

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 028**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 495/04** (2006.01)

**C07C 211/35** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2012 E 12762543 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.12.2015 EP 2748156**

54 Título: **Nuevos sulfóxidos de piperidino-dihidrotienopirimidina y su uso para tratar EPOC y asma**

30 Prioridad:

**24.08.2011 US 201161526861 P**

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

**10.03.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**POUZET, PASCALE A. J.;  
NICKOLAUS, PETER;  
WERTHMANN, ULRIKE;  
FRUTOS, ROGELIO P.;  
YANG, BING-SHIOU;  
KIM, SOOJIN;  
MULDER, JASON ALAN;  
PATEL, NITINCHANDRA;  
SENANAYAKE, CHRIS H.;  
TAMPONE, THOMAS G. y  
WEI, XUDONG**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

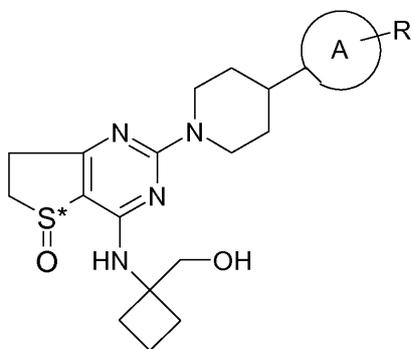
**ES 2 563 028 T3**

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**

Nuevos sulfóxidos de piperidino-dihidrotienopirimidina y su uso para tratar EPOC y asma

5 La presente invención se refiere a nuevos sulfóxidos de piperidino-dihidrotienopirimidina de fórmula I,



I.

10 donde el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros que puede comprender opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno y  
 donde R es Cl y  
 donde R puede localizarse en la posición para, meta o bien orto del Anillo A,  
 donde S\* es un átomo de azufre que representa un centro quiral  
 15 y todas las sales farmacéuticamente aceptables, los enantiómeros y los racematos, los hidratos y los solvatos de los mismos y estos compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o alérgicas del tracto respiratorio tales como EPOC o asma.

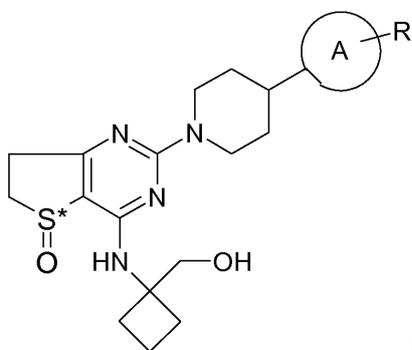
1 TÉCNICA ANTERIOR

20 El documento WO 2006/111549 y el documento WO 2007/118793 describen cada uno dihidrotienopirimidinsulfóxidos que se sustituyen por piperazina en vez de piperidina. El documento WO 2009/050248 desvela piperidino-dihidrotienopirimidinas que difieren de los compuestos de la invención en su patrón de sustitución. Debido a su patrón de sustitución particular los compuestos de la invención son al mismo tiempo inhibidores de PDE4 más  
 25 potentes que los compuestos descritos en el documento WO 2009/050248 y muestran una posibilidad minimizada del desarrollo de efectos secundarios gastrointestinales no deseados.

2 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

30 Sorprendentemente se ha descubierto que los compuestos de la invención debido a su patrón de sustitución particular son particularmente adecuados para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria. Los compuestos de la invención son además superiores a los sulfóxidos de piperazino-dihidrotienopirimidina correspondientes del documento de la técnica anterior WO 2009/050248.

35 La presente invención por lo tanto se refiere a los compuestos de fórmula I



I.

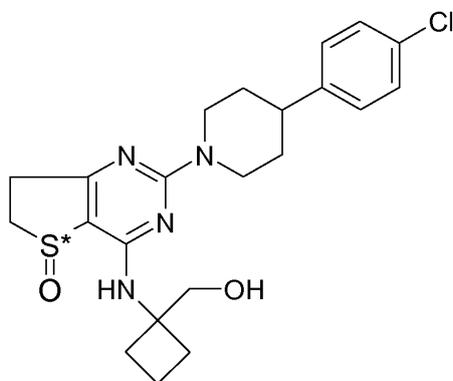
40 donde el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros que puede comprender opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno y  
 donde R es Cl y  
 donde R puede localizarse en la posición para, meta o bien orto del Anillo A,  
 donde S\* es un átomo de azufre que representa un centro quiral

y todas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los enantiómeros y los racematos de los mismos, los hidratos, los solvatos y los polimorfos de los mismos.

5 La invención además se refiere a los compuestos anteriormente mencionados de fórmula I, en la que R es Cl y donde R se localiza preferentemente en la posición para del Anillo A y todas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los enantiómeros y los racematos de los mismos, los hidratos, los solvatos y los polimorfos de los mismos.

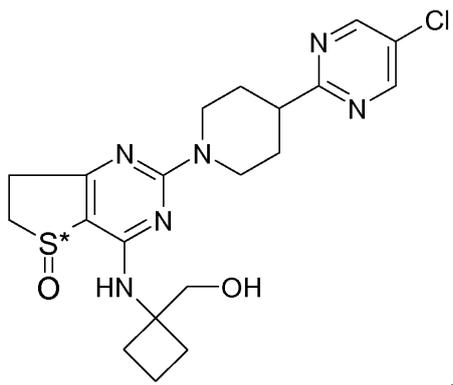
10 La invención también se refiere a los compuestos anteriormente mencionados de fórmula I, en la que el Anillo A se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridinilo y pirimidinilo y todas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los enantiómeros y los racematos de los mismos, los hidratos, los solvatos y los polimorfos de los mismos. La invención preferentemente se refiere a los compuestos anteriormente mencionados de fórmula I, en la que el Anillo A se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridinilo y pirimidinilo y donde R es un sustituyente Cl en la posición para y todas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los enantiómeros y los racematos de los mismos, los hidratos, los solvatos y los polimorfos de los mismos.

15 En particular la invención se refiere al compuesto de fórmula II,



20 y todas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los enantiómeros y los racematos de los mismos, los hidratos, los solvatos y los polimorfos de los mismos.

25 En particular la invención se refiere al compuesto de fórmula III,



30 y todas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los enantiómeros y los racematos de los mismos, los hidratos, los solvatos y los polimorfos de los mismos.

La invención también se refiere a los compuestos anteriormente mencionados de acuerdo con una de las fórmulas I, II o III, donde S\* representa un átomo de azufre que representa un centro quiral que está en la configuración R.

35 La invención también se refiere a los compuestos anteriormente mencionados de acuerdo con una de las fórmulas I, II o III, donde S\* representa un átomo de azufre que representa un centro quiral que está en la configuración S.

Para el compuesto de fórmula III se han identificado tres polimorfos diferentes, dos formas anhidro diferentes y una forma dihidrato y se han caracterizado mediante difracción de polvo de rayos X (XRPD), mediante análisis termogravimétrico (TGA) y mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC).

40

La Figura 3a muestra el diagrama de difracción de polvo de rayos X de la forma A anhidro de la fórmula III (véase el Ejemplo 2). En este diagrama de XRPD de la forma A anhidro de la fórmula III pudieron observarse los siguientes valores  $2\theta$  y valores d (Tabla 1).

5

Tabla 1: Todos los picos observables para la Forma A anhidrato:

2-Teta	d(Å)	I/Io
4,48	19,70	27
8,76	10,09	46
9,54	9,26	11
12,98	6,82	69
13,44	6,58	9
13,50	5,71	2
16,56	5,35	8
17,94	4,94	35
18,54	4,78	20
19,18	4,62	100
20,36	4,36	15
20,64	4,30	10
21,48	4,13	23
22,62	3,93	38
22,98	3,87	15
23,65	3,76	4
24,46	3,64	15
24,76	3,59	21
26,61	3,35	5
27,34	3,26	13
27,92	3,19	28
29,14	3,06	15
30,68	2,91	11
31,05	2,88	17
32,34	2,77	8
32,65	2,74	3
33,28	2,69	20
33,54	2,67	17

Los picos principales del diagrama de XRPD de la Forma A anhidro del compuesto de fórmula III se listan en la Tabla 2:

10

Tabla 2: Picos principales para la Forma A anhidrato:

2-Teta	d(Å)	I/Io
4,48	19,70	27
8,76	10,09	46
12,98	6,82	69
17,94	4,94	35
19,18	4,62	100
21,48	4,13	23
22,62	3,93	38
24,76	3,59	21
27,92	3,19	28

Los picos más prominentes del diagrama de XRPD de la Forma A anhidro del compuesto de fórmula III se listan en la Tabla 3:

Tabla 3: Picos prominentes para la Forma A anhidrato:

2-Teta	d(Å)	I/Io
8,76	10,09	46
12,98	6,82	69
19,18	4,62	100

5 La Figura 3b muestra el diagrama de difracción de polvo de rayos X de la forma B anhidro de la fórmula III (véase el Ejemplo 2). En este diagrama de XRPD de la forma B anhidro de la fórmula III pudieron observarse los siguientes valores  $2\theta$  y valores d (Tabla 4).

10 Tabla 4: Todos los picos observables para la Forma B anhidrato:

2-Teta	d(Å)	I/Io
4,78	18,47	46
9,78	9,04	25
14,56	6,08	5
15,14	5,85	17
16,96	5,22	43
17,48	5,07	14
19,18	4,62	100
19,74	4,49	41
20,80	4,27	38
21,30	4,17	71
21,72	4,09	28
23,82	3,73	50
24,28	3,66	55
24,58	3,62	35
25,53	3,49	4
26,64	3,34	21
27,12	3,29	2
27,61	3,23	13
27,90	3,20	31
28,48	3,13	8
28,78	3,10	18
29,74	3,00	8
30,92	2,89	18
31,75	2,82	6
32,04	2,79	10
32,78	2,73	2
34,55	2,59	8

Los picos principales del diagrama de XRPD de la Forma B anhidro del compuesto de fórmula III se listan en la Tabla 5:

15 Tabla 5: Picos principales para la Forma B anhidrato:

2-Teta	d(Å)	I/Io
4,78	18,47	46
9,78	9,04	25
15,14	5,85	17
16,96	5,22	43

2-Teta	d(Å)	I/Io
19,18	4,62	100
19,74	4,49	41
20,80	4,27	38
21,30	4,17	71
21,72	4,09	28
23,82	3,73	50
24,28	3,66	55
27,90	3,20	31

Los picos más prominentes del diagrama de XRPD de la Forma B anhidro del compuesto de fórmula III se listan en la Tabla 6:

5

Tabla 6: Picos prominentes para la Forma B anhidrato:

2-Teta	d(Å)	I/Io
4,78	18,47	46
16,96	5,22	43
19,18	4,62	100
21,30	4,17	71
21,72	4,09	28
24,28	3,66	55
23,82	3,73	50

En consecuencia, la invención se refiere a un compuesto anhidro cristalino de fórmula III que muestra un pico reflejo en el diagrama de difracción de rayos X con un valor d de 4,62 Å.

10 Además la invención se refiere a un compuesto anhidro cristalino de fórmula III que muestra picos reflejos en el diagrama de difracción de rayos X con valores d de 4,62 Å, 6,82 Å y 10,09 Å.

Además la invención se refiere a un compuesto anhidro cristalino de fórmula III, que muestra picos reflejos en el diagrama de difracción de rayos X con valores d de 4,62 Å, 4,17 Å y 3,66 Å.

15

Adicionalmente la invención se refiere a un compuesto anhidro cristalino de fórmula III, que muestra picos reflejos en el diagrama de difracción de rayos X con valores d de 4,62 Å, 6,82 Å, 10,09 Å, 3,93 Å y 4,94 Å.

20 Adicionalmente la invención se refiere a un compuesto anhidro cristalino de fórmula III, que muestra picos reflejos en el diagrama de difracción de rayos X con valores d de 4,62 Å, 4,17 Å, 3,66 Å, 3,73 Å y 18,47 Å.

La Figura 3c muestra el diagrama de difracción de polvo de rayos X de la forma C dihidrato de la fórmula III (véase el Ejemplo 2). En este diagrama de XRPD de la forma C dihidrato de la fórmula III pudieron observarse los siguientes valores  $2\theta$  y valores d (Tabla 7).

25

Tabla 7: Todos los picos observables para la Forma C dihidrato:

2-Teta	d(Å)	I/Io
8,60	10,27	4
9,78	9,04	15
10,28	8,60	28
11,10	7,97	6
12,96	6,83	8
13,72	6,45	16
14,72	6,01	5
15,46	5,73	9
17,20	5,15	70
18,72	4,74	21
19,10	4,64	29
19,70	4,50	33
20,04	4,43	26
20,70	4,29	75
21,54	4,12	100

2-Teta	d(Å)	I/Io
22,48	3,95	61
23,00	3,86	5
23,78	3,74	5
24,26	3,67	7
24,62	3,61	15
24,98	3,56	19
26,50	3,36	41
27,92	3,19	8
28,62	3,12	20
29,21	3,05	9
29,64	3,01	15
30,18	2,96	19
30,66	2,91	16
31,88	2,80	4
33,00	2,71	12
33,94	2,64	9

Los picos principales del diagrama de XRPD de la Forma C dihidrato del compuesto de fórmula III se listan en la Tabla 8:

5

Tabla 8: Picos principales para la Forma C dihidrato:

2-Teta	d(Å)	I/Io
10,28	8,60	28
17,20	5,15	70
18,72	4,74	21
19,10	4,64	29
19,70	4,50	33
20,04	4,43	26
20,70	4,29	75
21,54	4,12	100
22,48	3,95	61
26,50	3,36	41
28,62	3,12	20

Los picos más prominentes del diagrama de XRPD de la Forma C dihidrato del compuesto de fórmula III se listan en la Tabla 9:

10

Tabla 9: Picos prominentes para la Forma C dihidrato:

2-Teta	d(Å)	I/Io
17,20	5,15	70
20,70	4,29	75
21,54	4,12	100
22,48	3,95	61
26,50	3,36	41

En consecuencia, la invención se refiere a un compuesto dihidrato cristalino de fórmula III, que muestra un pico reflejo en el diagrama de difracción de rayos X con un valor d de 4,12 Å.

15 La invención también se refiere a un compuesto dihidrato cristalino de fórmula III, que muestra picos reflejos en el diagrama de difracción de rayos X con valores d de 4,12 Å, 4,29 Å y 5,15 Å.

La invención también se refiere a un compuesto dihidrato cristalino de fórmula III, que muestra picos reflejos en el diagrama de difracción de rayos X con valores d de 4,12 Å, 4,29 Å, 5,15 Å, 3,95 Å y 3,36 Å.

20

En otro aspecto la invención se refiere a los compuestos anteriormente mencionados para usar como un medicamento.

5 Además la invención se refiere al uso de uno de los compuestos anteriormente mencionados de acuerdo con al menos una de las fórmulas I, II o III para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad que puede tratarse mediante la inhibición de la enzima PDE4.

10 Además la invención se refiere a uno de los compuestos anteriormente mencionados de acuerdo con al menos una de las fórmulas I, II o III para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad que puede tratarse mediante la inhibición de la enzima PDE4.

15 Además la invención se refiere al uso de uno de los compuestos anteriormente mencionados de acuerdo con al menos una de las fórmulas I, II o III para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad que puede tratarse mediante la inhibición de la enzima PDE4, donde la enfermedad a tratarse se selecciona del grupo que consiste en una enfermedad respiratoria, una enfermedad gastrointestinal, una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, de la piel o de los ojos, cáncer y una enfermedad del sistema nervioso periférico o central.

20 Además la invención se refiere a uno de los compuestos anteriormente mencionados de acuerdo con al menos una de las fórmulas I, II o III para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad que puede tratarse mediante la inhibición de la enzima PDE4, donde la enfermedad a tratarse se selecciona del grupo que consiste en una enfermedad respiratoria, una enfermedad gastrointestinal, una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, de la piel o de los ojos, cáncer y una enfermedad del sistema nervioso periférico o central.

25 Además la invención se refiere al uso de uno de los compuestos anteriormente mencionados de acuerdo con al menos una de las fórmulas I, II o III para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en una enfermedad respiratoria o pulmonar que viene acompañada de producción de moco aumentada, inflamaciones y/o enfermedades obstructivas del tracto respiratorio, que comprende la etapa de administrar uno de los compuestos anteriormente mencionados de acuerdo con al menos una de las fórmulas I, II o III a un paciente en necesidad de los mismos.

30 Además la invención se refiere a uno de los compuestos anteriormente mencionados de acuerdo con al menos una de las fórmulas I, II o III para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en una enfermedad respiratoria o pulmonar que viene acompañada de producción de moco aumentada, inflamaciones y/o enfermedades obstructivas del tracto respiratorio, que comprende la etapa de administrar uno de los compuestos anteriormente mencionados de acuerdo con al menos una de las fórmulas I, II o III.

35 Además la invención se refiere al uso de uno de los compuestos anteriormente mencionados de acuerdo con al menos una de las fórmulas I, II o III para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en EPOC, sinusitis crónica, fibrosis pulmonar idiopática, deficiencia de antitripsina alfa 1, asma y bronquitis crónica.

40 Además la invención se refiere a uno de los compuestos anteriormente mencionados de acuerdo con al menos una de las fórmulas I, II o III para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en EPOC, sinusitis crónica, fibrosis pulmonar idiopática, deficiencia de antitripsina alfa 1, asma y bronquitis crónica.

45 Además la invención se refiere al uso de uno de los compuestos anteriormente mencionados de acuerdo con al menos una de las fórmulas I, II o III para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide, sarcoidosis, glaucoma y el síndrome de ojos secos.

50 Además la invención se refiere a uno de los compuestos anteriormente mencionados de acuerdo con al menos una de las fórmulas I, II o III para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide, sarcoidosis, glaucoma y el síndrome de ojos secos.

55 Además la invención se refiere al uso de uno de los compuestos anteriormente mencionados de acuerdo con al menos una de las fórmulas I, II o III para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

60 Además la invención se refiere a uno de los compuestos anteriormente mencionados de acuerdo con al menos una de las fórmulas I, II o III para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

65 Además la invención se refiere al uso de uno de los compuestos anteriormente mencionados de acuerdo con al menos una de las fórmulas I, II o III para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una

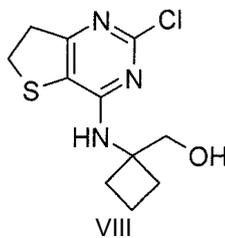
enfermedad seleccionada del grupo que consiste en depresión, depresión bipolar o maníaca, estados de ansiedad aguda y crónica, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple aguda y crónica o dolor y daño cerebral agudo y crónico provocados por apoplejía, hipoxia o traumatismo craneo-encefálico.

5 Además la invención se refiere a uno de los compuestos anteriormente mencionados de acuerdo con al menos una de las fórmulas I, II o III para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en depresión, depresión bipolar o maníaca, estados de ansiedad aguda y crónica, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple aguda y crónica o dolor y daño cerebral agudo y crónico provocados por apoplejía, hipoxia o traumatismo craneo-encefálico.

10 En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos anteriormente mencionados de acuerdo con al menos una de las fórmulas I, II o III.

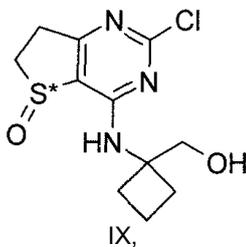
15 En un aspecto adicional la invención se refiere a una composición farmacéutica caracterizada por que contiene al menos uno de los compuestos anteriormente mencionados de al menos una de las fórmulas I, II o III en combinación con una o más sustancias activas seleccionadas del grupo que consiste en betamiméticos, corticosteroides, anticolinérgicos, otros inhibidores de PDE4, AINE, inhibidores de COX2, antagonistas del receptor EP4, inhibidores de EGFR, antagonistas de LTD4, inhibidores de CCR3, inhibidores de iNOS, inhibidores de MRP4 e inhibidores de SYK.

20 En un aspecto adicional la invención se refiere a intermedios de fórmula VIII



25 y sus sales.

En un aspecto adicional la invención se refiere a intermedios de fórmula IX



30 y sus sales,  
donde S\* representa un átomo de azufre que representa un centro quiral.

35 Los compuestos de las fórmulas generales I, II y III contienen grupos básicos. Por lo tanto los compuestos de las fórmulas generales I, II y III pueden formar sales con ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfónico o con ácidos orgánicos (tales como por ejemplo ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido acético).

40 Como se describe anteriormente los compuestos de fórmulas I, II y III pueden transformarse en sus sales farmacológicamente aceptables para su uso como productos farmacéuticos. Por ejemplo estos compuestos pueden formar sales de adición ácida fisiológica y farmacológicamente aceptables con ácidos inorgánicos o con orgánicos. Para producir estas sales de adición ácidas de los compuestos de fórmulas I, II y III pueden usarse por ejemplo  
45 ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metil sulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido maleico. Además es posible usar mezclas de los ácidos anteriormente mencionados.

50 Los compuestos de fórmulas I, II y III también pueden estar presentes en forma de sus isómeros ópticos o enantiómeros individuales, en mezclas de los enantiómeros individuales o en la forma de sus racematos y en forma de sus bases libres o en forma de sus sales de adición ácidas con ácidos farmacológicamente aceptables (por

ejemplo sales de adición ácida con ácidos halogenhídricos tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico o con ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido fumárico, ácido diglicólico o ácido metil sulfónico).

Los compuestos de la invención también pueden estar presentes en sus formas racémicas, pero también pueden estar presentes en la forma de enantiómeros puros, eso significa en sus formas (R) o (S).

5 Como se ha mencionado antes las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmulas I, II y III también son un aspecto preferido de la presente invención. Estas sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmulas I, II y III también pueden estar presentes en forma de sus hidratos (por ejemplo mono- o dihidratos) y/o en forma de sus solvatos.

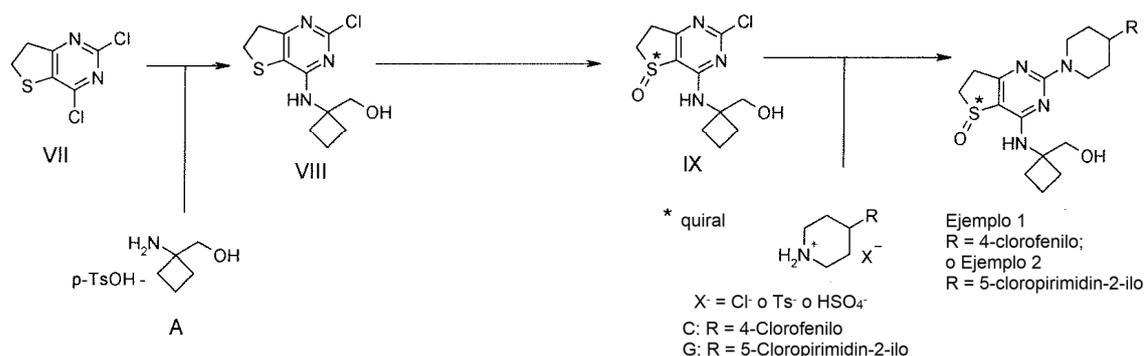
10 Un solvato de un compuesto de fórmula I, II y III se define en el presente documento como una sal cristalina del compuesto respectivo de fórmula I, II y III que contiene moléculas de disolvente (por ejemplo etanol, metanol, etc.) dentro de su red cristalina.

15 Un hidrato de un compuesto de fórmula I, II y III se define en el presente documento como una sal cristalina del compuesto respectivo de fórmula I, II y III que contiene agua cristalina en su red cristalina.

### 3 MÉTODOS DE SÍNTESIS

#### 20 Generación de los Ejemplos 1 y 2:

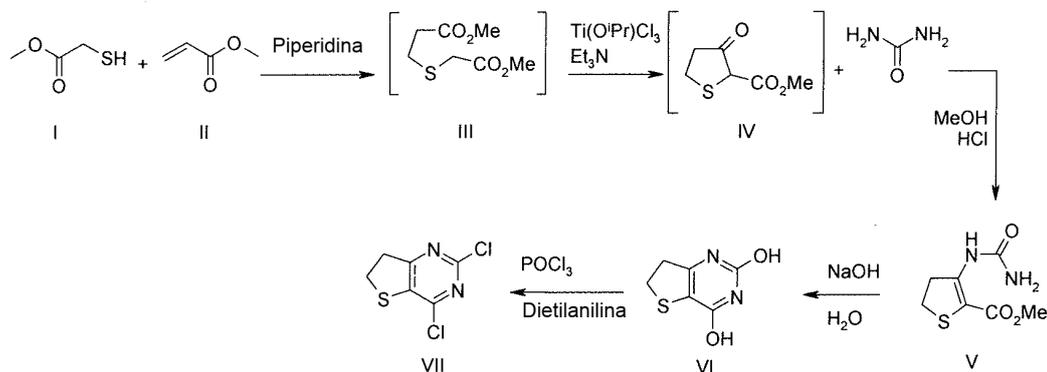
##### Esquema 1:



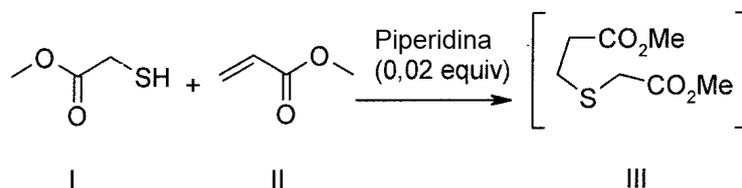
#### 3.1. Generación del Compuesto VII:

25

##### Esquema 2



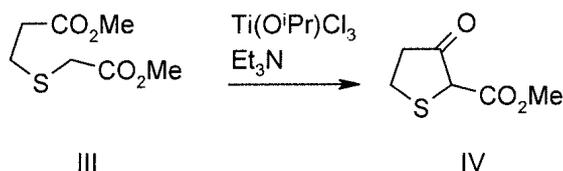
#### 3.1.1 Síntesis de Dimetil-3-tiaadipato (Compuesto III)



30

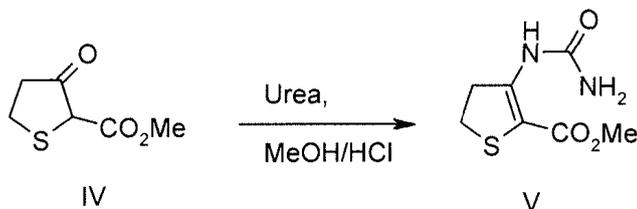
Se cargaron tioglicolato de metilo (292 g, 2,61 mol) y piperidina (4,43 g, 0,052 mol) en un reactor de camisa con atmósfera inerte equipado con un embudo de adición, un agitador mecánico, una línea de N<sub>2</sub> y un termómetro de termopar. Se añadió acrilato de metilo (250 g, 2,87 mol) lentamente durante un periodo de 30 minutos manteniendo la temperatura a aproximadamente 45 °C. Tras la adición completa, la mezcla se agitó a 45 °C durante 30 min. Se añadió piperidina (17,9 g, 210 mmol) y se agitó a 45 °C continuado durante 30 minutos (para barrer el acrilato en exceso). Se cargó terc-butilmetiléter (MTBE) (251 ml), la mezcla se enfrió a 15 °C y se añadió HCl 1 M (251 ml). La mezcla se agitó durante 5 min y la capa orgánica se recogió y se lavó con agua (251 ml). La mezcla se concentró a un volumen mínimo por destilación a presión reducida a 50 °C. Se cargó diclorometano (251 ml) y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida por destilación a 40-45 °C. Se usó el producto III bruto (480 g) en la siguiente etapa sin purificación adicional.

### 3.1.2 Síntesis de Metil-3-oxo-tetrahidrotiofen-2-carboxilato (Compuesto IV)



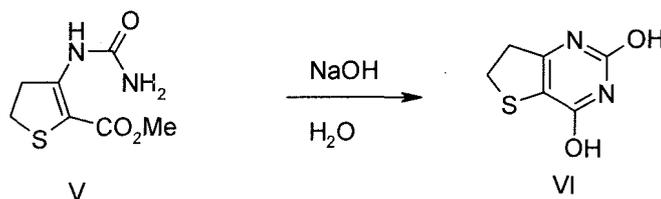
Se cargó TiCl<sub>4</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1,0 M, 1,16 l; 1,16 mol) a un reactor de camisa seco con atmósfera inerte equipado con una sonda térmica, un agitador mecánico y un embudo de goteo. Los contenidos del reactor se enfriaron a -10 °C y se cargó isopropanol (89,6 ml, 1,16 mol) a o por debajo de -10 °C. La mezcla se agitó a -10 °C durante 30 min y se cargó 3-tiaadipato de dimetilo (200 g, 1,01 mol) lentamente durante 1 h manteniendo la temperatura interna a o por debajo de -10 °C. La reacción se agitó durante unos 30 min adicionales a -10 °C y se cargó Et<sub>3</sub>N (489 ml, 3,49 mol) lentamente durante 1,5 horas manteniendo la temperatura interna a o por debajo de -10 °C. La mezcla se agitó a o por debajo de -10 °C durante 1,5 horas. Se cargó HCl 3 N (1,01 l; 3,03 mol) lentamente manteniendo la temperatura interna por debajo de 10 °C. La temperatura se aumentó a 30 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se dejó asentarse, la capa orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo con diclorometano dos veces (1,5 l por extracción). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua (1,5 l por lavado) y se secaron con MgSO<sub>4</sub> (40 g). La solución resultante se concentró a un volumen mínimo a presión reducida a 25-35 °C para producir IV bruto (148,6 g). Los datos del espectro de IV son coherentes con los valores de la bibliografía (Liu, H.-J.; Teng, K. N. Can. J. Chem. 1982, 60, 437).

### 3.1.3 Síntesis de éster metílico de ácido 3-ureido-4,5-dihidro-tiofen-2-carboxílico (Compuesto V)



Se cargó urea (2,16 kg, 35,9 mol) en un reactor con camisa seco equipado con un agitador, una línea de N<sub>2</sub> y un termómetro de termopar. Se cargó éster metílico de ácido 3-oxo-tetrahidro-tiofen-2-carboxílico (Compuesto IV, 3,0 kg) seguido de metanol (4,5 l). Se cargó HCl concentrado (297 ml, 3,59 mol) a 20-25 °C y la mezcla se agitó a reflujo durante 4-6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y el sólido resultante se recogió por filtración. La torta se lavó con agua dos veces (2 l por lavado) y se secó en un horno de vacío a 50 °C para producir 4,17 kg (83 % p/p) de compuesto V (rendimiento del 95 %), RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 3,10 (dd, 2 H, J = 8,5, 8,5 Hz), 3,50 (dd, 2 H, J = 8,5, 8,5 Hz), 3,73 (s, 3 H), 6,50-7,20 (bs, 2 H), 9,47 (s, 1 H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 28,7, 37,8, 52,4, 100,0, 151,6, 154,7, 165,7; LCMS (EI) para C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, (M+H)<sup>+</sup> calculado 203,0, medido 203,0.

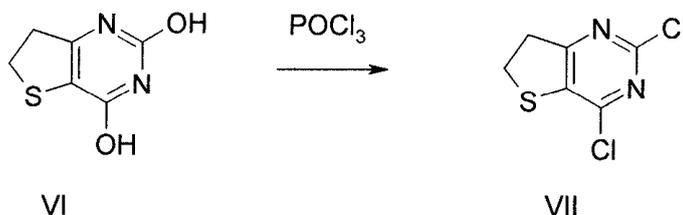
### 3.1.4 Síntesis de 6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2,4-diol (Compuesto VI)



Se añadió compuesto V (2,0 kg, 9,47 mol) a una solución de agua (6,0 l) y NaOH (379 g, 9,47 mol) a temperatura ambiente normal. La mezcla anterior se agitó a 85 °C durante 3 horas. Después de enfriar a 0 °C, se añadió HCl

concentrado (861 ml, 10,4 mol) lentamente hasta que el pH de la solución fue 0-1. La mezcla se enfrió a 0 °C, se agitó durante 5-10 min y el sólido resultante se recogió por filtración. La torta se lavó exhaustivamente con agua dos veces (1 l por aclarado), se secó al aire durante 2-3 horas (succión) y después se secó adicionalmente en un horno de vacío a 50 °C durante 12-16 horas para producir 1,67 kg de compuesto VI. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 3,11 (dd, 2 H, J = 8,5, 8,5 Hz), 3,31 (dd, 2 H, J = 8,5, 8,5 Hz), 11,14 (s, 1 H), 11,38 (s, 1 H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 29,3, 35,4, 108,5, 150,5, 152,4, 160,4; LCMS (EI) para C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, (M+H)<sup>+</sup> calculado 171,0, medido 171,0.

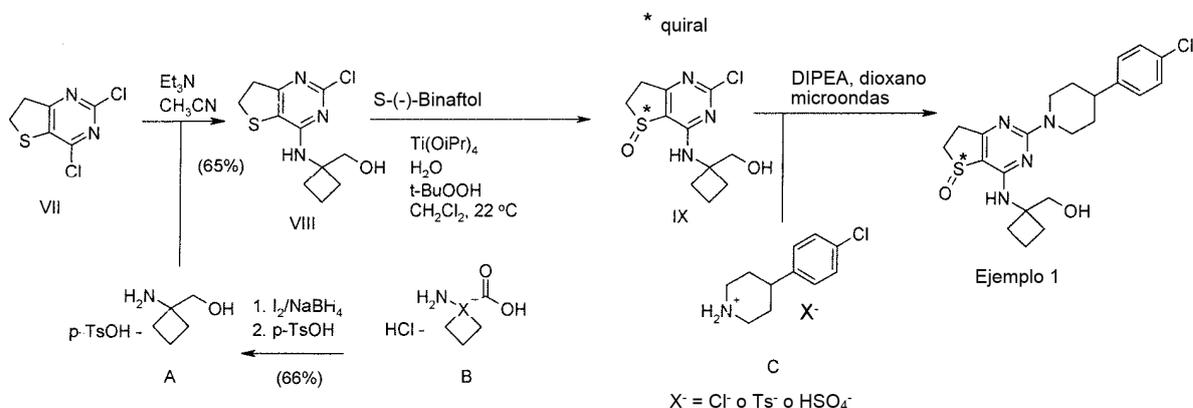
### 3.1.5 Síntesis de 2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina (Compuesto VII):



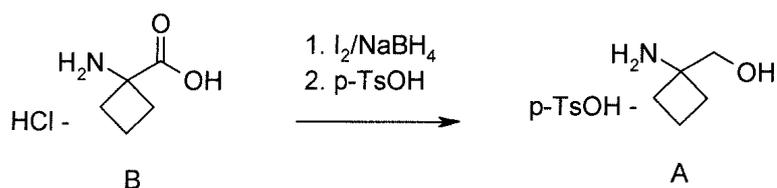
Se cargaron 800 g de Compuesto VI sólido (4,66 mol) en un reactor de camisa seco inerte (reactor 1) equipado con una sonda de temperatura, un agitador mecánico y un embudo de goteo. Se cargaron 1,5 l (9,31 mol) de dietilamina de 30 min a 1 h manteniendo la temperatura a o por debajo de 25 °C. La temperatura interna se llevó hasta 105-110 °C y se añadieron 0,68 eq (868 ml, 34 % del total) de oxocloruro de fósforo en el reactor (reactor 1) durante 5-10 minutos. Cuando la temperatura interna comenzó a disminuir, la temperatura interna se mantuvo a 110 °C y se reanudó la adición del POCl<sub>3</sub> restante (1,32 eq o el 66 % del total) durante un periodo de 30-40 min. La temperatura interna se ajustó a 105-110 °C y la mezcla se agitó durante 18-24 h o hasta que se completó (análisis de HPLC). La mezcla se enfrió a 45 °C y se cargó THF (400 ml) a 45 °C. La mezcla bruta anterior se colocó en un recipiente o reactor seco secundario (recipiente o reactor 2). Se cargaron 4,8 l de agua en el reactor 1 y se enfrió a 5 °C. La mezcla de reacción bruta (en el reactor o recipiente 2) se carga después lentamente en el reactor 1 que contiene agua manteniendo la temperatura a 5-10 °C. La mezcla se agitó a 5 °C durante 30 min a 1 h y el sólido resultante se recogió por filtración. La torta se aclaró con agua dos veces (1,6 l por aclarado) y la torta se secó al aire en el embudo durante 6-8 horas para producir 964 g (92 % p/p, rendimiento del 88 %) de Compuesto VII bruto. Se carga diclorometano (4,6 l) en un reactor de 10 l. Se cargaron Compuesto VII bruto y carbón activado (46,2 g) en el reactor, la mezcla se calienta a 40 °C y se agita durante 20 min. La solución resultante se recogió por filtración a través de un medio filtrante para retirar el carbón. La torta se aclaró con diclorometano dos veces (175 ml por aclarado). La solución se concentró a presión reducida a un volumen agitable mínimo y el diclorometano restante se extrajo por destilación con una cantidad mínima de éter de petróleo. Se cargó éter de petróleo adicional (1,3 l) en el reactor, la mezcla se enfrió a 10 °C y se agitó durante 1 h. El sólido resultante se recogió por filtración y la torta se aclaró con éter de petróleo dos veces (150 ml por aclarado). La torta se secó al aire en el embudo (succión) hasta que pareció seco. El Compuesto VII sólido resultante se transfirió a un envase tarado adecuado y se secó en un horno a 50 °C durante 6 h para obtener el producto final: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,45-3,56 (m, 4H); RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 29,3, 36,5, 134,8, 151,0, 154,1, 175,9.

### 3.2 Generación del Ejemplo 1:

#### Esquema 3



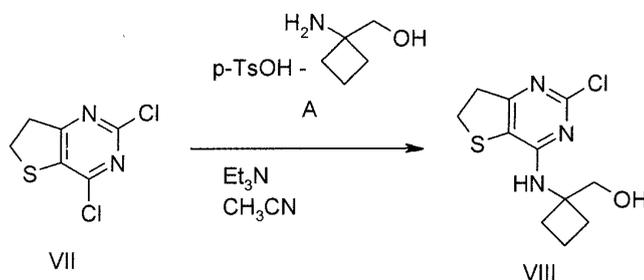
#### 3.2.1 Síntesis del Compuesto A



Se cargaron  $\text{NaBH}_4$  (28,6 g, 757 mmol, 2,87 eq) y THF (500 ml) a un reactor de 2 l en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se enfrió a  $-5^\circ\text{C}$ . Se preparó una solución de  $\text{I}_2$  (63,6 g, 251 mmol, 0,95 eq) en 125 ml de THF y se añadió al reactor lentamente durante 45 min manteniendo una temperatura interna de  $-5$  a  $5^\circ\text{C}$ . Después se aclaró el embudo de adición con 42 ml de THF. Se cargó después el Compuesto B (50 g, 246 mmol, 1 eq) a  $-6^\circ\text{C}$ , después la temperatura se elevó a aproximadamente  $5^\circ\text{C}$ . Después, La mezcla de reacción se calentó a  $65^\circ\text{C}$  durante 23 h (Nota: La reacción de conversión se analizó por GC/FID inactivando 0,1 ml de mezcla de reacción con MeOH, después derivatizando con 0,5 ml de una mezcla 5/2/2 de THF/anhidrido acético/TEA). Se cargaron después 83 ml de MeOH a la mezcla de reacción lentamente durante 20 min manteniendo la temperatura entre  $20$ - $27^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se concentró a un volumen agitable mínimo y se añadieron 500 ml de 2-metiltetrahydrofurano (MeTHF). Se añadieron después 485 g de NaOH ac. al 25 % en peso (11,5 eq), los sólidos se disolvieron. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con 500 ml de 2-metiltetrahydrofurano (MeTHF). Los extractos orgánicos se filtraron a través de una almohadilla de celite y  $\text{MgSO}_4$  y se aclararon con 50 ml de 2-metiltetrahydrofurano (MeTHF). Se preparó una solución de monohidrato de ácido *p*-toluenesulfónico (51 g, 264 mmol, 1 eq) en MeTHF (100 ml) y se añadió a los orgánicos (alternativamente puede usarse HCl para obtener la sal de HCl del compuesto A). Se dio como resultado una solución homogénea amarillo claro. La solución se concentró a  $\sim 275$ - $300$  ml y se comprobó el contenido de agua. Se añadió MeTHF adicional y se concentró al volumen original hasta que el contenido de agua fue  $<0,1\%$ . El sólido resultante se filtró y se aclaró con 50 ml de MeTHF, se dejó secar en el embudo durante toda la noche y después se secó adicionalmente en el horno de vacío a  $50^\circ\text{C}$ . Se recogieron 61,71 g de compuesto A:

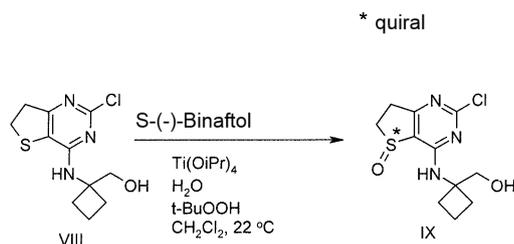
RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  1,70-1,92 (m, 2H), 1,94-2,03 (m, 2H), 2,04-2,18 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 5,47 (br s, 1H), 7,13 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,49 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,95 (br s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  13,3, 20,8, 56,4, 63,5, 125,5, 128,1, 137,8, 145,4.

### 3.2.2 Síntesis del Compuesto VIII



Los intermedios VII (180 g, 852 mmol) y A (129 g, 937 mol) se cargaron secuencialmente en un recipiente de múltiples bocas equipado con un condensador, un termómetro de termopar y una línea de nitrógeno. Se añadieron después acetonitrilo (900 ml) y trietilamina (594 ml, 4,26 mol) a  $22^\circ\text{C}$  y la mezcla se agitó a  $75$ - $77^\circ\text{C}$  durante 12 h. Se cargó agua (1,2 l) lentamente durante 20 min, la mezcla se sembró con cristales de Compuesto VIII (0,3 g) a  $40^\circ\text{C}$  y después se enfrió a  $25^\circ\text{C}$  durante 2 h. La mezcla se agitó durante unas 12 h adicionales a temperatura ambiente normal y el sólido resultante se recogió por filtración. La torta de filtrado se aclaró con una mezcla 2:1 de agua/MeCN (400 ml) seguido de agua (200 ml). El sólido resultante se secó al vacío a  $50^\circ\text{C}$  durante 12 h para producir 132 g (rendimiento del 57 %) de compuesto VIII: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,85-2,05 (m, 2H), 2,10-2,21 (m, 2H), 2,32-2,41 (m, 2H), 3,27 (dd,  $J = 8,0, 8,4$  Hz, 2H), 3,43 (dd,  $J = 8,0, 8,4$  Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,67 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  14,8, 30,7, 31,2, 36,7, 59,7, 67,6, 114,7, 156,1, 156,2, 168,0.

### 3.2.3 Síntesis del Compuesto IX:

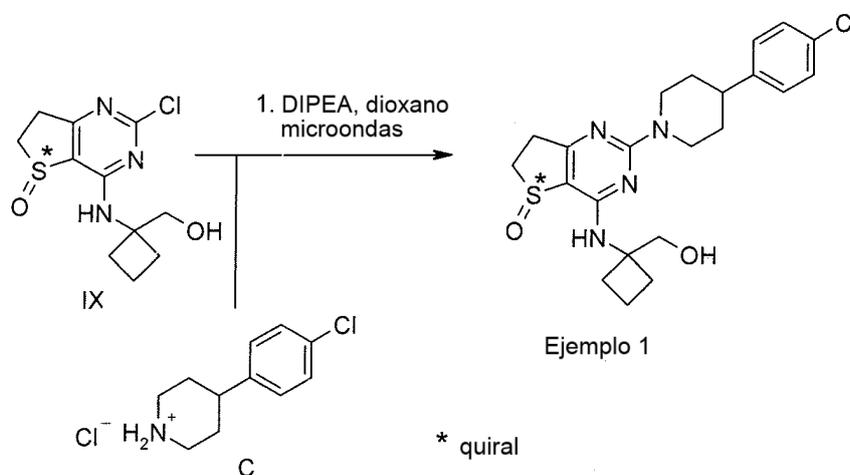


Se cargaron Compuesto VIII (122 g, 429 mmol), S-(-)-1,1'-Bi-2-naftol (S-(-)-BINOL) (12,4 g, 42,99 mmol), diclorometano (608 ml), Ti(OiPr)<sub>4</sub> (6,54 ml, 21,4 mmol) a un matraz de múltiples bocas a 20 °C en atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 1 h. Se añadió hidroperóxido de butilo *ensayo* (70 % en agua, 62,3 ml, 472 mmol) de una vez a 21 °C, la mezcla se volvió completamente homogénea y la temperatura se elevó a aproximadamente 40 °C. La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente normal, se agitó durante 1,5 h y se filtró. La torta se aclaró dos veces con acetato de isopropilo (243 ml por aclarado) y la torta se secó al aire en el filtro durante > 6 h para producir 114,4 g de compuesto IX.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,70-1,85 (m, 2H), 2,14-2,34 (m, 4H), 2,98-3,08 (m, 1H), 3,09-3,19 (m, 1H), 3,30-3,40 (m oscurecido, 1H), 3,50-3,62 (m, 1H), 3,65-3,77 (m, 2H), 4,91 (t, J = 6 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,5, 29,6, 29,8, 32,6, 48,6, 59,2, 62,8, 119,0, 157,8, 161,4, 175,3.

El otro enantiómero del compuesto IX puede producirse cuando S-(-)-1,1'-Bi-2-naftol se reemplaza por R-(+)-1,1'-Bi-2-naftol. Un racemato del compuesto IX puede producirse por métodos conocidos por los expertos en la materia que excluyen agentes y condiciones quirales. Un ejemplo para un procedimiento tal para producir sulfóxidos racémicos se proporciona en el documento WO 06/111549.

### 3.2.4 Síntesis del Ejemplo 1



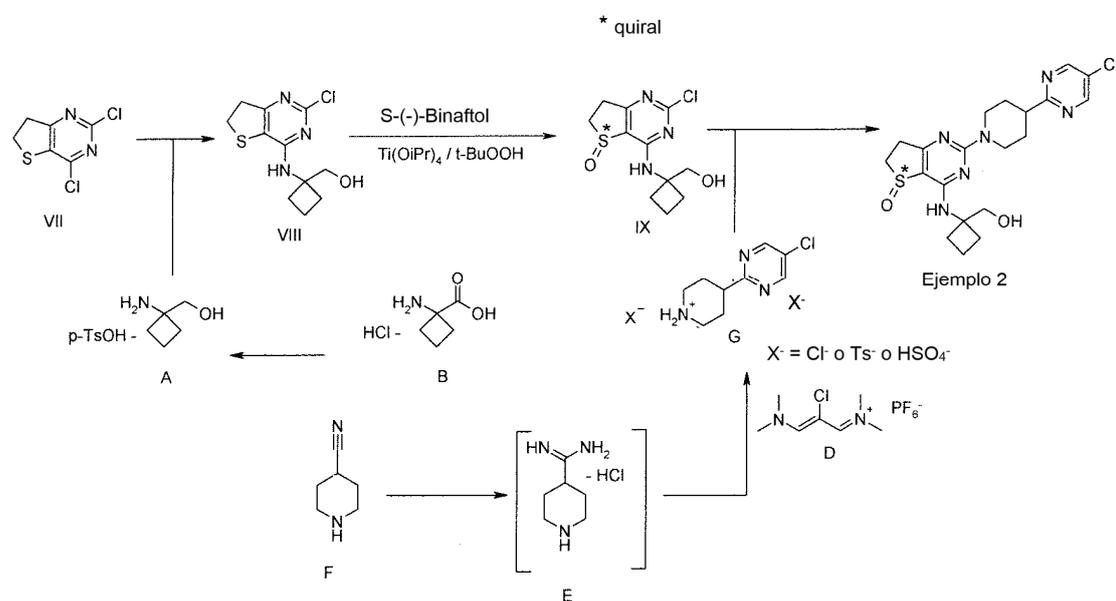
Sulfóxido IX (6,48 g; 22,5 mmol), clorhidrato de 4-(4-clorofenil)-piperidina C (5,75 g; 24,8 mmol) (alternativamente la sal *p*-TsOH o la sal H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> del compuesto C) y N,N-diisopropiletilamina (12,4 ml; 72,1 mmol) se mezclaron en 47 ml de dioxano. La mezcla resultante se cargó en tres viales de 20 ml que se calentaron a 120 °C durante 25 min en un horno microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, las mezclas de reacción se vertieron en agua helada. El precipitado resultante se filtró, se tomó en 500 ml de acetato de etilo y se calentó a reflujo. Después de someter a reflujo, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y el precipitado resultante se filtró y se secó en una caja seca a 50 °C a presión reducida produciendo 7,57 g de Ejemplo 1.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,43-1,57 (m, 2H), 1,67-1,85 (m, 4H), 2,11-2,21 (m, 2H), 2,26-2,43 (m, 2H), 2,80-3,01 (m, 5H), 3,17-3,47 (m, integración comprometida por un pico de agua), 3,67-3,76 (m, 2H), 4,74-4,86 (m, 3H), 7,25-7,36 (m, 5H).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 29,4, 29,6, 32,3, 32,5, 41,4, 44,2, 48,5, 58,4, 63,6, 109,2, 128,2, 128,6, 130,5, 144,7, 157,6, 161,5, 174,7.

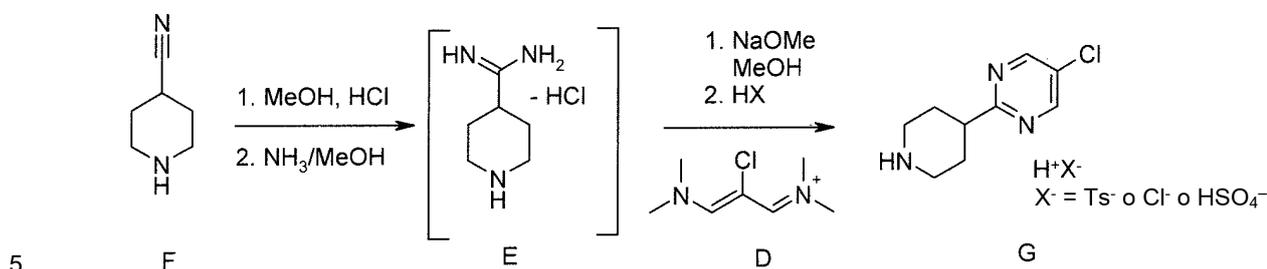
### 3.3 Generación del Ejemplo 2:

## Esquema 4

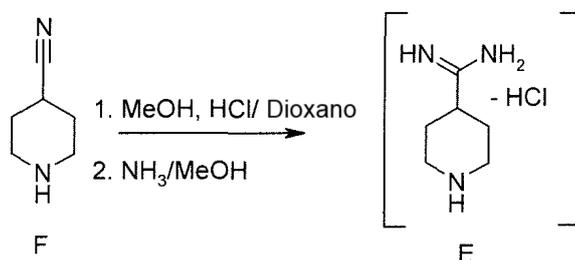


## 3.3.1 Generación del Compuesto G:

## Esquema 5:



## 3.3.1.1 Síntesis del Compuesto E:



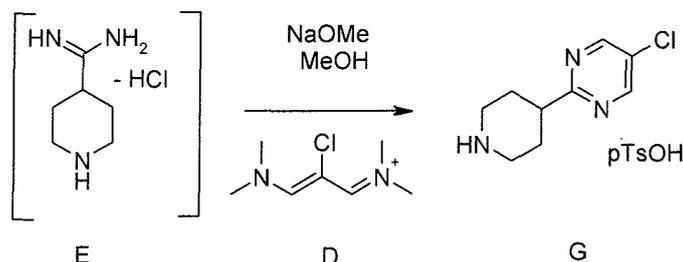
10 Se cargó HCl 4 M (225 ml, 3 eq, 900 mmol) a un reactor de camisa de 3 bocas de 500 ml equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura y una línea de argón. La solución se enfrió a 0 °C y se cargó 4-cianopiperidina (33,04 g, 300 mmol) seguido de metanol (36,4 ml, 900 mmol, 3 eq) durante ~30 min manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C (la temperatura ascendió). La mezcla anterior se agitó durante 6-8 h a temperatura ambiente normal hasta que se observó la conversión completa por análisis de RMN <sup>1</sup>H de una alícuota en D<sub>2</sub>O (la solución transparente se volvió una suspensión blanca después de 30 min). La mezcla se enfrió a 5 °C y se cargó NaOMe al 25 % en peso en metanol (129,6 g, 600 mmol, 2 eq) manteniendo la temperatura por debajo de 15 °C. La mezcla se agitó después durante 1 h. Se cargó amoníaco 7,0 N en metanol (64,2 ml, 1,5 eq, 450 mmol) a la mezcla anterior y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente normal. La mezcla se concentró a presión reducida a 60 °C hasta un volumen de ~250 ml para producir una solución de compuesto E bruto que se usó sin aislamiento:

15

20

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,80-1,95 (m, 2H), 2,15 (br d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 2,79-2,90 (m, 1H), 3,02 (ddd, *J* = 13,2, 13,2, 3,0 Hz, 2H), 3,48 (m, 2H).

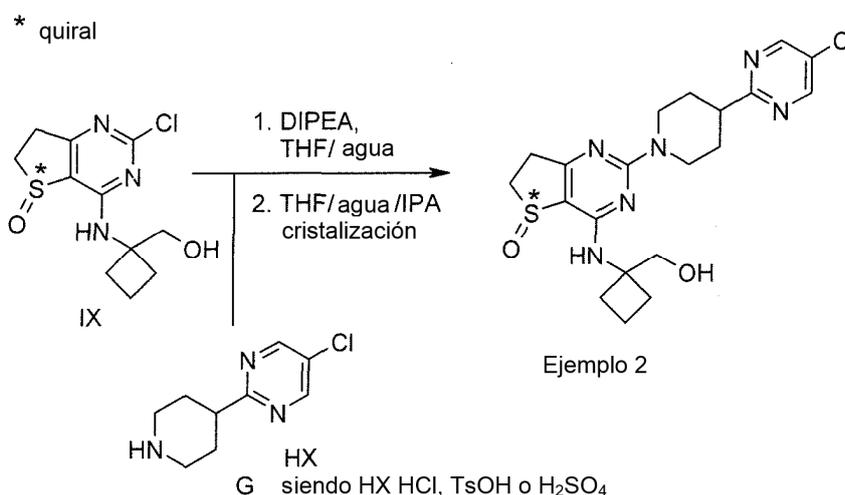
## 3.3.1.2 Síntesis del Compuesto G:



- 5 La solución anterior del compuesto E intermedio se enfrió a  $\sim 20^\circ\text{C}$  y se cargó NaOMe al 25 % en peso en metanol (162 g, 2,5 eq, 750 mmol). La mezcla se agitó después durante 30 min. Se cargó Compuesto D (= hexafluorofosfato (V) de (Z)-N-(2-cloro-3-(dimetilamino)aliliden)-N-metilmetan-aminio), (82,3 g de un 95 % en peso de pureza, 0,85 eq, 255 mmol) a la mezcla anterior en dos porciones a temperatura ambiente normal durante  $\sim 30$  min y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida a  $60^\circ\text{C}$  hasta un volumen de  $\sim 200$  ml. Se cargó 2-metiltetrahidrofurano (400 ml) y la mezcla se concentró adicionalmente hasta un volumen de  $\sim 150$  ml a presión reducida a  $60^\circ\text{C}$ . Se cargó 2-metiltetrahidrofurano (250 ml), la mezcla se enfrió a  $20^\circ\text{C}$ , se añadió agua (150 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min. Las capas se separaron y se recogió la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con NaOH acuoso al 30 % (120 ml) y se separaron las capas. Los orgánicos se concentraron hasta un volumen agitable mínimo ( $\sim 150$  ml) y se cargó *n*-propanol (350 ml). Se cargó una solución de monohidrato de ácido *p*-toluensulfónico en *n*-propanol (0,85 eq, 255 mmol, 48,4 g en 100 ml de *n*-propanol) en la solución transparente anterior durante 10 min a  $\sim 65^\circ\text{C}$ . La mezcla anterior se concentró a  $\sim 65^\circ\text{C}$  a presión reducida para mantener  $\sim 350$  ml y  $<1,0\%$  de agua (es recomendable tener un contenido de agua por debajo del 1,0 % para evitar pérdidas de producto al licor madre). El lote se enfrió a  $20^\circ\text{C}$  con agitación durante 3 h. Los sólidos se filtraron, se aclararon con el filtrado y después con *n*-propanol (120 ml) para producir 111 g (68 % p/p por ensayo, 75,48 g) de compuesto G después de secar al vacío a  $65^\circ\text{C}$  en un horno de vacío durante 12 h.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  1,83-1,99 (m, 2H), 2,13 (d,  $J = 12$  Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,0-3,11 (m, 2H), 3,13-3,23 (m, 1H), 3,30-3,42 (m, 2H), 7,14 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,52 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 8,47 (br, 2H), 8,91 (s, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  20,7, 27,0, 40,8, 42,8, 125,5, 128,1, 128,8, 137,9, 145,2, 155,8, 169,0.

## 3.3.2 Síntesis del Ejemplo 2:



- 30 Se cargaron Compuesto IX (86,5 g, 291 mmol, 1 eq), compuesto G (160 g, 305 mmol, 1,05 eq), tetrahidrofurano (THF) (484 ml), agua (121 ml) y DIPEA (N,N-diisopropiletilamina, 127 ml, 727 mmol, 2,5 eq) todos en un matraz de fondo redondo de 3 l en nitrógeno y se calentó a  $65^\circ\text{C}$  durante 3 h. Después se cargó agua (1125 ml, 13 ml/g de compuesto IX) a  $65^\circ\text{C}$  de temperatura y se agitó durante 2 h enfriando a  $20^\circ\text{C}$ . La mezcla se filtró y la torta se lavó dos veces con 173 ml de acetona. La tarta se dejó secar en el embudo durante toda la noche para producir 116,7 g de Ejemplo 2:

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,75-1,95 (m, 4H), 2,02-2,11 (m, 2H), 2,12-2,26 (m, 2H), 2,38 (q,  $J = 9,6$  Hz, 2H), 2,93-3,12 (m, 4H), 3,12-3,22 (m, 1H), 3,28-3,39 (m, 1H), 3,53-3,65 (m, 1H), 3,80 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 4,42 (t,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 4,82 (br d,  $J = 11,2$  Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 8,62 (s, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,8, 30,0, 30,1, 30,6, 32,7, 44,3, 49,4, 59,1, 68,2, 107,5, 129,1, 155,5, 159,0, 162,3, 170,5, 174,6.

3.3.2.1 Cristalización para dar la Forma A anhidro del Ejemplo 2Preparación de cristales de siembra (Forma A anhidro)

5 Se suspendieron pequeñas cantidades de Ejemplo bruto 2 (1-2 mg) en aproximadamente 0,1 ml de los siguientes disolventes: etanol, acetona, 2-butanona, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, 1-propanol, 2-butanol y acetonitrilo. Después de un ciclo de calentamiento/enfriamiento, las muestras dieron como resultado suspensiones de Forma A anhidro cristalina como se analiza por difracción de polvo de rayos X.

10 a. Cristalización a partir de ácido acético, dimetilsulfóxido o N-metil-2-pirrolidona

Se disuelve aproximadamente 1 g de Ejemplo 2 bruto en 10 ml de un disolvente orgánico polar tal como ácido acético, dimetilsulfóxido o N-metil-2-pirrolidona a una temperatura de >60 °C. La solución se enfría a 30-40 °C y se añade un antidisolvente (aproximadamente 5-10 ml) tal como alcohol isopropílico, alcohol etílico o acetona. La solución se siembra con cristales de Forma A anhidro de Ejemplo 2 y se enfría a 20 °C. Se añade una cantidad adicional de antidisolvente (5-10 ml) para aumentar el rendimiento. La suspensión resultante se filtra en 1 h de enfriamiento y la torta húmeda se seca a 60 °C al vacío. Se obtiene la Forma A anhidro en forma de un sólido blanco como se confirma por difracción de polvo de rayos X (XRPD) de la Forma A anhidro convencional en los archivos.

20 b. Cristalización a partir de tetrahidrofurano/agua:

Se disuelve aproximadamente 1 g de Ejemplo 2 bruto en 10 ml de mezcla de tetrahidrofurano/agua (8:2, v/v) a una temperatura de >60 °C. La solución se enfría a 40-50 °C, se siembra con cristales de Forma A anhidro de Ejemplo 2 y se enfría adicionalmente a 20 °C en menos de 1 h. Se añaden aproximadamente 5-10 ml de antidisolvente (un disolvente orgánico tal como alcohol isopropílico, alcohol etílico o acetona) a la suspensión. La suspensión resultante se filtra en 1 h después de la adición del antidisolvente y la torta húmeda se seca a 60 °C al vacío. Se obtiene la Forma A anhidro como un sólido blanco según se confirma por difracción de polvo de rayos X (XRPD) de la Forma A anhidro convencional en los archivos.

30 c. Secado a partir de Dihidrato:

Se lava aproximadamente 1 g de la forma dihidrato del Ejemplo 2 con aproximadamente 5 ml de un disolvente anhidro tal como etanol, metanol, isopropanol o acetona en un embudo Büchner. La torta húmeda se seca después a 60 °C al vacío. La Forma A anhidro se obtiene en forma de un sólido blanco como se confirma por difracción de polvo de rayos X (XRPD) de la Forma A anhidro convencional en los archivos.

3.3.2.2 Cristalización a la Forma B anhidro del Ejemplo 2Preparación de cristales de siembra de la Forma B anhidro

40 Se suspendieron pequeñas cantidades de Ejemplo 2 bruto (1-2 mg) en aproximadamente 0,1 ml de 2-propanol y mezclas de agua (una con un 3,3 % de agua y otra con un 6,6 % de agua). Después de un ciclo de calentamiento/enfriamiento, las muestras dieron como resultado suspensiones de Forma B anhidro cristalina por difracción de polvo de rayos X. Las muestras en 2-propanol anhidro sometidas a las mismas condiciones dieron como resultado la mezcla de la Forma A y de la Forma B según se analiza por difracción de polvo de rayos X. La mezcla de la Forma A y de la Forma B se suspendió a 20 °C durante 4 días en mezclas de agua y los siguientes disolventes: metanol, etanol, 2-propanol, 1-propanol y acetona (todas con aproximadamente un 9 % de agua), dieron como resultado la Forma B según se analiza por difracción de polvo de rayos X.

50 a. Cristalización a partir de n-propanol/agua:

Se disuelven 10 g de Ejemplo 2 bruto en 160 ml de mezcla de n-propanol/agua (9:1, v/v) a una temperatura de >65 °C. La solución se enfría a 60 °C, se siembra con cristales de Forma B anhidro de Ejemplo 2 y se envejece durante 0,5 h. La suspensión se enfría a 30 °C durante al menos 5 h. Opcionalmente la suspensión se destila a 30 °C a presión reducida para reducir el volumen a aproximadamente 80-100 ml para maximizar el rendimiento. La suspensión se enfría adicionalmente a 0 °C y la suspensión se envejece durante al menos 8 h o hasta que no se detecte la Forma A anhidro. La suspensión se filtra y la torta húmeda se seca a 60 °C al vacío. Se obtiene la Forma B anhidro del Ejemplo 2 como un sólido blanco en un rendimiento del 90 %. La difracción de polvo de rayos X (XRPD) está de acuerdo con la Forma B anhidro convencional en los archivos.

60 b. Cristalización a partir de tetrahidrofurano/agua:

Se disuelve aproximadamente 1 g de Ejemplo 2 bruto en 10 ml de mezcla de tetrahidrofurano/agua (8:2, v/v) a una temperatura de >60 °C. La solución se enfría a 40-50 °C, se siembra con cristales de Forma B anhidro del Ejemplo 2 y se enfría adicionalmente a 20 °C durante 2 h. Se añaden aproximadamente 10 ml de antidisolvente (un disolvente orgánico tal como alcohol isopropílico, alcohol etílico o acetona) a la suspensión. La suspensión resultante se

envejece durante al menos 8 h o hasta que la Forma A anhidro ya no se detecte. La suspensión se filtra después y la torta húmeda se seca a 60 °C al vacío. Se obtiene la Forma B anhidro del Ejemplo 2 en forma de un sólido blanco. La difracción de polvo de rayos X (XRPD) está de acuerdo con la Forma B anhidro convencional en los archivos.

5 c. Conversión a partir de Dihidrato:

Se suspende aproximadamente 1 g de dihidrato de Ejemplo 2 en 5-10 ml de un disolvente anhidro tal como etanol, metanol, isopropanol, acetona, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano o acetonitrilo. La suspensión se siembra con cristales de Forma B anhidro de Ejemplo 2 y se agita a 20-40 °C durante al menos 4 h o hasta que la conversión a Forma B anhidro se complete según se comprueba por análisis de difracción de polvo de rayos X (XRPD).

d. Conversión a partir de la Forma A anhidro:

15 Se suspende aproximadamente 1 g de Forma A anhidro de Ejemplo 2 en 5-10 ml de un disolvente anhidro tal como etanol, metanol, isopropanol, acetona, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano o acetonitrilo. La suspensión se siembra con cristales de Forma B anhidro de Ejemplo 2 y se agita a 20-40 °C durante al menos 4 h o hasta que la conversión a Forma B anhidro se complete según se comprueba por análisis de difracción de polvo de rayos X (XRPD).

20 3.3.2.3 Cristalización hacia la Forma Dihidrato del Ejemplo 2

Preparación de cristales de siembra de la Forma Dihidrato

25 La mezcla de cristales de Forma A anhidro y de Forma B anhidro del Ejemplo 2, se suspendió a 20 °C durante 4 días en 2-butanona/agua (con agua al 9 %), dando como resultado los cristales dihidrato como se confirma por análisis de difracción de polvo de rayos X.

30 a. Cristalización a partir de n-propanol/agua:

Se disuelven 10 g de Ejemplo 2 bruto en 120 ml de mezcla de n-propanol/agua (8:2, v/v) a una temperatura de >65 °C. La solución se enfría a 50 °C, se siembra con cristales de dihidrato del Ejemplo 2 y se envejece durante 0,5 h. Se añade agua (aproximadamente 60-100 ml) a la suspensión. La suspensión se enfría a 20 °C durante al menos 5 h y después se envejece durante al menos 8 h. La suspensión se filtra y la torta húmeda se lava con agua y después se seca al aire.

b. Cristalización en THF/agua:

40 Se disuelve aproximadamente 1 g de Ejemplo 2 bruto en 10 ml de mezcla de tetrahidrofurano/agua (8:2, v/v) a una temperatura de >60 °C. La solución se enfría a 30-50 °C, se siembra con cristales de dihidrato del Ejemplo 2 y se enfría adicionalmente a 20 °C durante 2 h. Se añaden aproximadamente 10 ml de agua a la suspensión. La suspensión resultante se envejece durante al menos 8 h. La suspensión se filtra y la torta húmeda se lava con agua y después se seca al aire. La difracción de polvo de rayos X (XRPD) del producto muestra el patrón dihidrato.

45 c. Conversión a partir de la Forma A anhidro o de la Forma B anhidro:

Se suspende aproximadamente 1 g de Forma A anhidro o de Forma B anhidro de Ejemplo 2 en aproximadamente 5-10 ml de una mezcla de al menos un 30 % de agua y un disolvente orgánico tal como etanol, metanol, isopropanol, acetona o tetrahidrofurano. La suspensión se siembra con cristales de dihidrato de Ejemplo 2 y se agita a 20 °C durante al menos 4 horas o hasta que la conversión a la Forma dihidrato se complete según se comprueba por análisis de difracción de polvo de rayos X (XRPD). La suspensión se filtra y la torta húmeda se lava con agua y después se seca al aire.

55 Los polimorfos del Ejemplo 2 se caracterizaron por difracción en polvo de rayos X (XRPD) como se muestra en las Figuras 3a, 3b y 3c que muestran los diagramas de difracción de polvo de rayos X y las tablas con todos los picos reflejos observables. Para la realización del análisis de difracción de polvo de rayos X se usó un instrumento Rigaku Miniflex II con un generador de rayos X del tipo Power 450 W (30 kV-15 mA) (Óptica: rendija de divergencia variable). El intervalo del Goniómetro era 3,0 - 35,0 ° 2 θ y la velocidad de barrido fue 0,02° 2θ/min con una precisión de más de 0,01°. Se usó como un monocromador un filtro de papel de aluminio/grafito y como detector se usó el contador de centelleo NaI de 23,0 mm de diámetro. La muestra se analizó en un portamuestras Si (510) de bajo fondo.

65 Los polimorfos del Ejemplo 2 se caracterizaron adicionalmente por calorimetría diferencial de barrido (DSC) con un DSC Q1000 de TA Instruments como se muestra en las Figuras 4a, 5a y 6a. Las muestras se analizaron en un crisol de aluminio sin sellar en flujo de N<sub>2</sub>. La rampa que se usó para las mediciones fue 10 °C/min desde 20 °C hasta 300 °C.

Los polimorfos del Ejemplo 2 se caracterizaron adicionalmente por análisis termogravimétrico (TGA) con un TGA Q500 de TA Instruments como se muestra en las Figuras 4b, 5b y 6b. Las muestras se analizaron en un recipiente de platino abierto en flujo de N<sub>2</sub>. La rampa que se usó para las mediciones fue 10 °C/min desde 20 °C hasta 300 °C

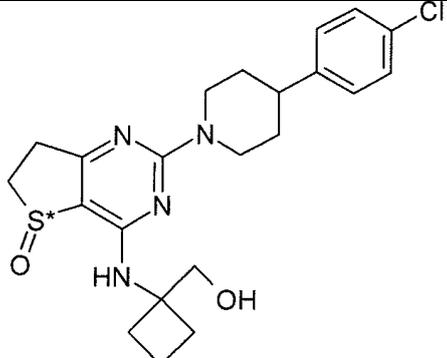
5 FIGURAS:

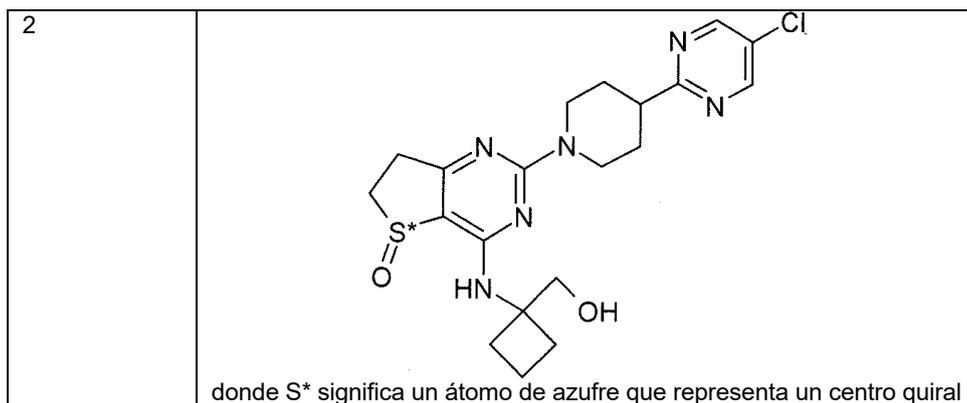
- Figura 1a: vaciado gástrico de ratas que han recibido Ejemplo 1  
 Figura 1b: tránsito intestinal de ratas que han recibido Ejemplo 1  
 10 Figura 2a: vaciado gástrico de ratas que han recibido Ejemplo 2  
 Figura 2b: tránsito intestinal de ratas que han recibido Ejemplo 2  
 Figura 3a: diagrama de difracción en polvo de rayos X de la forma A anhidro de Ejemplo 2  
 Figura 3b: diagrama de difracción en polvo de rayos X de la forma B anhidro de Ejemplo 2  
 Figura 3c: diagrama de difracción en polvo de rayos X de la forma C dihidrato de Ejemplo 2  
 15 Figura 4a: Calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma A anhidro de Ejemplo 2 (la DSC indica una endoterma de fusión a aproximadamente 235 °C, seguido de una descomposición cuando se calienta de forma continuada sobre el fundido)  
 Figura 4b: Análisis termogravimétrico (TGA) de la forma A anhidro de Ejemplo 2 (el TGA indica una forma no solvatada como se muestra por el contenido volátil despreciable (pérdida de peso mínima de (0,145 %) hasta la temperatura de fusión))  
 20 Figura 5a: Calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma B anhidro de Ejemplo 2 (la DSC indica una transición sólido-sólido o bien una fusión/recristalización simultánea que se da a aproximadamente 218 °C. La forma resultante es más probable la forma A anhidro como se indica por la exoterma fundida a 235 °C, que corresponde al punto de fusión de la forma A. Después de la fusión de la Forma A el compuesto se descompone cuando se calienta por encima de 240 °C)  
 25 Figura 5b: Análisis termogravimétrico (TGA) de la forma B anhidro de Ejemplo 2 (el TGA muestra un contenido volátil despreciable para la forma B (forma indicada no solvatada) como se muestra por la pérdida de peso mínima (0,057 %) hasta la temperatura de fusión)  
 Figura 6a: Calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma C dihidrato de Ejemplo 2 (la DSC indica una baja temperatura de deshidratación como se indica por la amplia endoterma a <100 °C. El sólido deshidratado es más probable de A como se indica por la endoterma de fusión que se da a aproximadamente 236 °C característica de la forma A. Después la Forma A se descompone cuando se calienta por encima de la temperatura de fusión),  
 30 Figura 6b: Análisis termogravimétrico (TGA) de la forma C dihidrato de Ejemplo 2 (el TGA muestra una gran pérdida de peso para la forma C que indica la deshidratación calentando a <100 °C. El material deshidratado (posiblemente la forma A) muestra casi nada de pérdida de peso hasta la fusión (de 100 °C a 236 °C) coherente con las observaciones previas de la forma A)

**4 Ejemplos:**

40 Los siguientes Ejemplos se prepararon de forma análoga a los métodos de síntesis descritos anteriormente en el presente documento.

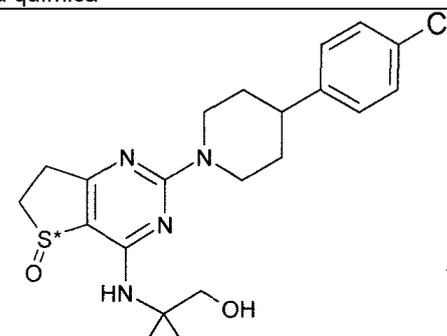
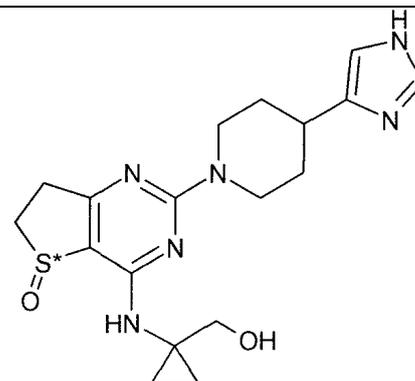
Tabla A: Estructuras químicas de los compuestos de ejemplo de la presente invención

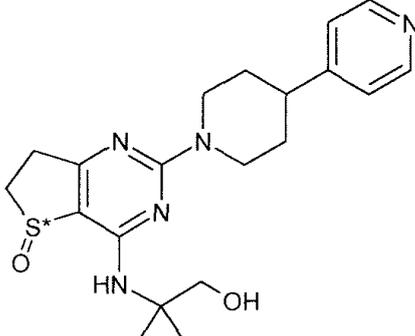
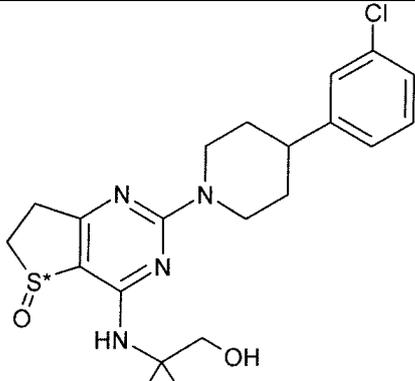
N.º de Ejemplo	Estructura química
1	 <p>donde S* significa un átomo de azufre que representa un centro quiral</p>



Los siguientes compuestos de la Técnica Anterior A a D son los compuestos estructuralmente más cercanos descritos en el documento WO 2009/050248 que es el documento más cercano de la técnica anterior.

5 Tabla B: Estructuras químicas de los compuestos estructuralmente más cercanos descritos en el documento WO 2009/050248.

Compuesto de la técnica anterior	Estructura química
Compuesto A de la técnica anterior (= Ejemplo 2 del documento WO 2009/050248)	 <p>donde S* significa un átomo de azufre que representa un centro quiral</p>
Compuesto B de la técnica anterior (= Ejemplo 27 del documento WO 2009/050248)	 <p>donde S* significa un átomo de azufre que representa un centro quiral</p>

Compuesto de la técnica anterior	Estructura química
Compuesto C de la técnica anterior (= Ejemplo 34 del documento WO 2009/050248)	 <p data-bbox="742 649 1348 694">donde S* significa un átomo de azufre que representa un centro quiral</p>
Compuesto D de la técnica anterior (= Ejemplo 27 del documento WO 2009/050248)	 <p data-bbox="742 1108 1348 1153">donde S* significa un átomo de azufre que representa un centro quiral</p>

## 5 EXPERIMENTOS BIOLÓGICOS

### 5.1 Determinación de los valores IC<sub>50</sub> PDE4B (*in vitro*):

- 5 Se han determinado los valores IC<sub>50</sub> de los compuestos de la invención (Compuestos Ejemplo 1 y 2) y de los compuestos A a D de la técnica anterior anteriormente mencionados con respecto a su capacidad para inhibir PDE4B con un Ensayo de Proximidad de Centelleo (SPA) (GE Healthcare, n.º TRKQ7090).
- 10 El Ensayo de Proximidad de Centelleo (SPA) se basa en la detección de las diferentes afinidades del 3'-5'-adenosín monofosfato cíclico (AMPC, baja afinidad) y el 5'-adenosín monofosfato (AMP, alta afinidad) hacia las perlas del centelleador de silicato de itrio. La fosfodiesterasa (PDE) específica de AMPC PDE4B escinde el enlace 3'-fosfodiéster del [<sup>3</sup>H]AMPC marcado con tritio al [<sup>3</sup>H]5'-AMP. Este [<sup>3</sup>H]5'-AMP se asocia a las perlas del centelleador debido a su mayor afinidad y provoca centelleos (destellos) que pueden medirse en un Contador de Centelleo
- 15 Wallac Microbeta.
- Se añaden 10 µl de una solución de [<sup>3</sup>H]AMPC (0,05 µCi en H<sub>2</sub>O, 10 - 30 Ci/mmol) a 89 µl de una solución de enzima PDE4B (fragmento del sitio activo que comprende los aminoácidos 152 - 484; 0,15-0,18 ng) en tampón de ensayo (Tris HCl 50 mM pH 7,5; MgCl<sub>2</sub> 8,3 mM; ácido etilenglicol tetraacético (EGTA) 1,7 mM; albúmina de suero bovino (BSA) 0,25 mg/ml) y esta mezcla se incuba a 30 °C durante una hora
- 20
- a) sin el compuesto a ensayarse (en presencia de 1 µl de dimetilsulfóxido (DMSO), que corresponde a un 1 % de DMSO) y
- 25 b) en presencia del compuesto a ensayarse en una concentración de 125 µM, 25 µM, 5 µM, 1 µM, 200 nM, 40 nM, 8 nM, 1,6 nM, 0,32 nM, 0,064 nM, 0,0128 nM (series de dilución en 5 etapas empezando desde 125 µM hasta 0,0128 nM, en presencia de DMSO al 1 %).
- 30 Después de esta incubación la reacción se interrumpe por la adición de 50 µl de solución de perlas (500 mg de perlas/35 ml de H<sub>2</sub>O, sulfato de zinc 18 mM). En los siguientes 45 minutos las perlas tienen la oportunidad de formar un sedimento. Después de eso los centelleos se miden en el contador de centelleos. Si el compuesto ensayado es capaz de inhibir la actividad enzimática de la enzima PDE4B, se produce menos [<sup>3</sup>H]AMP dependiendo de la concentración del compuesto ensayado y menos centelleos son medibles. Estos resultados se expresan como

valores IC<sub>50</sub>. El valor IC<sub>50</sub> significa la concentración del compuesto a la que la actividad de la enzima PDE4B se inhibe a un valor medio máximo. Por lo tanto cuanto menor sea el valor IC<sub>50</sub> mejor es la inhibición de PDE4B.

5 Tabla C: Valores IC<sub>50</sub> determinados experimentalmente con respecto a la inhibición de PDE4B para los compuestos de la invención y para los compuestos de la Técnica anterior como se describe en el documento WO 2009/050248

Compuesto	Valor IC <sub>50</sub> determinado experimentalmente para la inhibición de PDE4B [nM]
Ejemplo 1	4,3
Ejemplo 2	7,2
Compuesto A de la técnica anterior	3,3
Compuesto B de la técnica anterior	66
Compuesto C de la técnica anterior	44
Compuesto D de la técnica anterior	7,3

10 Solamente los compuestos A y D de la técnica anterior tienen valores IC<sub>50</sub> en el mismo intervalo de potencia que los Ejemplos 1 y 2. En consecuencia todos los experimentos adicionales se han realizado solamente con los Ejemplos 1 y 2 y con los compuestos A y D de la técnica anterior.

5.2 Determinación de la relación de respuesta de dosis y cálculo de la dosis eficaz semi-máxima con respecto a la inhibición del influjo de neutrófilos inducido por LPS en el fluido de lavado broncoalveolar de ratas Wistar macho

15 La actividad anti-inflamatoria de los Ejemplos 1 y 2 y de los Compuestos A y D de la técnica anterior se evaluó en un modelo de inflamación de pulmón inducido por LPS *in vivo* en ratas.

20 Como una medida de la potencia farmacológica de los compuestos anteriormente mencionados se determinó la dosis efectiva semi-máxima (ED<sub>50</sub>) con respecto a la inhibición del influjo de neutrófilos inducido por lipopolisacáridos (inducido por LPS) en el fluido de lavado broncoalveolar (BALF) evaluando la relación de respuesta a la dosis. Las endotoxinas bacterianas (lipopolisacáridos [LPS]) son componentes de la membrana celular bacteriana externa que juegan un papel importante en la patogenia de las infecciones con bacterias gram-negativas. Se sabe que la inhalación de tales LPS en aerosol induce un aumento dependiente de la dosis en los neutrófilos hacia los tejidos y los espacios aéreos en ratas que puede detectarse analizando la cantidad de neutrófilos en el fluido de lavado broncoalveolar (BALF). Sin embargo, este aumento dependiente de dosis de los neutrófilos en el BALF debe disminuirse de una manera dependiente de la dosis en presencia de un inhibidor de PDE4 eficaz.

30 Se usaron para los experimentos ratas Wistar macho (HanWistar) de un distribuidor local aprobado. El peso pedido de los animales estaba en el intervalo de 200-250 g. Los animales se mantuvieron en ayunas durante toda la noche antes del experimento. Se usó un número total de 32 animales para cada experimento. Se usaron ocho animales (n = 8) por dosis para los grupos de tratamiento, se usaron dos animales para el control de LPS (control positivo) y dos animales para el control negativo.

35 Los animales de los grupos del control de LPS y del control negativo recibieron "vehículo solamente" ("vehículo solamente" corresponde a 10 ml/kg peso corporal de una solución de Natrosol al 0,5 %). Los otros grupos se trataron con las diferentes dosis de Compuesto de ejemplo 1, Compuesto de ejemplo 2, Compuesto A de la técnica anterior o bien Compuesto D de la técnica anterior respectivamente (véase la Tabla D).

40 La cantidad de compuesto para la mayor concentración ensayada para cada compuesto se suspendió en 10 ml de solución de Natrosol al 0,5 % (Hidroxietilcelulosa) y después se diluyó a las concentraciones respectivas como se muestra en la Tabla D. La suspensión de compuesto respectiva o "vehículo solamente" (10 ml/kg peso corporal de solución de Natrosol al 0,5 %) se administró oralmente por sonda. Las dosis resultantes de los compuestos individuales corresponden a la Tabla D:

45 Tabla D: Compuestos ensayados y sus dosis respectivas

Compuesto	Dosis (mg/kg)			Concentración de la Solución Madre (mg/ml)
	0,	1,0	3,0	
Ejemplo 1	0,	1,0	3,0	0,3
Ejemplo 2	0,01	0,10	1,00	0,1
Compuesto A de la técnica anterior	0,3	1,0	3,0	0,3
Compuesto D de la técnica anterior	0,3	1,0	3,0	0,3

Las dosis anteriores se determinaron debido a ensayos anteriores en el modelo de ratón *ex vivo* LPS TNF.

50 Una hora (0,5 horas para el Compuesto A de la técnica anterior y para el Compuesto D de la técnica anterior) después de la aplicación del compuesto (tiempo establecido para permitir la exposición suficiente como se indica por

los experimentos farmacocinéticos anteriores) los animales se expusieron a LPS nebulizado/aerosolizado. La exposición corporal completa de 12 animales cada una se realizó en una cámara de plexiglás. Los animales se separaron/individualizaron con placas de metal perforadas. El aerosol se generó con un nebulizador disponible en el mercado (nebulizador PARI Master + PARI LL (Pari GmbH)). La concentración de la solución de LPS nebulizada fue 1 mg/ml de aire. La duración de la exposición a LPS fue 30 minutos.

4 horas después del final de la exposición a LPS los animales se anestesiaron con Isoforano y se sacrificaron a partir de entonces por dislocación cervical. La tráquea se canuló y se realizó un BALF usando 2x5 ml de tampón de lavado (solución salina tamponada con fosfato (PBS) + BSA al 2 %).

La determinación del contenido de neutrófilos del BALF se realizó usando un hematocitómetro de sangre ADVIA 120 (Bayer Diagnostics). Los datos de los neutrófilos se normalizaron (Control Positivo (= tratamiento de LPS solo) = 100 %, Control Negativo (sin tratamiento de LPS, administración de "vehículo solamente") = 0 %) y se expresó como porcentaje de control de LPS. Se calculó la ED<sub>50</sub> usando un ajuste no lineal (con el software Graph Pad Prism y un ajuste de respuesta a la dosis sigmoideo).

El valor ED<sub>50</sub> es la dosis eficaz semi-máxima del compuesto en cuestión con respecto a su inhibición de un influjo de neutrófilos inducido por LPS en el BALF. En consecuencia un valor ED<sub>50</sub> muy pequeño significa una buena capacidad del compuesto respectivo para prevenir el influjo de neutrófilos en el tejido pulmonar después de una exposición a LPS y de esta manera una buena capacidad del compuesto respectivo para prevenir la inflamación del tejido pulmonar. Ya que el valor ED<sub>50</sub> no es a diferencia del valor IC<sub>50</sub> el resultado de un ensayo *in vitro*, sino el resultado de un ensayo *in vivo* realizado en ratas y ya que aquí se mide no solamente la inhibición de la enzima PDE4B sino también el influjo de neutrófilos en el tejido pulmonar después de la exposición a LPS, el valor ED<sub>50</sub> es ya un parámetro muy sensible para la estabilidad de un compuesto para servir como un agente terapéutico en enfermedades inflamatorias de la vía aérea tales como EPOC y asma (que son ambas enfermedades inflamatorias).

La exposición de las ratas con LPS dio lugar a un influjo de neutrófilos distinto en el BALF.

El pretratamiento de las ratas con los compuestos Ejemplo 1, Ejemplo 2, Compuesto A de la técnica anterior y Compuesto D de la técnica anterior dio lugar a una inhibición del influjo de neutrófilos inducido por LPS en el BALF. Los valores ED<sub>50</sub> calculados para los diversos compuestos se dan en la Tabla E.

Tabla E: Valores ED<sub>50</sub> de los compuestos ensayados que se calcularon a partir de los datos experimentales:

Compuesto	ED <sub>50</sub> (mg/kg peso corporal)
Ejemplo 1	0,31
Compuesto	ED <sub>50</sub> (mg/kg peso corporal)
Ejemplo 2	0,1
Compuesto A de la técnica anterior	1,13
Compuesto D de la técnica anterior	6,66

Los valores ED<sub>50</sub> determinados experimentalmente para los compuestos de la invención - eso significa para el Ejemplo 1 (ED<sub>50</sub> = 0,31 mg/kg peso corporal) y para el Ejemplo 2 (ED<sub>50</sub> = 0,1 mg/kg peso corporal) - demuestran que estos compuestos de la invención, Ejemplo 1 y Ejemplo 2, son entre 3 y 66 veces más potentes en este ensayo que los compuestos A y D de la técnica anterior.

Por lo tanto los compuestos de la invención muestran una mejor potencia para prevenir el influjo de los neutrófilos al tejido pulmonar y por lo tanto son mucho más adecuados para usarse como un compuesto terapéutico para tratar enfermedades respiratorias inflamatorias tales como asma y EPOC.

5.3 Vaciado gástrico y tránsito gastrointestinal en ratas conscientes

Para identificar un agente activo que sea adecuado para servir como un inhibidor terapéutico de PDE4 es necesario determinar si el compuesto en cuestión es eficaz a una dosis que no produzca efectos secundarios gastrointestinales significativos.

Se sabe que los efectos secundarios gastrointestinales son prominentes dentro del campo de los inhibidores de PDE4 (véase Diamant, Z., Spina, D.; "PDE4-inhibitors: a novel targeted therapy for obstructive airways disease", *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2011, 24(4), pp. 353-360 y Press, N.J.; Banner, K.H.; "PDE4 Inhibitors - A Review of the Current Field"; *Progress in Medicinal Chemistry* 2009, 47, pp. 37-74).

Los experimentos 1.1 y 1.2 anteriores han mostrado que los compuestos de la invención son claramente más potentes con respecto a la inhibición de la enzima PDE4B y/o son más potentes con respecto a prevenir el influjo de neutrófilos en el tejido pulmonar y por lo tanto son más ventajosos sobre los compuestos estructuralmente

relacionados descritos en el documento WO 2009/050248, en particular en comparación con los Compuestos A, B, C y D.

5 Para evaluar si los compuestos de la presente invención dan lugar a efectos secundarios gastrointestinales los compuestos de la invención se han administrado a ratas 30 minutos antes de que fueran alimentadas con una comida de ensayo que comprende sulfato de bario. Después de eso se ensayó si el vaciado gástrico y/o bien el tránsito gastrointestinal en estas ratas se afectaron por la presencia de estos compuestos.

10 Se han investigado los efectos de los compuestos Ejemplo 1 y Ejemplo 2 en el vaciado gástrico y en el tránsito gastrointestinal en ratas conscientes como se describe a continuación. Se usaron ratas Wistar de ambos sexos que pesaban 130-160 g (edades: machos 7 semanas, hembras 8 semanas). Los animales se obtienen a partir de un distribuidor local aprobado, se requiere un mínimo de cuarentena de cuatro días antes de usar, durante cuyo tiempo los animales se mantienen en procedimientos de cuidado animal rutinario. Se guardan grupos de hasta 5 animales en jaulas en una habitación con temperatura y humedad controladas y un ciclo de luz/oscuridad con las luces encendidas desde las 6 a.m. hasta las 6 p.m. Los animales tienen acceso a pienso de roedores normal y agua a voluntad. Los animales se transportan al laboratorio el día de la experimentación. El vaciado gástrico así como la propulsión del intestino delgado se determinan usando una comida de ensayo de sulfato de bario. Se usaron cinco ratas CrI:WI(Han) de cada sexo (n = 10). Los animales fueron privados de alimento 17 h antes del experimento pero se les dejó acceder libremente al agua.

20 Se administró el fármaco bajo investigación (el fármaco se suspendió en una concentración de 10 ml/kg de peso corporal en una solución de Natrosol al 0,5 %) o el control negativo (se dio vehículo solamente a 10 ml/kg de peso corporal) 30 min (oralmente) antes de la comida de ensayo a dosis calculadas para ser 3 veces, 10 veces o 30 veces la ED<sub>50</sub> encontrada en los estudios de eficiencia en la rata.

Compuesto	Dosis 3 veces la ED <sub>50</sub> [mg kg peso corporal oralmente]	Dosis 10 veces la ED <sub>50</sub> [mg kg peso corporal oralmente]	Dosis 30 veces la ED <sub>50</sub> [mg kg peso corporal oralmente]
Ejemplo 1 (ED <sub>50</sub> = 0,31 mg/kg PC)	1,0	3,0	10,0
Ejemplo 1 (ED <sub>50</sub> = 0,31 mg/kg PC)	0,3	1,0	3,0

25 La comida de ensayo (suspensión de 7,5 g de sulfato de bario en 10 ml de agua libre de sal) se da oralmente por sonda a una dosis de 2 ml/100 g de peso corporal. Treinta minutos después de la administración de la comida de ensayo los animales se mataron en anestesia profunda de isoflurano por dislocación cervical. El estómago y el intestino se expusieron después por laparotomía y se retiraron.

30 El estómago retirado se pesó, después se hizo una incisión, los contenidos se retiraron y el estómago vacío se pesa de nuevo.

La longitud de intestino atravesado con sulfato de bario en relación con la longitud entera del intestino se determina por mediciones directas usando una regla.

#### 35 Evaluación del vaciado gástrico

El contenido gástrico se calculó a partir de la diferencia de peso del estómago lleno y vacío y se normalizó a 100 g de peso corporal. De esta manera, un aumento en la diferencia de peso indicaba un vaciado gástrico perjudicado, mientras que una disminución en la diferencia de peso indicaba un vaciado gástrico mejorado.

#### 40 Evaluación del tránsito intestinal

45 La longitud de intestino atravesado con sulfato de bario (según el criterio por inspección visual) en relación a la longitud completa del intestino (desde el píloro hasta el recto) se determina por mediciones directas usando una regla.

50 El tránsito intestinal se calcula como el movimiento en porcentaje de sulfato de bario en el intestino en relación a la longitud completa del intestino. En consecuencia una longitud de tránsito intestinal aumentada indicaba un tránsito intestinal acelerado mientras que una longitud de tránsito intestinal disminuida indicaba un tránsito intestinal decelerado.

#### Estadísticas

55 Los datos se expresan como media ± desviación estándar (SD). Para cada dosis, se realizaron comparaciones usando un análisis de la varianza (ANOVA) y un test de Dunnett post hoc para comparar los diversos grupos con los controles cuando el ANOVA era significativo. Se consideró significativo p < 0,05.

En consecuencia los compuestos de la invención no muestran efectos secundarios gastrointestinales estadísticamente relevantes, incluso a dosis que son hasta 30 veces la dosis ED<sub>50</sub>, debido a que como se muestra en las Figuras 1a y b y 2a y b las ratas que recibieron o bien ejemplo 1 o 2 ni mostró un vaciado gástrico sustancialmente mejorado o perjudicado ni un tránsito intestinal sustancialmente acelerado incluso a dosis de hasta 30 veces la dosis ED<sub>50</sub>.

Para el Ejemplo 1 el vaciado gástrico no muestra diferencias relevantes a 3 veces la dosis ED<sub>50</sub> y a 10 veces la dosis ED<sub>50</sub> y solamente una mejora muy moderada de la diferencia de peso por peso corporal a 30 veces la dosis ED<sub>50</sub>. Sin embargo, los tránsitos intestinales para los animales correspondientes que recibieron el Compuesto Ejemplo 1 no mostraron diferencias significativas en comparación con aquellos tránsitos intestinales de los controles negativos incluso hasta la dosis de 30 veces la ED

50.

Para el Ejemplo 2 tanto el vaciado gástrico como el tránsito intestinal no mostraron diferencias relevantes en comparación con el control negativo durante todas las dosis ensayadas del Compuesto Ejemplo 2, ni incluso a la dosis de 30 veces la ED<sub>50</sub>.

En consecuencia los compuestos de la invención no son solamente más potentes con respecto a la inhibición de PDE4B que los compuestos descritos en el documento WO 2009/050248 (como se muestra en los Experimentos 1.1 y 1.2), sino que además no muestran efectos secundarios gastrointestinales relevantes.

## 6. INDICACIONES

Los compuestos de fórmula I tienen una amplia posibilidad en diferentes campos terapéuticos. Debe hacerse mención particular a aquellas aplicaciones para las que los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención se adecuan preferentemente de acuerdo con su eficiencia farmacéutica como inhibidores de PDE4. Los ejemplos incluyen enfermedades o quejas respiratorias o gastrointestinales, enfermedades inflamatorias de las articulaciones, la piel o los ojos, cánceres y también enfermedades del sistema nervioso central o periférico.

Debe hacerse mención particular a la prevención y el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y del pulmón que vienen acompañadas por producción de moco aumentada, inflamaciones y/o enfermedades obstructivas de las vías aéreas. Los ejemplos incluyen bronquitis aguda, alérgica o crónica, bronquitis obstructiva crónica (EPOC), tos, enfisema pulmonar, rinitis o sinusitis alérgica o no alérgica, rinitis o sinusitis crónica, asma, alveolitis, enfermedad del pulmón de granjero, vías respiratorias hiperreactivas, bronquitis o neumonitis infecciosa, asma pediátrica, bronquiectasia, fibrosis pulmonar, ARDS (síndrome de distrés respiratorio adulto agudo), edema bronquial, edema pulmonar, bronquitis, neumonía o neumonía intersticial desencadenada por diversas causas, tales como aspiración, inhalación de gases tóxicos o bronquitis, neumonía o neumonía intersticial como resultado de fallo cardíaco, irradiación, quimioterapia, fibrosis quística o mucoviscidosis o deficiencia de alfa 1-antitripsina.

También merece mención especial el tratamiento de las enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal. Los ejemplos incluyen cambios inflamatorios agudos o crónicos en la inflamación de la vesícula biliar, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, pseudopólipos inflamatorios, pólipos juveniles, colitis quística profunda, neumatosis quística intestinal, enfermedades del conducto biliar y la vesícula biliar, por ejemplo, cálculos biliares y conglomerados, enfermedades inflamatorias de las articulaciones tales como artritis reumatoide o enfermedades inflamatorias de la piel y los ojos.

También debe hacerse mención preferente al tratamiento de la sarcoidosis.

También debe hacerse mención preferente al tratamiento de los cánceres. Los ejemplos incluyen todas las formas de leucemias agudas y crónicas tales como leucemia linfática aguda y mielóide aguda, leucemia linfática crónica y mielóide crónica así como tumores óseos tales como por ejemplo osteosarcoma y todos los tipos de gliomas tales como por ejemplo oligodendroglioma y glioblastoma.

También debe hacerse mención preferente a la prevención y al tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central o periférico. Los ejemplos de estas incluyen depresión, depresión bipolar o maníaca, estados de ansiedad aguda y crónica, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple aguda y crónica o dolor agudo y crónico así como lesiones al cerebro provocadas por apoplejía, hipoxia o traumatismo craneoencefálico.

Preferentemente en particular la presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula I para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas del tracto respiratorio superior e inferior incluyendo los pulmones, tales como por ejemplo rinitis alérgica, rinitis crónica, bronquiectasia, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, alveolitis fibrosante, EPOC, bronquitis crónica, sinusitis crónica, asma, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, deficiencia de alfa-1-antitripsina, particularmente EPOC, bronquitis crónica y asma.

Es más preferible usar los compuestos de fórmula I para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y obstructivas tales como EPOC, bronquitis crónica, sinusitis crónica, asma, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, particularmente EPOC, bronquitis crónica y asma.

5 También es preferible usar los compuestos de fórmula I para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central o periférico tales como depresión, depresión bipolar o maníaca, estados de ansiedad aguda y crónica, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple aguda y crónica o dolor agudo y crónico así como lesiones al cerebro provocadas por apoplejía, hipoxia o traumatismo craneoencefálico.

10 También es preferible usar los compuestos de fórmula I para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de los ojos, en particular para el tratamiento del síndrome de "ojos secos" y para el tratamiento de glaucoma. Los individuos con el síndrome de "ojos secos" padecen malestar ocular (sequedad, sensación arenosa; purito; escozor/ardor; dolor/irritación) y visión borrosa. Las enzimas fosfodiesterasa 4 (PDE4) regulan los procesos biológicos de un hospedador degradando el segundo mensajero AMPc. Los inhibidores de PDE4 se han investigado intensamente como terapias antiinflamatorias debido a que se sabe que los aumentos de los niveles de AMPc atenúan las respuestas inflamatorias en múltiples tipos celulares (véase Govek et al, Bioorganic & Med. Chem. Lett 20, (2010), pp. 2928-2932).

20 Adicionalmente también es preferible usar los compuestos de fórmula I para el tratamiento de enfermedades de los ojos, en particular para el tratamiento de glaucoma, ya que se ha demostrado que un aumento en el AMPc protege las células ganglionares de la retina de la muerte celular inducida por presión intracelular alta (IOP) (véase Seki T. et al, J Mol Neurosci. Ene 2011, 43(1):30-4.) y un aumento en el AMPc está implicado en la reducción de la IOP (véase Naveh N. et al., Br J Ophthalmol. Dic 2000; 84(12):1411-4), la razón principal para el desarrollo de glaucoma.

## 25 7. Combinaciones

Los compuestos de fórmula I pueden usarse por sí solos o junto con otras sustancias activas de fórmula I de acuerdo con la invención. Si se desea los compuestos de fórmula I pueden usarse también junto con otras sustancias farmacológicamente activas. Es preferible usar para este fin sustancias activas seleccionadas por ejemplo de entre betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, otros inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, inhibidores de MRP4, agonistas de la dopamina, antihistaminas H1, antagonistas de PAF e inhibidores de quinasa PI3, AINE, inhibidores de COX2, antagonistas del receptor EP4, inhibidores de DDP4 o combinaciones dobles o triples de los mismos, tales como por ejemplo combinaciones de los compuestos de fórmula I con uno o dos compuestos seleccionados de entre

- 35
- antagonistas del receptor EP 4, inhibidores de DPP4, AINE, inhibidores de COX2 y corticosteroides,
  - 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,
  - 40 • inhibidores de PDE4, corticosteroides, inhibidores de EGFR y antagonistas de LTD4,
  - 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 sintasa inducible), (6R)-L-eritro-5,6,7,8-tetrahidrobiopterina (en lo sucesivo denominada "BH4") y los derivados de la misma como se menciona en el documento WO 2006/120176 e inhibidores de SYK (inhibidores de la tirosina quinasa de bazo)
  - 45 • anticolinérgicos, betamiméticos, corticosteroides, inhibidores de PDE4 e inhibidores de MRP4. La invención también se refiere a combinaciones de tres sustancias activas, cada una elegida de una de las categorías de compuestos anteriormente mencionadas.

50 Los betamiméticos adecuados usados son compuestos preferentemente seleccionados de entre albuterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, arformoterol, zinterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, meluadrina, metaproterenol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrina, salmeterol, salmefamol, soterenol, sulfonterol, tiaramida, terbutalina, tolbuterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencil-sulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-{{2-{{3-(2-feniletoksi)propil}sulfonil}etil}-amino}etil]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-{4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino}etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc-butilamino]etanol, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(etil 4-fenoxi-acetato)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-( ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetiletilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-

trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxietil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etoxifenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico, 8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1-(4-etoxi-carbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc-butilamino)etanol, opcionalmente en la forma de los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y opcionalmente en la forma de las sales de adición ácidas farmacológicamente aceptables, los solvatos o los hidratos de los mismos.

De acuerdo con la invención las sales de adición ácida de los betamiméticos se seleccionan preferentemente de entre clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobencato e hidro-p-toluensulfonato, preferentemente clorhidrato, bromhidrato, sulfhidrato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometansulfonato. De las sales de adición ácidas anteriormente mencionadas se prefieren particularmente las sales de ácido clorhídrico, ácido metansulfónico, ácido benzoico y ácido acético de acuerdo con la invención.

Los anticolinérgicos usados son preferentemente compuestos seleccionados de entre las sales de tiotropio, sales de oxitropio, sales de ipratropio, sales de glicopirronio, sales de tropio, metobromuro de 2,2-difenilpropionato de tropenol, metobromuro de 2,2-difenilpropionato de escopina, metobromuro de 2-fluoro-2,2-difenilacetato de escopina, metobromuro de 2-fluoro-2,2-difenilacetato de tropenol, metobromuro de 3,3',4,4'-tetrafluorobencilato de tropenol, metobromuro de 3,3',4,4'-tetrafluorobencilato de escopina, metobromuro de 4,4'-difluorobencilato de tropenol, metobromuro de 4,4'-difluorobencilato de escopina, metobromuro de 3,3'-difluorobencilato de tropenol, metobromuro de 3,3'-difluorobencilato de escopina, metobromuro de 9-hidroxi-fluoren-9-carboxilato de tropenol, metobromuro de 9-fluoro-fluoren-9-carboxilato de tropenol, metobromuro de 9-hidroxi-fluoren-9-carboxilato de escopina, metobromuro de 9-fluoro-fluoren-9-carboxilato de escopina, metobromuro de 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de tropenol, metobromuro de 9-metil-fluoren-9-carboxilato de escopina, metobromuro de bencilato de ciclopropiltropina, metobromuro de 2,2-difenilpropionato de ciclopropiltropina, metobromuro de 9-hidroxi-xanten-9-carboxilato de ciclopropiltropina, metobromuro de 9-metil-fluoren-9-carboxilato de ciclopropiltropina, metobromuro de 9-metil-xanten-9-carboxilato de ciclopropiltropina, metobromuro de 9-hidroxi-fluoren-9-carboxilato de ciclopropiltropina, metobromuro de 4,4'-difluorobencilato de metil-ciclopropiltropina, metobromuro de 9-hidroxi-xanten-9-carboxilato de tropenol, metobromuro de 9-hidroxi-xanten-9-carboxilato de escopina, metobromuro de 9-metil-xanten-9-carboxilato de tropenol, metobromuro de 9-metil-xanten-9-carboxilato de escopina, metobromuro de 9-etil-xanten-9-carboxilato de tropenol, metobromuro de 9-difluorometil-xanten-9-carboxilato de tropenol, metobromuro de 9-hidroximetil-xanten-9-carboxilato de escopina, opcionalmente en la forma de los solvatos o los hidratos de los mismos.

En las sales anteriormente mencionadas los cationes tiotropio, oxitropio, flutropio, ipatropio, glicopirronio y tropio son los ingredientes farmacológicamente activos. Como aniones, las sales anteriormente mencionadas pueden contener preferentemente cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato o p-toluensulfonato, mientras que se prefieren cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metansulfonato o p-toluensulfonato como contraiones. De todas las sales, los cloruros, los bromuros, los yoduros y el metansulfonato se prefieren particularmente.

Es de particular importancia el bromuro de tiotropio. En el caso del bromuro de tiotropio las combinaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención preferentemente lo contienen en forma de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino, que se conoce del documento WO 02/30928. Si el bromuro de tiotropio se usa en forma anhidro en las combinaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, es preferible usar bromuro de tiotropio cristalino anhidro, que se conoce del documento WO 03/000265.

Los corticosteroides usados en el presente documento son compuestos preferentemente seleccionados de entre prednisolona, prednisona, butixocortpropionato, flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, nometasona, ciclesonida, rofleponida, dexametasona, betametasona, deflazacort, RPR-106541, NS-126, 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotionato de (S)-fluorometilo y 6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17-carbotionato de (S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-3S-ilo), opcionalmente en forma de los racematos, los enantiómeros o los diastereómeros de los mismos y opcionalmente en forma de las sales y los derivados, los solvatos y/o los hidratos de los mismos.

Se prefiere particularmente el esteroide seleccionado de entre flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, nometasona, ciclesonida, rofleponida, dexametasona, NS-126, 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotionato de (S)-fluorometilo y 6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17-carbotionato de (S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-3S-ilo), opcionalmente en forma de los racematos, los enantiómeros o los diastereómeros de los mismos y opcionalmente en forma de las sales y los derivados, los solvatos y/o los hidratos de los mismos.

Cualquier referencia a los esteroides incluye la referencia a cualquier sal o derivado, hidrato o solvato de los mismos que pueda existir. Los ejemplos de las posibles sales y derivados de los esteroides pueden ser: sales de metales alcalinos, tales como por ejemplo sales de sodio o potasio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógeno fosfatos, palmitatos, pivalatos o furoatos de los mismos.

5 Otros inhibidores de PDE4 que pueden usarse preferentemente son compuestos seleccionados de entre enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (cilomilast), tofomilast, pumafentrina, lirimilast, arofilina, atizoram, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), NCS-613, CDP-840, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida, (-)-p-[(4aR\*,10bS\*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[s][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida, (R)-(+)-1-(4-bromobencil)-4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona, 3-(ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil-isotioureido]bencil)-2-pirrolidona, ácido cis[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico], 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol], (R)-(+)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato, (S)-(-)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato, 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(terc-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina, opcionalmente en forma de los racematos, los enantiómeros o los diastereómeros y opcionalmente en forma de las sales de adición ácidas farmacológicamente aceptables, los solvatos y/o los hidratos de los mismos.

20 Por sales de adición ácida con ácidos farmacológicamente aceptables en las cuales los inhibidores de PDE4 pueden estar en una posición a formar se entienden, por ejemplo, sales seleccionadas de entre clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfhidrato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato e hidro-p-toluensulfonato, preferentemente clorhidrato, bromhidrato, sulfhidrato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometansulfonato.

Los antagonistas del receptor EP 4 que pueden usarse son preferentemente compuestos seleccionados de entre

30 [N-{{4-(5,9-dietoxi-6-oxo-6,8-dihidro-7H-pirrolo[3,4-g]-quinolin-7-il)-3-metilbencil}sulfonil}-2-(2-metoxifenil)acetamida];

5-butil-2,4-dihidro-4-[[2'-[N-(3-metil-2-tiofen-carbonil)sulfamil]bifenil-4-il]metil]-2-[(2-trifluorometil)fenil]-1,2,4-triazol-3-ona;

35 ácido (4-{{(1S)-1-[[{{5-cloro-2-[(4-fluorofenil)oxi]fenil}carbonil]amino}etil}benzoico;

N-[[{{2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil}amino}carbonil]-4-metilbenzolsulfonamida;

40 4-[[4-(5-metoxi-2-piridinil)fenoxi]metil]-5-metil-N-[(2-metilfenil)sulfonil]-2-furanocarboxamida;

metil éster de ácido 11alfa,15alfa-dihidroxi-16-(3-metoximetilfenil)-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-5-tia-13(E)-prostanico;

45 ácido 4-ciano-2-[[2-(4-fluoro-1-naftalenil)-1-oxopropil]amino]-benzenobutírico y

N-2-[4-(4,9-dietoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetil]bencensulfonamida.

Los AINE que pueden usarse son preferentemente compuestos seleccionados de entre Aceclofenac, Acemetacina, Ácido acetilsalicílico, Alclofenac, Alminoprofeno, Amfenac, Ampiroxicam, Antolmetinguacilo, Anirolac, Antrafenina, Azapropazona, Benorilat, Bermoprofeno, Bindarit, Bromfenac, Ácido buclórico, Bucolom, Bufexamac, Bumadizona, Butibufeno, Butixirat, Carbasalato cálcico, Carprofeno, Trisalicilato de colina magnesio, Celecoxib, Cinmetacina, Cinnoxamicam, Clidanac, Clobuzarit, Deboxamet, Dexibuprofeno, Dexcetoprofeno, Diclofenac, Diflunisal, Droxicam, Eltenac, Ácido mefenámico, Etersalat, Etodolac, Etofenamat, Etoricoxib, Feclobuzona, Felbinac, Fenbufeno, Fenclufenac, Fenoprofeno, Fentiazac, Fepradinol, Feprazona, Flobufeno, Floctafenina, Ácido flufenámico, Flufenisal, Flunoxaprofeno, Flurbiprofeno, Flurbiprofenaxetil, Furofenac, Furprofeno, Glucametacina, Ibufenac, Ibuprofeno, Indobufeno, Indometacina, Indometacinafenesil, Indoprofeno, Isoxepac, Isoxicam, Cetoprofeno, Cetorolac, Lobenzarit, Lonazolac, Lornoxicam, Loxoprofeno, Lumiracoxib, Ácido meclofenámico, Meclofenac, Ácido mefenámico, Meloxicam, Mesalazina, Mioprofeno, Mofezolac, Nabumetona, Naproxeno, Ácido niflúmico, Olsalazina, Oxaprocina, Oxipinac, Oxifenbutazona, Parecoxib, Fenilbutazona, Pelubiprofeno, Pimeprofeno, Pirazolac, Priroxicam, Pirprofeno, Pranoprofeno, Prifelona, Prinomod, Proglumetacina, Procuazona, Ácido proticínico, Rofecoxib, Romazarit, Salicilamida, Ácido salicílico, Salmisteína, Salnacedina, Salsalat, Sulindac, Sudoxicam, Suprofenac, Talniflummat, Tenidap, Tenosal, Tenoxicam, Tepoxalina, Ácido tiaprofénico, Taramida, Tilnoprofenarbabel, Timegadina, Tinoridina, Tiopinac, Ácido tolfenámico, Tolmetina, Ufenamat, Valdecocix, Ximoprofeno, Zaltoprofeno y Zoliprofeno.

65 Los inhibidores de COX2 (Coxib) que pueden usarse son preferentemente compuestos seleccionados de entre Celecoxib, Meloxicam, Etoricoxib, Lumiracoxib, Parecoxib, Rofecoxib y valdecocix.

Los antagonistas de LTD4 que pueden usarse son preferentemente compuestos seleccionados de entre montelukast, pranlukast, zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707, L-733321, ácido 1-(((R)-3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolinil)etil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)fenil)tio)metilciclopropanoacético, ácido 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-b]piridin-5-il)-(E)-etil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)propil)tio)metil)ciclopropanoacético y ácido [2-[[2-(4-terc-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acético, opcionalmente en forma de los racematos, los enantiómeros o los diastereómeros, opcionalmente en forma de las sales de adición ácidas farmacológicamente aceptables y opcionalmente en forma de las sales y los derivados, los solvatos y/o los hidratos de los mismos.

Por sales de adición ácida con ácidos farmacológicamente aceptables en las cuales los antagonistas de LTD4 pueden ser capaces de formarse se entienden, por ejemplo, sales seleccionadas de entre clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfhidrato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato e hidro-p-toluensulfonato, preferentemente clorhidrato, bromhidrato, sulfhidrato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometansulfonato. Por sales o derivados en los cuales los antagonistas de LTD4 pueden ser capaces de formarse se entienden, por ejemplo: sales de metales alcalinos, tales como por ejemplo sales de sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos, sulfobenczoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógeno fosfatos, palmitatos, pivalatos o furoatos.

Los inhibidores de EGFR usados son preferentemente compuestos seleccionados de entre 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-feniletil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxietil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-6-[[vinilcarbonil]amino]-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-etoxi-quinolina, 4-[[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]amino]-6-(5-[[2-metansulfonil-etil]amino]metil)-furan-2-il)quinazolina, 4-[(R)-(1-feniletil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-((R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-((S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-(terc-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-hidroxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-

(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metansulfonilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahidropiran-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxietoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxietoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(terc-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-{(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxietoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinilfenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-{N-(2-metoxi-acetil)-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinilfenil)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-fluorofenil)amino]-6-[1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]hept-5-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(3-metoxipropil-amino)-carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)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-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, cetuximab, trastuzumab, ABX-EGF y Mab ICR-62, opcionalmente en forma de los racematos, los enantiómeros o los diastereómeros de los mismos, opcionalmente en la forma de las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos, los solvatos y/o los hidratos de los mismos.

45 Por sales de adición ácida con ácidos farmacológicamente aceptables en las cuales los inhibidores de EGFR pueden ser capaces de formarse se entienden, por ejemplo, sales seleccionadas de entre clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfhidrato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato e hidro-p-toluensulfonato, preferentemente clorhidrato, bromhidrato, sulfhidrato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometansulfonato.

50 Los ejemplos de los agonistas de dopamina que pueden usarse preferentemente incluyen compuestos seleccionados de entre bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, ropinirol, talipexol, tergurida y viozan. Cualquier referencia a los agonistas de la de la dopamina anteriormente mencionados dentro del alcance de la presente invención incluye una referencia a cualquier sal de adición ácida farmacológicamente aceptable y opcionalmente a hidratos de los mismos que puedan existir. Por las sales de adición ácida fisiológicamente aceptables que pueden formarse por los agonistas de la dopamina anteriormente mencionados se entienden, por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables que se seleccionan entre las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido maleico.

60 Los ejemplos de los antihistamínicos H1 incluyen preferentemente compuestos seleccionados de entre epinastina, cetiricina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, cetotifeno, emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipina, cexclorfeniramina, feniramina, doxilamina, clorfenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometacina, ebastina, desloratidina y meclocina. Cualquier referencia a los antihistamínicos H1 dentro del alcance de la presente invención incluye una referencia a cualquier sal de adición ácida farmacológicamente aceptable que pueda existir.

Los ejemplos de los antagonistas de PAF incluyen preferentemente compuestos seleccionados de entre 4-(2-clorofenil)-9-metil-2-[3(4-morfolinil)-3-propanon-1-il]-6H-tieno-[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas, 6-(2-clorofenil)-8,9-dihidro-1-metil-8-[(4-morfolinil)carbonil]-4H,7H-ciclo-penta-[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas.

Los inhibidores de MRP4 usados son preferentemente compuestos seleccionados de entre *N*-acetil-dinitrofenil-cisteína, GMPc, colato, diclofenac, deshidroepiandrosterona 3-glucurónido, deshidroepiandrosterona 3-sulfato, dilazep, dinitrofenil-s-glutación, 17-beta-glucurónido estradiol, 3,17-disulfato estradiol, 3-glucurónido estradiol, 3-sulfato estradiol, estrona 3-sulfato, flurbiprofeno, folato, N5-formil-tetrahidrofolato, glicocolato, sulfato de ácido clicolítico, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, cetoprofeno, sulfato de ácido litocólico, metotrexato, MK571, ácido ((*E*)-3-[[[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-[[3-dimetilamino)-3-oxopropil]tio]metil]tio]-propanoico), alfa-naftil-beta-D-glucurónido, ribósido de nitrobenzil mercaptopurina, probenecid, PSC833, sildenafil, sulfinpirazona, tauroquenodesoxicolato, taurocolato, taurodesoxicolato, taurolitocolato, sulfato de ácido taurolitocólico, topotecan, trequinsina y zaprinast, dipiridamole, opcionalmente en forma de los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las sales de adición ácida farmacológicamente aceptables y los hidratos de los mismos.

Por sales de adición ácida con ácidos farmacológicamente aceptables se entienden, por ejemplo, las sales seleccionadas de entre clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, sulfhidratos, hidrofosfatos, hidrometansulfonatos, hidronitratos, hidromaleatos, hidroacetatos, hidrobenzoatos, hidrocitratos, hidrofumaratos, hidrotartratos, hidrooxalatos, hidrosuccinatos e hidro-*p*-toluensulfonatos, preferentemente los clorhidratos, bromhidratos, sulfhidratos, hidrofosfatos, hidrofumaratos e hidrometansulfonatos.

Los compuestos que pueden usarse como inhibidores de iNOS son compuestos seleccionados de entre: S-(2-aminoetil)isotiourea, aminoguanidina, 2-aminometilpiridina, AMT, L-canavanina, 2-iminopiperidina, S-isopropilisotiourea, S-metilisotiourea, S-etilisotiourea, S-metiltiocitulina, S-etiltiocitulina, L-NA ((N<sup>ω</sup>)-nitro-L-arginina), L-NAME ((N<sup>ω</sup>)-nitro-L-argininometiléster), L-NMMA (N<sup>G</sup>-monometil-L-arginina), L-NIO (N<sup>ω</sup>-iminoetil-L-ornitina), L-NIL (N<sup>ω</sup>-iminoetil-lisina), (1H-tetrazol-5-il)-amida de ácido (S)-6-acetimidoilamino-2-amino-hexanoico (SC-51) (J. Med. Chem. 2002, 45, 1686-1689), 1400W, ácido (S)-4-(2-acetimidoilamino-etilsulfanil)-2-amino-butírico (GW274150) (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 597-600), 2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (BYK191023) (Mol. Pharmacol. 2006, 69, 328-337), 2-((R)-3-amino-1-fenil-propoxi)-4-cloro-5-fluorobenzonitrilo (documento WO 01/62704), 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-6-trifluorometil-nicotinonitrilo (documento WO 2004/041794), 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-4-cloro-benzonitrilo (documento WO 2004/041794), 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-5-cloro-benzonitrilo (documento WO 2004/041794), (2S,4R)-2-amino-4-(2-cloro-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-4-tiazol-5-il-butan-1-ol (documento WO 2004/041794), 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-5-cloro-nicotinonitrilo (documento WO 2004/041794), 4-((S)-3-amino-4-hidroxi-1-fenil-butilsulfanil)-6-metoxi-nicotinonitrilo (documento WO 02/090332), 3-fenil-3,4-dihidro-1-isoquinolinamina sustituida tal como por ejemplo ARC102222 (J. Med. Chem. 2003, 46, 913-916), (1S,5S,6R)-7-cloro-5-metil-2-aza-biciclo[4.1.0]hept-2-en-3-ilamina (ONO-1714) (Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 270, 663-667), (4R,5R)-5-etil-4-metil-tiazolidin-2-ilidenamina (Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 4101), (4R,5R)-5-etil-4-metil-selenazolidin-2-ilidenamina (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 1361), 4-aminotetrahidropterina (*Curr. Drug Metabol.* 2002, 3, 119-121), (E)-3-(4-clorofenil)-*N*-(1-{2-oxo-2-[4-(6-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-etilcarbamoil}-2-piridin-2-il-etil)acrilamida (FR260330) (Eur. J. Pharmacol. 2005, 509, 71-76), 3-(2,4-difluoro-fenil)-6-[2-(4-imidazol-1-il-metil-fenoxi)-etoxi]-2-fenil-piridina (PPA250) (J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002, 303, 52-57), 3-[[[benzo[1,3]dioxol-5-il-metil]-carbamoil]-metil]-4-(2-imidazol-1-il-pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxilato de metilo (BBS-1) (Drugs Future 2004, 29, 45-52), (2-benzo[1,3]dioxol-5-iletal)-amida de ácido (R)-1-(2-imidazol-1-il-6-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico (BBS-2) (Drugs Future 2004, 29, 45-52) y las sales farmacéuticas, los profármacos o los solvatos de los mismos.

Los ejemplos de los inhibidores de iNOS dentro del alcance de la presente invención pueden incluir también oligonucleótidos antisentido, particularmente aquellos oligonucleótidos antisentido que se unen a los ácidos nucleicos que codifican iNOS. Por ejemplo, el documento WO 01/52902 describe oligonucleótidos antisentido, particularmente oligonucleótidos antisentido que se unen a los ácidos nucleicos que codifican iNOS, para modular la expresión de iNOS. Los oligonucleótidos antisentido de iNOS como se describen particularmente en el documento WO 01/52902 pueden por lo tanto combinarse con los inhibidores de PDE4 de la presente invención en cuanto a su efecto similar a los inhibidores de iNOS.

Los compuestos que pueden usarse como inhibidores de SYK son preferentemente compuestos seleccionados de entre:

2-[(2-aminoetil)amino]-4-[(3-bromofenil)amino]-5-pirimidincarboxamida;

2-[[7-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-il]amino]-3-piridincarboxamida;

6-[[5-fluoro-2-[3,4,5-trimetoxifenil)amino]-4-pirimidinil]amino]-2,2-dimetil-2*H*-pirido[3,2-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-[3-bromo-7-(4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina;

- 7-(4-metoxifenil)-N-metil-1,6-naftiridin-5-amina;
- N-[7-(4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 5 N-[7-(2-tienil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-etanodiamina;
- 10 N-[7-(4-metoxifenil)-2-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(4-metoxifenil)-3-fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-(7-fenil-1,6-naftiridin-5-il)-1,3-propanodiamina;
- 15 N-[7-(3-fluorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(3-clorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[3-(trifluorometoksi)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 20 N-[7-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 25 N-[7-(4-clorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(4'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 30 N-[7-[4-(dietilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 35 N-[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(4-bromofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(4-metilfenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 40 N-[7-[4-(metiltio)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-(1-metiletil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 45 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-metil-1,6-naftiridin-5-amina;
- 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N,N-dimetil-1,6-naftiridin-5-amina;
- N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-butanodiamina;
- 50 N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,5-pentanodiamina;
- 3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]oxi]-1-propanol;
- 55 4-[5-(4-aminobutoxi)-1,6-naftiridin-7-il]-N,N-dimetil-benzenamina;
- 4-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]-1-butanol;
- N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-N-metil-1,3-propanodiamina;
- 60 N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-N'-metil-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-N,N'-dimetil-1,3-propanodiamina;
- 65 1-amino-3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;

- N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-2,2-dimetil-1,3-propanodiamina;  
 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(3-piridinilmetil)-1,6-naftiridin-5-amina;
- 5 N-[(2-aminofenil)metil]-7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-amina;  
 N-[7-[6-(dimetilamino)[1,1'-bifenil]-3-il]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 10 N-[7-[3-cloro-4-(diethylamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;  
 N-[7-[4-(dimetilamino)-3-metoxifenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;  
 N-[7-[4-(diethylamino)fenil]-3-metil-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 15 N-[7-(3'-fluoro[1,1'-bifenil]-3-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-etanodiamina;  
 N-[7-(4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,6-naftiridin-1,3-propanodiamina;
- 20 N,N'-bis(3-aminopropil)-7-(4-metoxifenil)-2,5-diamina;  
 N-[7-(4-metoxifenil)-2-(fenilmetoksi)-1,6-naftiridin-5-il]-1,6-naftiridin-1,3-propanodiamina;  
 N5-(3-aminopropil)-7-(4-metoxifenil)-N2-(fenilmetil)-2,5-diamina;
- 25 N-[7-(2-naftalenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;  
 N-[7-(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 30 N-[7-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;  
 N-[7-(3,4-dimetilfenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;  
 1-amino-3-[[7-(2-naftalenil)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;
- 35 1-amino-3-[[7-(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;  
 1-amino-3-[[7-(4'-metoksi[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;
- 40 1-amino-3-[[7-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;  
 1-amino-3-[[7-(4-bromofenil)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;  
 N-[7-(4'-metoksi[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-2,2-dimetil-1,3-propanodiamina;
- 45 1-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;  
 2-[[2-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]etil]tio]-etanol;
- 50 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(3-metil-5-isoxazolil)-1,6-naftiridin-5-amina;  
 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-4-pirimidinil-1,6-naftiridin-5-amina;  
 N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-ciclohexanodiamina;
- 55 N,N-dimetil-4-[5-(1-piperazinil)-1,6-naftiridin-7-il]-bencenamina;  
 4-[5-(2-metoxietoksi)-1,6-naftiridin-7-il]-N,N-dimetil-bencenamina;
- 60 1-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-4-piperidinol;  
 1-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-3-pirrolidinol;
- 65 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(2-furanilmetil)-1,6-naftiridin-5-amina;  
 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-1,6-naftiridin-5-amina;

- 1-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-4-piperidincarboxamida;
- 1-[3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]propil]-2-pirrolidinona;
- 5 N-[3'-[5-[(3-aminopropil)amino]-1,6-naftiridin-7-il][1,1'-bifenil]-3-il]-acetamida;
- N-[7-(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 10 N-[4'-[5-[(3-aminopropil)amino]-1,6-naftiridin-7-il][1,1'-bifenil]-3-il]-acetamida;
- N-[7-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-(2-tienil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 15 N-[7-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-(3-piridinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 20 N-[7-(1,3-benzodioxol-5-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(6-metoksi-2-naftalenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(4-piridinilmetil)-1,6-naftiridin-5-amina;
- 25 3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]metilamino]-propanonitrilo;
- 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-1,6-naftiridin-5-amina;
- 30 (1R,2S)-N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-ciclohexanodiamina;
- N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-bencenodimetanoamina;
- N-[7-[4-(dietilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-butanodiamina;
- 35 N-[7-[3',5'-bis(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-1,6-naftiridin-5-il]-3-propanodiamina;
- N-[7-(3'-metoksi[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 40 N-[7-(3'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 4-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]oxi]-1-butanol;
- N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina;
- 45 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)-1,6-naftiridin-5-amina;
- N-[7-[3-bromo-4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 50 N-[7-(1-metil-1H-indol-5-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 55 N-[7-(3-bromo-4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina;
- 60 N-[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina;
- N-[7-[4-(dimetilamino)-3-metoxifenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina;
- N-[7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina;
- 65 N-[7-[3-bromo-4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina;

4-[[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]oxi]-ciclohexanol;

N-[7-[3-bromo-4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;

5 N,N-dimetil-4-[5-(4-metil-1-piperazinil)-1,6-naftiridin-7-il]-bencenamina;

4-[[7-[4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]oxi]-ciclohexanol;

10 N-[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-butanodiamina;

[3-[[5-[(3-aminopropil)amino]-7-(4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-2-il]amino]propil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo.

15 La invención se refiere adicionalmente a preparaciones farmacéuticas que contienen una combinación triple que comprenden un compuesto de fórmula I, II o III y dos principios activos adicionales, ambos seleccionados independientemente entre sí seleccionados de los grupos anteriormente mencionados de principios activos tales como otro inhibidor de PDE4B, un anticolinérgico, un betamimético, un corticosteroide, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de MRP4, un antagonista de LTD4, un inhibidor de iNOS, un antagonista de PAF, un antihistamínico H1, un agonista de la dopamina, un inhibidor de SYK. La invención se refiere adicionalmente a la preparación de una combinación tal doble o triple y al uso de la misma para tratar enfermedades respiratorias.

## 20 8. Formulaciones

25 Las formas adecuadas para la administración son por ejemplo comprimidos, cápsulas, soluciones, jarabes, emulsiones o polvos o aerosoles inhalables. El contenido del compuesto o compuestos farmacéuticamente eficaces en cada caso debe estar en el intervalo del 0,1 al 90 % en peso, preferentemente del 0,5 al 50 % en peso del total de la composición, es decir, en cantidades que son suficientes para lograr el intervalo de dosificación especificado en lo sucesivo en el presente documento.

30 Las preparaciones pueden administrarse oralmente en forma de un comprimido, como un polvo, como un polvo en una cápsula (por ejemplo una cápsula de gelatina dura), como una solución o una suspensión. Cuando se administra por inhalación la combinación de sustancia activa puede darse como un polvo, como una solución acuosa o acuosa-etanólica o usando una formulación de gas propulsora.

35 Preferentemente, por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas se caracterizan por el contenido de uno o más compuestos de fórmula I de acuerdo con las realizaciones preferidas anteriores.

40 Se prefiere particularmente si los compuestos de fórmula I se administran oralmente y también se prefiere particularmente si se administran una vez o dos veces al día. Pueden obtenerse comprimidos adecuados, por ejemplo, mezclando la sustancia o sustancias activas con excipientes conocidos, por ejemplo diluyentes inertes tales como carbonato cálcico, fosfato cálcico o lactosa, desintegrantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para liberación retardada, tales como carboximetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa o acetato polivinílico. Los comprimidos pueden comprender también varias capas.

45 Los comprimidos recubiertos pueden prepararse en consecuencia recubriendo núcleos producidos análogamente a los comprimidos con sustancias usadas normalmente para los recubrimientos de comprimidos, por ejemplo colidona o shellac, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para conseguir la liberación retardada o prevenir incompatibilidades el núcleo puede consistir también en un número de capas. De forma similar el recubrimiento del comprimido puede consistir en un número de capas para lograr la liberación retardada, usando posiblemente los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos.

50 Los jarabes que contienen las sustancias activas o combinaciones de las mismas de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente un edulcorante tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar y un potenciador del sabor, por ejemplo un saborizante tal como vanilina o extracto de naranja. Pueden contener también adyuvantes de la suspensión o aglutinantes tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes tales como, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno o conservantes tales como *p*-hidroxibenzoatos.

55 Las cápsulas que contienen una o más sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden prepararse por ejemplo mezclando las sustancias activas con vehículos inertes tales como lactosa o sorbitol y envasándolas en cápsulas de gelatina.

60 Pueden fabricarse supositorios adecuados por ejemplo mezclando con vehículos proporcionados para este fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o los derivados de los mismos.

65 Los excipientes que pueden usarse incluyen, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como parafinas (por ejemplo fracciones de petróleo), aceites vegetales (por ejemplo aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono- o polifuncionales (por ejemplo etanol o glicerol), vehículos tales como por

ejemplo polvos minerales naturales (por ejemplo caolines, arcillas, talco, tiza), polvos minerales sintéticos (por ejemplo ácido silícico altamente dispersado y silicatos), azúcares (por ejemplo caña de azúcar, lactosa y glucosa), emulsionantes (por ejemplo lignina, licores de sulfito usados, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo Estearato magnésico, talco, ácido esteárico y lauril sulfato sódico).

5 Para la administración oral los comprimidos pueden, por supuesto, contener, aparte de los vehículos anteriormente mencionados, aditivos tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico junto con diversos aditivos tales como almidón, preferentemente almidón de patata, gelatina y similares. Además, pueden usarse lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco al mismo tiempo para el proceso de producir los comprimidos. En el caso de las suspensiones acuosas las sustancias activas pueden combinarse con diversos potenciadores del sabor o colorantes además de los excipientes mencionados anteriormente.

15 También se prefiere si los compuestos de fórmula I se administran por inhalación, en particular preferentemente si se administran una vez o dos veces al día. Para este fin, los compuestos de fórmula I han de producirse disponibles en formas adecuadas para la inhalación. Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles de dosis medida que contienen propulsores o soluciones inhalables libres de propulsores, que están opcionalmente presentes en una mezcla con excipientes convencionales fisiológicamente aceptables.

20 Dentro del alcance de la presente invención, la frase soluciones inhalables libres de propulsor también incluye concentrados o soluciones inhalables estériles preparadas para usar. Las preparaciones que pueden usarse de acuerdo con la invención se describen con más detalle en la siguiente parte de la memoria descriptiva.

#### Polvos inhalables

25 Si las sustancias activas de fórmula I están presentes en una mezcla con excipientes fisiológicamente aceptables, los siguientes excipientes fisiológicamente aceptables pueden usarse para preparar los polvos inhalables de acuerdo con la invención: monosacáridos (por ejemplo glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo lactosa, sacarosa, maltosa), oligo- y polisacáridos (por ejemplo dextrano), polialcoholes (por ejemplo sorbitol, manitol, xilitol), sales (por ejemplo cloruro sódico, carbonato cálcico) o mezclas de estos excipientes con uno otro. Preferentemente, se usan mono- o disacáridos, mientras que se prefiere el uso de lactosa o de glucosa, particularmente, pero no exclusivamente, en forma de sus hidratos. Para los fines de la invención, la lactosa es el excipiente particularmente preferido, mientras que el monohidrato de lactosa se prefiere más particularmente. Los métodos para preparar los polvos inhalables de acuerdo con la invención moliendo y micronizando y finalmente mezclando los componentes juntos se conocen de la técnica anterior.

35 Aerosoles inhalables que contienen propulsor

Los aerosoles inhalables que contienen propulsor que pueden usarse de acuerdo con la invención pueden contener los compuestos de fórmula I disueltos en el gas propulsor o en forma dispersada. Los gases propulsores que pueden usarse para preparar los aerosoles de inhalación de acuerdo con la invención se conocen a partir de la técnica anterior. Los gases propulsores adecuados se seleccionan de entre hidrocarburos tales como n-propano, n-butano o isobutano y halohidrocarburos tales como preferentemente derivados fluorados de metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propulsores mencionados anteriormente pueden usarse por sí solos o en mezclas de los mismos. Los gases propulsores particularmente preferidos son derivados alcano fluorados seleccionados de TG134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) y mezclas de los mismos. Los aerosoles de inhalación dirigidos por propulsor usados dentro del alcance del uso de acuerdo con la invención pueden contener también otros ingredientes tales como co-disolventes, estabilizantes, tensioactivos, antioxidantes, lubricantes y ajustadores del pH.

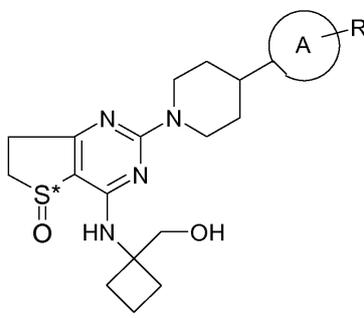
50 Soluciones inhalables libres de propulsor

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención se usan preferentemente para preparar soluciones inhalables libres de propulsor y suspensiones inhalables. Los disolventes usados para este fin incluyen soluciones acuosas o alcohólicas, preferentemente etanólicas. El disolvente puede ser agua por sí sola o una mezcla de agua y etanol. Las soluciones o suspensiones se ajustan a un pH de 2 a 7, preferentemente de 2 a 5, usando ácidos adecuados. El pH puede ajustarse usando ácidos seleccionados de ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos inorgánicos particularmente adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos particularmente adecuados incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico etc. Los ácidos inorgánicos preferidos son los ácidos clorhídrico y sulfúrico. También es posible usar los ácidos que ya han formado una sal de adición ácida con una de las sustancias activas. De los ácidos orgánicos, se prefieren ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Si se desea, pueden usarse mezclas de los ácidos anteriores, particularmente en el caso de ácidos que tienen propiedades distintas además de sus cualidades acidificantes, por ejemplo como saborizantes, antioxidantes o agentes complejantes, tales como el ácido cítrico o el ácido ascórbico, por ejemplo. De acuerdo con la invención, se prefiere particularmente usar ácido clorhídrico para ajustar el pH.

- Pueden añadirse co-disolventes y/u otros excipientes a las soluciones inhalables libres de propulsor usadas para el fin de acuerdo con la invención. Los co-disolventes preferidos son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes - particularmente propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléter, glicerol, alcoholes de polioxietileno y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno. Los términos excipientes y aditivos en este contexto denotan cualquier sustancia farmacológicamente aceptable que no es una sustancia activa pero que puede formularse con la sustancia o las sustancias activas en el disolvente farmacológicamente aceptable para mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de la sustancia activa. Preferentemente, estas sustancias no tienen efecto farmacológico o, en conexión con la terapia deseada, no tienen efecto farmacológico apreciable o al menos indeseable. Los excipientes y los aditivos incluyen, por ejemplo, tensioactivos tales como lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitán, tales como polisorbatos, polivinilpirrolidona, otros estabilizantes, agentes complejantes, antioxidantes y/o conservantes que garantizan o prolongan la vida útil de la formulación farmacéutica acabada, saborizantes, vitaminas y/u otros aditivos conocidos en la técnica. Los aditivos también incluyen sales farmacológicamente aceptables tales como cloruro sódico como agentes isotónicos. Los excipientes preferidos incluyen antioxidantes tales como ácido ascórbico, por ejemplo, con la condición de que no se haya usado ya para ajustar el pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas o provitaminas similares que se dan en el cuerpo humano. Los conservantes pueden usarse para proteger la formulación de la contaminación con patógenos. Los conservantes adecuados son aquellos que se conocen en la técnica, particularmente cloruro de cetil piridinio, cloruro de benzalconio o benzoatos tales como benzoato sódico en la concentración conocida de la técnica anterior.
- Para las formas de tratamiento descritas anteriormente, se proporcionan envases listos para usar de un medicamento para el tratamiento de enfermedades respiratorias, que contienen una descripción adjunta que incluye por ejemplo las palabras enfermedad respiratoria, EPOC o asma, junto con dihidrotienopirimidina y uno o más compañeros de combinación seleccionados a partir de aquellos descritos anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I,



5

I,

donde el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros que puede comprender opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno y

donde R es Cl y

10 donde R puede localizarse en la posición para, meta o bien orto del Anillo A,

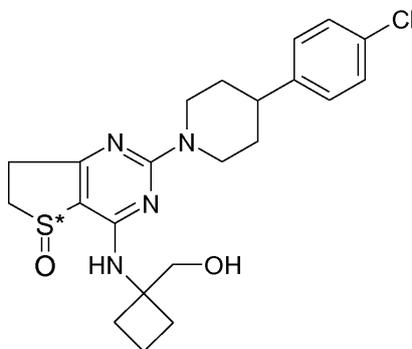
donde S\* es un átomo de azufre que representa un centro quiral,

y todas las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, los enantiómeros y los racematos del mismo.

15 2. El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, donde R es Cl y en en que R se localiza preferentemente en la posición para del Anillo A y todas las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, los enantiómeros y los racematos del mismo.

20 3. El compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, donde el Anillo A se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridinilo y pirimidinilo y todas las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, los enantiómeros y los racematos del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, que es un compuesto de fórmula II

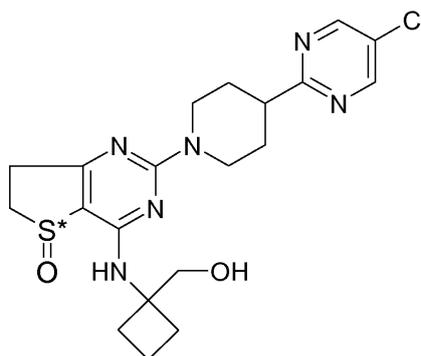


25

II,

y todas las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, los enantiómeros y los racematos del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, que es un compuesto de fórmula III,



30

III,

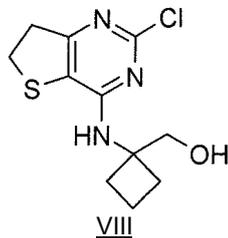
y todas las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, los enantiómeros y los racematos del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, donde S\* representa un átomo de azufre que representa un centro quiral estando en la configuración R.
- 5 7. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, donde S\* representa un átomo de azufre que representa un centro quiral estando en la configuración S.
8. Compuesto anhidro cristalino de fórmula III de acuerdo con la reivindicación 5, que muestra un pico reflejo en el diagrama de difracción de rayos X con un valor d de 4,62 Å.
- 10 9. Compuesto anhidro cristalino de fórmula III de acuerdo con la reivindicación 5, que muestra picos reflejo en el diagrama de difracción de rayos X con valores d de 4,62 Å, 6,82 Å y 10,09 Å.
- 15 10. Compuesto anhidro cristalino de fórmula III de acuerdo con la reivindicación 5, que muestra picos reflejo en el diagrama de difracción de rayos X con valores d de 4,62 Å, 4,17 Å y 3,66 Å.
11. Compuesto anhidro cristalino de fórmula III de acuerdo con la reivindicación 5, que muestra picos reflejo en el diagrama de difracción de rayos X con valores d de 4,62 Å, 6,82 Å, 10,09 Å, 3,93 Å y 4,94 Å.
- 20 12. Compuesto anhidro cristalino de fórmula III de acuerdo con la reivindicación 5, que muestra picos reflejo en el diagrama de difracción de rayos X con valores d de 4,62 Å, 4,17 Å, 3,66 Å, 3,73 Å y 18,47 Å.
13. Compuesto dihidrato cristalino de fórmula III de acuerdo con la reivindicación 5, que muestra un pico reflejo en el diagrama de difracción de rayos X con un valor d de 4,12 Å.
- 25 14. Compuesto dihidrato cristalino de fórmula III de acuerdo con la reivindicación 5, que muestra picos reflejo en el diagrama de difracción de rayos X con valores d de 4,12 Å, 4,29 Å y 5,15 Å.
15. Compuesto dihidrato cristalino de fórmula III de acuerdo con la reivindicación 5, que muestra picos reflejo en el diagrama de difracción de rayos X con valores d de 4,12 Å, 4,29 Å, 5,15 Å, 3,95 Å y 3,36 Å.
- 30 16. El compuesto de una de las reivindicaciones 1 a 15 para usar como un medicamento.
17. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 15 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad que puede tratarse por la inhibición de la enzima PDE4.
- 35 18. El uso de la reivindicación 17, donde la enfermedad que puede tratarse por la inhibición de la enzima PDE4 se selecciona entre una enfermedad respiratoria, una enfermedad gastrointestinal, una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, de la piel o de los ojos, cáncer y una enfermedad del sistema nervioso periférico o central.
- 40 19. El uso de la reivindicación 18, donde la enfermedad que puede tratarse por la inhibición de la enzima PDE4 se selecciona de una enfermedad respiratoria o pulmonar que viene acompañada de producción de moco aumentada, inflamaciones y/o enfermedades obstructivas del tracto respiratorio.
- 45 20. El uso de la reivindicación 19, donde la enfermedad que puede tratarse por la inhibición de la enzima PDE4 se selecciona entre EPOC, fibrosis pulmonar idiopática, deficiencia de antitripsina alfa 1, sinusitis crónica, asma y bronquitis crónica.
- 50 21. El uso de la reivindicación 17, donde la enfermedad que puede tratarse por la inhibición de la enzima PDE4 es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, de la piel o de los ojos seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de ojos secos y glaucoma.
22. El uso de la reivindicación 17, donde la enfermedad que puede tratarse por la inhibición de la enzima PDE4 se selecciona entre enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- 55 23. El uso de la reivindicación 17, donde la enfermedad que puede tratarse por la inhibición de la enzima PDE4 se selecciona entre depresión, depresión bipolar o maníaca, estados de ansiedad aguda y crónica, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple aguda y crónica o dolor y daño cerebral agudo y crónico provocados por apoplejía, hipoxia o traumatismo craneo-encefálico, síndrome de ojos secos y glaucoma.
- 60 24. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 15.
- 65 25. Composición farmacéutica caracterizada por que contiene un compuesto de fórmula I, II o III de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 15 en combinación con una o más sustancias activas seleccionadas del grupo que consiste en betamiméticos, corticosteroides, anticolinérgicos, otros inhibidores de PDE4, AINE, inhibidores de COX2,

antagonistas del receptor EP4, inhibidores de EGFR, antagonistas de LTD4, inhibidores de CCR3, inhibidores de iNOS, inhibidores de MRP4 e inhibidores de SYK.

26. Intermedio de fórmula VIII

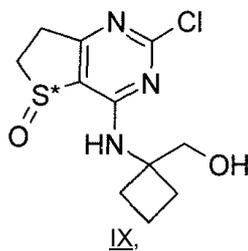
5



y sus sales.

10

27. Intermedio de fórmula IX



15

donde S\* significa un átomo de azufre que representa un centro quiral, y sus sales.

Figura 1a:

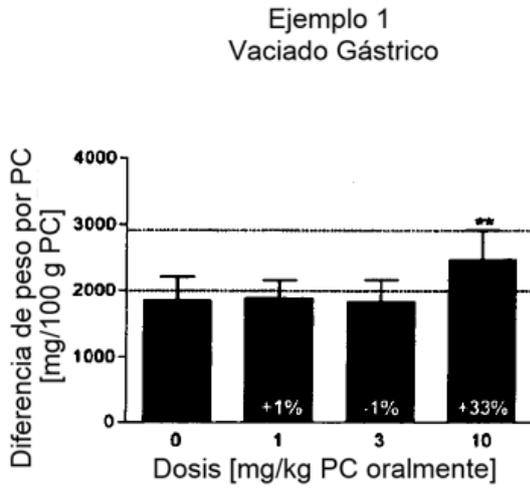


Figura 1b:

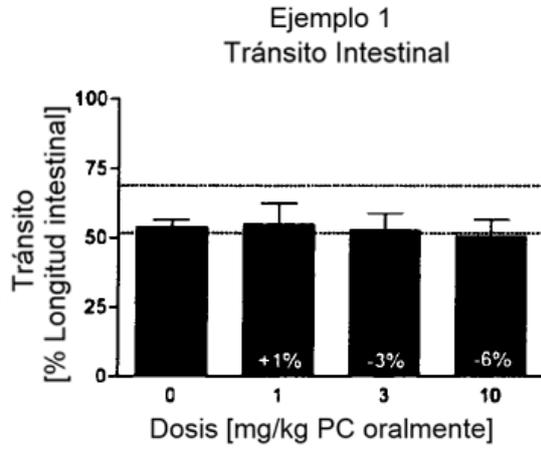


Figura 2a

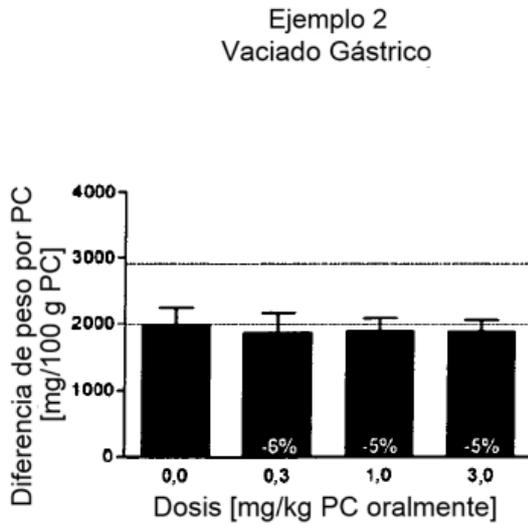


Figura 2b

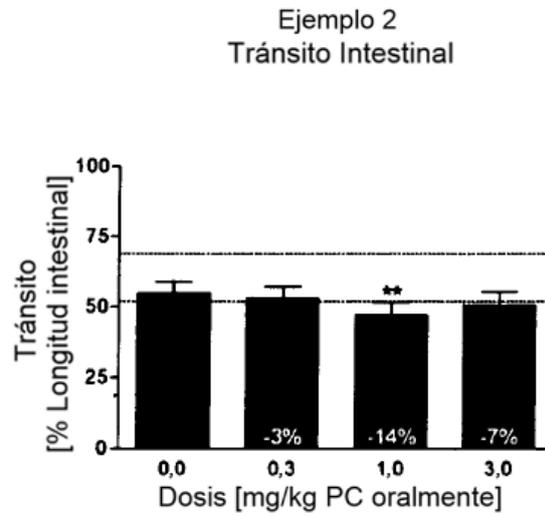


Fig. 3a: Diagrama de difracción de polvo de rayos X de la forma A anhidro de Ejemplo 2

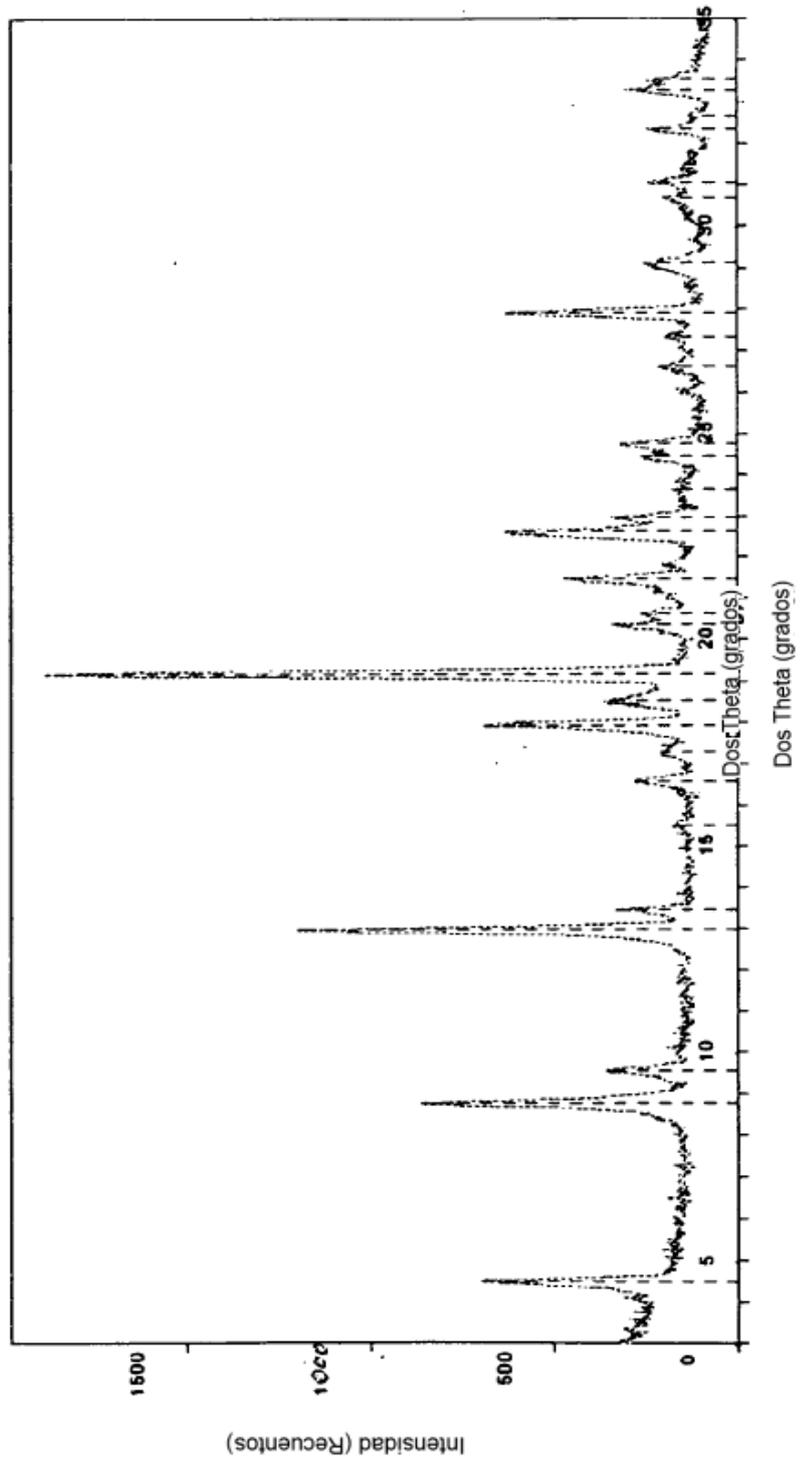


Fig. 3b: Diagrama de difracción de polvo de rayos X de la forma B anhidro de Ejemplo 2

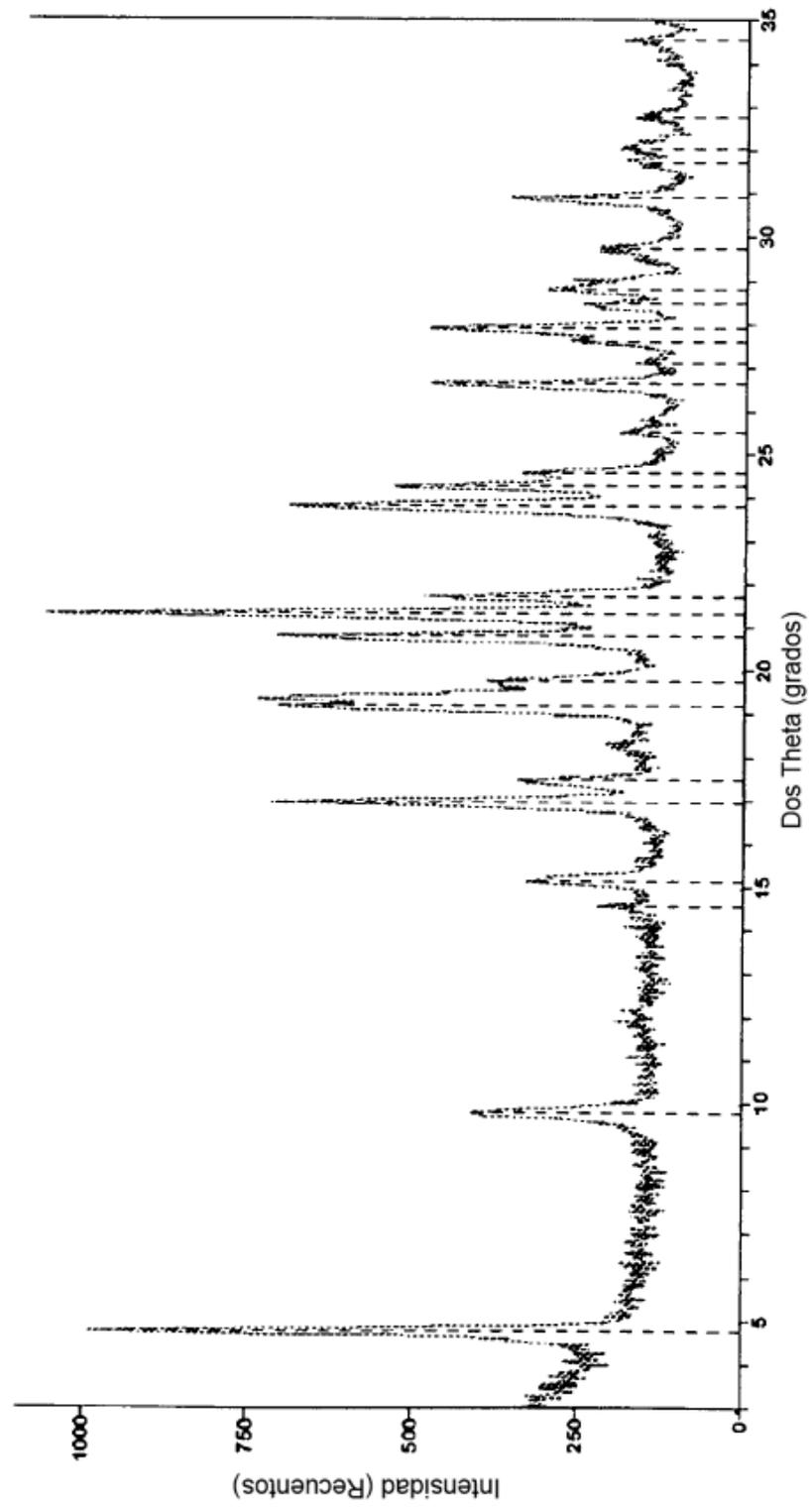


Fig. 3c: Diagrama de difracción de polvo de rayos X de la forma C dihidrato de Ejemplo 2

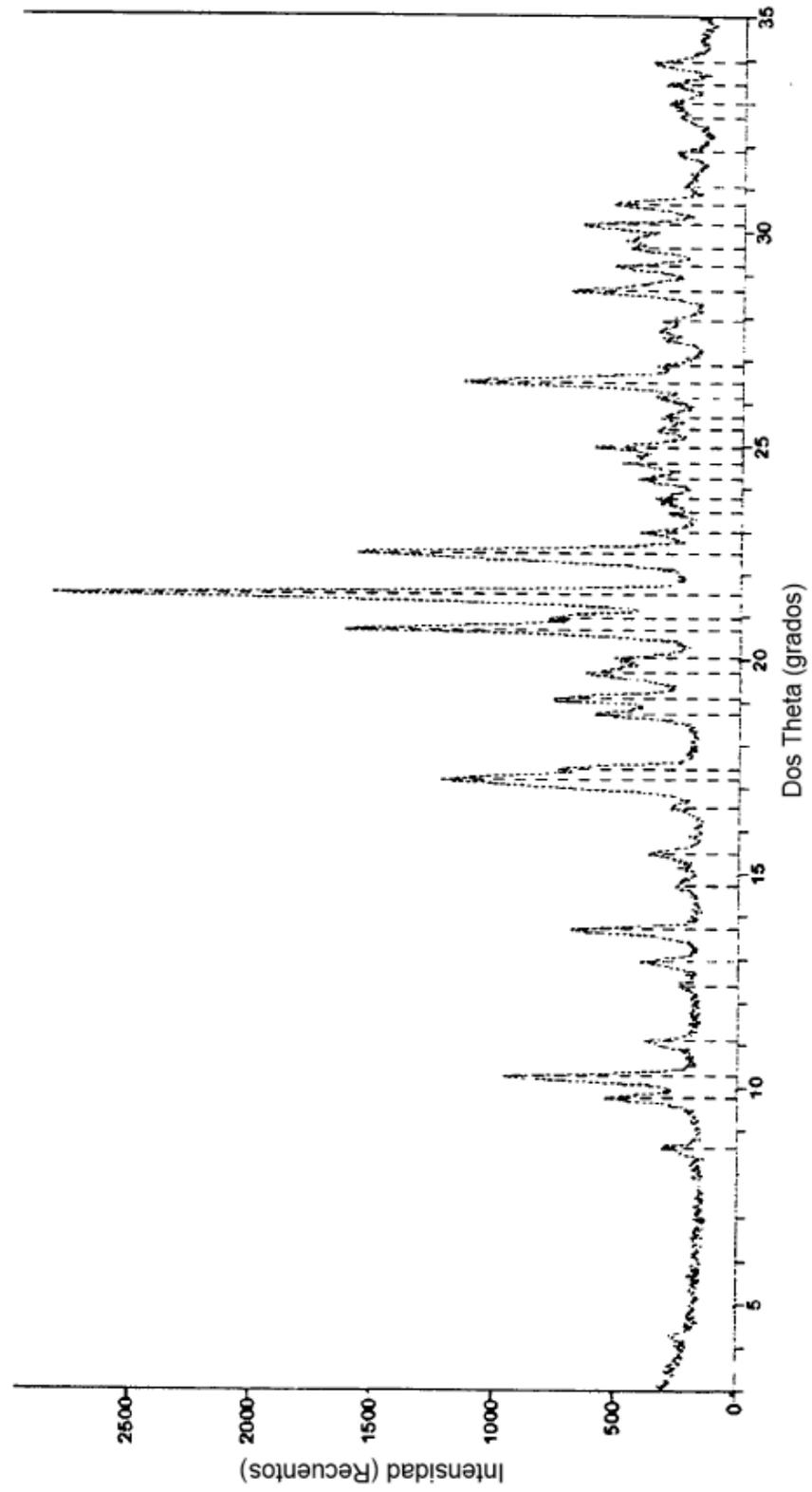


Fig. 4a: Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) de la forma A anhidro de Ejemplo 2

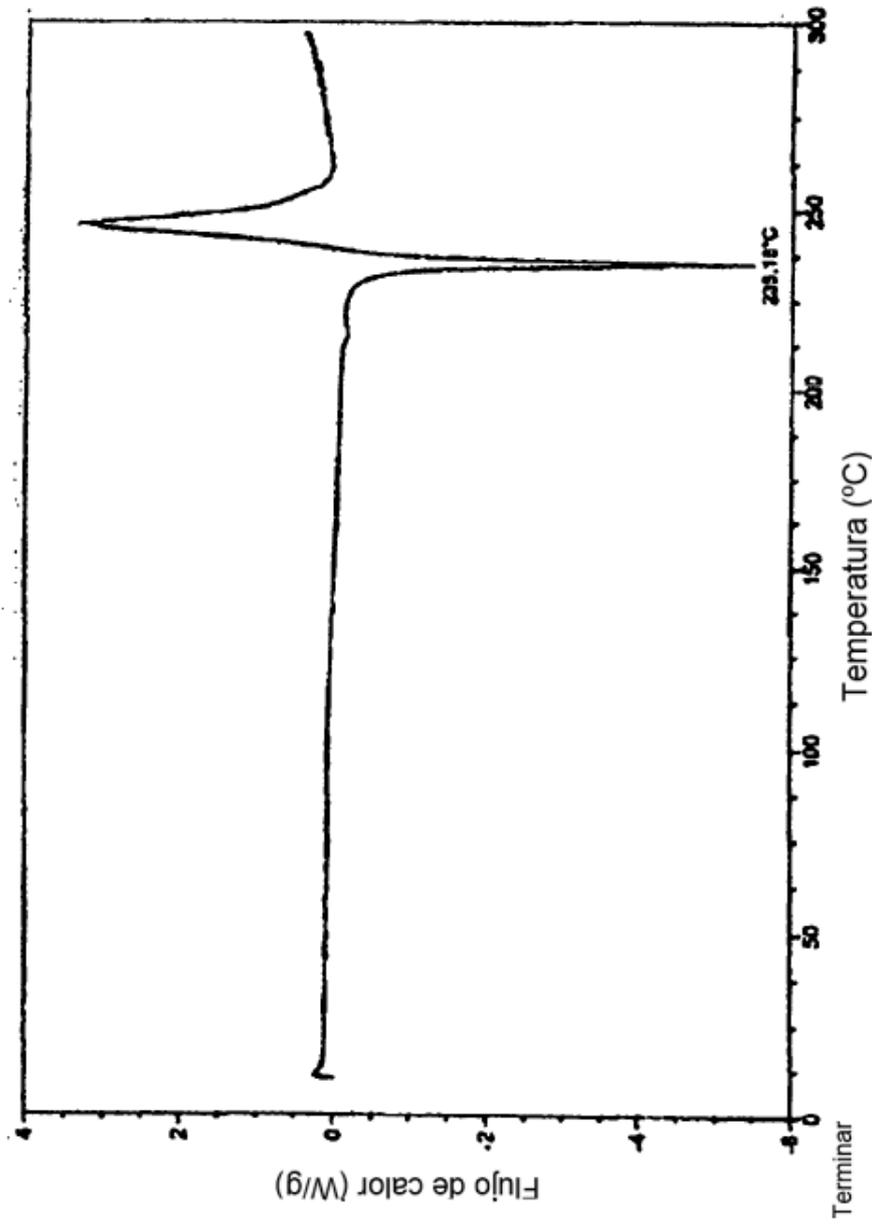


Fig. 4b: Análisis Termogravimétrico (TGA) de la forma A anhidro de Ejemplo 2

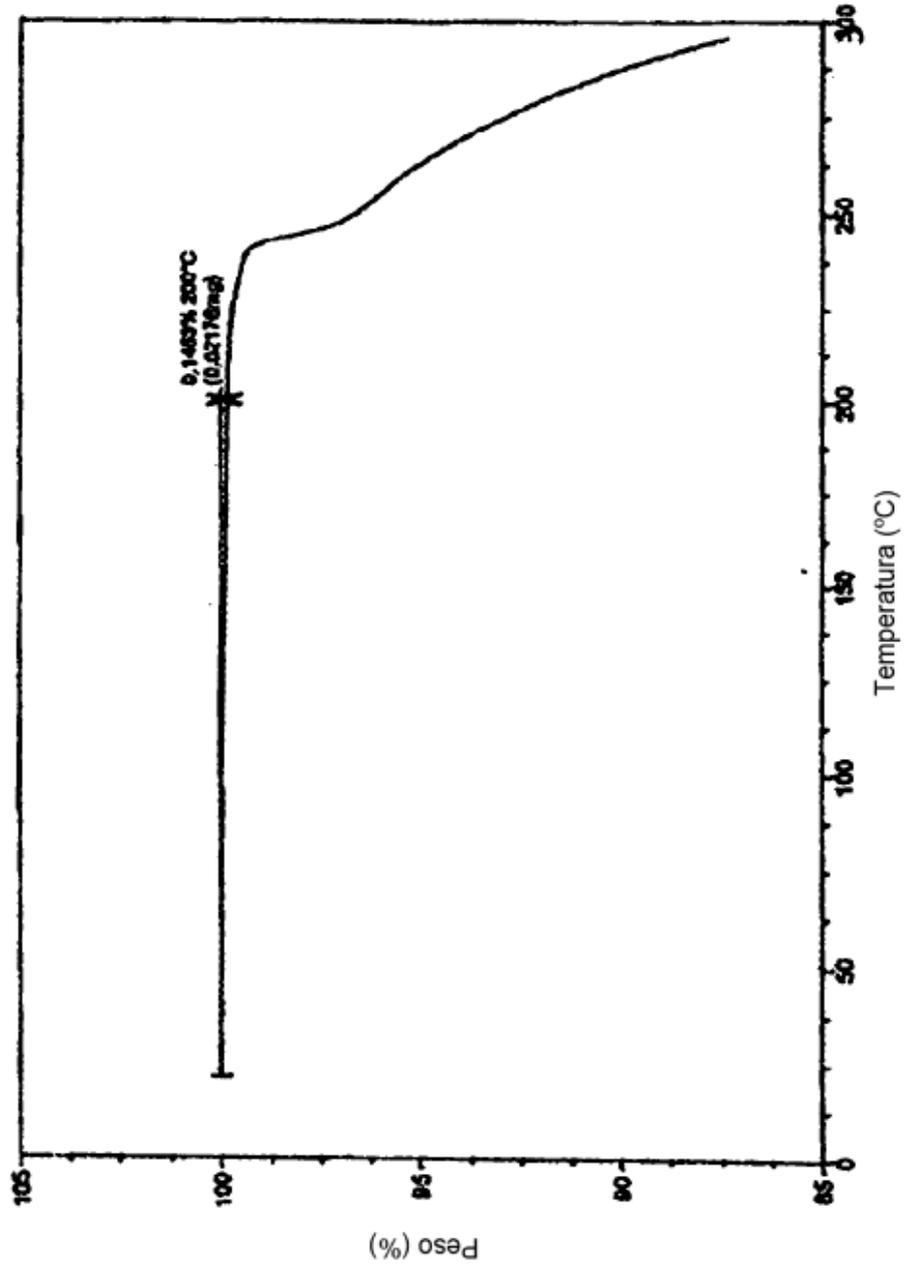


Fig. 5a: Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) de la forma B anhidro de Ejemplo 2

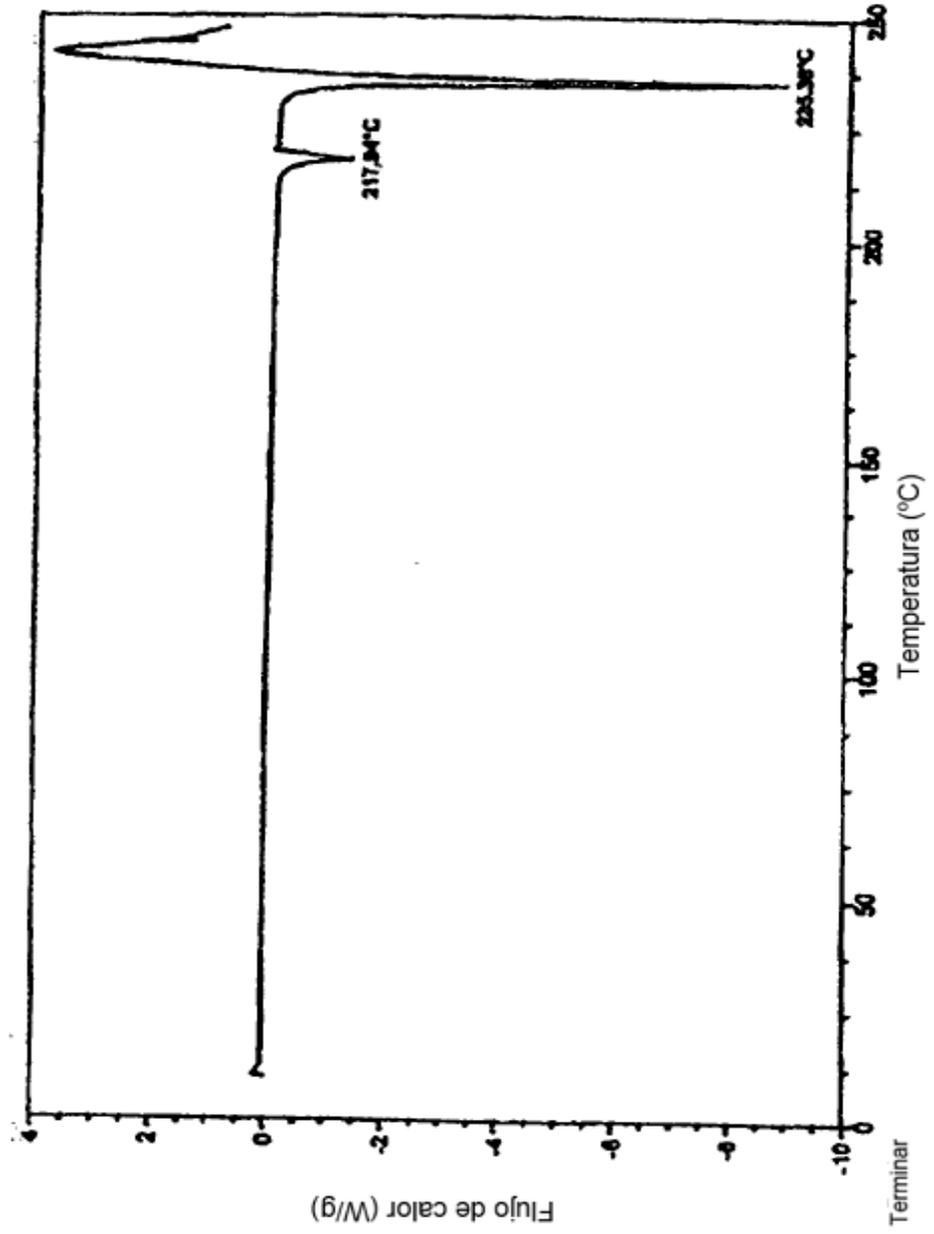


Fig. 5b: Análisis Termogravimétrico (TGA) de la forma B anhidro de Ejemplo 2

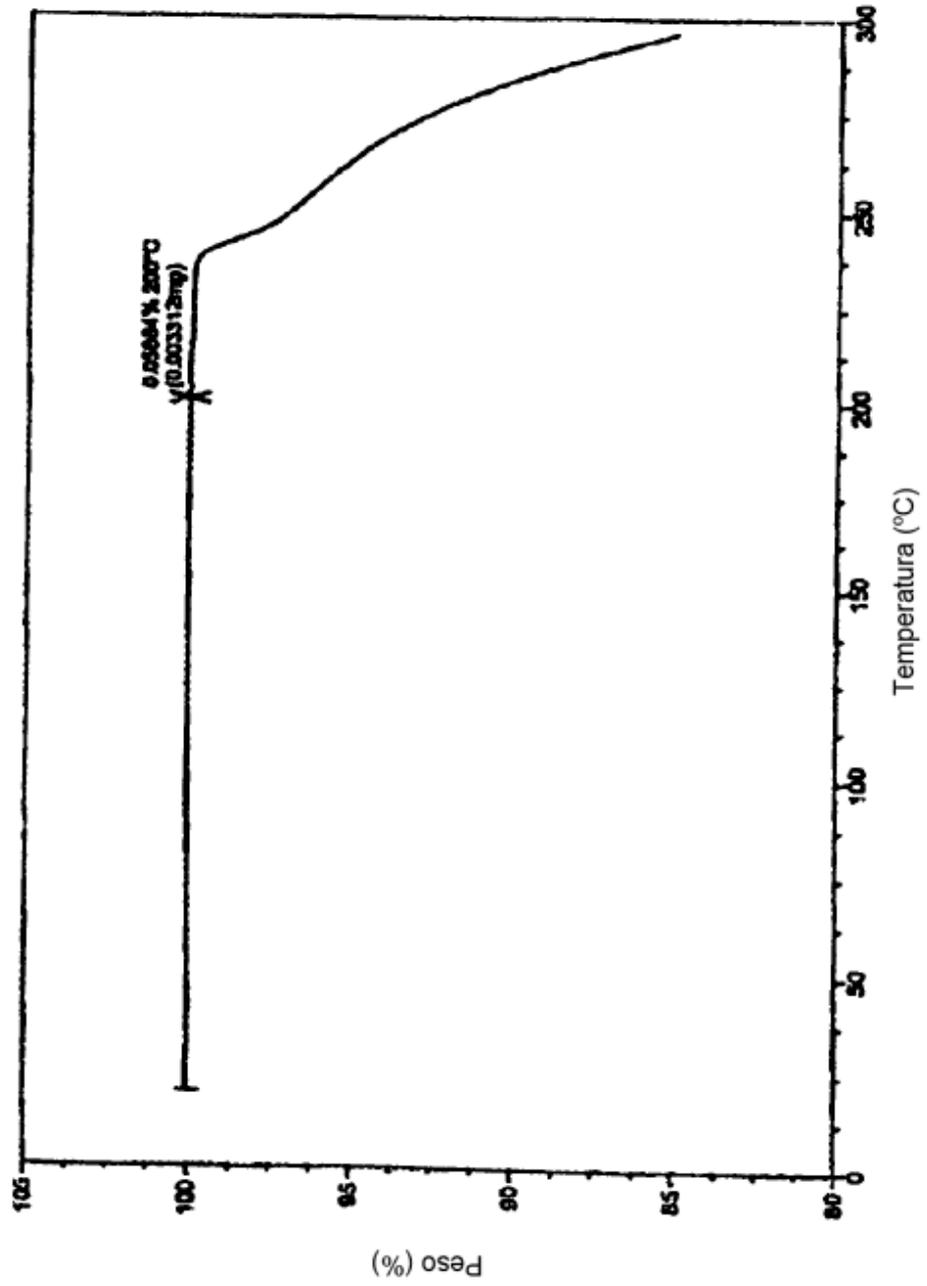


Fig. 6a: Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) de la forma C dihidrato de Ejemplo 2

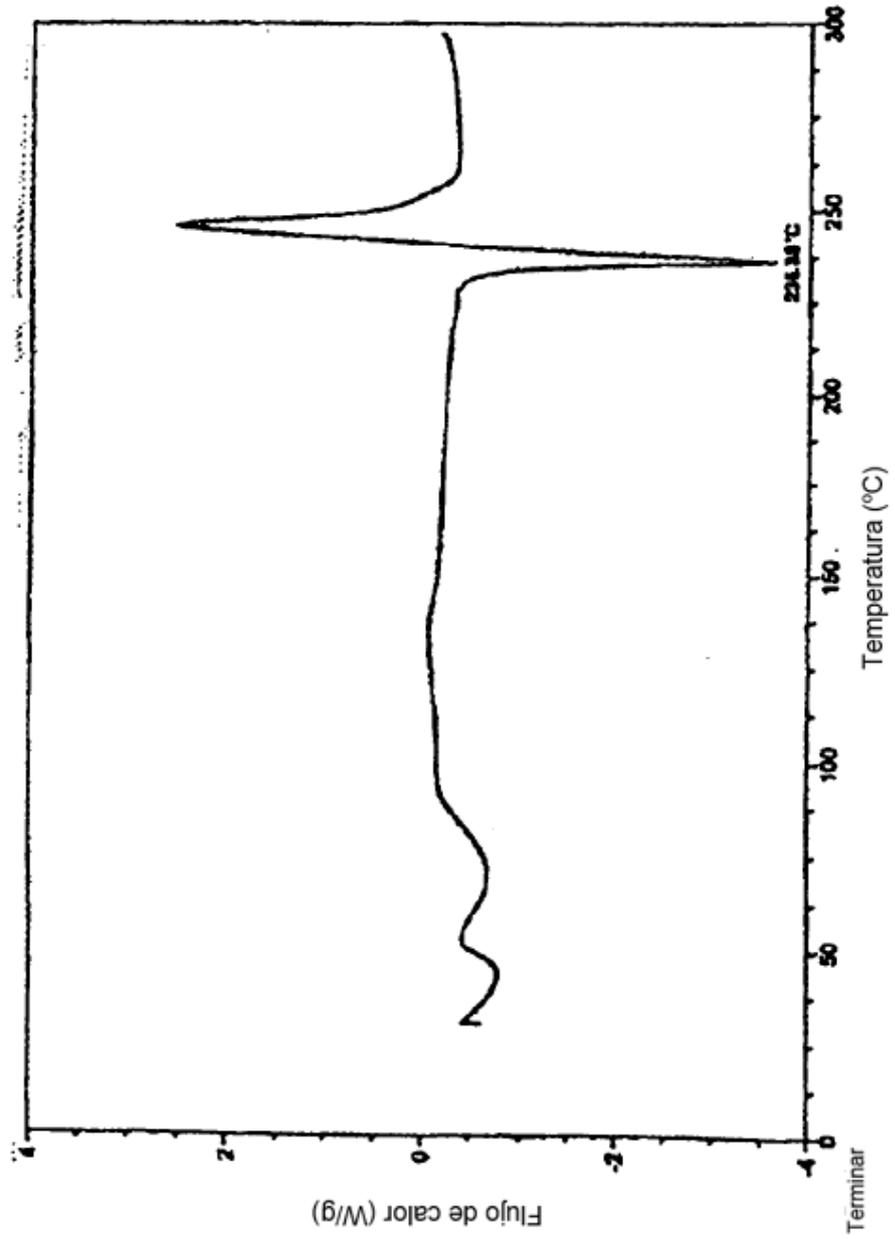


Fig. 6b: Análisis Termogravimétrico (TGA) de la forma C dihidrato de Ejemplo 2

