

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 674**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/95** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.01.2009 E 09700137 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2238119**

54 Título: **Quinazolinas y compuestos heterocíclicos relacionados, y su uso terapéutico**

30 Prioridad:

**02.01.2008 EP 08100015**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.03.2016**

73 Titular/es:

**VERENIGING VOOR CHRISTELIJK HOGER  
ONDERWIJS, WETENSCHAPPELIJK  
ONDERZOEK EN PATIËNTENZORG (100.0%)  
DE BOELELAAN 1083  
1081 HV AMSTERDAM, NL**

72 Inventor/es:

**SMITS, ROGIER ADRIAAN;  
LEURS, REGORIUS y  
DE ESCH, IWAN JOZEF PHILOMENA**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 562 674 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**

Quinazolininas y compuestos heterocíclicos relacionados, y su uso terapéutico

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a quinazolininas y compuestos heterocíclicos relacionados, y su uso terapéutico. Más particularmente, se refiere a compuestos que interactúan con un receptor de histamina, y su uso para tratar, reducir o prevenir trastornos y malestares mediados por un receptor de histamina.

**Antecedentes de la invención**

10 La histamina es importante en la fisiología humana porque es una de las sustancias químicas liberadas por ciertas células (particularmente mastocitos) tras la lesión tisular o durante la neutralización de material extraño (por ejemplo, antígenos) por ciertos tipos de anticuerpos. La histamina liberada tiende a dilatar los capilares sanguíneos, provocando a menudo que la piel aparezca de color rojo y se sienta caliente, y hace los capilares más permeables, permitiendo que escape fluido al tejido circundante.

15 La actividad biológica de la histamina está estrechamente relacionada con las respuestas alérgicas y sus efectos perjudiciales, tales como la inflamación. Los eventos que inducen la respuesta inflamatoria incluyen la estimulación física (incluyendo el trauma), estimulación química, infección, e invasión por microorganismos. La respuesta inflamatoria se caracteriza por dolor, aumento de la temperatura, enrojecimiento, hinchazón, función reducida, prurito, o cualquier combinación de éstos.

20 La desgranulación de los mastocitos (exocitosis) libera histamina y conduce a una respuesta inflamatoria. Una amplia variedad de estímulos inmunológicos y estímulos no inmunológicos puede provocar la activación, reclutamiento y desgranulación de los mastocitos. La activación de los mastocitos inicia respuestas inflamatorias alérgicas, que a su vez provocan el reclutamiento de otras células efectoras que contribuyen adicionalmente a la respuesta inflamatoria.

25 Las numerosas funciones que se ejercen por la histamina están mediadas por al menos cuatro receptores farmacológicamente distintos, que son todos los miembros de la familia de receptores acoplados a la proteína G. El receptor H<sub>1</sub> se expresa en el cerebro, células endoteliales y células musculares lisas. Muchas de sus funciones contribuyen a respuestas alérgicas, y los antagonistas del receptor H<sub>1</sub> han sido fármacos de gran éxito para el tratamiento de alergias. Se ha demostrado que el receptor H<sub>2</sub> funciona como un modulador clave para la secreción de ácido gástrico, y los antagonistas del receptor H<sub>2</sub> son ampliamente usados para el tratamiento de úlceras gastrointestinales. El receptor H<sub>3</sub> se expresa predominantemente en el sistema nervioso central humano. Se cree que funciona como un receptor que controla la liberación presináptica que puede regular la histamina, norepinefrina, serotonina, GABA, acetilcolina, y otros neurotransmisores. Los receptores de histamina se acoplan a diferentes caminos de señalización vía diferentes proteínas G.

35 Recientemente, varios grupos han identificado y caracterizado un cuarto receptor de histamina (véase, por ejemplo, T. Oda et al., J. Biol. Chem. 2000, 275 (47), 36781-36786; C. Liu et al., Mol. Pharmacol. 2001, 59 (3), 420 a 426; T. Nguyen et al., Mol. Pharmacol. 2001, 59 (3), 427 a 433; Y. Zhu et al., Mol. Pharmacol. 2001, 59 (3), 434-441. K.L. Morse et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001, 296 (3), 1058-1066). El receptor H<sub>4</sub> de histamina es un receptor acoplado a proteína G transmembrana de siete dominios, con aproximadamente 40% de homología con el receptor H<sub>3</sub> de histamina. Sin embargo, en contraste con el receptor H<sub>3</sub>, el receptor H<sub>4</sub> se expresa a mayores niveles en por ejemplo, mastocitos, eosinófilos y una variedad de otras células del sistema inmune.

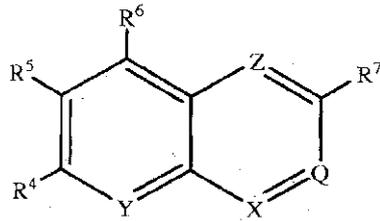
40 Se ha mostrado que la administración de un antagonista del receptor H<sub>4</sub> de histamina inhibe el flujo de calcio mediado por el receptor H<sub>4</sub> de histamina y la quimiotaxis de mastocitos (Thurmond et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004, 309 (1), 404-413) y eosinófilos (Raible et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994, 149 (6), 1506-1511). Esto sugiere un papel importante para el receptor H<sub>4</sub> de histamina para el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como asma, enfermedad inflamatoria intestinal y varios trastornos dermatológicos. Además, el H<sub>4</sub> de histamina, está asociado con el cáncer y el prurito. Véase J. K. Bell et al., Br. J. Pharmacol. 2004, 142 (2), 374-380; y F. Cianchi et al., Clin. Cancer Res. 2005, 11, 6807-6815.

45 El documento US2005/0070527 describe compuestos de 1H-quinoxalina que inhiben el reclutamiento de leucocitos y modulan el receptor H<sub>4</sub>, y su uso en el tratamiento de estados tales como la inflamación.

50 El documento EP0579496A1 describe compuestos de 4-aminoquinazolina que tienen un efecto inhibitorio sobre cGMP-PDE, o sobre TXA<sub>2</sub> sintetasa.

Además la técnica anterior en esta área general incluye los documentos WO2006/050965, WO02/072548, US20050070550A1, WO2007/031529, WO2004/022537, EP1767537A1 y US2006/0111416.

El documento PCT/EP2007/056689 describe compuestos de fórmula I



(I)

en la que

Q es CR<sup>1</sup> o N;

X es CR<sup>2</sup> o N, con tal de que Q y X no sean ambos N;

5 Y es CR<sup>3</sup> o N;

Z es CH o N;

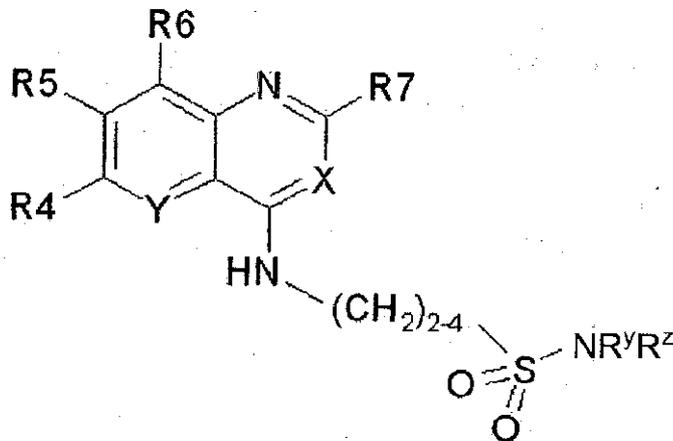
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente H, F, Cl, Br, I o un grupo hidrocarbonado que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos; y

R<sup>7</sup> es un grupo heterocíclico que incluye uno o más átomos de N;

10 o una de sus sales, ésteres o solvatos farmacéuticamente aceptable.

#### Sumario de la invención

Según la presente invención, los nuevos compuestos son de la fórmula



en la que

15 X es CR<sup>1</sup> o N;

Y es CR<sup>3</sup> o N;

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente H, F, Cl, Br, I o un grupo hidrocarbonado que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos;

R<sup>7</sup> es un grupo heterocíclico que incluye uno o más átomos de N; y

20 R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> son cada uno H o los mismos o diferentes grupos, incluyendo grupos cíclicos formados por R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> con el átomo de N, de hasta 20 átomos de carbono y que incluyen opcionalmente hasta 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

o una de sus sales, ésteres o solvatos farmacéuticamente aceptable, en la que el éster farmacéuticamente aceptable se selecciona de alquilo de C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo de C<sub>5-7</sub>, fenilo, y ésteres de fenil-alquilo de C<sub>1-6</sub>.

Según un aspecto adicional de la invención, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar, reducir o prevenir trastornos y malestares mediados por el receptor H<sub>4</sub> de histamina. Para este propósito, se pueden administrar a un sujeto, por ejemplo, en forma de una composición farmacéutica, en una cantidad terapéuticamente efectiva.

## 5 Descripción de la invención

Los compuestos de la invención pueden ser quirales. Esta invención incluye tales compuestos en cualquier forma enantiómera o diastereoisómera, incluyendo racematos. Los compuestos de la invención pueden existir también en diferentes formas tautómeras, y están incluidos átomos en diferentes formas isómeras.

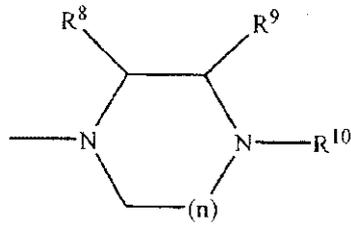
10 Preferentemente, R<sup>1</sup> se selecciona de H, F, Cl, Br, I, alquilo de C<sub>1-4</sub>, alqueno de C<sub>2-5</sub>, alcoxi de C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo, arilo (tal como fenilo), heteroarilo, -alquil de C<sub>1-4</sub>-arilo tal como bencilo o fenetilo, -alquil de C<sub>1-4</sub>-heteroarilo, tal como heteroariletilo, O-arilo tal como O-fenilarilo, O-heteroarilo, NH-arilo tal como NH-fenilo, NH-heteroarilo, S-arilo (tal como S-fenilo), S-heteroarilo, O-alquil de C<sub>1-4</sub>-arilo tal como O-CH<sub>2</sub>-fenilo, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-fenilo o O-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-fenilo, O-alquil de C<sub>1-4</sub>-heteroarilo tal como O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-heteroarilo o O-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-heteroarilo, alquil de C<sub>1-4</sub>-heteroarilo, como CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-heteroarilo, NH-alquil de C<sub>1-4</sub>-arilo tal como NHCH<sub>2</sub>-fenilo, NH-alquil de C<sub>1-4</sub>-heteroarilo, hidrazino, hidroxilamino, 15 NH<sub>2</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en la que o bien R<sup>a</sup> está ausente y R<sup>b</sup> es acilo, o cada uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo de C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo, fenilo, bencilo y fenetilo, en la que cualquiera de dichos restos arilo, heteroarilo, alquilo, acilo, fenilo y cicloalquilo está opcionalmente substituido con 1 a 3 substituyentes, por ejemplo, seleccionados de alquilo de C<sub>1-4</sub>, halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi de C<sub>1-3</sub>.

20 Preferentemente, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, I, alquilo de C<sub>1-4</sub>, alqueno de C<sub>2-5</sub>, alquino de C<sub>2-5</sub>, alcoxi de C<sub>1-4</sub>, alquiltio de C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, O-cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, fenilo, bencilo, O-fenilo, NH-fenilo, S-fenilo, O-alquil de C<sub>1-4</sub>-fenilo tales como O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-fenilo u O-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-fenilo, alquil de C<sub>1-4</sub>-arilo tal como CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-fenilo, CF<sub>3</sub>, O-CF<sub>3</sub>, S-CF<sub>3</sub>, hidroxilo, nitro, ciano, O-alquil de C<sub>1-4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en la que cada uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo de C<sub>1-4</sub>, fenilo, bencilo y fenetilo, y en la que cualquier resto fenilo, alquilo o cicloalquilo está opcionalmente substituido con 1 a 3 substituyentes 25 seleccionado de alquilo de C<sub>1-3</sub>, halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi de C<sub>1-3</sub>.

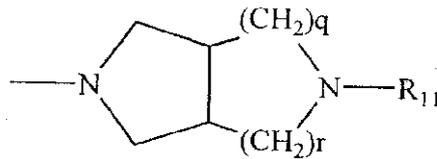
Como se indicó anteriormente, R<sup>7</sup> es un grupo heterocíclico que comprende uno o más átomos de N. Está unido al núcleo bicíclico vía un átomo de N o C, siendo preferida la unión vía N. Este grupo puede ser mono- o bi-cíclico, y opcionalmente lleva substituyentes, por ejemplo, substituyentes como se definió anteriormente.

30 A modo de ejemplo, R<sup>7</sup> se selecciona de heterociclilo de 4-7 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-heterociclilo de 4-7 miembros y bis-(heterociclilo de 4-7 miembros). En una realización preferida, R<sup>7</sup> se selecciona de aminas cíclicas, espiroaminas y cicloaminas puenteadas.

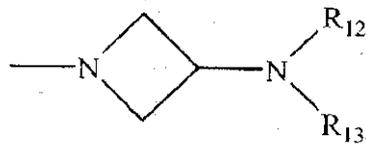
R<sup>7</sup> en particular se puede seleccionar de cualquiera de los siguientes grupos



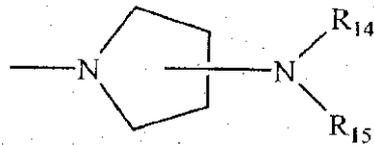
(II),



(III),



(IV), y



(V)

en la que

n es 1 o 2;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o alquilo de C<sub>1-3</sub>;

5 R<sup>10</sup> es H, alqueno de C<sub>3-5</sub> con ningún miembro de carbono sp<sup>2</sup> unido directamente al miembro de nitrógeno unido a R<sup>10</sup>, alqueno de C<sub>3-5</sub> con ningún miembro de carbono sp unido directamente al miembro de nitrógeno unido a R<sup>10</sup>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, alquil de C<sub>1-4</sub>-O-alquilo de C<sub>1-4</sub> o alquilo de C<sub>1-6</sub> que está opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, amino, alquilamino de C<sub>1-6</sub>, N,N-di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, alquiltio de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3-8</sub>;

10 alternativamente, R<sup>10</sup> se puede tomar junto con R<sup>9</sup>, en el que el miembro de carbono unido a R<sup>9</sup>, y el miembro de nitrógeno unido a R<sup>10</sup> forman un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros, en el que dicho anillo tiene 0 o 1 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S, NH y N-alquilo de C<sub>1-6</sub>, y en la que dicho anillo heterocíclico está sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados cada uno de alquilo de C<sub>1-3</sub>, halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi de C<sub>1-3</sub>;

15 q es 1, 2 o 3;

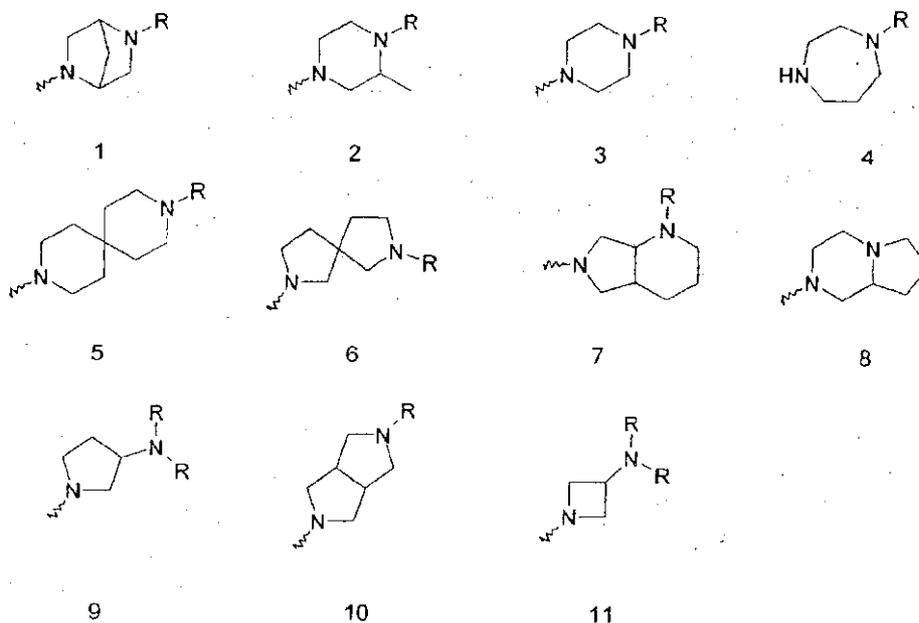
r es 0 o 1;

R<sup>11</sup> es un átomo de hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, amino, N-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, N,N-di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, alquiltio de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, o cicloalquilo de C<sub>3-8</sub>; y

R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con halógeno,

ciano, hidroxi, carboxi, amino, alquilamino de C<sub>1-6</sub>, N-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, N,N-di(alquil de C<sub>1-6</sub>)amino, alquilitio de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, o cicloalquilo de C<sub>3-8</sub>.

Los siguientes substituyentes aminérgicos son ejemplos de R<sup>7</sup>:



5 en la que R es H o cualquier substituyente, por ejemplo, metilo o etilo, y las líneas curvas representan la unión del grupo amina con la estructura heterocíclica. Las aminas 5 y 6 son ejemplos de espiroaminas. Las aminas 7, 8, 9 y 10 son ejemplos de compuestos que tienen estereoisómeros, de los cuales se incluyen todas las formas (por ejemplo, los isómeros S y R).

10 Como se indicó anteriormente, R<sup>7</sup> también puede estar unido al núcleo bicíclico vía un átomo de C. Los ejemplos de tales grupos son 7-octahidroindolizínico y 1-metil-4-piperidinilo.

La amplia naturaleza del grupo R<sup>7</sup> se ilustra en los documentos de la técnica anterior identificados anteriormente.

R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> pueden ser cada uno cualquiera de los grupos definidos anteriormente. Estos incluyen alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocíclico y también anillos heterocíclicos definidos por NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>. Cada uno puede estar substituido.

15 Típicamente, un grupo heterocíclico contiene hasta 6, 10 o 20 átomos de C y hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S. El grupo puede comprender un anillo o anillos condensados, y puede ser saturado o insaturado parcial o totalmente.

El término "alquilo" tal como se usa aquí incluye grupos hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada.

El término "alqueno" tal como se usa aquí, incluye grupos hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada como antes con por lo menos un doble enlace carbono-carbono (sp<sup>2</sup>).

20 El término "alquino" tal como se usa aquí incluye grupos hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada como antes con al menos un enlace triple carbono-carbono (sp). Los hidrocarburos que tienen una mezcla de dobles enlaces y triples enlaces se agrupan aquí como alquinos.

El término "alcoxi" tal como se usa aquí incluye grupos alquilo de cadena lineal y ramificada con un oxígeno terminal que une el grupo alquilo al resto de la molécula.

25 El término "arilo" tal como se usa aquí incluye cualquier grupo funcional o substituyente que comprende un anillo aromático. En particular, el arilo se puede seleccionar de restos que comprenden un grupo fenilo, naftilo o bifenilo. El arilo puede comprender uno o más heteroátomos, en cuyo caso el arilo se puede denominar "heteroarilo". Los ejemplos preferidos de grupos heteroarilo incluyen piridina, furano, tiofeno, triazol y tetrazol.

30 Cualquier grupo hidrocarbonado puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo de C<sub>1-20</sub>, preferentemente un hidrocarburo de C<sub>1-12</sub>, y más preferentemente un hidrocarburo de C<sub>1-10</sub>. Este intervalo se aplica también a otros grupos, incluyendo grupos heterocíclicos, y también como una preferencia.

Se entiende que las substituciones y combinaciones de substituciones citadas aquí, se refieren a substituciones que

son consistentes con la valencia del miembro que está siendo sustituido.

La "sus sales, ésteres o solvatos farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales, formas de éster y solvatos de los compuestos de la presente invención que serían evidentes para el químico farmacéutico, es decir, aquellas que no son tóxicas y que afectarían favorablemente a las propiedades farmacológicas de dichos compuestos de la presente invención. Aquellos compuestos que tienen propiedades farmacológicas favorables serían evidentes para el químico farmacéutico, es decir, aquellas que no son tóxicas y que poseen tales propiedades farmacológicas para proporcionar suficiente palatabilidad, absorción, distribución, metabolismo y excreción. Otros factores, de naturaleza más práctica, que son importantes en la selección son el coste de las materias primas, facilidad de cristalización, rendimiento, estabilidad, higroscopicidad, y fluidez del fármaco a granel resultante.

- 5 Los ácidos representativos que se pueden usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a los siguientes: ácido acético, ácido 2,2-dicloroláctico, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido  $\alpha$ -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido ( $\pm$ )-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido ( $\pm$ )-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico.

- 15 Las bases representativas que se pueden usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las siguientes: amoníaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

- 20 Los ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se seleccionan de alquilo de  $C_{1-7}$ , cicloalquilo de  $C_{5-7}$ , fenilo, fenilo sustituido, y ésteres de fenil-alquilo de  $C_{1-6}$ . Los ésteres preferidos incluyen ésteres metílicos.

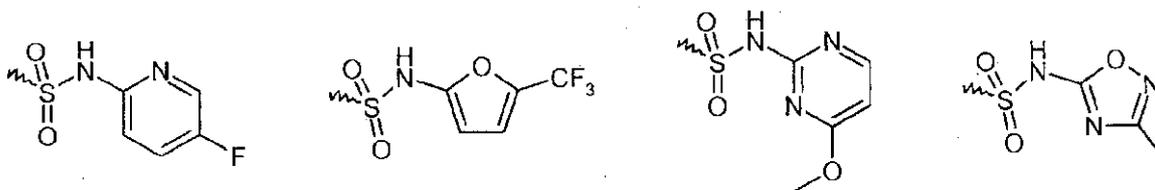
Si  $R^7$  es el grupo de fórmula (II), n es preferentemente 1. En una realización preferida,  $R^8$  y  $R^9$  son átomos de hidrógeno, mientras que  $R^{10}$  es un grupo metilo.

Si  $R^7$  es el grupo de fórmula (III), las combinaciones preferidas de q y r son, por ejemplo q = 1 y r = 1, q = 2 y r = 0, y q = 3 y r = 0.

- 35 Una clase preferida de compuestos es los compuestos de quinazolina de la invención, en la que X es N e Y es  $CR^3$ . Los compuestos particularmente preferidos son aquellas quinazolininas en las que por lo menos tres grupos de  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son átomos de hidrógeno. Los compuestos adicionalmente preferidos son aquellas quinazolininas en las que  $R^7$  es 4-metilpiperazino.

- 40 Otra clase preferida de compuestos es compuestos de quinolina de la invención, en la que X es  $CR^1$  e Y es  $CR^3$ . Los compuestos particularmente preferidos son aquellas quinolininas en las que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son átomos de hidrógeno. Se prefiere adicionalmente que  $R^7$  sea 4-metilpiperazino.

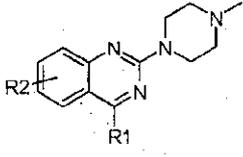
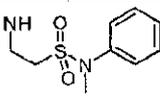
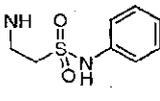
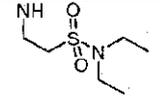
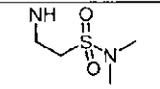
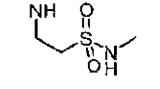
$NR^yR^z$  incluye heteroarilo (opcionalmente sustituido) o heterociclo tal como morfolino. Alternativamente, uno o ambos o  $R^y$  y  $R^z$  puede ser H. Los ejemplos de  $SO_2NR^yR^z$  son

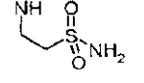
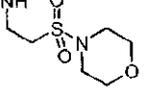
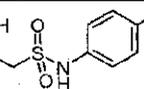
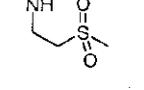
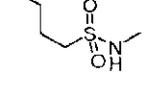
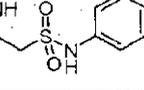
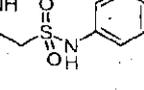
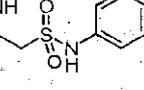
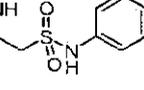
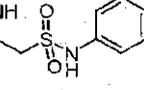
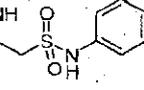
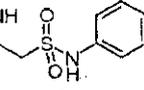


- 45  $NR^yR^z$  puede incluir estructura de anillo condensado. Un ejemplo es dihidroindolilo.

La Tabla 1 ilustra compuestos de la invención. En la columna "Clases de actividad" los siguientes signos tienen el siguiente significado "-" se refiere a una  $K_i$  (la constante de inhibición en un ensayo de unión de  $H_4$  (véase los ejemplos de trabajo aquí anteriormente)  $> 10 \mu M$ ; " $\pm$ " quiere decir  $10 \mu M < K_i < 1 \mu M$  y "+" quiere decir  $K_i < 1 \mu M$ . Los números de compuesto marcado con un asterisco (\*) representan ejemplos comparativos para la presente invención.

Tabla 1: nuevos compuestos de quinazolina

				
Nr	Código	R1	R2	Clase de actividad*
1	10512		6-Cl	+
2	10519		6-Cl	+
3	10514		6-Cl	+
4	10571		6-Cl	+
5	10570		6-Cl	+

6	10558		6-Cl	+
7	10657		6-Cl	+
8	10656		6-Cl	+
9*	10646		6-Cl	+
10	10517		6-Cl	+
11	10775		5-CF <sub>3</sub>	+
12	10660		6,7-Cl	+
13	10776		6-Br, 7-Cl	+
14	10658		6,8-Cl	+
15	10659		6-I	+
16	10781		7,8-Cl	+
17	10782		5,7-Cl	+

Los compuestos de la presente invención son antagonistas, agonistas inversos o agonistas, incluyendo agonistas parciales, de receptores H<sub>4</sub> de histamina. De este modo, estos compuestos reversible o irreversiblemente se unen al receptor H<sub>4</sub> de histamina. Adicionalmente, algunos compuestos pueden poseer afinidad por el receptor H<sub>1</sub> de histamina además de afinidad por H<sub>4</sub>R. Tales compuestos pueden ser capaces de modular enfermedades inflamatorias con un componente tanto H<sub>4</sub>R como H<sub>1</sub>R más eficientemente que solo los ligandos H<sub>1</sub>R selectivo o H<sub>4</sub>R selectivo. No deseando estar vinculados a la teoría, esto se considera que es indicativo de utilidad terapéutica.

El efecto de un antagonista se puede obtener también con un agonista inverso o un agonista parcial. El agonismo inverso describe la propiedad de un compuesto para apagar activamente un receptor que muestra actividad constitutiva. La actividad constitutiva se puede identificar en células que se han forzado para que sobre-expresen el receptor H<sub>4</sub> humano. La actividad constitutiva se puede medir midiendo los niveles de cAMP (monofosfato de adenosina cíclico) o midiendo un gen marcador sensible a niveles de cAMP después del tratamiento con un agente de estimulación de cAMP tal como forskolina. Las células que sobreexpresan los receptores H<sub>4</sub> mostrarán menores

niveles de cAMP después del tratamiento de forskolina que las células que no los expresan. Los compuestos que se comportan como agonistas de H<sub>4</sub> rebajarán dependientemente de la dosis los niveles de cAMP estimulados por forskolina en células que expresan H<sub>4</sub>. Los compuestos que se comportan como agonistas inversos de H<sub>4</sub> estimularán dependientemente de la dosis los niveles de cAMP en las células que expresan H<sub>4</sub>. Los compuestos que se comportan como antagonistas de H<sub>4</sub> bloquearán la inhibición de cAMP inducida por el agonista de H<sub>4</sub> o el agonista inverso de H<sub>4</sub> indujo incrementos en cAMP.

Los compuestos de la invención se pueden administrar a un sujeto, en terapia, por ejemplo, para el tratamiento de inflamación.

“Inflamación” tal como se usa aquí se refiere a la respuesta que se desarrolla como consecuencia de la liberación de mediadores inflamatorios, tal como histamina, serotonina, leucotrienos, prostaglandinas, citoquinas, quimioquinas, que a su vez está provocada por lo menos por un estímulo, que puede ser, por ejemplo, un estímulo inmunológico o un estímulo no inmunológico.

El término “sujeto” tal como se usa aquí incluye animales y en particular mamíferos incluyendo y siendo preferentemente un ser humano, un perro, un gato, un caballo, una rata, un conejo, un ratón, y un primate no humano, animal que necesita observación, experimentación, tratamiento o prevención con respecto a la enfermedad o estado relevante.

El término “composición” tal como se usa en esta solicitud incluye un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, incluyendo las cantidades terapéuticamente efectivas, así como cualquier producto que es el resultado directa o indirectamente de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” tal como se usa en esta descripción y las reivindicaciones adjuntas se desea que sea la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que obtiene la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

Los compuestos de la invención son útiles para la mejora de síntomas asociados al tratamiento y/o la prevención de estados y enfermedades tales como trastornos inflamatorios, trastornos alérgicos, trastornos dermatológicos, enfermedad autoinmune, trastornos linfáticos, trastornos de inmunodeficiencia y cáncer, que incluyen los estados y enfermedades más específicos dados anteriormente.

La invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar o prevenir un estado mediado por el receptor H<sub>4</sub> en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar, reducir o prevenir un estado mediado por receptor H<sub>4</sub> de por lo menos un antagonista o agonista parcial o agonista inverso de receptor H<sub>4</sub> según la presente invención. Tales composiciones farmacéuticas típicamente comprenden también un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además, la invención presenta una composición antiinflamatoria, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar o prevenir la inflamación de por lo menos un compuesto antiinflamatorio según la presente invención. Estas composiciones típicamente comprenden también un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro ejemplo de la invención es un compuesto según la presente invención para uso en el tratamiento o prevención de uno cualquiera de los estados a los que nos referimos aquí; uno de tales estados es inflamación.

La invención también presenta una composición según la presente invención para uso en el tratamiento o prevención de un estado mediado por receptor H<sub>4</sub> en un sujeto.

Las realizaciones de un compuesto según la presente invención para uso en el tratamiento o prevención de la inflamación en un sujeto según la presente invención incluyen por lo menos uno de los siguientes: dicha respuesta inflamatoria es una respuesta a un estímulo físico; dicha respuesta inflamatoria es una respuesta a un estímulo químico; dicha respuesta inflamatoria es una respuesta a la infección; dicha respuesta inflamatoria es una respuesta a una invasión por un cuerpo que es extraño a dicho sujeto; dicha respuesta inflamatoria es una respuesta a un estímulo inmunológico; dicha respuesta inflamatoria es una respuesta a un estímulo no inmunológico; dicha respuesta inflamatoria es una respuesta a por lo menos uno de los estados: alergia, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aterosclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, y más específicamente en la que dicha enfermedad inflamatoria intestinal es por lo menos una de enfermedad de Crohn y colitis ulcerante, psoriasis, rinitis alérgica, escleroderma, enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes mellitus mediada por procesos inmunes, y lupus; dicha respuesta inflamatoria es una respuesta a por lo menos uno de los estados: miastenia gravis, neuropatía autoinmune, y más específicamente en la que dicha neuropatía autoinmune es neuropatía de Guillain-Barre, uveítis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmune, arteritis temporal, síndrome antifosfolípido, vasculitis, y más específicamente en la que dicha vasculitis es granulomatosis de Wegener, enfermedad de Bechet, dermatitis herpetiformis, pénfigo vulgar, vitíligo, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, ooforitis autoinmune, orquitis autoinmune, enfermedad

5 autoinmune de la glándula adrenal, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatía, y más específicamente en la que dicha espondiloartropatía es espondilitis anquilosante, y síndrome de Sjogren; dicha respuesta inflamatoria es inflamación aguda; dicha respuesta inflamatoria es inflamación crónica. Además, los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento o terapia contra el cáncer. En una realización adicional más, los compuestos de la invención se pueden usar para reducir, suprimir o evitar el prurito. El prurito es una enfermedad que es provocada por un componente tanto de H<sub>1</sub>R como de H<sub>4</sub>R y se puede beneficiar de tales ligandos de doble acción. La administración "con respecto a" una respuesta inflamatoria según la presente invención incluye la administración en un momento que es por lo menos uno antes de, en el momento de, o después de que se detecta la inflamación.

10 Los aspectos de la invención incluyen (a) una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto según la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable; (b) un fármaco envasado que comprende (1) una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto según la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable; y (2) instrucciones para la administración de dicha composición para el tratamiento o prevención de uno cualquiera de los estados a los que nos referimos aquí, tal como una enfermedad o estado mediado por H<sub>4</sub>, y más particularmente inflamación.

15 Esta invención proporciona un compuesto según la presente invención para uso en el tratamiento, reducción o prevención de un estado mediado por H<sub>4</sub> en un sujeto. En estas condiciones, está implicada la acción del receptor H<sub>4</sub>. Tal como su usa aquí "tratar" un trastorno quiere decir eliminar, reducir o mejorar de otro modo su causa y/o sus efectos. Los términos tales como "inhibir" la aparición de un trastorno o suceso, y "prevenir" un trastorno o estado quiere decir prevenir, retrasar o reducir la probabilidad de tal aparición.

20 La expresión "dosis unitaria" se usa aquí para referirse a unidades físicamente discretas apropiadas como dosis unitarias para sujetos, conteniendo cada unidad una cantidad farmacológicamente efectiva predeterminada del ingrediente calculada para producir el efecto farmacológico deseado. Las especificaciones para las nuevas formas de dosificación unitaria de esta invención se determinan, y dependen directamente de, las características del ingrediente activo, y de las limitaciones inherentes en la técnica de mezclar tal ingrediente activo, y de las limitaciones inherentes en la técnica de mezcla de tal ingrediente activo para uso terapéutico en sujetos.

25 Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar usando excipientes farmacéuticos y técnicas de mezcla convencionales. Los ejemplos de formas de dosificación unitaria apropiadas son comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, envases de polvo, gránulos, obleas, y similares, segregados múltiples de cualquier forma de dosificación unitaria, así como disoluciones líquidas, y suspensiones. Algunas formas líquidas son acuosas, mientras que otras realizaciones de formas líquidas son no acuosas. Las formas de dosificación oral pueden ser elixires, jarabes, cápsulas, comprimidos y similares. Los ejemplos de vehículos sólidos incluyen aquellos materiales usualmente empleados en la fabricación de píldoras o comprimidos, tales como lactosa, almidón, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, manitol y similares, espesantes tales como tragacanto y metilcelulosa USP, SiO<sub>2</sub> finamente dividido, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio, y similares. Los excipientes orales líquidos típicos incluyen etanol, glicerol, agua y similares. Todos los excipientes se pueden mezclar según sea necesario con diluyentes (por ejemplo, carbonatos de sodio y potasio, fosfatos de sodio y calcio, y lactosa), desintegrantes (por ejemplo, almidón de maíz y ácido algínico), agentes de granulación, lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, y talco), aglomerantes (por ejemplo, almidón y gelatina), espesantes (por ejemplo, parafina, ceras, y petrolato), agentes saborizantes, agentes colorantes, conservantes, y similares por técnicas convencionales conocidas para los de experiencia media en la técnica de preparar formas de dosificación. Los revestimientos pueden estar presentes e incluyen, por ejemplo, monoestearato de glicerilo y/o diestearato de glicerilo. Las cápsulas para uso oral incluyen cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo está mezclado, con agua o un aceite, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

30 Las formas de dosificación parenteral se pueden preparar usando agua u otro vehículo estéril. Las disoluciones parenterales se pueden envasar en recipientes adaptados para subdivisión en dosis individuales. Para uso intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo, e intravenoso, los compuestos según la invención se proporcionarán generalmente en disoluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH e isotonicidad apropiados. Los vehículos acuosos apropiados incluyen disolución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Las suspensiones acuosas pueden incluir agentes de suspensión tales como derivados de celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, y goma de tragacanto, y un agente humectante tal como lecitina. Los conservantes apropiados para suspensiones acuosas incluyen p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo. Las formulaciones parenterales incluyen disoluciones acuosas o no acuosas farmacéuticamente aceptables, dispersiones, suspensiones, emulsiones, y polvos estériles para su preparación. Los ejemplos de vehículos incluyen agua, etanol, polialcoholes (propilenglicol, polietilenglicol), aceites vegetales, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez se puede mantener por el uso de un revestimiento tal como lecitina, un tensioactivo, o mantener el apropiado tamaño de partícula. Los vehículos para formas de dosificación sólida incluyen (a) cargas o diluyentes, (b) aglomerantes, (c) humectantes, (d) agentes desintegrantes, (e) retardantes de disolución, (f) aceleradores de absorción, (g) adsorbentes, (h) lubricantes, (i) agentes tampón, y (j) propulsores.

50 Las composiciones pueden contener también adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes, y dispersantes; agentes antimicrobianos tales como parabenos, clorobutanol, fenol y ácido sórbico; agentes isotónicos tales como azúcar o cloruro de sodio; agentes de prolongación de la absorción tales como

monoestearato de aluminio y gelatina; y agentes de mejora de la absorción.

5 Los vehículos fisiológicamente aceptables son bien conocidos en la técnica. Los ejemplos de vehículos líquidos son disoluciones en las que los compuestos según la invención forman disoluciones, emulsiones, y dispersiones. Los antioxidantes compatibles tales como metilparabeno y propilparabeno pueden estar presentes en composiciones sólidas y/o líquidas, como lo pueden estar los endulzantes.

10 Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden incluir emulsionantes apropiados típicamente usados en composiciones de emulsión. Los agentes gelificantes se pueden añadir también a composiciones según la invención. Los derivados de poli(ácido acrílico) tales como carbómeros, son ejemplos de agentes gelificantes, y más particularmente, varios tipos de carbopol. Las suspensiones se pueden preparar en forma de una crema, una pomada, incluyendo una pomada libre de agua, una emulsión de agua en aceite, una emulsión de aceite en agua, y emulsión de gel, o un gel.

15 Los compuestos según la presente invención se pueden administrar por rutas orales o parenterales, incluyendo administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal, intracisternal, intravaginal, intravesical, tópica o local, y por inhalación (bucal o nasal, preferentemente en la forma de una pulverización). Para administración oral, los compuestos según la invención se proporcionarán generalmente en la forma de comprimidos, cápsulas, o en forma de una disolución o suspensión. Otros métodos de administración incluyen formulaciones de liberación controlada, tales como implantes subcutáneos y parches dérmicos.

20 Las dosis farmacéuticamente efectivas de los compuestos según la invención se pueden determinar por métodos convencionales. El nivel de dosificación específica requerido para cualquier sujeto particular dependerá de varios factores, que incluyen la severidad del estado, tipo de los síntomas que necesitan tratamiento, la ruta de administración, el peso, edad, y estado general del sujeto, y la administración de otros medicamentos.

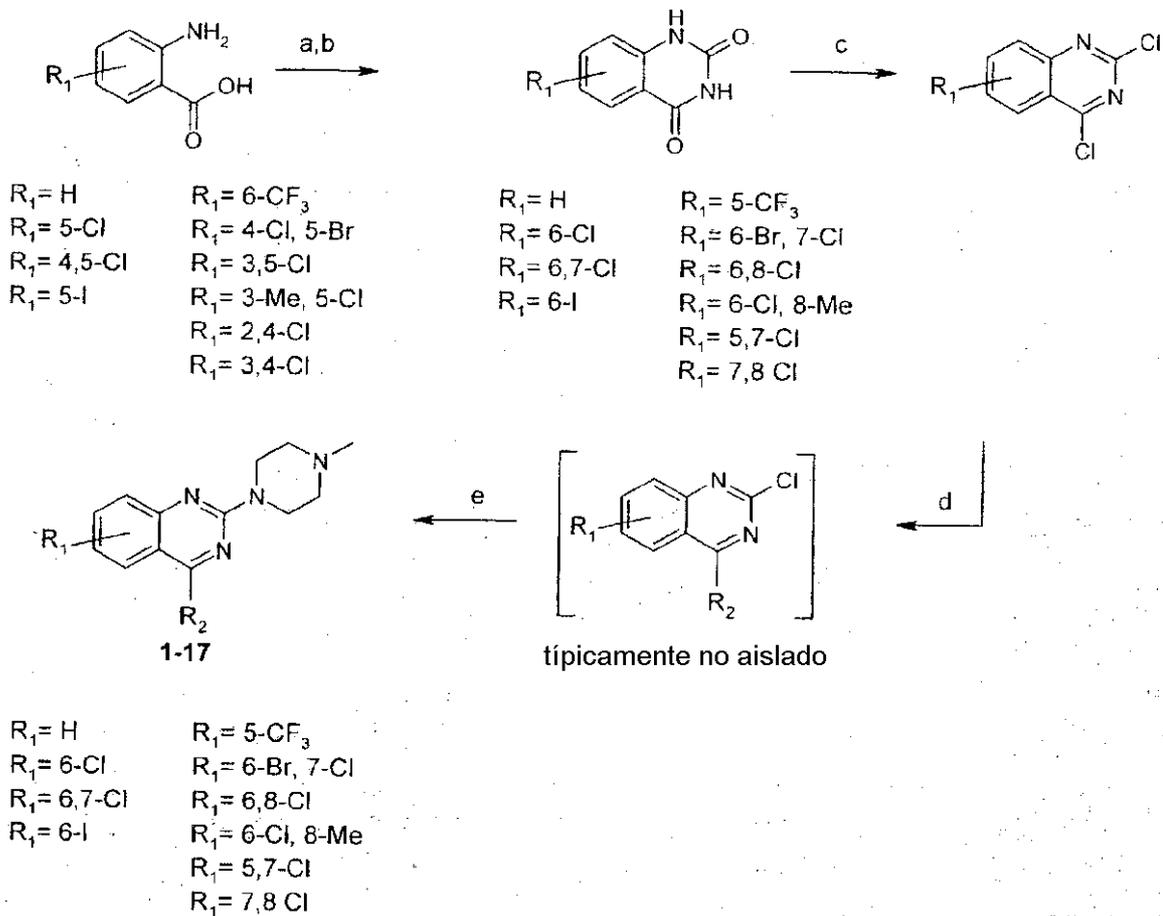
25 En general, la dosis diaria (administrada como dosis unitaria o como dosis divididas) estará en el intervalo de alrededor de 0,01 mg a alrededor de 1.000 mg por día, más usualmente de alrededor de 1 mg a alrededor de 500 mg por día, y lo más usualmente de alrededor de 10 mg a alrededor de 200 mg por día. Expresada como dosificación por unidad de peso corporal, se esperará que una dosis típica esté entre alrededor de 0,0001 mg/kg y alrededor de 15 mg/kg, especialmente entre alrededor de 0,01 mg/kg y alrededor de 7 mg/kg, y lo más especialmente entre alrededor de 0,15 mg/kg y 2,5 mg/Kg.

30 Los intervalos de dosis oral incluyen de alrededor de 0,01 a 500 mg/kg, diariamente, más preferentemente de alrededor de 0,05 a alrededor de 100 mg/kg, tomadas en 1-4 dosis separadas. Algunos compuestos de la invención se pueden dosificar oralmente en el intervalo de alrededor de 0,05 a alrededor de 50 mg/kg diariamente, mientras que otros se pueden dosificar a de 0,05 a alrededor de 20 mg/kg diariamente. Las dosis de infusión pueden variar de alrededor de 1,0 a alrededor de  $1,0 \times 10^4$   $\mu\text{g}/(\text{kg min})$  de inhibidor, se mezcla con un vehículo farmacéutico durante un periodo que varía de varios minutos a varios días. Para la administración tópica, los compuestos de la presente invención se pueden mezclar con un vehículo farmacéutico a una concentración de alrededor de 0,1 a alrededor de 35 10% de fármaco al vehículo. Las cápsulas, comprimidos u otras formulaciones (tales como líquidos y comprimidos revestidos con una película) pueden estar entre 0,5 y 200 mg, tales como 1, 3, 5, 10, 15, 25, 35, 50 mg, 60 mg, y 100 mg y se pueden administrar según los métodos descritos. Las dosis diarias está previsto que estén, por ejemplo, entre 10 mg y 5.000 mg para un sujeto humano adulto de peso normal.

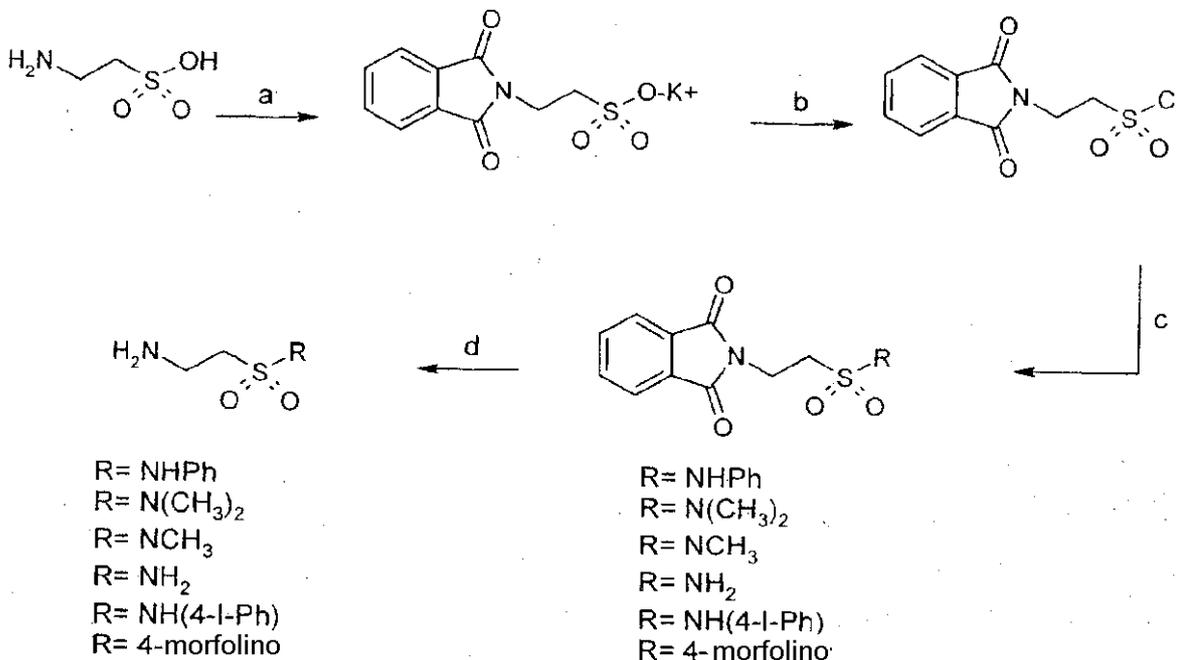
40 Los compuestos de la invención se pueden preparar según procedimientos dentro de la experiencia de la técnica y/o según procedimientos de esta invención, tales como aquellos descritos en los esquemas y ejemplos a continuación y por métodos matriciales o combinados.

45 Las preparaciones ilustrativas se presentan en los siguientes Esquemas. Otros compuestos de la invención se pueden preparar del mismo modo general, usando modificaciones que serán evidentes para los de experiencia media en la técnica.

Esquema 1<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: a) urea, 160°C; b) NaOH 0,5 M; c) DIPEA, POCl<sub>3</sub>, reflujo; d) varias aminas, DIPEA, EtOAc t.a.; e) N-metilpiperazina, microondas, 120°C.

Esquema 2<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: a) anhídrido ftálico, KOAc, AcOH; b) PCl<sub>5</sub>, tolueno, reflujo; c) varias aminas, CHCl<sub>3</sub>, t.a.; d) H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>, EtOH, reflujo.

5 Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

## Cloruro de 3-ftalimidopropanosulfonilo

Se suspendió potasio-3-ftalimidopropano-1-sulfonato (6,0 g) en tolueno (25 ml) seco en atmósfera de nitrógeno y se calentó a reflujo. A continuación se añadieron 4,11 g de PCl<sub>5</sub> en porciones y la mezcla se calentó a reflujo durante 60 minutos. Se añadió una segunda porción de 4,11 g de PCl<sub>5</sub> y se continuó el calentamiento durante 90 minutos. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se añadió hielo triturado al sólido residual. Cuando el hielo se acababa de fundir, el sólido se separó por filtración y se secó a vacío para dar 5,64 g (87%) de un sólido. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,88-7,81 (m, 2H), 7,78-7,71 (m, 2H), 3,87 (t, J=6,5 Hz, 2H), 3,77-3,69 (m, 2H), 2,48-2,34 (m, 2H).

## 3-ftalimidopropano-1-sulfonato de potasio

Partiendo de ácido 3-amino-1-propanosulfónico (3,0 g) se preparó este compuesto según un procedimiento descrito para el cloruro de 3-ftalimidoetanosulfonilo en la bibliografía: Winterbottom et al. Studies in chemotherapy. XV. Amides of pantoyl turine. JACS, (1947), 1393-1401. Rendimiento: 6,09 g (98%). <sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O) δ (ppm) 7,74 (s, 4H), 3,71 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,97-2,89 (m, 2H), 2,12-1,98 (m, 2H).

Método general A: síntesis de ftalimidosulfonamidas a partir de sus correspondientes precursores de cloruro de sulfonilo. El siguiente procedimiento descrito para 2-ftalimidoetano-N-fenilsulfonamida es representativo de la síntesis de sulfonamidas intermedias.

## 2-ftalimidoetano-N-fenilsulfonamida

Se añadió cloruro de 2-ftalimidoetanosulfonilo (2,0 g) en porciones a una disolución de anilina (2,3 g) en cloroformo (15 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La fase orgánica se lavó a continuación con agua y HCl 1M. La retirada del disolvente dio el producto en bruto en forma de un sólido que se recristalizó en EtOH para dar 1,76 g (65%) del compuesto del título en forma de sólido. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,87-7,83 (m, 2H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,32-7,10 (m, 5H), 4,09-4,03 (m, 2H), 3,47-3,41 (m, 2H).

## 2-ftalimidoetanosulfonamida

Se añadió cloruro de 2-ftalimidoetanosulfonilo (2,0 g) porción a porción a una disolución de 0,5 M de amoníaco en dioxano (15 ml) y la disolución obtenida de este modo se agitó a temperatura ambiente. Después de 48 horas la

mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) provocando que precipitara el compuesto del título. El producto se recogió por filtración. Rendimiento: 1,52 g (83%) de un sólido. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 7,92-7,13 (m, 4H), 7,06 (s, 2H), 6,68-3,93 (m, 2H), 3,37-3,30 (m, 2H).

2-(2-(morfolinosulfonil)etil)isoindol-1,3-diona

- 5 Preparado según el método general A a partir de cloruro de 2-ftalimidoetanosulfonilo (2,0 g) y morfolina (2,14 ml). Rendimiento: 1,28 g (48%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,94-7,84 (m, 4H), 3,99 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,62 (t, J=4,7 Hz, 4H), 3,45 (t, J=6,8 Hz, 4H), 3,15 (t, J=4,6 Hz, 4H).

2-ftalimidoetano-N-(4-yodofenil)sulfonamida

- 10 Preparado según el método general A a partir de cloruro de 2-ftalimidoetanosulfonilo (1,50 g) y 4-yodoanilina (2,70 g). Rendimiento: 1,56 g (56%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 10,14 (s, 1H), 7,83 (s, 4H), 7,63 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,00 (d, J=8,8 Hz, 2H), 3,94 (t, J=7,1 Hz, 2H), 3,94-3,44 (m, 2H).

3-ftalimidopropano-N-metilsulfonamida

- 15 Sintetizado según el método descrito para 2-ftalimidoetano-N-metilsulfonamida a partir de cloruro de 3-ftalimidopropanosulfonilo (2,50 g). Rendimiento: 854 mg (35%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,82-7,76 (m, 2H), 7,72-7,64 (m, 2H), 4,13 (s ancho, 1H), 3,78 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,07-2,99 (m, 2H), 2,74 (d, J=5,2 Hz, 3H), 2,21-1,18 (m, 2H).

2-ftalimidoetano-N-metilsulfonamida

- 20 Se añadió cloruro de 2-ftalimidoetanosulfonilo (2,0 g) porción a porción a una disolución 2,0 M de metilamina en THF (15 ml) y la disolución obtenida de este modo se agitó a temperatura ambiente. Después de 48 horas la mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) provocando que precipitara el compuesto del título. El producto se recogió por filtración y se recristalizó en EtOH:agua, 50:1 para dar: 1,04 g (48%) del producto deseado en forma de sólido.

2-ftalimidoetano-N,N-dimetilsulfonamida

- 25 Se usó cloruro de 2-ftalimidoetanosulfonilo (2,0 g) en un procedimiento similar al usado para 2-ftalimidoetano-N-metilsulfonamida. Rendimiento: 1,03 g (45%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,87-7,79 (m, 2H), 7,75-7,66 (m, 2H), 4,11 (t, J= , 2H), 3,30 (t, J= Hz, 2H), 2,87 (s, 6H).

- Método general B: desprotección de ftalimidossulfonamidas a sus correspondientes aminas primarias. El siguiente procedimiento es representativo de la síntesis de aminoetano- o aminopropano-sulfonamidas.

Hidrocloruro de 2-aminoetanosulfonamida

- 30 Una suspensión de 2-ftalimidoetanosulfonamida (1,52 g) se calentó a reflujo en EtOH (30 ml) después de lo que se añadió hidracina (0,36 ml) (64% en agua). Después de 3 horas se formó un precipitado que se retiró por filtración. El filtrado se evaporó a sequedad y se añadió a agua (150 ml). La suspensión acuosa se acidificó con HCl concentrado y se separó por filtración el material insoluble residual. El filtrado se evaporó a sequedad y la sulfonamida en bruto se recristalizó en EtOH/agua (9:1) para dar el producto final en forma de 764 mg (64%) de un sólido. <sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O) δ (ppm) 3,62-3,55 (m, 2H), 3,51-3,44 (m, 2H).

Hidrocloruro de 3-aminopropano-N-metilsulfonamida

- 35 Preparado según el método general B a partir de 3-ftalimidopropano-N-metilsulfonamida (847 mg). Rendimiento: 500 mg (88%). <sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O) δ (ppm) 3,31 (t, J=7,5 Hz, 2H), 3,15 (t, J=7,7 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,13 (p, J=7,5 Hz, 2H).

Hidrocloruro de 2-aminoetano-N-metilsulfonamida

Preparado según el método general B a partir de 3-ftalimidoetano-N-metilsulfonamida (1,03 g). Rendimiento: 415 mg (72%). <sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O) δ (ppm) 3,53-3,46 (m, 2H), 3,43-3,40 (m, 2H), 2,73 (s, 3H).

- 40 Hidrocloruro de 2-aminoetano-N,N-dimetilsulfonamida

Preparado según el método general B a partir de 3-ftalimidopropano-N,N-dimetilsulfonamida (1,03 g). Rendimiento: 602 mg (87%). <sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O) δ (ppm) 3,49 (s, 4H), 2,89 (s, 6H); <sup>13</sup>C RMN (D<sub>2</sub>O) 45,61, 38,31, 35,36.

2-aminoetano-N-fenilsulfonamida

- 45 Preparado según el método general B a partir de 2-ftalimidoetano-N-fenilsulfonamida (1,60 g). El filtrado que se evaporó a sequedad no se añadió a agua sino que era suficientemente puro para ser usado en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 386 mg (40%) de un sólido. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 7,36-7,04 (m, 5H), 3,14 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,88 (t, J=6,7 Hz, 2H).

Hidrocloruro de 2-(morfolinosulfonil)etanoamina

## ES 2 562 674 T3

Preparado según el método general B a partir de 2-(2-(morfolinosulfonil)etil)isoindol-1,3-diona (1,23 g). Rendimiento: 429 mg (57%).

Hidroclicuro de 2-aminoetano-N-(4-yodofenil)sulfonamida

5 Preparado según el método general B a partir de 2-ftalimidoetano-N-(4-yodofenil)sulfonamida (1,47 g). El compuesto del título se obtuvo después de recristalización de la sal de hidroclicuro en bruto en agua. Rendimiento: 704 mg (60%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8,17 (m ancho, 3H), 7,70 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,07 (d, J=8,6 Hz, 2H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,10 (m, 2H).

10 Método general C: Síntesis de quinazolinadionas a partir de sus correspondientes precursores de ácido antranílico. El siguiente procedimiento descrito para 6,7-dicloroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona es representativo de la síntesis de quinazolinadionas intermedias.

6,7-dicloroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona

15 Se agitaron ácido 2-amino-4,5-diclorobenzoico (920 mg) y urea (2,75 g) a 160°C. Después de 6 horas la mezcla se enfrió a 100°C y se añadió un volumen equivalente de agua mientras continuó la agitación durante 5 minutos. El precipitado formado se separó por filtración y se lavó con agua para dar una torta sólida que se suspendió en una disolución de NaOH 0,5 N en agua. La suspensión se calentó a ebullición durante 5 minutos y a continuación se enfrió a t.a. El pH se ajustó a alrededor de 2 con HCl y la quinazolina-diona se separó por filtración. Después de lavar con una mezcla de agua y metanol el producto se secó a vacío para dar 994 mg (94%) de un sólido. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 7,89 (s, 1H), 7,33 (s, 1H).

6,8-dicloroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona

20 Preparado según el método general C a partir de ácido 2-amino-3,5-diclorobenzoico (3,0 g) y urea (8,8 g). Rendimiento: 3,20 g (95%) de un sólido. Aunque contenía una pequeña cantidad de una impureza se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 10,13 (s ancho, 1H), 7,58 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J=2,6 Hz, 1H).

7,8-dicloroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona

25 Preparado según el método general C a partir de ácido 2-amino-3,4-diclorobenzoico (2,23 g) y urea (6,49 g). Rendimiento: 2,18 g (87%) de un sólido. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 11,64 (s ancho, 1H), 10,87 (s ancho, 1H), 7,86 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J=8,5 Hz, 1H).

5,7-dicloroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona

30 Preparado según el método general C a partir de ácido 6-amino-2,4-diclorobenzoico (2,0 g) y urea (5,83 g). Rendimiento: 1,72 g (77%) de un sólido. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 11,39 (s ancho, 2H), 7,32 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J=2,0 Hz, 1H).

6-yodoquinazolin-2,4(1H,3H)-diona

35 Preparado según el método general B a partir de ácido 2-amino-5-yodobenzoico (5,0 g) y urea (11,4 g). Rendimiento: 5,34 g (98%) de un sólido. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8,04 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J=2,1 Hz, J=8,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J=8,6 Hz, 1H).

5-trifluorometilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona

Preparado según el método general C a partir de ácido 2-amino-6-trifluorometilbenzoico (1,0 g) y urea (2,92 g). Rendimiento: 948 mg (85%) de un sólido. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 11,43 (s ancho, 2H), 7,78 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J=8,2 Hz, 1H).

40 6-bromo-7-cloroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona

Preparado según el método general C a partir de ácido 2-amino-5-bromo-4-clorobenzoico (987 mg) y urea (2,36 g). Rendimiento: 1,00 g (92%) de un sólido. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8,01 (s, 1H), 7,36 (s, 1H).

45 Método general D: síntesis de 2,4-dicloroquinazolinas a partir de sus correspondientes precursores de quinazolina-diona. El siguiente procedimiento siguiente descrito para la 2,4,6,7-tetracloroquinazolina es representativo de la síntesis de intermedios de 2,4-dicloroquinazolina.

2,4,6,7-tetracloroquinazolina

6,7-Dicloroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (800 mg), DIPEA (1,23 ml) y POCl<sub>3</sub> (4,0 ml) se calentaron a reflujo. Después de 3 horas la mezcla de reacción se vertió cuidadosamente sobre hielo triturado y se agitó vigorosamente. Esta mezcla acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secó

sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La evaporación del disolvente dio un sólido que se disolvió de nuevo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> después de lo cual se filtró sobre una almohadilla de sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente. La retirada de la fase orgánica dio el producto en forma de 657 mg (71%) de un sólido. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8,34 (s, 1H), 8,31 (s, 1H); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 162,67, 156,22, 150,56, 141,75, 134,24, 128,98, 126,55, 121,28.

5 2,4,6,8-tetracloroquinazolina

Preparado según el método general D a partir de 6,8-dicloroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (1,544 g). Rendimiento: 992 mg (55%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 160,31, 144,80, 143,20, 134,25, 131,16, 130,88, 124,24, 123,34.

2,4,7,8-tetracloroquinazolina

10 Preparado según el método general D a partir de 7,8-dicloroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (1,0 g). Rendimiento: 1,03 g (87%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 164,16, 156,83, 149,78, 141,15, 130,94, 130,44, 124,53, 121,61.

2,4,5,7-tetracloroquinazolina

15 Preparado según el método general D a partir de 5,7-dicloroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (1,0 g). Rendimiento: 1,00 g (87%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 87.86 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 162,09, 156,06, 154,54, 141,29, 132,48, 132,44, 126,78, 118,71.

2,4-dicloro-6-yodoquinazolina

20 Preparado según el método general D a partir de 6-yodoquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (2,0 g). Rendimiento: 1,73 g (87%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 1,9 Hz, J = 8,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,9 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 162,25, 155,27, 151,16, 144,80, 134,53, 129,18, 123,46, 94,52.

2,4-dicloro-5-trifluorometilquinazolina

Preparado según el método general D a partir de 5-trifluorometilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (814 mg). Rendimiento: 756 mg (80%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8,23-8,17 (m, 2H), 8,00 (t, J = 7,9 Hz, 1H).

2,4,7-tricloro-6-bromoquinazolina

25 Preparado según el método general D a partir de 6-bromo-7-cloroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (950 mg). Rendimiento: 431 mg (40%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8,52 (s, 1H), 8,10 (s, 1H); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 162,50, 156,26, 151,00, 143,34, 130,23, 128,57, 124,18, 121,45.

2,4,6-tricloro-quinazolina

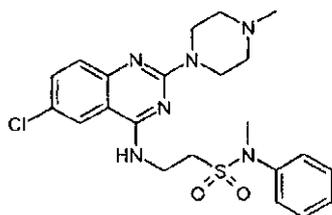
30 Preparado según el método general D a partir de 6-cloro-quinazolin-2,4(1H,3H)-diona (1,41 g, 7,17 mmol) y N,N-dietilanilina (2,3 ml). Rendimiento: 1,52 g (6,51 mmol, 91%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ 8,23-8,22 (m, 1H), 7,97-7,87 (m, 2H); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 162,50, 156,26, 151,00, 143,34, 130,23, 128,57, 124,18, 121,45.

Método general E: Síntesis de quinazolinas 2,4-disustituidas a partir de sus correspondientes precursores de 2,4-dicloroquinazolina

35 El procedimiento siguiente descrito para 2-(6,7-dicloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-N-feniletanosulfonamida (14) es representativo de la síntesis de los compuestos 1-17.

Quando se usan sales de ácido clorhídrico u otras sales de los correspondientes precursores de sulfonamida, se usan 3,1 equivalentes de DIPEA en lugar de 2,1 para el ejemplo a continuación. Los ejemplos marcados con un asterisco (\*) representan ejemplos comparativos para la presente invención.

Ejemplo 1



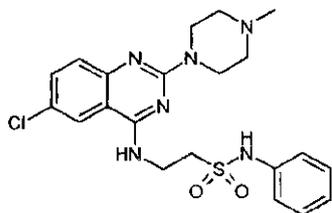
40

2-(6-cloro)-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-N-metil-N-feniletanosulfonamida

Preparado según el método general E a partir de 2,4,6-tricloroquinazolina (200 mg) y 2-aminoetano-N-metil-N-fenilsulfonamida. Rendimiento: 231 mg (57%).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,43-7,23 (m, 8H), 6,12 (m, 1H), 4,03 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,39-3,22 (m, 7H), 2,45 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,32 (s, 3H);  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158,45, 150,72, 140,67, 133,16, 129,29, 127,47, 127,29, 126,16, 125,81, 120,18, 110,68, 54,96, 47,74, 46,13, 43,63, 38,24, 35,39; MS (ESI) m/z 475 (M + H)<sup>+</sup>.

5

## Ejemplo 2

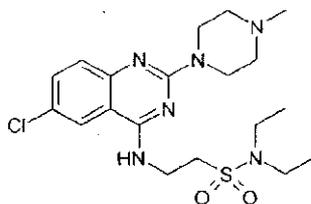


## 2-(6-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-N-feniletanosulfonamida

10

Preparado según el método general E a partir de 2,4,6-tricloroquinazolina (200 mg) y 2-aminoetano-N-fenilsulfonamida (172 mg). Rendimiento: 312 mg (79%).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,41-7,07 (m, 8H), 6,20 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,52 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,41 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,30 (s, 3H);  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 158,57, 158,29, 150,63, 136,07, 133,20, 129,59, 127,26, 125,83, 125,32, 120,25, 110,62, 54,87, 49,89, 46,04, 43,56, 35,89; MS (ESI) m/z 385 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 3



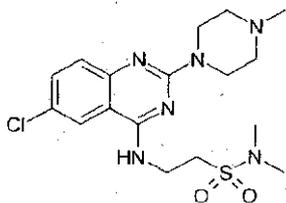
15

## 2-(6-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-N,N-dietiletanosulfonamida

20

Preparado según el método general E a partir de 2,4,6-tricloroquinazolina (200 mg) y oxalato de 2-aminoetano-N,N-dietilsulfonamida (140 mg). Rendimiento: 154 mg (74%).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,41-7,27 (m, 3H), 6,32 (m, 1H), 4,01 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,31 a 3,17 (m, 6H), 2,41 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 6H);  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158,53, 150,69, 133,10, 127,24, 125,81, 120,23, 110,79, 54,97, 50,61, 46,11, 43,63, 41,41, 35,53, 14,24; MS (ESI) m/z 441 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 4



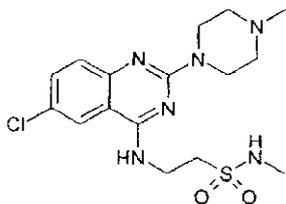
## 2-(6-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-N,N-dimetiletanosulfonamida

25

Preparado según el método general E a partir de 2,4,6-tricloroquinazolina (200 mg) e hidrocloreto de 2-aminoetano-N,N-dimetilsulfonamida (162 mg). Rendimiento: 117 mg (33%).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,45-7,32 (m, 3H), 6,34 (m, 1H), 4,09 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,25 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,89 (s, 6H), 2,46 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,32 (s, 3H);  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 158,52, 150,73, 133,19, 127,33, 125,91, 120,15, 110,74, 54,96, 46,43, 46,10, 43,63, 37,28, 35,24; MS (ESI) m/z 413 (M + H)<sup>+</sup>.

30

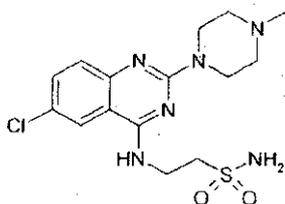
## Ejemplo 5



2-(6-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-N-metiletanosulfonamida

Preparado según el método general E a partir de 2,4,6-tricloroquinazolina (200 mg) y clorhidrato de 2-aminoetano-N-metilsulfonamida (131 mg). Rendimiento: 117 mg (34%). <sup>1</sup>H-NMR (MeOD) δ (ppm) 7,85 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 2,3 Hz, J = 9,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,99-3,89 (m, 6H), 3,46-3,31 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,52 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,34 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (MeOD) δ (ppm) 160,73, 160,28, 151,72, 134,17, 127,66, 127,28, 122,69, 112,71, 55,96, 46,20, 44,69, 36,96, 29,18; MS (ESI) m/z 399 (M + H)<sup>+</sup>.

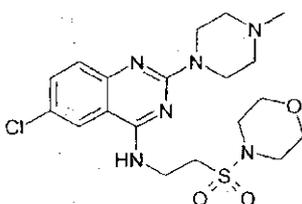
## Ejemplo 6



10 2-(6-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-etanosulfonamida

Preparado según el método general E a partir de 2,4,6-tricloroquinazolina (200 mg) y clorhidrato de 2-aminoetanosulfonamida (130 mg). Rendimiento: 125 mg (38%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8,23 (m, 1H), 8,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 2,3 Hz, J = 8,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,78 (m, 6H), 2,34 (m, 4H), 2,21 (s, 2H); <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 158,60, 158,27, 150,25, 132,45, 126,80, 123,86, 121,76, 110,95, 54,38, 52,49, 45,64, 43,09, 35,67; MS (ESI) m/z 461 (M + H)<sup>+</sup>.

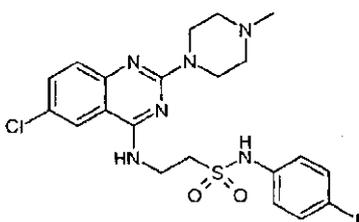
## Ejemplo 7



6-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(2-(morfolinosulfonil)etil)quinazolin-4-amina

Preparado según el método general E a partir de 2,4,6-tricloroquinazolina (200 mg) e hidrocloreuro de 4-(2-aminoetilsulfonil)-morfolina (218 mg). Rendimiento 303 mg (77%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,46 (s, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 6,27 (m, 1H), 4,15-4,06 (m, 2H), 3,93 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,74 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,28-3,23 (m, 6H), 2,52 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,36 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 158,52, 158,31, 150,58, 133,27, 127,33, 126,05, 120,16, 110,72, 66,27, 54,84, 47,02, 45,91, 45,57, 43,46, 35,13.

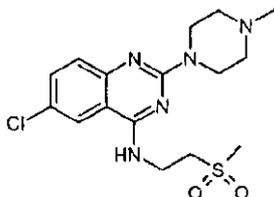
## Ejemplo 8



25 2-(6-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-N-(4-yodofenil)etanosulfonamida

- Preparado según el método general E a partir de 2,4,6-tricloroquinazolina (200 mg) y 2-aminoetano-N-(4-yodofenil)sulfonamida (343 mg). Rendimiento: 441 mg (87%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9,69 (s ancho, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,61-7,57 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,04-7,01 (m, 2H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,69 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,53-3,50 (m, 2H), 2,31 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,24 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 158,62, 158,01, 150,14, 137,77, 137,68, 132,51, 126,79, 123,94, 121,78, 120,89, 110,87, 87,49, 54,10, 48,71, 45,35, 42,77, 35,22.

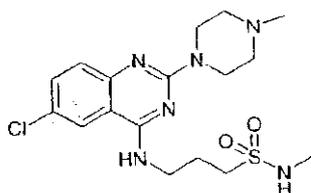
## Ejemplo 9\*



## 2-(6-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-S-metiletanosulfona

- 10 Preparado según el método general E a partir de 2,4,6-tricloroquinazolina (200 mg) e hidrocloreto de 2-aminoetilmetilsulfona (151 mg) comercialmente disponible. Rendimiento 296 mg (90%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,45 (s, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 6,25 (m, 1H), 4,13 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,43 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,46 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,32 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 158,61, 158,22, 150,30, 132,48, 126,83, 123,91, 121,75, 110,94, 54,38, 51,85, 45,65, 43,10, 34,34.

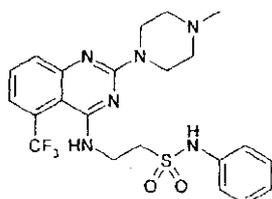
## 15 Ejemplo 10



## 3-(6-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-N-metilpropanosulfonamida

- Se añadió 2,4,6-tricloroquinazolina (200 mg) a una disolución de DIPEA (0,46 ml) e hidrocloreto de 3-aminopropano-N-metilsulfonamida (162 mg) en THF (3,0 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La disolución se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. El secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y la retirada del disolvente dio un sólido que se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (EtOAc:Hex, 1:1) para dar el intermedio 3-(2,6-dicloro-quinazolina-4-amino)-N-metilpropanosulfonamida. Este intermedio se añadió a un tubo de microondas que contiene N-metilpiperazina (1,0 ml) y THF (3,0 ml) y esta disolución se calentó a 130°C. Después de 15 minutos la mezcla obtenida se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron para dar el producto en bruto. La purificación sobre SiO<sub>2</sub> (EtOAc:MeOH:Et<sub>3</sub>N, 90:5:5) dio el compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 104 mg (30%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,48-7,32 (m, 3H), 5,91 (m, 1H), 5,91 (m, 1H), 3,88 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,78 (q, J = 6,2 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,45 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,22 (p, J = 7,1 Hz, 2H). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm); 158,88, 158,39, 150,28, 132,30, 126,76, 123,78, 121,81, 111,00, 54,39, 47,14, 45,64, 43,08, 28,34, 22,61; MS (ESI) m/z 413 (M + H)<sup>+</sup>.

## 30 Ejemplo 11

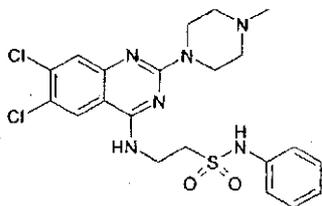


## 2-(5-trifluorometil-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-aminol)-N-feniletanosulfonamida

- Preparado según el método general E a partir de 2,4-dicloro-5-trifluorometilquinazolina (200 mg) y 2-aminoetano-N-fenilsulfonamida (164 mg). Rendimiento: 308 mg (93%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9,74 (s, 1H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,50 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 2H), 7,11-7,06 (m, 1H), 6,56-6,55 (m, 1H), 3,98 (q, J = 5,9

H<sub>z</sub>, 2H), 3,74 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,47 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,32 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,23 (s, 3H).

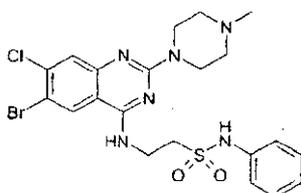
## Ejemplo 12



## 2-(6,7-dicloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-N-feniletanosulfonamida

- 5 Preparado según el método general E a partir de 2,4,6,7-tetracloroquinazolina (200 mg) y 2-aminoetano-N-fenilsulfonamida (164 mg). Rendimiento: 284 mg (75%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8,15-8,13 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,09-7,06 (m, 1H), 3,86-3,81 (m, 2H), 3,71 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,50-3,47 (m, 2H), 2,31 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,22 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 158,44, 158,34, 151,12, 137,80, 134,90, 129,06, 125,57, 124,25, 123,60, 121,59, 119,08, 109,83, 54,23, 48,57, 45,58, 42,94, 35,23.

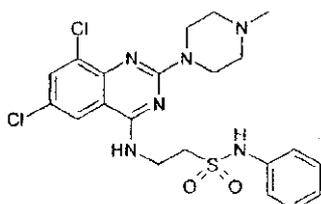
## 10 Ejemplo 13



## 2-(6-bromo-7-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-N-feniletanosulfonamida

- 15 Preparado según el método general E a partir de 6-bromo-2,4,7-tricloroquinazolina (200 mg) y 2-aminoetano-N-fenilsulfonamida (140 mg). Rendimiento: 208 mg (60%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9,68 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,09-7,05 (m, 1H), 3,84-3,80 (m, 2H), 3,71 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,48 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,30 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,22 (s, 3H).

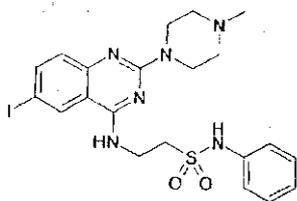
## Ejemplo 14



## 2-(6,7-dicloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-N-feniletanosulfonamida

- 20 2,4,6,8-Tetracloroquinazolina (200 mg) se añadió a un tubo de microondas que contiene EtOAc (3,0 ml) y DIPEA (0,27 ml). Se añadió 2-aminoetano-N-fenilsulfonamida (164 mg) y la mezcla resultante se agitó a t.a. hasta que la TLC indicó la conversión casi completa del material de partida a la quinazolina mono-substituida. Se añadió N-metilpiperazina (aproximadamente 1,0 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 10 minutos bajo irradiación de microondas. A continuación, la mezcla obtenida se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera.
- 25 El secado de la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y la evaporación del disolvente dio el producto en bruto que se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (gradiente de 100% de EtOAc-90% de EtOAc, 5% de Et<sub>3</sub>N, 5% de MeOH) para dar 305 mg (82% calculado en dos etapas) del compuesto del título en forma de un sólido. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8,14 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,10-7,07 (m, 1H), 3,84-3,82 (m, 2H), 3,76 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,51-3,47 (m, 2H), 2,33 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,23 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 158,75, 157,99, 146,96, 137,79, 131,76, 129,07, 123,61, 122,74, 121,05, 119,10, 111,55, 54,23, 48,56, 45,60,
- 30 42,93, 35,39.

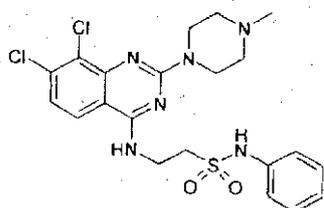
## Ejemplo 15



2-(6-yodo-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-N-feniletanosulfonamida

- Preparado según el método general E a partir de 2,4-dicloro-6-yodoquinazolina (200 mg) y 2-aminoetano-N-fenilsulfonamida (134 mg). Rendimiento: 261 mg (76%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9,93 (s ancho, 1H), 7,72 (dd, J = 1,8 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34-7,18 (m, 3H), 7,12-7,03 (m, 2H), 3,77-3,66 (m, 6H), 3,50-3,43 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 2,20 (s, 3H).

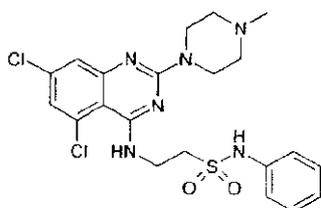
Ejemplo 16



2-(7,8-dicloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-N-feniletanosulfonamida

- Preparado según el método general E a partir de 2,4,7,8-tetracloroquinazolina (200 mg) y 2-aminoetano-N-fenilsulfonamida (164 mg). Rendimiento: 306 mg (82%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8,15 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 3,87-3,83 (m, 2H), 3,78 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,51-3,47 (m, 2H), 2,34 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,24 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 164,69, 163,67, 154,71, 143,09, 140,53, 134,35, 130,98, 128,88, 127,44, 125,76, 124,38, 114,86, 59,51, 53,93, 50,87, 48,21, 40,60.

Ejemplo 17



2-(5,7-dicloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-N-feniletanosulfonamida

- Preparado según el método general E a partir de 2,4,5,7-tetracloroquinazolina (200 mg) y 2-aminoetano-N-fenilsulfonamida (164 mg). Rendimiento: 296 mg (80%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,93 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 3H), 7,11 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 3,94 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,50 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,31 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,22 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 163,21, 162,74, 160,33, 143,13, 141,35, 135,00, 134,32, 128,78, 128,68, 127,10, 124,41, 111,74, 59,51, 53,95, 50,88, 48,17, 41,19.

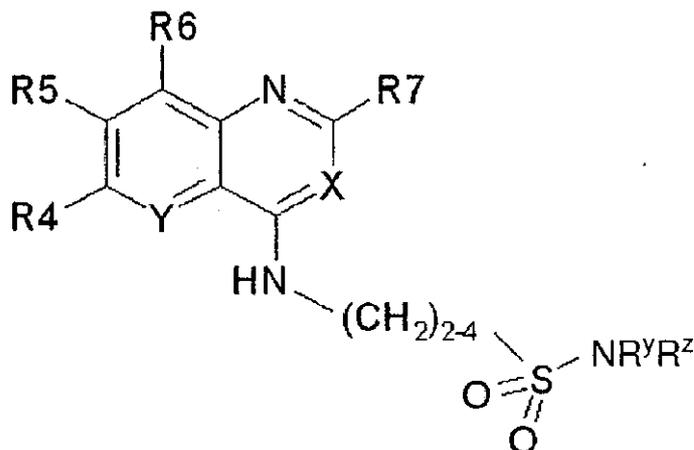
**Estudios de desplazamiento de radioligando en el receptor H<sub>4</sub> humano**

- Cultivo celular y transfección. Las células HEK 293T se mantuvieron en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado con suero bovino fetal (FBS) al 10%, 50 IU/ml de penicilina, y 50 µg/ml de estreptomina en atmósfera humidificada de CO<sub>2</sub> al 5% a 37°C. Aproximadamente 4 millones las células se sembraron en una placa de 10 cm y se cultivaron durante la noche antes de la transfección. Para la transfección de cada placa de células, la mezcla de transfección se preparó en 1 ml de DMEM libre de suero y que contenía 5 µg de plásmido receptor H<sub>4</sub>R humano y 15 µl de 1 mg/ml de polietilenimina lineal de 25 kDa (Polyscience, Inc., EE.UU.). La mezcla se incubó durante 10-15 minutos a temperatura ambiente antes de que se añadiera a la monocapa de cultivo celular cargado con 5 ml de medio de cultivo celular fresco. Dos días después de la transfección las células se lavaron con PBS que contiene EDTA 1 mM, se recogieron en forma de pelet por centrifugación, y se almacenaron a -20°C hasta su uso.

- Ensayo de unión de [<sup>3</sup>H]histamina. Para el estudio de unión de radioligando, los pellets de células transfectadas se homogeneizaron en tampón de unión de H<sub>4</sub>R (Tris-HCl 100 mM, pH 7,4). El ensayo de unión de saturación se realizó usando diferentes concentraciones de [<sup>3</sup>H]histamina (Perkin-Elmer Life Science, Inc., USA), mientras que la unión no específica se determinó por incubación en presencia de 3-10 μM de JNJ 777120 en un volumen de ensayo total de 200 μl. Para el ensayo de unión de desplazamiento, las membranas se incubaron típicamente con 10<sup>-4</sup> a 10<sup>-11</sup> M de ligandos (la concentración patrón era 10 mM en DMSO) en presencia de [<sup>3</sup>H]histamina en un volumen total de 200 μl. Las mezclas de reacción se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente (22°C), y se recogieron en placas C de 96 pocillos de fibra de vidrio que fueron pretratadas con PEI de 750 kDa al 0,3%. Los datos de ensayo de unión se analizaron usando Prism 4.0 (GraphPad Software Inc., USA).
- 5
- 10 Los compuestos de la invención mostraron actividad en estos ensayos.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



5 en la que

X es CR<sup>1</sup> o N;

Y es CR<sup>3</sup> o N;

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente H, F, Cl, Br, I o un grupo hidrocarbonado que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos;

10 R<sup>7</sup> es un grupo heterocíclico que incluye uno o más átomos de N; y

R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> son cada uno H o los mismos o diferentes grupos, que incluyen grupos cíclicos formados por R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> con el átomo de N, de hasta 20 átomos de carbono y que incluyen opcionalmente hasta 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

15 o una de sus sales, ésteres o solvatos farmacéuticamente aceptable, en la que el éster farmacéuticamente aceptable se selecciona de alquilo de C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo de C<sub>5-7</sub>, fenilo, y ésteres de fenil-alquilo de C<sub>1-6</sub>.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> se selecciona de H, F, Cl, Br, I, alquilo de C<sub>1-4</sub>, alqueno de C<sub>2-5</sub>, alcoxi de C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -alquil de C<sub>1-4</sub>-arilo, alquil de C<sub>1-4</sub>-heteroarilo, ariletilo, O-arilo, O-heteroarilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, S-arilo, S-fenilo, S-heteroarilo, O-alquil de C<sub>1-4</sub>-arilo, O-alquil de C<sub>1-4</sub>-heteroarilo, O-alquil de C<sub>1-4</sub>-arilo, NH-alquil de C<sub>1-4</sub>-arilo, NH-alquil de C<sub>1-4</sub>-heteroarilo, hidrazino, hidroxilamino, NH<sub>2</sub>, O-alquil de C<sub>1-4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,

20 en el que R<sup>a</sup> está ausente y R<sup>b</sup> es acilo, o cada uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo de C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo, fenilo, bencilo o fenetilo, y en el que cualquiera de dichos restos arilo, heteroarilo, alquilo, acilo, fenilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de C<sub>1-4</sub>, halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi de C<sub>1-3</sub>.

25 3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, I, alquilo de C<sub>1-4</sub>, alqueno de C<sub>2-5</sub>, alquino de C<sub>2-5</sub>, alcoxi de C<sub>1-4</sub>, alquiltio de C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, O-cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, fenilo, bencilo, O-fenilo, NH-fenilo, S-fenilo, O-alquil de C<sub>1-4</sub>-fenilo, alquil de C<sub>1-4</sub>-fenilo, CF<sub>3</sub>, O-CF<sub>3</sub>, S-CF<sub>3</sub>, hidroxilo, nitro, ciano, O-alquil de C<sub>1-4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en el que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo de C<sub>1-4</sub>, fenilo, bencilo y fenetilo, y en el que cualquier resto fenilo, alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de C<sub>1-3</sub>, halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi de C<sub>1-3</sub>.

30 4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que tres o los cuatro de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son H.

5. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que R<sup>7</sup> se selecciona de heterociclilo de 4-7 miembros, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>-heterociclilo de 4-7 miembros y bis(heterociclilo de 4-7 miembros).

35 6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que R<sup>7</sup> es 4-metilpiperazino.

7. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que X es N e Y es CR<sup>3</sup>.
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que X es CR<sup>1</sup> e Y es CR<sup>3</sup>.
9. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup> es un grupo heterocíclico o heteroarilo.
- 5 10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> son cada uno H.
11. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de
- 2-(6-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-N-metil-N-feniletanosulfonamida
- 2-(6-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-N-feniletanosulfonamida
- 2-(6-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-N,N-dietiletanosulfonamida
- 10 2-(6-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-N,N-dimetiletanosulfonamida
- 2-(6-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-N-metiletanosulfonamida
- 2-(6-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-etanosulfonamida
- 6-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(2-(morfolinossulfonil)etil)quinazolin-4-amina
- 2-(6-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-N-(4-yodofenil)etanosulfonamida
- 15 3-(6-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-N-metilpropanosulfonamida
- 2-(5-trifluorometil-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-N-feniletanosulfonamida
- 2-(6,7-dicloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-N-feniletanosulfonamida
- 2-(6-bromo-7-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-N-feniletanosulfonamida
- 2-(6,7-dicloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-N-feniletanosulfonamida
- 20 2-(6-yodo-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-N-feniletanosulfonamida
- 2-(7,8-dicloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-N-feniletanosulfonamida y
- 2-(5,7-dicloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-4-amino)-N-feniletanosulfonamida.
12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en terapia de un trastorno o malestar en un sujeto que es una respuesta a un estímulo físico, un estímulo químico, infección, una invasión por un cuerpo que es extraño a dicho sujeto, alergia, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aterosclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, miastenia gravis, neuropatía autoinmune, uveítis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmune, arteritis temporal, síndrome antifosfolípido, vasculitis, enfermedad de Bechet, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, vitíligo, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, ooforitis autoinmune, orquitis autoinmune, enfermedad autoinmune de la glándula adrenal, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatía y síndrome de Sjogren.
- 25 13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en terapia de inflamación aguda, inflamación alérgica, inflamación crónica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerante, psoriasis, rinitis alérgica, escleroderma, enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes mellitus mediada por procesos inmunes, cáncer, prurito y lupus.
- 30 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y por lo menos un aditivo farmacéuticamente aceptable.
- 35