida en que contengan funciones ácido carboxílico adecuadas, en particular para aplicaciones farmacéuticas, en sus sales fisiológicamente compatibles con bases inorgánicas u orgánicas. Como bases inorgánicas entran en consideración para ello, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o carbonatos, amoníaco, hidróxidos de zinc o de amonio; como aminas orgánicas entran en consideración, por ejemplo, dietilamina, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina o dicitlohexilamina.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden presentarse en forma de racematos, en tanto posean solamente un elemento de quiralidad, pero también pueden obtenerse en forma de enantiómeros puros, es decir en forma (*R*) o (*S*).

Sin embargo, la solicitud abarca también a los pares de antípodos diastereoisómeros individuales o sus mezclas, que se presentan cuando exista más de un elemento de quiralidad en los compuestos de la fórmula general I, así como a los enantiómeros ópticamente activos individuales, a base de los cuales se componen los mencionados racematos.

Compuestos con un doble enlace de carbono pueden presentarse tanto en la forma E como en la forma Z.

En el caso de que un compuesto pueda presentarse en diferentes formas tautómeras, entonces el compuesto representado no se limita a una forma tautómera, sino que comprende todas las formas tautómeras. Esto es válido, en particular, también en el caso de heteroarilos nitrogenados:

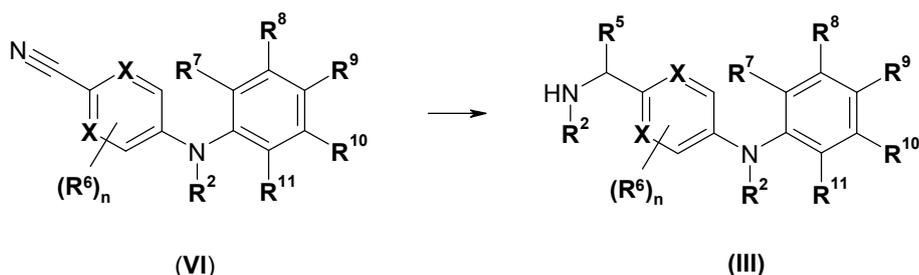


#### PROCEDIMIENTOS DE PREPARACIÓN

De acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula general I se obtienen según procedimientos en sí conocidos, por ejemplo según los siguientes procedimientos:

(A) Acoplamiento con amida:



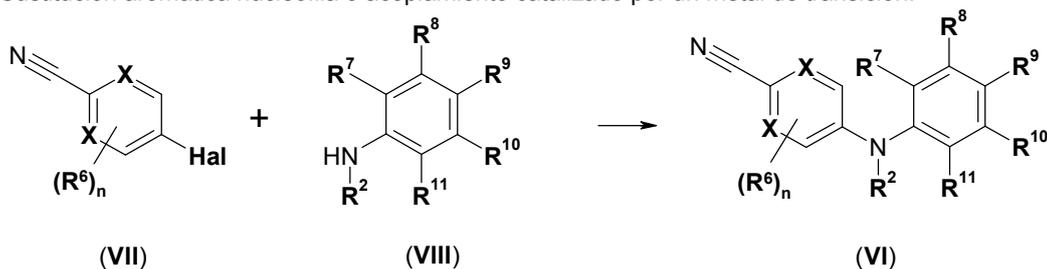


La reducción de un nitrilo de la fórmula general **VI** en una amina de la fórmula general **III**, en la que el radical  $R^2$  en el nitrógeno de la amina significa hidrógeno y todos los demás radicales se definen como se ha indicado en lo que antecede, puede llevarse a cabo en condiciones convencionales de la hidrogenolisis catalítica con un catalizador tal como, por ejemplo, níquel Raney, en un disolvente, tal como metanol o etanol amoniacal o con un agente reductor, tal como hidruro de litio y aluminio o borohidruro de sodio en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, eventualmente en presencia de un ácido de Lewis, tal como cloruro de aluminio.

Compuestos de la fórmula general **III**, en la que el radical  $R^2$  en el nitrógeno de la amina no significa hidrógeno, sino, por ejemplo, un radical alquilo, se pueden preparar igualmente a partir de compuestos de la fórmula general **VI**. Así, por ejemplo, a partir de la reacción de un nitrilo de la fórmula general **VI** con un reactivo de alquilgrignard, se pueden obtener cetonas, las cuales, mediante aminación reductora, se pueden transformar en los compuestos de la fórmula general **III**. La aminación reductora se efectúa según procedimientos conocidos, por ejemplo con un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, convenientemente en un disolvente, tal como tetrahidrofurano o diclorometano, eventualmente bajo la adición de ácido acético.

Alternativamente, las cetonas obtenidas se pueden transformar también en oximas. La subsiguiente reducción de las oximas proporciona entonces compuestos de la fórmula general **III**.

(D) Sustitución aromática nucleófila o acoplamiento catalizado por un metal de transición:



La reacción de una anilina de la fórmula general **VIII**, en la que todos los radicales están definidos como se ha indicado en lo que antecede, con un nitrilo de la fórmula general **VII**, en la que  $X$ ,  $R_6$  y  $n$  están definidos como se ha indicado en lo que antecede, y **Hal** significa un átomo de flúor, cloro o bromo, tiene lugar según procedimientos conocidos, por ejemplo en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido y, convenientemente, en presencia de una base, tal como trietilamina, lejía de sosa o carbonato de potasio, a una temperatura de 20°C a 160°C. Si la anilina de la fórmula general **VIII** es líquida, la reacción también puede llevarse a cabo sin disolvente ni base adicional.

Un método alternativo para la preparación de compuestos de la fórmula general **VI** lo representa la reacción, catalizada por paladio, de un nitrilo de la fórmula general **VII**, en la que **Hal** significa bromo o cloro, con una anilina de la fórmula general **VIII**. Condiciones de reacción para esta reacción, también conocida como reacción de Buchwald-Hartwig, son conocidas por la bibliografía.

#### Descripción del método para la unión del receptor cynoBK1

Células CHO, que expresan el receptor B1 de Cynomolgus, son cultivadas en „medio F-12 de HAM“. De cultivos confluentes se retira el medio, las células se lavan con tampón PBS, se raspan o se desprenden con Versene y se aíslan mediante centrifugación. A continuación, se homogeneizan las células en suspensión, el producto homogeneizado se centrifuga y se vuelve a suspender. Después de la determinación del contenido en proteínas se incuban 200  $\mu$ l del producto homogeneizado (50 a 250  $\mu$ g de proteína/ensayo) durante 60 -180 minutos a la temperatura ambiente con 0,5 a 5,0 nM de calidina (DesArg10,Leu9), [3,4-proilil-3,43H(N)] y concentraciones recíprocas de la sustancia de ensayo en un volumen total de 250  $\mu$ l. La incubación se finaliza mediante rápida filtración a través de filtros de fibra de vidrio GF/B, que han sido previamente tratados con polietileniminas (0,3%). La radioactividad unida a la proteína se mide con un TopCount NXT. Como unión no específica se define la radioactividad unida en presencia de 1,0  $\mu$ M (DesArg10) calidina. El análisis de la curva de concentración-unión puede tener lugar

con ayuda de una adaptación de la curva no lineal, asistida por ordenador, con el fin de calcular los correspondientes valores  $K_i$  para la sustancia de ensayo.

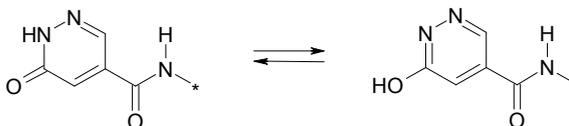
Resultados del ensayo de unión al receptor cynoBK1:

5

Ejemplo N°	$K_i$ [nm]
(1)	3,5
(2)	5,1
(3)	12
(4)	27
(5)	11
(6)	3,2
(7)	30
(8)	37
(9)	6,6

Una característica estructural esencial de los nuevos compuestos es el grupo amida del ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílico, que está contenido en todos los compuestos de acuerdo con la invención y que se presenta en equilibrio tautómero con el grupo amida del ácido 6-hidroxi-piridazin-4-carboxílico:

10



Frente a los compuestos del estado conocido de la técnica, las nuevas sustancias se distinguen porque muestran un muy fuerte efecto bloqueante del receptor B1 y, al mismo tiempo, presentan una estabilidad metabólica mucho mejor.

15

La estabilidad metabólica puede medirse determinando la descomposición en hepatocitos humanos y calculando el aclaramiento, a partir de la velocidad de descomposición, la cual se expresa de nuevo en porcentaje del flujo sanguíneo hepático humano (%Qh). Una sustancia con un elevado aclaramiento metabólico (p.ej. >70%Qh) mostrará previsiblemente en el organismo humano una duración más breve del efecto que una sustancia que sea metabólicamente más estable y, por consiguiente, muestre un aclaramiento menor (p.ej. <30%Qh). Para una prolongada duración del efecto pretendida es, por consiguiente, de gran ventaja que la sustancia activa presente una elevada estabilidad metabólica (bajo aclaramiento). Sorprendentemente, las nuevas sustancias muestran un bajo aclaramiento en hepatocitos humanos tal como se desprende de la Tabla siguiente:

20

Ejemplo N°	$K_i$ [nm]	Aclaramiento [%Qh]
(1)	3,5	1
(3)	12	7
(5)	11	22
(6)	3,2	6

25

Descripción del método para determinar el aclaramiento metabólico en hepatocitos humanos

La degradación metabólica de la sustancia de ensayo se determina en una suspensión de hepatocitos. Hepatocitos humanos primarios criopreservados se incuban en un medio de incubación adecuado (p.ej. medio de eagle modificado por Dulbecco, DMEM), que contiene suero humano al 5%. Después de una preincubación durante 30 minutos en la incubadora (37°C, 10% de dióxido de carbono) se añaden 5µL del compuesto de ensayo (80µM, preparado a partir de una disolución de partida 2mM en dimetilsulfóxido y diluido en la relación 1:25 con medio de incubación) a 395µL de suspensión de hepatocitos (densidad de células en el intervalo de 0,25-1 millón de

30

células/mL, típicamente 1 millón de células/mL; concentración final del compuesto de ensayo 1µM). Las células se incubaron durante 6 horas en una incubadora con un agitador orbital. En los instantes 0, 0,5, 1, 2, 4 y 6 h se recogen 25µL del medio. El medio recogido se mezcla con un exceso de acetonitrilo y se centrifuga durante 5 minutos. El sobrenadante se retira, se concentra bajo nitrógeno hasta sequedad y se recoge en una mezcla a base de 25% de metanol y ácido fórmico al 0,1%. La disminución de la concentración de la sustancia de ensayo en el medio de incubación se determina mediante un acoplamiento de cromatografía líquida en la espectroscopía de masas por electroyección. Para el cálculo se recurre a la fase lineal de la disminución de la concentración de la sustancia de ensayo en el medio. El aclaramiento intrínseco se calcula como sigue:  $AC\_INTRINSECO = Dosis / AUC = (C_0/CD) / (AUD + clast/k) \times 1000/60$ . C<sub>0</sub>: Concentración inicial en la incubación [µM], CD: Densidad de las células vitales [10e6 células/mL], AUD: Area bajo la curva [µM x h], clast: Concentración del último punto de datos [µM], k: Pendiente de la recta de regresión para la disminución de la sustancia de ensayo [h<sup>-1</sup>]. El aclaramiento intrínseco in vitro calculado se convierte entonces en el aclaramiento intrínseco in vivo:

$AC\_INTRINSECO\_INVIVO [ml/min/kg] = (AC\_INTRINSECO [\mu L/min/10e6células] \times hepatocelularidad [10e6 células/g de hígado] \times factor hepático [g/kg de peso corporal]) / 1000$

y por medio del modelo "bien agitado" se calcula el aclaramiento humano estimado:

$AC [ml/min/kg] = AC\_INTRINSECO\_INVIVO [ml/min/kg] \times caudal\ sanguíneo\ hepático [ml/min/kg] / (AC\_INTRINSECO\_INVIVO [ml/min/kg] + caudal\ sanguíneo\ hepático [ml/min/kg])$ .

Los siguientes parámetros se utilizan para el cálculo: hepatocelularidad, humana: 120x10e6 células / g de hígado; factor hepático, humano: 25,7 g de hígado / kg de peso corporal; caudal sanguíneo hepático, humano: 21 ml/(min x kg).

## INDICACIONES

En virtud de sus propiedades farmacológicas, los nuevos compuestos y sus sales fisiológicamente compatibles son adecuados para el tratamiento de enfermedades y síntomas patológicos que son provocados, al menos en parte, por la estimulación de receptores B1 de bradiquinina, o en los que un antagonismo del receptor 1 de bradiquinina puede determinar una mejora del síntoma.

Otro objeto de la presente invención comprende los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general I mencionada al comienzo para uso como medicamentos.

Debido a su acción farmacológica, las sustancias son apropiadas para el tratamiento

- (a) de **dolores agudos** tales como, por ejemplo, dolores de muelas, dolores peri- y posoperatorios, dolores traumáticos, dolores musculares, dolores por quemaduras, dolores por quemadura de sol, neuralgia del trigémino, dolores por cólicos, así como espasmos del tracto gastrointestinal o del útero;
- (b) de **dolores viscerales** tales como, por ejemplo, dolores pelvianos crónicos, dolores ginecológicos, dolores antes y durante la menstruación, dolores por pancreatitis, por úlcera peptídica, por cistitis intersticial, por cólico renal, coleocistitis, prostatitis, por Angina pectoris, dolores por colon irritable, por dispepsia no ulcerosa y por gastritis, prostatitis, dolores de tórax no cardíacos y dolores por isquemia miocárdica e infarto de miocardio;
- (c) de **dolores neuropáticos** tales como, por ejemplo, polineuropatías dolorosas, dolores por neuropatía diabética, dolores neuropáticos asociados al SIDA, por neuralgia no asociada a herpes, por neuralgia post-zoster, por lesiones nerviosas, por trauma cerebro-cerebelar, dolores por daños nerviosos como consecuencia de toxinas o quimioterapia, dolores fantasma, dolores por esclerosis múltiple, por rotura de raíces nerviosas y lesiones nerviosas aisladas dolorosas originadas por trauma; así como dolor central tal como, por ejemplo, después de apoplejía, lesiones de la médula espinal o tumores;
- (d) de **dolores inflamatorios / mediados por el receptor del dolor** en relación con afecciones tales como, por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoidea, fiebre reumática, tendo-sinovitis, bursitis, inflamaciones de los tendones, gota, artritis gotosa, artritis traumáticas, vulvodinia, daños y afecciones de músculos y cara, artritis juvenil, espondilitis, artritis psoriásica, miositis, afecciones dentales, gripe y otras infecciones virales tales como enfriamientos, lupus eritematoso sistémico o dolores en el caso de quemaduras;
- (e) de **dolores tumorales** en relación con afecciones de cáncer tales como, por ejemplo, leucemia linfática o mielocítica, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, linfogranulomatosis, linfosarcomas, tumores malignos sólidos y metástasis expandidas;
- (f) de **dolores de cabeza** de diverso origen, tales como, por ejemplo, cefalea en cúmulo, migraña (con o sin aura) y cefalea tensional;
- (g) de estados de dolor de origen mixto, tales como, por ejemplo, dolores de espalda crónicos, incluido lumbago, o fibromialgia.

También son apropiados los compuestos para el tratamiento

- (h) de enfermedades inflamatorias o signos de inflamación en caso de quemaduras de sol y quemaduras, de inflamaciones de las encías, edemas después de traumas por quemaduras, edemas cerebrales y angioedemas, enfermedades intestinales incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, síndrome de intestino irritable, pancreatitis, nefritis, cistitis (cistitis intersticial), uveítis; enfermedades inflamatorias de la

piel (tales como, por ejemplo, psoriasis y eczemas), enfermedades vasculares del tejido conjuntivo, distensiones y fracturas, así como enfermedades músculo-esqueléticas con síntomas inflamatorios, tales como fiebre reumática aguda, polimialgia reumática, artritis reactivas, artritis reumatoide, espondiloartritis, pero también oseoartritis, así como enfermedades inflamatorias del tejido conjuntivo de otro origen, y

- 5
- (i) de alteraciones inflamatorias en relación con afecciones de las vías aéreas tales como asma bronquial, incluyendo asma alérgica (atópica y no atópica), así como broncoespasmos con esfuerzo, asma producida por el trabajo, exacerbación viral o bacteriana de una enfermedad asmática existente y otras afecciones asmáticas no alérgicas;
- 10 (j) de bronquitis crónica, así como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD - siglas en inglés), incluido enfisema pulmonar, exacerbación viral o bacteriana de bronquitis crónica o de bronquitis obstructiva crónica, síndrome de disnea aguda del adulto (ARDS - siglas en inglés), bronquitis, inflamación pulmonar, rinitis alérgica (estacional y durante todo el año), rinitis vasomotora y enfermedades de los pulmones de polvo, tales como aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, siderosis, silicosis, tabacosis, bisinosis, alveolitis alérgicas exógenas, fibrosis pulmonar, bronquiectasias, enfermedades pulmonares en el caso de deficiencia en antitripsina alfa1 y tos;
- 15 (k) de diabetes mellitus y sus consecuencias (tales como, por ejemplo, vasculopatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética) y de síntomas diabéticos en caso de insulinitis (por ejemplo, hiperglucemia, diuresis, proteinuria y excreción renal de nitrito y caliceína elevada);
- 20 (l) de sepsis y choque séptico después de infecciones bacterianas o después de trauma;
- (m) de síndromes que provocan picor (prurito) y reacciones alérgicas de la piel;
- (n) de lesiones del sistema nervioso central;
- (o) de heridas y daños de los tejidos;
- 25 (p) de hiperplasia benigna de próstata y vejiga hiperactiva;
- (q) de enfermedades vasculares, tales como panarteritis nodosa, poliarteritis nodosa, periarteritis nodosa, arteriitis temporalis, granulomatosis de Wegner, artritis de células gigantes, arteriosclerosis, eritema nodoso;
- 30 (r) de trastornos de la motilidad o espasmos de estructuras y órganos respiratorios, génito-urinales, gastro-intestinales incluidos biliares, o vasculares;
- (s) de fiebre posoperatoria;
- (t) para el tratamiento y la prevención de enfermedades cardiovasculares, tales como, por ejemplo, hipertensión sanguínea y enfermedades relacionadas;
- (u) para el tratamiento y la prevención de cáncer y enfermedades relacionadas;
- 35 (v) para el tratamiento y la prevención de enfermedades psiquiátricas, tales como, por ejemplo, depresiones;
- (w) para el tratamiento y la prevención de incontinencia urinaria y enfermedades relacionadas;
- (x) para el tratamiento y la prevención de sobrepeso patológico y enfermedades relacionadas;
- (y) para el tratamiento y prevención de arteriosclerosis y enfermedades relacionadas; y
- (z) para el tratamiento y prevención de la epilepsia.

Las sustancias son adecuadas para el tratamiento causal en el sentido de una ralentización o interrupción de la progresión de enfermedades avanzadas crónicas, en particular de osteoartritis, artritis reumatoide y espondiloartritis.

Otro objeto de la presente invención comprende el uso de los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general I mencionada al comienzo para la preparación de un medicamento para una aplicación terapéutica en las indicaciones precedentemente mencionadas.

De preferencia, los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general I se emplean para el tratamiento de osteoartritis, artritis reumatoide o COPD.

Por el término "tratamiento" o "terapia" se entiende un tratamiento terapéutico de pacientes con indicación manifiesta, aguda o crónica, incluyendo, por un lado, el tratamiento sintomático (paliativo) para atenuar los síntomas de la enfermedad y, por otro, el tratamiento causal o curativo de la indicación, con el fin de terminar con el estado patológico, reducir el grado de gravedad del estado patológico o retardar la progresión del estado patológico, en función del tipo o la gravedad de la indicación.

Otro objeto de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula general I para preparar un medicamento para el tratamiento agudo y profiláctico de dolores agudos, dolores viscerales, dolores neuropáticos, dolores inflamatorios / mediados por el receptor del dolor, dolores tumorales, enfermedades migrañosas y estados de dolor de diferente génesis, así como de otras de las enfermedades precedentemente mencionadas. En este caso, el uso se caracteriza porque contiene la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula general I o de una sal fisiológicamente tolerable en un paciente que requiere de tal tratamiento.

Por el término "paciente" se entiende preferiblemente un ser humano.

Además de la idoneidad como agente terapéutico para seres humanos, estas sustancias también son de utilidad en la terapia veterinaria de animales domésticos, animales exóticos y animales útiles.

## 5 COMBINACIONES

Para el tratamiento de dolores puede ser ventajoso combinar los compuestos de acuerdo con la invención con sustancias estimulantes tales como cafeína u otros principios activos analgésicos. Si para el tratamiento de la causa de los dolores se dispone de principios activos adecuados, éstos se pueden combinar con los compuestos de acuerdo con la invención.

Para una terapia combinada, se tienen en cuenta, por ejemplo, los siguientes compuestos:

Antirreumáticos no esteroides (NSAR - siglas en alemán), tales como, por ejemplo, derivados del ácido propiónico, que se pueden seleccionar del grupo consistente en alminoprofeno, ácido bucloxínico, carprofeno, fenoprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno y ácido tiaprofénico; derivados del ácido acético, que se pueden seleccionar del grupo consistente en indometacina, acemetacina, alcofenac, isoxepac, sulindac y tolmetina; derivados del ácido fenamínico, que se pueden seleccionar del grupo consistente en ácido meclofenamínico, ácido mefenamínico y ácido tolfenamínico; derivados del ácido bifenil-carboxílico; oxicamos, que se pueden seleccionar del grupo consistente en meloxicam, piroxicam y tenoxicam; derivados del ácido salicílico, que se pueden seleccionar del grupo consistente en ácido acetilsalicílico y sulfasalazina; pirazonas, que se pueden seleccionar del grupo consistente en apazona y feprazona); coxibs, que se pueden seleccionar del grupo consistente en celecoxib y etoricoxib.

Agonistas del receptor opiato, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente morfina, darvon, tramadol y buprenorfina.

Agonistas de cannabinoides, tales como, por ejemplo, GW-1000.

Bloqueadores del canal de sodio, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en carbamazepina, mexiletina, pregabalina, tectina y ralfinamida.

Bloqueadores del canal del calcio de tipo N, tales como, por ejemplo, ziconotida.

Moduladores serotoninérgicos y noradrenérgicos, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en duloxetina y amitriptilina.

Corticosteroides, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en betametasona, budesonida, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y triamcinolona.

Antagonistas del receptor H1 de histamina, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en bromofeniramina, clorofeniramina, dexclorofeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelennamina, hidroxizina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, pirlamina, loratadina, cetirizina, desloratadina, fexofenadina y levocetirizina.

Antagonistas de leucotrieno e inhibidores de 5-lipoxigenasa, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en zafirlukast, montelukast, pranlukast y zileuton.

Anestésicos locales, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en ambroxol y lidocaína.

Antagonistas de TRPV1, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en AZD-1386, JTS-653 y PHE-377.

Agonistas del receptor de nicotina, tales como, por ejemplo, A-366833.

Antagonistas del receptor de P2X3, tales como, por ejemplo, A-317491.

Anticuerpos anti-NGF y antagonistas de NGF, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en JNJ-42160443 y PPH 207.

Antagonistas de NK1 y NK2, tales como, por ejemplo, CP-728663.

Antagonistas de NMDA, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en CNS-5161, AZ-756 y V-3381.

Moduladores del canal de potasio, tales como, por ejemplo, CL-888.

Moduladores de GABA, tales como, por ejemplo, baclofeno.

5 Agentes terapéuticos anti-migraña, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en sumatriptán, zolmitriptán, naratriptán y eletriptán.

10 Para el tratamiento de una o varias de las enfermedades de las vías respiratorias precedentemente mencionadas puede ser ventajoso combinar los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención con otros principios activos para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias. Si para el tratamiento de la causa de las enfermedades de las vías respiratorias se dispone de principios activos adecuados, éstos se pueden combinar con los compuestos de acuerdo con la invención.

15 Eventualmente, los compuestos de la fórmula general I también se pueden emplear en combinación con otros principios farmacológicamente activos. De preferencia, pasan en este caso a emplearse principios activos, que se seleccionan, por ejemplo, del grupo consistente en betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, otros inhibidores de PDE4, antagonistas del receptor LTD4 (CysLT1, CysLT2, CysLT3), inhibidores de MAP quinasas, tales como, por ejemplo, p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 o SAP, antagonistas del receptor de LTB4 (BLT1, BLT2), inhibidores de EGFR, antagonistas del receptor H1, antihistamínicos, antagonistas del receptor H4, antagonistas de PAF e inhibidores de PI3-quinasa, antagonistas del receptor CXCR1 y/o CXCR2 y sustancias contra la tos.

20 Los compuestos de la fórmula general I pueden emplearse también en forma de combinaciones dobles o triples de los mismos, tales como, por ejemplo, combinaciones de compuestos de la fórmula I con uno o dos compuestos del grupo consistente en

- 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,
- 30 • inhibidores de EGFR, inhibidores de PDE4 y antagonistas de LTD4,
- 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 (mencionada a continuación como "BH4") y sus derivados que se mencionan en el documento WO 2006/120176 e inhibidores SYK (inhibidores de la tirosina quinasa del bazo),
- 35 • anticolinérgicos, betamiméticos, corticosteroides, inhibidores de PDE4 e inhibidores de MRP4.

También las combinaciones de tres principios activos de en cada caso una de las clases de compuestos arriba mencionadas es componente de la invención.

40 Como **betamiméticos** se pueden utilizar conforme a la invención, preferentemente, compuestos que se escogen entre el grupo que comprende arformoterol, carmoterol, formoterol, indacaterol, salmeterol, albuterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, hexoprenalina ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, milveterol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrina, salmefamol, soterenol, sulfonterol, terbutalina, tiaramida, tolubuterol y zinterol o

- 45 • 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
- 8-{2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
- 8-{2-[2-(3,5-difluoro-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,
- 50 • 8-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
- N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida,
- N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-6-fluoro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida,
- 55 • N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-6-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida,
- N-(5-{2-[1,1-dimetil-3-(2-oxo-4,4-dipropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida,
- 8-{2-[1,1-dimetil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
- 60 • 8-{2-[1,1-dimetil-3-(6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
- 8-{2-[1,1-dimetil-3-(2-oxo-5-trifluorometil-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,

- 8-{2-[1,1-dimetil-3-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
- N-[2-hidroxi-5-((1R)-1-hidroxi-2-{2-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino)-etil]-fenil]-formamida
- 8-hidroxi-5-((1R)-1-hidroxi-2-{2-[4-(6-metoxi-bifenil-3-ilamino)-fenil]-etilamino)-etil}-1H-quinolin-2-ona,
- 5 • 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-(6-fenetilamino-hexilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona,
- 5-[(1R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil]-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,
- [3-(4-{6-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi)-butil]-5-metil-fenil]-urea,
- 4-((1R)-2-{6-[2-(2,6-dicloro-benciloxi)-etoxi]-hexilamino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroximetil-fenol,
- 10 • 3-(4-{6-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi)-butil)-bencenosulfonamida,
- 3-(3-{7-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-heptiloxi}-propil)-bencenosulfonamida,
- 4-((1R)-2-{6-[4-(3-ciclopentanosulfonil-fenil)-butoxi]-hexilamino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroximetil-fenol,
- N-1-adamantanil-2-{3-[(2R)-2-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]propil]fenil}acetamida,
- (1R)-5-{2-[6-(2,2-difluoro-2-fenil-etoxi)-hexilamino]-1-hidroxi-etil}-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona
- 15 • (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol,
- (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol,
- (R,S)-4-(2-{[4,4-difluoro-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol,
- (R,S)-4-(2-{[6-(4,4-difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol,
- (R,S)-5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona,
- 20 • (R,S)-[2-({6-[2,2-difluoro-2-(3-metilfenil)etoxi]hexil]amino)-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol,
- 4-(1R)-2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol,
- (R,S)-2-(hidroximetil)-4-(1-hidroxi-2-([4,4,5,5-tetrafluoro-6-(3-fenilpropoxi)hexil]amino)etil)fenol,
- (R,S)-[5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-hidroxifenil]formamida,
- (R,S)-4-[2-({6-[2-(3-bromofenil)-2,2-difluoroetoxi]hexil]amino)-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol,
- 25 • (R,S)-N-[3-(1,1-difluoro-2-([6-({2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]hexil]oxi)etil)fenil]-carbamida,
- 3-[3-(1,1-difluoro-2-([6-({2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]hexil]oxi)etil)fenil]imidazolidin-2,4-diona,
- (R,S)-4-[2-({6-[2,2-difluoro-2-(3-metoxifenil)etoxi]hexil]amino)-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol,
- 5-((1R)-2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona,
- 30 • 4-((1R)-2-([4,4-difluoro-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol,
- (R,S)-4-(2-([6-(3,3-difluoro-3-fenilpropoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol,
- (R,S)-2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)-4,4-difluoro]hexil]amino)-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol,
- (R,S)-4-(2-([6-(2,2-difluoro-3-fenilpropoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol,
- 35 • 3-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-N-(2-dietilamino-etil)-N-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil]-propionamida,
- N-(2-dietilamino-etil)-N-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil]-3-(2-naftalen-1-il-etoxi)-propionamida,
- 7-[2-(2-{3-[2-(2-cloro-fenil)-etilamino]-propilsulfanil]-etilamino)-1-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona,

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

45 Como **anticolinérgicos** pasan a emplearse, de acuerdo con la invención, preferiblemente compuestos que se seleccionan del grupo consistente en sales de tiotropio, preferiblemente la sal bromuro, sales de oxitropio, preferiblemente la sal bromuro, sales de flutropio, preferiblemente la sal bromuro, sales de ipratropio, preferiblemente la sal bromuro, sales de aclidinio, preferiblemente la sal bromuro, sales de glicopirronio, preferiblemente la sal bromuro, sales de tropio, preferiblemente la sal cloruro, tolterodina, sales de (3R)-1-fenil-3-(9H-xanten-9-carbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano. En las sales antes mencionadas, los cationes representan los componentes farmacológicamente activos. Como aniones X<sup>-</sup>, 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 iones conjugados. De todas las sales se prefieren en especial los cloruros, bromuros, yoduros y metansulfonatos.

Otros anticolinérgicos se pueden seleccionar del grupo consistente en

- metobromuro del éster tropanólico del ácido 2,2-difenilpropiónico,
- metobromuro del éster escopínico del ácido 2,2-difenilpropiónico,
- 60 • metobromuro del éster escopínico del ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético,
- metobromuro del éster tropanólico del ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético,
- metobromuro del éster tropanólico del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencilico,

- metobromuro del éster escopínico del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencílico,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 4,4'-difluorobencílico,
- metobromuro del éster escopínico del ácido 4,4'-difluorobencílico,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 3,3'-difluorobencílico,
- 5 • metobromuro del éster escopínico del ácido 3,3'-difluorobencílico,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico,
- metobromuro del éster escopínico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico,
- metobromuro del éster escopínico del ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico,
- 10 • metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico,
- metobromuro del éster escopínico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico,
- metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido bencílico,
- metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 2,2-difenilpropiónico,
- 15 • metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico,
- metobromuro de éster ciclopropiltropínico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico,
- éster ciclopropiltropínico-metobromuro de ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico,
- metobromuro de éster ciclopropiltropínico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico,
- metobromuro del éster ciclopropiltropínico del éster metílico del ácido 4,4'-difluorobencílico,
- 20 • metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico,
- metobromuro del éster escopínico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico,
- metobromuro del éster escopínico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-etil-xanten-9-carboxílico,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-difluorometil-xanten-9-carboxílico, y
- 25 • metobromuro del éster escopínico del ácido 9-hidroximetil-xanten-9-carboxílico.

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

30 Como **corticosteroides** pasan a emplearse de acuerdo con la invención, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo consistente en beclometasona, betametasona, budesonida, butixocort, ciclesonida, deflazacort, dexametasona, etiprednol, flunisolida, fluticasona, loteprednol, mometasona, prednisolona, prednisona, rofleponida, triamcinolona y tipredano, opregna-1,4-dien-3,20-diona, 6-fluoro-11-hidroxi-16,17-[(1-metiletiliden)-bis(oxi)]-21

- 35 [[4-[(nitrooxi)metil]benzoil]oxi]-, (6-alfa,11-beta,16-alfa)-(9CI) (NCX-1024)
- 16,17-butilidendioxi-6,9-difluoro-11-hidroxi-17-(metiltio)androst-4-en-3-ona (RPR-106541),
- éster (S)-fluorometílico del ácido 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico,
- 40 • éster (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-ílico) del ácido 6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico, y
- éster cianometílico de ácido 6-alfa,9-alfa-difluoro-11-beta-hidroxi-16-alfa-metil-3-oxo-17-alfa-(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17beta-carboxílico,

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

50 Como **inhibidores de PDE4** pasan a emplearse, de acuerdo con la invención, preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo consistente en enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (cilomilast), tofamilast, pumafentrina, lirimilast, apremilast, arofilina, atizoram, oglemilast y tetomilast, o

- 55 • 5-[(N-(2,5-dicloro-3-piridinil)-carboxamida]-8-metoxi-quinolina (D-4418),
- 5-N-(3,5-dicloro-1-oxido-4-piridinil)-carboxamid]-8-metoxi-2-(trifluorometil)-quinolina (D-4396 (Sch-351591)), amida del ácido N-(3,5-dicloropirid-4-il)-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-indol-3-il]glioxílico (AWD-12-281 (GW-842470)), 9-[(2-fluorofenil)metil]-N-metil-2-(trifluorometil)-9H-purin-6-amina (NCS-613),
- 4-[(2R)-2-[3-(ciclopropiloxi)-4-metoxifenil]-2-feniletíl]-piridina (CDP-840),
- 60 • N-[(3R)-3,4,6,7-tetrahydro-9-metil-4-oxo-1-fenilpirrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3-il]-4-piridincarboxamida (PD-168787),
- 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)-1-naftalenil]-1-(2-metoxietil)-2(1H)-piridinona (T-440),
- 2-[4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)-1-naftalenil]-2-piridinil]-4-(3-piridinil)-1(2H)-ftalazinona (T-2585),

- (3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxibencil)-6-etilamino-8-isopropil-3H-purina (V-11294A),
- beta-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-propanamida (CDC-801),
- imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazin-6(5H)-ona, 9-etil-2-metoxi-7-metil-5-propil- (D-22888),
- 5-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3-[(3-metilfenil)metil]-, (3S,5S)-2-piperidinona (HT-0712),
- 5 • 4-[1-[3,4-bis(difluorometoxi)fenil]-2-(3-metil-1-oxido-4-piridinil)etil]-alfa,alfa-bis(trifluorometil)-bencenometanol (L-826141),
- N-(3,5-dicloro-1-oxo-pyridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida,
- (-)-p-[(4aR\*,10bS\*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[s][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida,
- 10 • (R)-(+)-1-(4-bromobencil)-4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona,
- 3-(ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil-isotioureido]bencil)-2-pirrolidona,
- ácido cis[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico],
- 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona,
- cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol],
- 15 • (R)-(+)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato,
- (S)-(-)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato,
- 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y
- 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(*terc*-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina,
- 20 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidroxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluensulfonato.
- 25 Como inhibidores de **EGFR** pasan a emplearse, de acuerdo con la invención, con preferencia, compuestos que se seleccionan entre el grupo consistente en cetuximab, trastuzumab, panitumumab ( = ABX-EGF), Mab ICR-62, gefitinib, canertinib y erlotinib, o
- 30 • 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,
- 35 • 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 40 • 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,
- 45 • 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-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 50 • 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,
- 55 • 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,
- 60 • 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-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((R)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,

- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-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,
- 5 • 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,
- 10 • 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-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 15 • 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,
- 20 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(terc.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 25 • 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,
- 30 • 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,
- 35 • 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,
- 40 • 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,
- 45 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 50 • 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,
- 55 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 60 • 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[N-(2-metoxi-acetil)-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 5 • 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,
- 10 • 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,
- 15 • 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-metanosulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 20 • 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-metanosulfonil-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,
- 25 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 30 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-etoxi-quinolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(homomorfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)carbonil]-piperazin-1-il)-etoxi}-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
- 35 • 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[4-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
- 40 • 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(4-{N-[2-(etoxicarbonil)-etil]-N-[(etoxicarbonil)metil]amino}-1-oxo-2-buten-1-il)amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,

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

Como antagonistas del **receptor de LTD4** pasan a emplearse, de acuerdo con la invención, con preferencia, compuestos que se seleccionan entre el grupo consistente en montelukast, pranlukast y zafirlukast, o(E)-8-[2-[4-[4-(4-fluorofenil)butoxi]fenil]etenil]-2-(1H-tetrazol-5-il)-4H-1-benzopiran-4-ona (MEN-91507),

- ácido 4-[6-acetil-3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfeniltio)propoxi]-2-propilfenoxi]-butírico (MN-001),
- ácido 1-(((R)-3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)fenil)tio)metilciclopropan-acético,
- ácido 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-b]piridin-5-yl)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-propil)tio)metil)ciclopropanacético y
- ácido [2-[[2-(4-terc-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acético,

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

formación están eventualmente en condiciones los antagonistas del receptor de LTD4, se entienden, a modo de ejemplo: sales alcalinas, tales como, por ejemplo, sales de sodio o de potasio, sales alcalinotérreas, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógeno-fosfatos, palmitatos, pivalatos o también furoatos.

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

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

25 Como inhibidores de **MAP quinasas** pasan a emplearse, de acuerdo con la invención, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo consistente en:

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

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

40 Como antagonistas de la **neuroquinina (NK1 o NK2)** pasan a emplearse, de acuerdo con la invención, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo consistente en: saredutant, nepadutant y figopitant, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

45 Como **sustancias antitusivas** pasan a emplearse, de acuerdo con la invención, compuestos que están seleccionados del grupo consistente en hidrocodona, caramifeno, carbetapentano y dexametorfano, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

50 Como sustancias de **antagonistas de CXCR1 o CXCR2** preferidos pasan a emplearse, de acuerdo con la invención, de preferencia, compuestos tales como, p. ej., 3-[[3-[(dimetilamino)carbonil]-2-hidroxifenil]amino]-4-[[[(R)-1-(5-metilfuran-2-il)propil]amino]ciclobut-3-en-1,2-diona (SCH-527123),

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

55 La dosificación necesaria para conseguir un efecto analgésico asciende, en el caso de administración intravenosa, convenientemente a 0,01 hasta 3 mg/kg de peso corporal, preferiblemente a 0,1 hasta 1 mg/kg, y en el caso de administración oral a 0,1 hasta 8 mg/kg de peso corporal, preferiblemente a 0,5 hasta 3 mg/kg, en cada caso una vez a tres veces al día. Los compuestos preparados de acuerdo con la invención pueden ser administrados por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intrarrectal, intranasal, por inhalación, transdérmica u oral, en donde para la inhalación son adecuadas, en especial, formulaciones en aerosol. Pueden incorporarse en preparados galénicos habituales tales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones, soluciones, aerosoles de dosificación  
60 o supositorios, eventualmente junto con uno o varios excipientes y/o agentes diluyentes inertes, por ejemplo con almidón de maíz, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias con contenido en grasa tal como grasa dura.

**PARTE EXPERIMENTAL**

5 Para los compuestos preparados se presentan, por norma general, espectros de <sup>1</sup>H-RMN y/o de masas. Las relaciones indicadas en los agentes eluyentes se refieren a unidades de volumen de los respectivos disolventes. Las unidades de volumen indicadas en el caso del amoníaco se refieren a una solución concentrada de amoníaco en agua. En tanto no se indique otra cosa, las soluciones de ácidos, bases y sales utilizadas en la elaboración de las soluciones de reacción son sistemas acuosos de las concentraciones indicadas.

10 Para las purificaciones cromatográficas se utiliza gel de sílice de la firma Millipore (MATREX<sup>TM</sup>, 35 a 70 µm) o Alox (E. Merck, Darmstadt, óxido de aluminio 90 estandarizado, 63 a 200 µm, n° de Artículo: 1,01097,9050).

En las descripciones de los ensayos se utilizan las siguientes abreviaturas:

DC cromatograma en capa fina  
 DMSO dimetilsulfóxido  
 15 RP fase inversa  
 R<sub>t</sub> tiempo de retención  
*terc.* terciario  
 TBTU tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio  
 20 THF tetrahidrofurano

Se utilizaron los siguientes métodos de HPLC analíticos:

25 Método 1: Columna: Interchim Strategy C18, 5 µm, 4,6 x 50 mm  
 Detección: 220 - 320 nm  
 Eluyente A: agua / ácido acético al 0,1%  
 Eluyente B: acetonitrilo  
 Gradiente:

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	95,0	5,0	3,0
0,3	95,0	5,0	3,0
2,0	2,0	98,0	3,0
2,4	2,0	98,0	3,0
2,45	95,0	5,0	3,0
2,8	95,0	5,0	3,0

30 Método 2: Columna: Merck Cromolith Flash RP18e, 4,6 x 25 mm  
 Eluyente A: agua / ácido fórmico al 0,1 %  
 Eluyente B: acetonitrilo / ácido fórmico al 0,1 %  
 Gradiente:

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	90,0	10,0	1,6
2,7	10,0	90,0	1,6
3,0	10,0	90,0	1,6
3,3	90,0	10,0	1,6

35 Método 3: Columna: YMC-Pack ODS-AQ, 3 µm, 4,6 x 75 mm  
 Eluyente A: agua / ácido fórmico al 0,15 %  
 Eluyente B: acetonitrilo  
 Gradiente:

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	95,0	5,0	1,6
2,0	10,0	90,0	1,6
5,0	10,0	90,0	1,6
5,5	90,0	10,0	1,6

40 Método 4: Columna: Zorbax Stable Bond C18, 1,8 µm, 3 x 30 mm  
 Eluyente A: agua / ácido fórmico al 0,15 %  
 Eluyente B: acetonitrilo  
 Gradiente:

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	95,0	5,0	1,6
1,0	10,0	90,0	1,6

# ES 2 531 663 T3

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
2,5	10,0	90,0	1,6
2,75	95,0	5,0	1,6

5 **Método 5:** Columna: Sunfire C18, 3,5 µM, 4,6 x 50 mm  
 Detección: 180 - 820 nm  
 Eluyente A: agua con ácido trifluoroacético al 0,1%  
 Eluyente B: acetonitrilo / ácido trifluoroacético al 0,1%  
 Temperatura: 40°C  
 Gradiente:

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	95,0	5,0	1,5
2,0	0,0	100,0	1,5
2,5	0,0	100,0	1,5
2,6	95,0	5,0	1,5

10 **Método 6:** Columna: Sunfire C18, 3,5 µM, 4,6 x 50 mm  
 Detección: 180 - 820 nm  
 Eluyente A: agua con ácido trifluoroacético al 0,1%  
 Eluyente B: acetonitrilo / ácido trifluoroacético al 0,1%  
 Temperatura: 40°C  
 Gradiente:

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	95,0	5,0	1,5
2,0	0,0	100,0	1,5
3,0	0,0	100,0	1,5
3,4	95,0	5,0	1,5

15 **Método 7:** Columna: YMC-Pack ODS-AQ, 3 µm, 4,6 x 75 mm  
 Eluyente A: agua / ácido fórmico al 0,15 %  
 Eluyente B: acetonitrilo  
 Gradiente:

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	95,0	5,0	1,6
4,5	10,0	90,0	1,6
5,0	10,0	90,0	1,6
5,50	90,0	10,0	1,6

20 **Método 8:** Columna: Zorbax Stable Bond C18, 1,8 µm, 3 x 30 mm  
 Eluyente A: agua / ácido fórmico al 0,15 %  
 Eluyente B: acetonitrilo  
 Gradiente:

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	95,0	5,0	1,6
2,00	50,0	50,0	1,6
2,25	10,0	90,0	1,6
2,50	10,0	90,0	1,6
2,75	95,0	5,0	1,6

25 **Método 9:** Columna: Zorbax Stable Bond C18, 1,8 µm, 3 x 30 mm  
 Eluyente A: agua / ácido fórmico al 0,15 %  
 Eluyente B: acetonitrilo  
 Gradiente:

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	95,0	5,0	1,6
2,25	10,0	90,0	1,6
2,50	10,0	90,0	1,6
2,75	95,0	5,0	1,6

30 **Método 10:** Columna: Zorbax Stable Bond C18, 3,5 µm, 4,6 x 75 mm  
 Eluyente A: agua / ácido fórmico al 0,15 %  
 Eluyente B: acetonitrilo

Gradiente:

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	95,0	5,0	1,6
4,5	10,0	90,0	1,6
5,0	10,0	90,0	1,6
5,50	90,0	10,0	1,6

5

**Método 11:** Columna: X Terra C18, 3,5 µM, 4,6 x 50 mm  
 Detección: 180 - 820 nm  
 Eluyente A: agua con ácido trifluoroacético al 0,1%  
 Eluyente B: acetonitrilo / ácido trifluoroacético al 0,1%  
 Temperatura: 40°C  
 Gradiente:

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	95,0	5,0	1,5
2,0	0,0	100,0	1,5
3,0	0,0	100,0	1,5
3,4	95,0	5,0	1,5

10

**Método 12:** Columna: Merck Cromolith Flash RP18e, 4,6 x 25 mm  
 Eluyente A: agua / ácido fórmico al 0,1 %  
 Eluyente B: acetonitrilo / ácido fórmico al 0,1 %  
 Gradiente:

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	90,0	10,0	1,6
2,7	10,0	90,0	1,6
3,0	10,0	90,0	1,6
3,3	95,0	5,0	1,6

15

**Método 13:** Columna: Merck Cromolith SpeedROD RP-18e, 4,6 x 50 mm  
 Eluyente A: agua / ácido fórmico al 0,1 %  
 Eluyente B: acetonitrilo / ácido fórmico al 0,1 %  
 Gradiente:

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	90,0	10,0	1,5
4,5	10,0	90,0	1,5
5,0	10,0	90,0	1,5
5,5	95,0	5,0	1,5

20

**Método 14:** Columna: Zorbax Stable Bond C18, 3,5 µm, 4,6 x 75 mm  
 Eluyente A: agua / ácido fórmico al 0,15 %  
 Eluyente B: acetonitrilo  
 Gradiente:

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	95,0	5,0	1,6
2,0	10,0	90,0	1,6
5,0	10,0	90,0	1,6
5,5	90,0	10,0	1,6

25 Los siguientes métodos de preparación se usaron para la cromatografía en fase inversa:

30

**Método 1:** Columna: Atlantis C18, 5 µM, 100 x 30 mm  
 Detección: 210 - 500 nm  
 Eluyente A: agua con ácido trifluoroacético al 0,1%  
 Eluyente B: acetonitrilo  
 Gradiente:

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	95,0	5,0	5
0,5	95,0	5,0	50
8,0	5,0	95,0	50
9,0	5,0	95,0	50
9,5	95,0	5,0	50

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
10,0	95,0	5,0	50
10,1	95,0	5,0	5

**Método 2:** Columna: Varian Pursuit 5  $\mu$ M, 50 x 200 mm  
 Eluyente A: agua con ácido trifluoroacético al 0,1%  
 Eluyente B: acetonitrilo / ácido trifluoroacético al 0,1%  
 Gradiente:

5

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	95,0	5,0	180
1,15	95,0	5,0	180
12,4	2,0	98,0	180
14,0	2,0	98,0	180
15,3	95,0	5,0	180
15,3	95,0	5,5	180

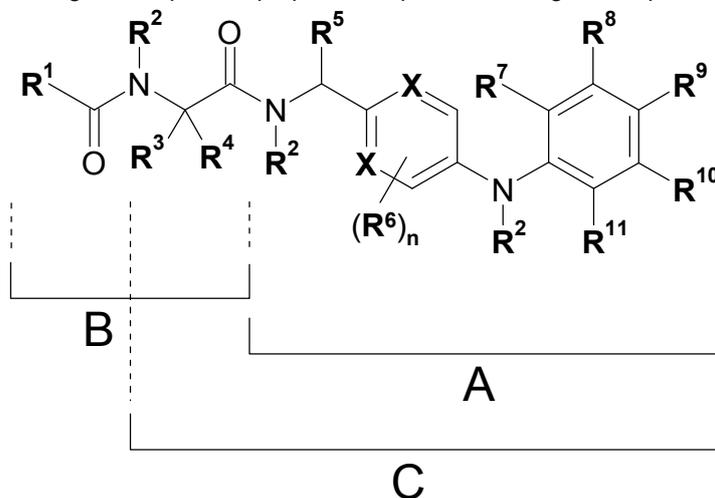
**Método 3:** Columna: YMC-Pack ODS-AQ 5  $\mu$ M, 30 x 100 mm  
 Eluyente A: agua / ácido fórmico al 0,15 %  
 Eluyente B: acetonitrilo  
 Gradiente:

10

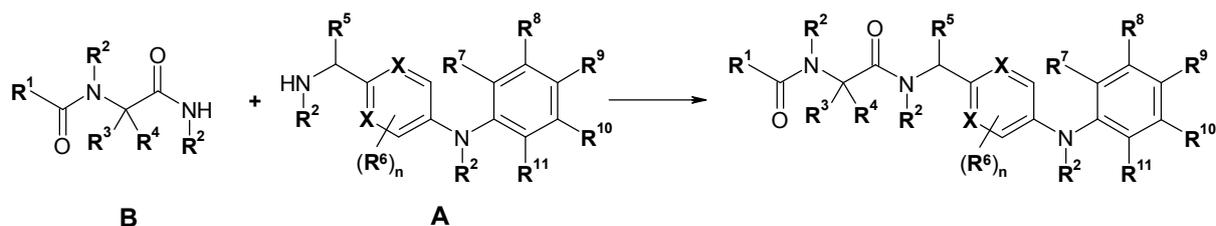
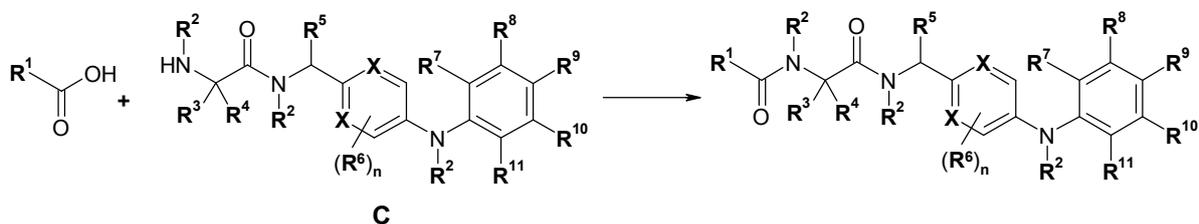
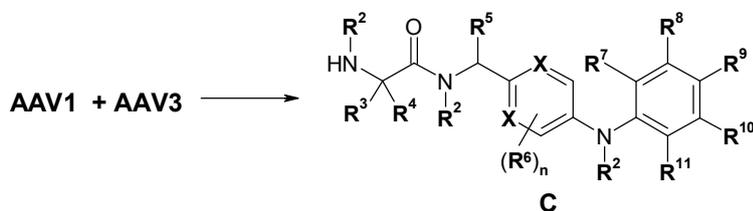
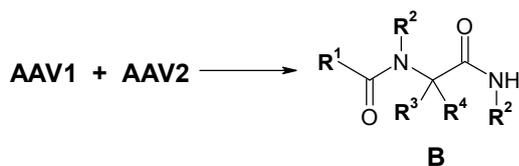
Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	95,0	5,0	50
2,0	95,0	5,0	50
6,0	10,0	90,0	50
12,0	10,0	90,0	50
13	90,0	10,0	50

**Preparación de los compuestos de partida:**

Los compuestos de la fórmula general I pueden prepararse a partir de los siguientes productos intermedios A, B y C:



15

**AAV 1:** Acoplamiento con amida

Una solución del componente ácido carboxílico (1 equivalente por mol), trietilamina (2,5 equivalentes por mol) y TBTU (1,1 equivalentes por mol) en THF se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Después se añadió el componente de amina (1,1 equivalentes por mol en forma de hidrocloreuro) y se continuó agitando durante una noche. Luego, la mezcla se concentró por evaporación, se combinó con agua, se alcalinizó con solución diluida de carbonato de potasio y se extrajo con éster etílico del ácido acético. Mediante cromatografía en columna (gel de sílice o cromatografía en fase inversa) se aisló y purificó el producto.

5

**AAV 2:** Hidrólisis con éster

A una solución del éster (1 equivalente por mol) en metanol se añadió lejía de sosa 2N (2 equivalentes por mol) y la mezcla se agitó durante 1 a 5 horas a la temperatura ambiente. Luego se acidificó con ácido acético y la mezcla se concentró por evaporación al vacío hasta sequedad. El producto bruto, obtenido de esta manera, se purificó habitualmente por cromatografía en columna en gel de sílice.

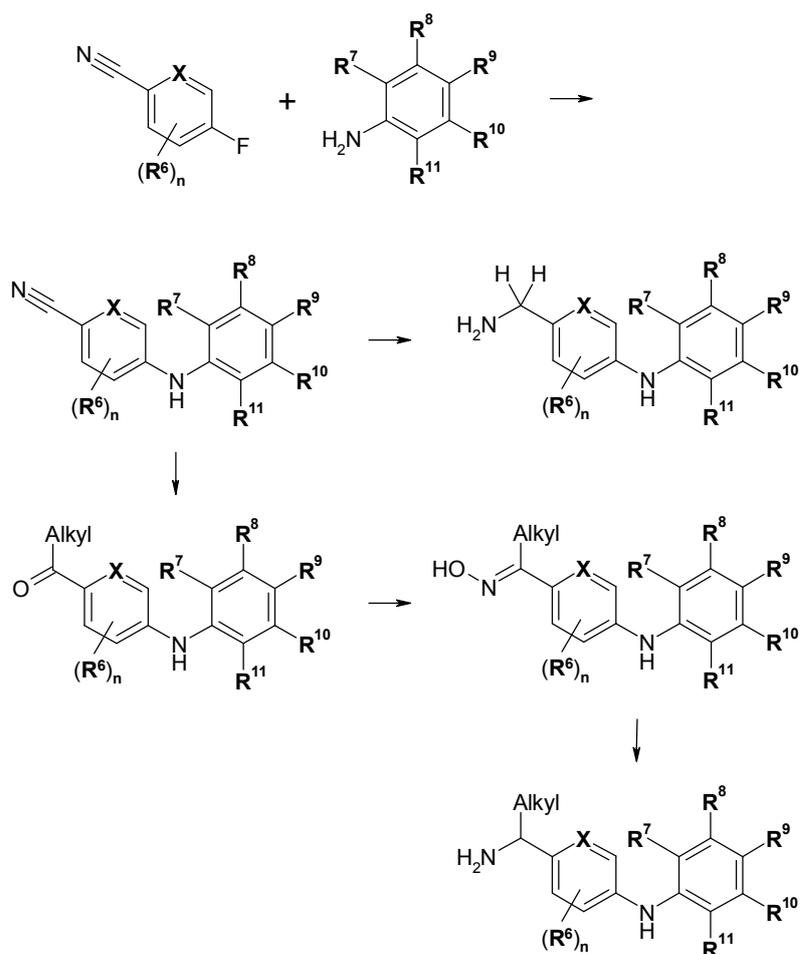
15

**AAV 3:** Separación del grupo protector de *tert*-butoxicarbonilo

Una solución del compuesto *tert*-butoxicarbonil-amino (1 equivalente por mol) en diclorometano se mezcló con ácido trifluoroacético (3 a 10 equivalentes por mol) y se agitó a la temperatura ambiente hasta que se había separado por completo el grupo protector. La mezcla de reacción se concentró entonces por evaporación hasta sequedad y el producto bruto, obtenido de esta manera, se purificó por cromatografía.

20

**AAV 4:** Preparación de los productos intermedios A



Una solución del componente de anilina (1 equivalente por mol) y una base fuerte tal como, por ejemplo, *terc.*-butilato de potasio (1 equivalente por mol) en DMSO se agitó durante una hora a la temperatura ambiente, luego se mezcló con el componente de 4-fluoro-benzonitrilo (1 equivalente por mol) y se continuó agitando durante una noche a aprox. 80°C. Para el tratamiento, la mezcla se filtró a través de Alox y se concentró por evaporación hasta sequedad en vacío.

El grupo nitrilo del producto intermedio de difenilamina, obtenido de esta manera, se redujo a continuación, bajo la adición de níquel Raney a 55°C y una presión de hidrógeno de 3 bar, en el grupo aminometilo y el producto, obtenido de esta manera, se purificó por cromatografía.

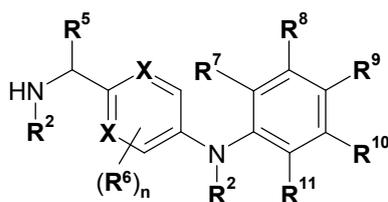
Para la preparación de los productos intermedios **A** con el grupo alfa-alquibencilo (por ejemplo, A1, A4, A5), el derivado de nitrilo (1 equivalente por mol) se disolvió en dietiléter y se añadió gota a gota, a 0 hasta 5°C y con agitación, a una solución de bromuro de alquilmagnesio (4 equivalentes por mol) en dietiléter y, a continuación, se continuó agitando todavía durante aprox. 30 minutos. La mezcla de reacción se incorporó luego, a -5°C, con agitación en ácido clorhídrico 1M y la alquicetona, obtenida de esta manera, se aisló y purificó por cromatografía de manera habitual.

Una solución de la cetona, obtenida de esta manera, (1 equivalente por mol) en acetonitrilo se mezcló con trietilamina (2 equivalentes por mol) e hidrocloreuro de hidroxilamina (1,3 equivalentes por mol) y se calentó durante 4 horas a reflujo. Luego se agregó agua y se extrajo con diclorometano. A partir de la fase orgánica se aisló y purificó, según un procedimiento habitual, la oxima resultante.

Una solución de la oxima (1 equivalente por mol) en metanol se mezcló con ácido clorhídrico metanólico (6,6 equivalentes por mol). Después de la adición de polvo de zinc (1,4 equivalentes por mol) se calentó a reflujo, durante 3 horas, con agitación. Después del enfriamiento, la mezcla se combinó con agua y se extrajo con diclorometano. En caso necesario, la amina, obtenida de esta manera, se purificó por cromatografía.

Otra posibilidad de reducir la oxima en la correspondiente amina consiste en la hidrogenación catalítica. Para ello, la oxima se hidrogenó en solución amoniacal metanólica, hasta la absorción completa de hidrógeno, después de la adición de níquel Raney a 50°C y una presión de hidrógeno de 3,5 kg/cm<sup>2</sup>. En caso necesario, la amina, obtenida de esta manera, se purificó por cromatografía.

### Preparación de los productos intermedios **A**



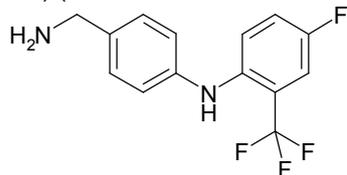
Los siguientes intermedios A1 hasta A9 se preparan según la prescripción de trabajo general AAV4:

- 5 Producto intermedio A1: (6-aminometil-piridin-3-il)-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-amina



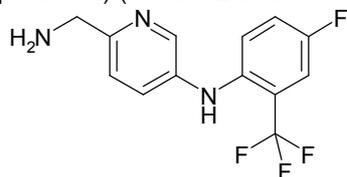
HPLC:  $R_t = 1,74$  minutos (método 13)  
Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 302$

- 10 Producto intermedio A2: (4-aminometil-fenil)-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-amina



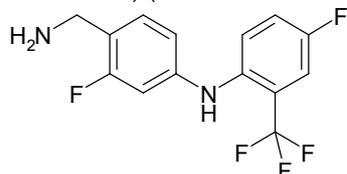
Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 285$   
Cromatograma en capa fina (gel de sílice,  $CH_2Cl_2$ /etanol 19:1):  $R_f = 0,16$

- 15 Producto intermedio A3: (6-aminometil-piridin-3-il)-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-amina



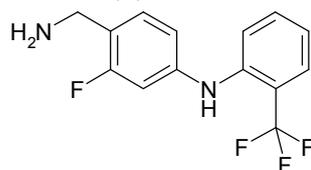
HPLC:  $R_t = 2,06$  minutos (método 3)  
Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 286$ ;  $[M-H]^- = 284$

- 20 Producto intermedio A4: (4-aminometil-3-fluoro-fenil)-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-amina



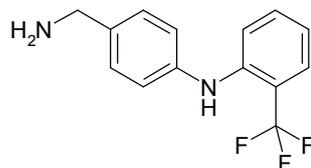
Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 303$   
Cromatograma en capa fina (gel de sílice,  $CH_2Cl_2$ /etanol 19:1):  $R_f = 0,08$

- 25 Producto intermedio A5: (4-aminometil-3-fluoro-fenil)-(2-trifluorometil-fenil)-amina



Espectro de masas (ESI):  $[M-H]^- = 283$   
Cromatograma en capa fina (gel de sílice,  $CH_2Cl_2$ /etanol 19:1):  $R_f = 0,09$

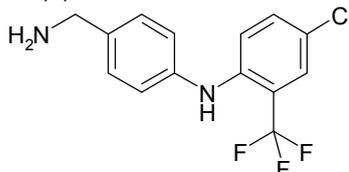
Producto intermedio A6: (4-aminometil-fenil)-(2-trifluorometil-fenil)-amina



HPLC:  $R_t = 1,36$  minutos (método 1)  
Espectro de masas (ESI):  $[M+H-NH_3]^+ = 250$

5

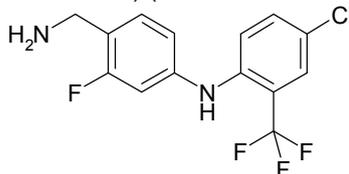
Producto intermedio A7: (4-aminometil-fenil)-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-amina



Espectro de masas (ESI):  $[M+H-NH_3]^+ = 284/286$

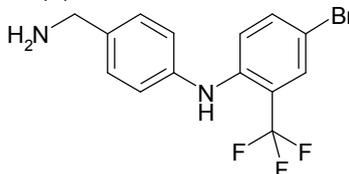
10

Producto intermedio A8: (4-aminometil-3-fluoro-fenil)-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-amina



HPLC:  $R_t = 1,83$  minutos (método 2)

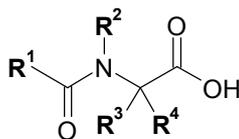
Producto intermedio A9: (4-aminometil-fenil)-(4-bromo-2-trifluorometil-fenil)-amina



15

HPLC:  $R_t = 1,81$  minutos (método 2)

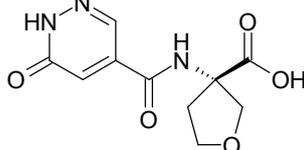
**Preparación de los productos intermedios B**



20

El siguiente producto intermedios B1 se preparó mediante acoplamiento con amida según el protocolo general de trabajo AAV1 y subsiguiente saponificación con éster según el protocolo general de trabajo AAV2:

Producto intermedio B1: Ácido (S)-3-[(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico



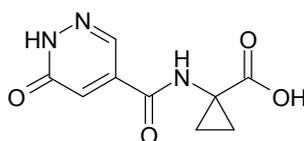
25

HPLC:  $R_t = 0,33$  minutos (método 2)  
Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 254$

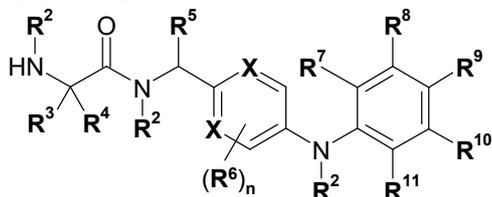
Análogamente, se puede preparar el siguiente producto intermedio B2:

30

Producto intermedio B2: Ácido 1-[(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico

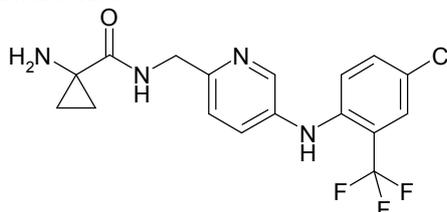


**Preparación de los productos intermedios C**



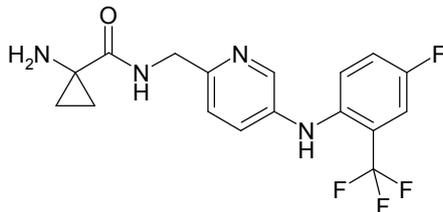
5 Los siguientes productos intermedios C1 a C6 se prepararon mediante acoplamiento con amida según el protocolo general de trabajo AAV1 y subsiguiente separación del grupo protector de *tert.*-butiloxicarbonilo según el protocolo general de trabajo AAV3:

10 Producto intermedio C1: [5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropancarboxílico



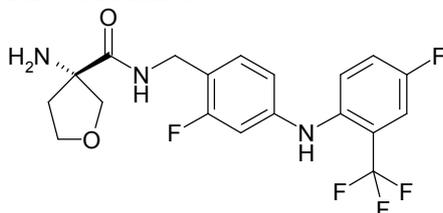
HPLC:  $R_t = 1,55$  minutos (método 13)  
Espectro de masas (ESI):  $[M-H]^- = 383$

15 Producto intermedio C2: [5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropancarboxílico



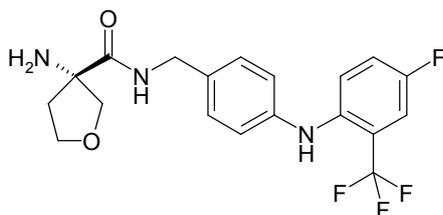
20 HPLC:  $R_t = 2,33$  minutos (método 7)  
Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 369$ ;  $[M-H]^- = 367$

Producto intermedio C3: 2-fluoro-4-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido (S)-3-amino-tetrahidrofuran-3-carboxílico



25 Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 416$

Producto intermedio C4: 4-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido (S)-3-amino-tetrahidrofuran-3-carboxílico



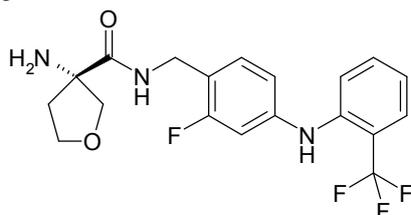
HPLC:  $R_t = 1,99$  minutos (método 2)  
 Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 398$

- 5 Producto intermedio C5: 4-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido (S)-3-amino-tetrahidrofuran-3-carboxílico



HPLC:  $R_t = 2,41$  minutos (método 2)

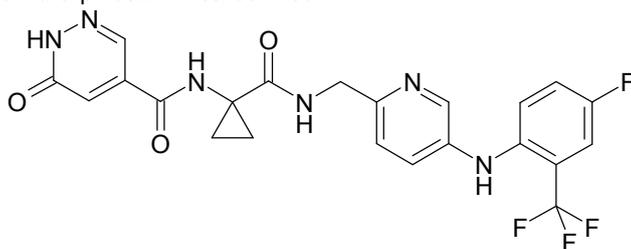
- 10 Producto intermedio C6: 2-fluoro-4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido (S)-3-amino-tetrahidrofuran-3-carboxílico



Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 398$

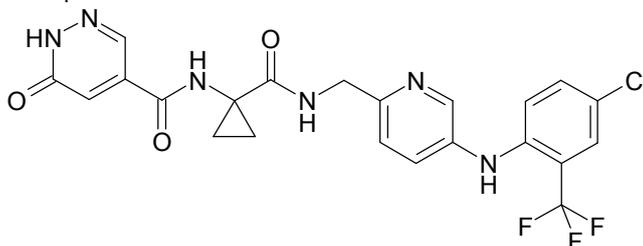
15 **Preparación de los compuestos finales:**

Ejemplo 1 (1-[[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido 6-oxo-5,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico



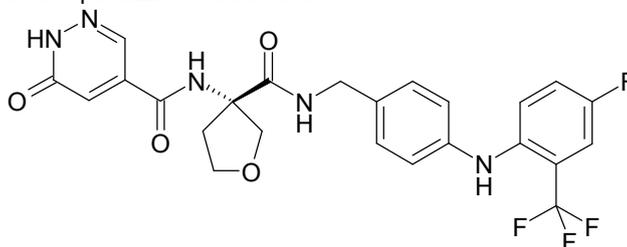
- 20 Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico según AAV1.  
 $C_{22}H_{18}F_4N_6O_3$  (490,42)  
 $R_t = 2,80$  minutos (método 7)

Ejemplo 2: (1-[[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico



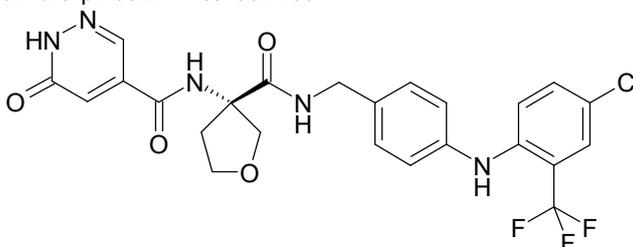
Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico según AAV1.  
 $C_{22}H_{18}ClF_3N_6O_3$  (506,87)  
 $R_t = 2,13$  minutos (método 2)

- 5 Ejemplo 3: {3-[4-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico



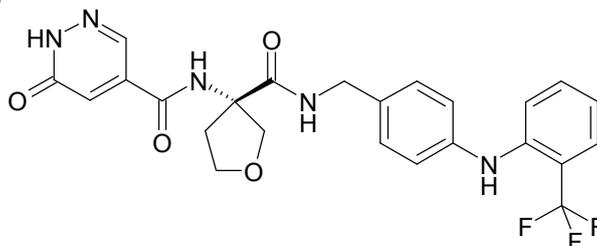
Preparada a partir del producto intermedio C4 y ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico según AAV1.  
 $C_{24}H_{21}F_4N_5O_4$  (519,45)  
 $R_t = 2,39$  minutos (método 2)

- 10 Ejemplo 4: {3-[4-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico



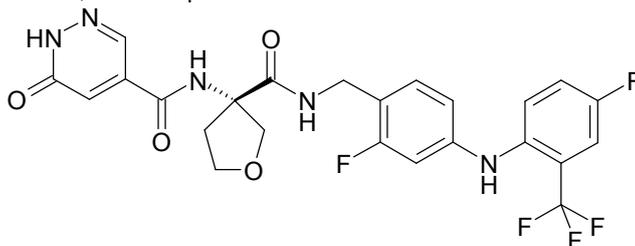
- 15 Preparada a partir de los productos intermedios A7 y B1 según AAV1.  
 $C_{24}H_{21}ClF_3N_5O_4$  (535,91)  
 $R_t = 2,28$  minutos (método 2)

- 20 Ejemplo 5: {3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-carboxílico



Preparada a partir de los productos intermedios A6 y B1 según AAV1.  
 $C_{24}H_{22}F_3N_5O_4$  (501,46)  
 $R_t = 2,09$  minutos (método 2)

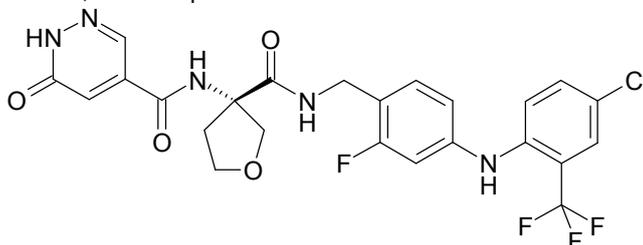
- 25 Ejemplo 6: {3-[2-fluoro-4-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico



- 30 Preparada a partir de los productos intermedios A4 y B1 según AAV1.  
 $C_{24}H_{20}F_5N_5O_4$  (537,44)

R<sub>t</sub> = 2,15 minutos (método 2)

Ejemplo 7: {3-[4-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-2-fluoro-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico



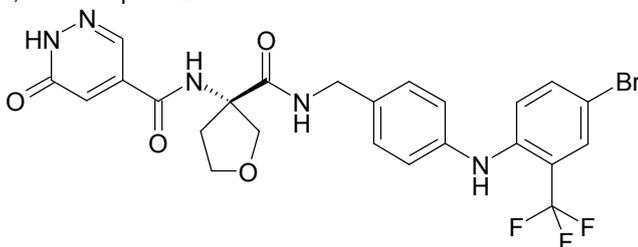
5

Preparada a partir de los productos intermedios A8 y B1 según AAV1.

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (553,90)

R<sub>t</sub> = 2,31 minutos (método 2)

10 Ejemplo 8: {3-[4-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico

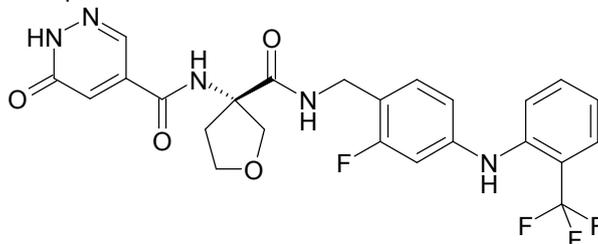


Preparada a partir de los productos intermedios A9 y B1 según AAV1.

C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (580,35)

15 R<sub>t</sub> = 2,32 minutos (método 2)

Ejemplo 9: {3-[2-fluoro-4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico



20 Preparada a partir de los productos intermedios A5 y B1 según AAV1.

C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (519,45)

R<sub>t</sub> = 1,35 minutos (método 7)

Espectroscopía de masas (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 520  
[M-H]<sup>-</sup> = 518

25

Los siguientes ejemplos describen formas de administración farmacéuticas que contienen como principio activo cualquier compuesto de la fórmula general I, pero sin limitar el alcance de la presente invención a ellas:

Ejemplo I

30

Ampolla seca con 75 mg de sustancia activa por cada 10 ml

Composición:

35 sustancia activa 75,0 mg  
manitol 500 mg  
agua para inyección hasta 10,0 ml

Preparación:

## ES 2 531 663 T3

Se disuelven en agua la sustancia activa y manitol. Después de envasar, se liofiliza. La disolución para formar la solución lista para ser usada se efectúa con agua para fines de inyección.

### Ejemplo II

5 Comprimido con 50 mg de sustancia activa

Composición:

10	(1) sustancia activa	50,0 mg
	(2) lactosa	98,0 mg
	(3) almidón de maíz	50,0 mg
	(4) polivinilpirrolidona	15,0 mg
15	(5) estearato de magnesio 2,0 mg	215,0 mg

Preparación:

20 (1), (2) y (3) se mezclan y se granulan con una solución acuosa de (4). Al granulado secado se añade (5) por mezcladura. A partir de esta mezcla se prensan comprimidos, biplanos y con faceta por ambas caras y muesca parcial en una cara.  
Diámetro de los comprimidos: 9 mm.

### Ejemplo III

25 Comprimido con 350 mg de sustancia activa

Composición:

30	(1) sustancia activa	350,0 mg
	(2) lactosa	136,0 mg
	(3) almidón de maíz	80,0 mg
	(4) polivinilpirrolidona	30,0 mg
35	(5) estearato de magnesio	4,0 mg
		600,0 mg

Preparación:

40 (1), (2) y (3) se mezclan y se granulan con una solución acuosa de (4). Al granulado secado se añade (5) por mezcladura. A partir de esta mezcla se prensan comprimidos, biplanos y con faceta por ambas caras y muesca parcial en una cara.  
Diámetro de los comprimidos: 12 mm.

### Ejemplo IV

45 Cápsulas con 50 mg de sustancia activa

Composición:

50	(1) sustancia activa	50,0 mg
	(2) almidón de maíz secado	58,0 mg
	(3) lactosa pulverizada	50,0 mg
	(4) estearato de magnesio	2,0 mg
		160,0 mg

Preparación:

55 Se mezcla (1) triturando con (3). Esta mezcla triturada se añade a la mezcla a base de (2) y (4) bajo intensa mezcladura.  
Esta mezcla de polvos se envasa en una máquina para el envasado de cápsulas en cápsulas ensamblables de gelatina dura del tamaño 3.

### Ejemplo V

60 Cápsulas con 350 mg de sustancia activa

Composición:

## ES 2 531 663 T3

	(1) sustancia activa	350,0 mg
	(2) almidón de maíz secado	46,0 mg
5	(3) lactosa pulverizada	30,0 mg
	(4) estearato de magnesio	4,0 mg
		430,0 mg

### Preparación:

10 Se mezcla (1) triturando con (3). Esta mezcla triturada se añade a la mezcla a base de (2) y (4) bajo intensa mezcladura.

Esta mezcla de polvos se envasa en una máquina para el envasado de cápsulas en cápsulas ensamblables de gelatina dura del tamaño 0.

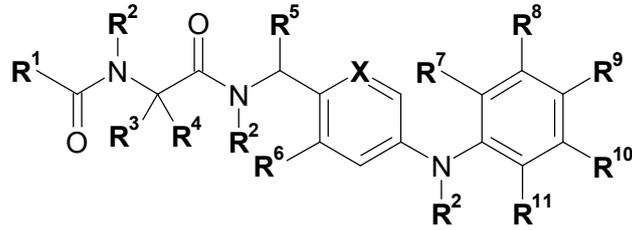
### Ejemplo VI

15 Supositorios  
con 100 mg de sustancia activa

	1 supositorio contiene:	
20	sustancia activa	100,0 mg
	polietilenglicol (peso molecular 1500)	600,0 mg
	polietilenglicol (peso molecular 6000)	460,0 mg
	monoestearato de polietilensorbitán	840,0 mg
25		2000,0 mg

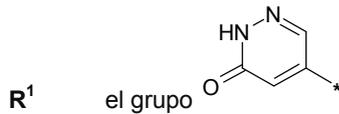
REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general I



, (I)

5 en la cual significan



$R^2$  H o  $CH_3$ ;

10  $R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquileo  $C_{3-6}$ , en el que una unidad  $-CH_2$  puede estar reemplazada por un átomo de oxígeno;

$R^5$  H o  $CH_3$ ;

15  $R^6$  H, F, Cl o metilo;

$R^7$  H, F, Cl, Br,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ;

20  $R^8$  H;

$R^9$  F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-O$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-S$ -alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^{10}$  H;

25  $R^{11}$  F, Cl, Br,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ;

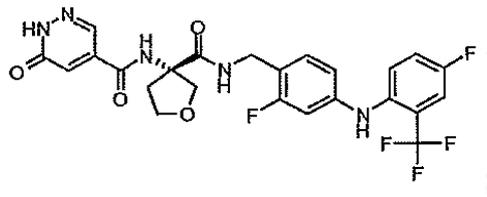
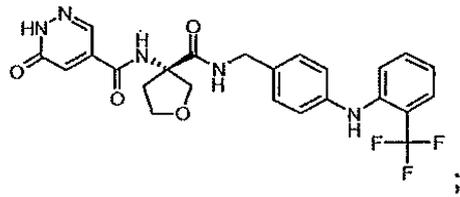
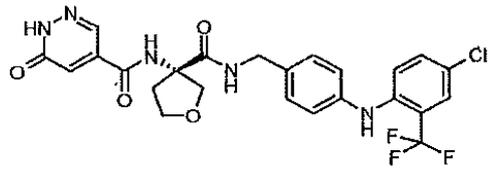
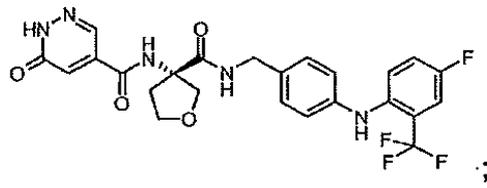
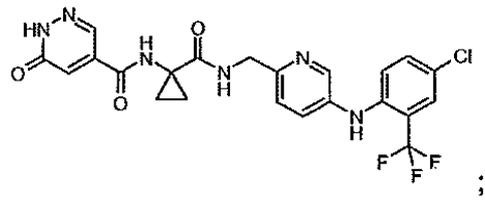
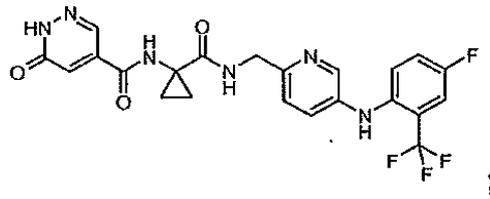
y  
 $X$  CH o N,

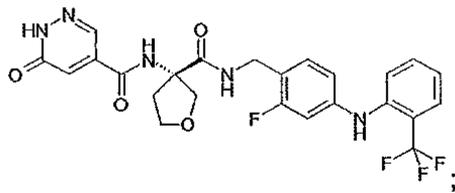
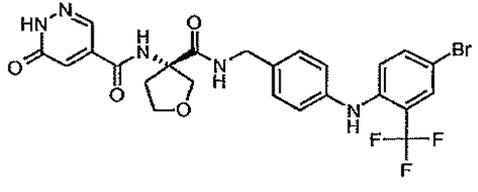
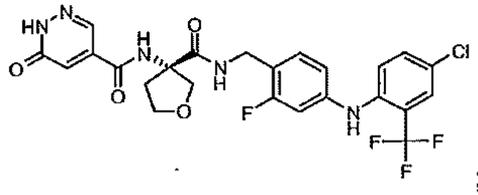
30 sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

2. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados por que  $R^2$  significa H,

35 sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, a saber





sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

4. Sales fisiológicamente aceptables de los compuestos según una de las reivindicaciones 1-3, con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.
5. Composición farmacéutica que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1-3, o una sal fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 4, eventualmente junto a una o más sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.
6. Medicamento que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1- 4.
7. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1-4, para uso en el tratamiento agudo y profiláctico de la osteoartritis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dolores agudos, dolores viscerales, dolores neuropáticos, dolores inflamatorios / mediados por el receptor del dolor, dolores tumorales y enfermedades migrañosas, dolores de espalda crónicos y dolores en el caso de neuropatía diabética.