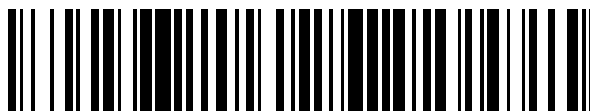


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 275**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2010** **E 16157027 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018** **EP 3091012**

54 Título: **Antagonistas del receptor CCR2 y usos de los mismos**

30 Prioridad:

17.12.2009 EP 09179555

12.05.2010 EP 10162621

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

28.06.2018

73 Titular/es:

CENTREXION THERAPEUTICS CORPORATION
(100.0%)

509 South Exeter Street
Baltimore MD 21202, US

72 Inventor/es:

EBEL, HEINER;
FRATTINI, SARA;
GERLACH, KAI;
GIOVANNINI, RICCARDO;
HOENKE, CHRISTOPH;
MAZZAFERRO, ROCCO;
SANTAGOSTINO, MARCO;
TAUTERMANN, CHRISTOFER y
TRIESELMANN, THOMAS

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 674 275 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

Antagonistas del receptor CCR2 y usos de los mismos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a antagonistas novedosos para CCR2 (receptor 2 de quimiocinas CC) y a su uso para proporcionar medicamentos para tratar afecciones y enfermedades en las que la activación de CCR2 juega un papel causal, especialmente enfermedades pulmonares tales como asma y EPOC, enfermedad neurológica, especialmente de enfermedades de dolor, enfermedades relacionadas con el sistema inmune, especialmente diabetes mellitus incluyendo nefropatía diabética, y enfermedades cardiovasculares, especialmente enfermedad aterosclerótica.

Antecedentes de la invención

Las quimiocinas son una familia de citocinas proinflamatorias, pequeñas, con actividades quimiotácticas potentes. Las quimiocinas son citocinas quimiotácticas que se liberan por una gran diversidad de células para atraer diversas células, tales como monocitos, macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos a sitios de inflamación.

Los receptores de quimiocinas, tales como CCR2 o CCR5, han estado implicados como mediadores importantes de trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladoras, así como patologías autoinmunes tales como artritis reumatoide y aterosclerosis. Por consiguiente, en estos trastornos y enfermedades serían útiles agentes que modulen los receptores de quimiocinas tales como los receptores CCR2 y CCR5,

En particular, está ampliamente aceptado que numerosas afecciones y enfermedades implican procesos inflamatorios. Dichas inflamaciones se desencadenan y/o promueven críticamente por la actividad de macrófagos, que se forman por diferenciación de monocitos. Se ha encontrado además que los monocitos se caracterizan, por ejemplo, por una expresión alta de CCR2 residente en membrana, mientras que la expresión de CCR2 en macrófagos es menor. El CCR2 es un regulador crítico del tráfico de monocitos, que se puede describir como el movimiento de los monocitos hacia una inflamación a lo largo de un gradiente de proteínas quimioatrayentes de monocitos (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4).

Por lo tanto, con el fin de reducir la inflamación inducida por macrófagos, sería conveniente bloquear el CCR2 de monocitos mediante un antagonista, de forma que pueda desencadenarse un menor movimiento de los monocitos hacia una zona de inflamación para convertirse en macrófagos.

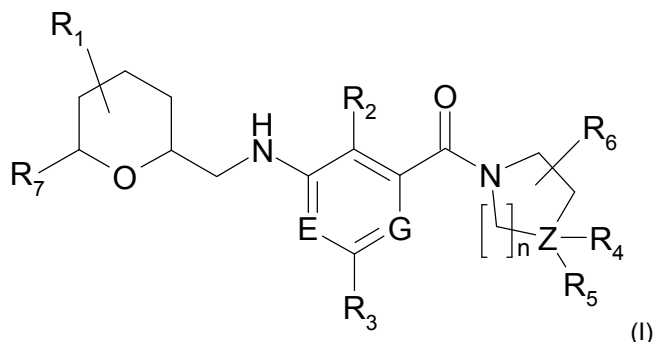
El documento WO 2006/004741A2 se refiere a 3-aminociclopentanocarboxamidas como moduladores de los receptores de quimiocinas.

El documento WO 2004/074438A2 se refiere a antagonistas de CCR8.

Basándose en lo anterior, es necesario proporcionar antagonistas eficaces para CCR2, que sean farmacológicamente aceptables.

Descripción de la invención

Actualmente se ha descubierto que estos inhibidores eficaces de CCR2 pueden proporcionarse por compuestos de acuerdo con la fórmula general (I),



en la que R₁ se selecciona de -H, -halógeno, -CN, -O-alquilo C₁-C₄, -alquilo C₁-C₄, -CH=CH₂, -C≡CH, -CF₃, -OCF₃, -OCF₂H y -OCF₂H₂;

R₇ se selecciona de -arilo-C₆, y -heteroarilo C₅-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -CF₃, -O-CF₃, -S-CF₃, -CN, -metilo, -F, -Cl, -C(CH₃)₂-CN y -Br;

R₂ se selecciona entre -H, -halógeno, -CN, -O-alquilo C₂-C₄, -alquilo C₁-C₄, -CH=CH₂, -C≡CH, -CF₃, -OCF₃, -OCF₂H

y -OCFH₂;

R₃ se selecciona entre -H, -metilo, -etilo, -propilo, -i-propilo, -ciclopropilo, -OCH₃, -CF₃ y -CN;

n es 1, 2 ó 3;

G y E se seleccionan independientemente entre C-H o N;

5 Z es C;

R₄ representa -H, y R₅ es un grupo de la estructura -L₁-R₁₈, en donde L₁ se selecciona entre -NH-, -N(CH₃)-, -N(C₂H₅)-, y un enlace, y en donde R₁₈ se selecciona de -heterociclilo C₆, que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O,

10 y en donde R₁₈ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -F, -CF₃, -OCF₃, -CN, -OH, -O-CH₃, -CH₃, -NH-C(O)-CH₃, -N(CH₃)-C(O)-CH₃, -C(O)-CH₃, -S(O)₂-CH₃, -NH-S(O)₂-CH₃, -N(CH₃)-S(O)₂-CH₃, N(CH₃)-(O)₂-CH₂-CH₃, y -C(O)-C₂H₅;

R₆ se selecciona entre -H, -alquilo C₁-C₄, -OH, -O-alquilo C₁-C₄, -halógeno, -CN, -CF₃ y -OCF₃;

así como en forma de sus sales de adición a un ácido con ácidos farmacéuticamente aceptables.

Las realizaciones preferidas de la invención se proporcionan en las reivindicaciones 2 a 17.

15 Debe entenderse que todas las realizaciones anteriores en la fórmula (I) se presentan opcionalmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de sus isómeros ópticos individuales, o racematos, así como en forma de sus sales de adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables, así como en forma de sus solvatos y/o hidratos.

20 Ahora se ha descubierto que dichos compuestos que se han definido anteriormente o que se describen más adelante en la presente memoria podrían usarse como un medicamento.

Se ha descubierto que compuestos tales como los definidos anteriormente o a continuación en la presente memoria podrían usarse para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Se ha descubierto que compuestos tales como los definidos anteriormente o a continuación en la presente memoria podrían usarse para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, en el que las enfermedades inflamatorias se seleccionan entre enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio. Se ha descubierto que compuestos tales como los definidos anteriormente o a continuación en la presente memoria podrían usarse para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, en el que las enfermedades inflamatorias se seleccionan entre enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y fibrosis quística. Se ha descubierto que compuestos tales como los definidos anteriormente o a continuación en la presente memoria podrían usarse para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades neurológicas, preferiblemente para el tratamiento de enfermedades de dolor especialmente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y de dolor neuropático, especialmente para el tratamiento del dolor crónico. Se ha descubierto que compuestos tales como los definidos anteriormente o a continuación en la presente memoria podrían usarse para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema inmune, preferiblemente para el tratamiento de la diabetes melitus. Se ha descubierto que compuestos tales como los definidos anteriormente o a continuación en la presente memoria podrían usarse para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, preferiblemente para el tratamiento de la enfermedad aterosclerótica periférica. Se ha descubierto que compuestos tales como los definidos anteriormente o a continuación en la presente memoria podrían usarse para preparar un medicamento para el tratamiento de la nefropatía diabética.

40 La presente invención incluye compuestos como se han definido anteriormente o a continuación en la presente memoria como medicamentos. La presente invención incluye compuestos como se han definido anteriormente o se definen a continuación en la presente memoria como medicamentos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. La presente invención incluye compuestos como se han definido anteriormente o a continuación en la presente memoria, como medicamentos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, en el que las enfermedades inflamatorias se seleccionan entre enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y fibrosis quística. La presente invención incluye compuestos como se han definido anteriormente o a continuación en la presente memoria, como medicamentos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, en el que las enfermedades inflamatorias se seleccionan entre enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y fibrosis quística. La presente invención incluye compuestos como se han definido anteriormente o a continuación en la presente memoria, como medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas, preferiblemente para el tratamiento de enfermedades de dolor, especialmente para el tratamiento de enfermedad inflamatoria y de dolor neuropático, especialmente para el tratamiento del dolor crónico. La presente invención incluye compuestos como se han definido anteriormente o a continuación en la presente memoria, como medicamentos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema inmune, preferiblemente para el tratamiento de la diabetes mellitus. La presente invención incluye compuestos como se han definido anteriormente o a continuación en la presente memoria, como medicamentos

para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, preferiblemente para el tratamiento de la enfermedad aterosclerótica periférica. La presente invención incluye compuestos como se han definido anteriormente o a continuación en la presente memoria como medicamentos para el tratamiento de la nefropatía diabética.

Se ha descubierto que compuestos tales como los definidos anteriormente o a continuación en la presente memoria podrían usarse para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Se ha descubierto que compuestos tales como los definidos anteriormente o a continuación en la presente memoria podrían usarse para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, en el que las enfermedades inflamatorias se seleccionan entre enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio. Se ha descubierto que compuestos tales como los definidos anteriormente o a continuación en la presente memoria podrían usarse para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, en el que las enfermedades inflamatorias se seleccionan entre enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y fibrosis quística. Se ha descubierto que compuestos tales como los definidos anteriormente o a continuación en la presente memoria podrían usarse para el tratamiento de enfermedades neurológicas, preferiblemente para el tratamiento de enfermedades de dolor especialmente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y de dolor neuropático, especialmente para el tratamiento del dolor crónico. Se ha descubierto que compuestos tales como los definidos anteriormente o a continuación en la presente memoria podrían usarse para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema inmune, preferiblemente para el tratamiento de la diabetes melitus. Se ha descubierto que compuestos tales como los definidos anteriormente o a continuación en la presente memoria podrían usarse para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, preferiblemente para el tratamiento de la enfermedad aterosclerótica periférica. Se ha descubierto que compuestos tales como los definidos anteriormente o a continuación en la presente memoria podrían usarse para el tratamiento de la nefropatía diabética.

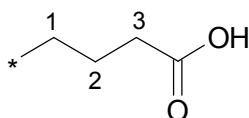
Definiciones

Los términos que no se definen de forma específica en la presente memoria tendrán el significado que les den los expertos en la materia a la luz de la descripción y el contexto. Sin embargo, tal y como se usan en la memoria descriptiva, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado y se adhieren a los siguientes convenios.

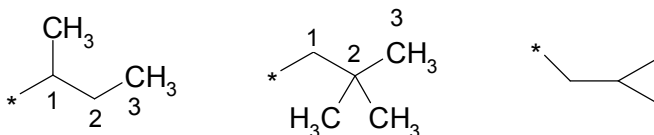
En los grupos, radicales o restos que se definen a continuación, el número de átomos de carbono a menudo se especifica sucediendo al grupo, por ejemplo, -alquilo C₁-C₆ significa un grupo alquilo o radical que tiene 1 a 6 átomos de carbono. En general, para grupos que comprenden dos o más subgrupos, el subgrupo nombrado en último lugar es el punto de unión, por ejemplo, el sustituyente "aril-alquil C₁-C₃-" significa un grupo arilo que está unido a un grupo alquil C₁-C₃-, estando este último unido al núcleo o al grupo al que está unido el sustituyente.

En el caso en que un compuesto de la presente invención se represente en forma de un nombre químico y como una fórmula, en caso de cualquier discrepancia, prevalecerá la fórmula. Puede usarse un asterisco en las subfórmulas para indicar el enlace que está conectado al núcleo de la molécula como se ha definido.

Por ejemplo, la expresión "grupo 3-carboxipropil-" representa el siguiente sustituyente:



en el que el grupo carboxi está unido al tercer átomo de carbono del grupo propilo. Los términos grupos "1-metilpropil-", "2,2-dimetilpropil-" o "ciclopropilmetil-" representan los siguientes grupos:



El asterisco puede usarse en las subfórmulas para indicar el enlace que está conectado al núcleo de la molécula como se ha definido.

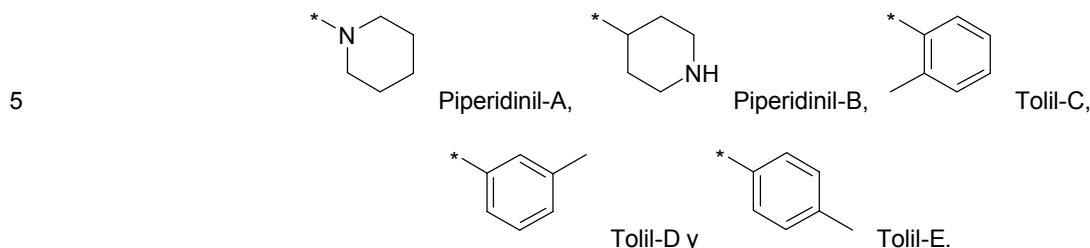
Muchos de los siguientes términos pueden usarse repetidamente en la definición de una fórmula o grupo y en cada caso tienen uno de los significados dados anteriormente, independientemente entre sí.

A menos que se indique otra cosa, todos los sustituyentes son independientes entre sí. Si, por ejemplo, puede haber una pluralidad de grupos alquilo C₁-C₆ como sustituyentes en un grupo, en el caso de tres sustituyentes alquilo C₁-C₆, uno puede representar metilo, otro *n*-propilo y otro *tert*-butilo.

Dentro del alcance de esta solicitud, en la definición de los posibles sustituyentes, éstos también se pueden representar en forma de una fórmula estructural. Un asterisco (*) en la fórmula estructural del sustituyente debe

entenderse como el punto de unión al resto de la molécula.

Además, el átomo del sustituyente que sigue al punto de unión se denomina como el átomo en la posición número 1. Por lo tanto, por ejemplo, los grupos *N*-piperidinilo (Piperidin-A), 4-piperidinilo (Piperidin-B), 2-tolilo (Tolil-C), 3-tolilo (Tolil-D) y 4-tolilo (Tolil-E) se muestran como se indica a continuación:



Si no hay ningún asterisco (*) en la fórmula estructural del sustituyente, cada átomo de H puede eliminarse del sustituyente y la valencia liberada de este modo puede actuar como un sitio de unión al resto de una molécula. Por tanto, por ejemplo, (Tolil-F) puede representar 2-tolilo, 3-tolilo, 4-tolilo y bencilo



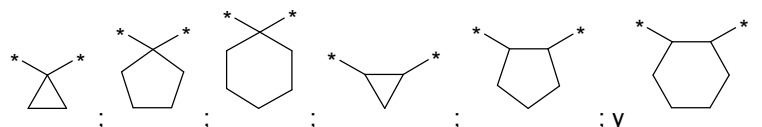
El término "sustituido", como se usa en la presente memoria, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado se reemplazan por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo designado, y de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable.

15 Por la expresión "opcionalmente sustituido" se entiende, dentro del alcance de la invención, el grupo que se ha mencionado anteriormente, opcionalmente sustituido con un grupo molecular inferior. Los ejemplos de grupos moleculares inferiores, considerados químicamente significativos, son grupos que consisten en 1-200 átomos. Preferiblemente, dichos grupos no tienen un efecto negativo sobre la eficacia farmacológica de los compuestos. Por ejemplo, los grupos pueden comprender:

- 20 • Cadenas de carbono lineales o ramificadas, opcionalmente interrumpidas con heteroátomos, opcionalmente sustituidas con anillos, heteroátomos u otros grupos funcionales comunes.
- Sistemas de anillos aromáticos o no aromáticos que consisten en átomos de carbono y opcionalmente heteroátomos, que a su vez pueden estar sustituidos con grupos funcionales.
- 25 • Varios sistemas de anillos aromáticos o no aromáticos que consisten en átomos de carbono y opcionalmente heteroátomos que pueden estar unidos mediante una o más cadenas de carbono, opcionalmente interrumpidas con heteroátomos, opcionalmente sustituidas con heteroátomos u otros grupos funcionales comunes.

Por la expresión "cadena de carbonos C₁-C₆ saturada o insaturada, ramificada o sin ramificar" se entiende una cadena de átomos de carbono que está constituida por 1 a 6 átomos de carbono dispuestos en una fila y que además puede comprender opcionalmente ramificaciones o uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S. Dicha cadena de carbonos puede estar saturada o insaturada comprendiendo dobles o triples enlaces.

30 Si la cadena de carbonos va a estar sustituida con un grupo que junto con uno o dos átomos de carbono de la cadena de alquileo forme un anillo carbocíclico con 3, 5 ó 6 átomos de carbono, éste incluye los siguientes ejemplos de anillos:



35 La expresión "alquilo C₁-C_n", en el que n es un número entero de 2 a n, solo o junto con otro radical, presenta un radical hidrocarburo acíclico, saturado, lineal o ramificado, con 1 a n átomos de C. Por ejemplo, la expresión alquilo C₁-C₅ incluye los radicales H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- y H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-.

40 Por la expresión "alquilo C₁-C₆" (incluyendo aquellos que son parte de otros grupos) se entienden grupos alquilo ramificados y sin ramificar con 1 a 6 átomos de carbono, y por la expresión "alquilo C₁-C₄" se entienden grupos

alquilo ramificados y sin ramificar con 1 a 4 átomos de carbono. Se prefieren grupos alquilo con 1 a 4 átomos de carbono. Por la expresión "alquilo C₁-C₃" se refiere a grupos alquilo ramificados o sin ramificar con 1 a 3 átomos de carbono y por la expresión "alquilo C₂-C₄" se refiere a grupos alquilo ramificados o sin ramificar con 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo con 1-6 átomos de carbono incluyen: metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo, *neo*-pentilo o hexilo. Opcionalmente también pueden usarse las abreviaturas Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc. para los grupos mencionados. A menos que se indique otra cosa, las definiciones propilo, butilo, pentilo y hexilo incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos en cuestión. Por lo tanto, por ejemplo, propilo incluye *n*-propilo e *iso*-propilo, butilo incluye *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, etc.

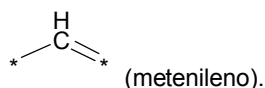
La expresión "alquileo C₁-C_n" en el que n es un número entero de 2 a n, solo o junto con otro radical, representa un radical alquilo divalente de cadena cíclica, lineal o ramificada que contiene de 1 a n átomos de carbono. Por ejemplo el término alquileo C₁-C₄ incluye -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -C(CH₃)₂-, -CH(CH₂CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-, -CH₂-CH(CH₂CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₃)-, -CH(CH(CH₃)₂)₂- y -C(CH₃)(CH₂CH₃)₂-.

Por la expresión "alquileo C₁-C₈" (incluyendo aquellos que son parte de otros grupos) se entienden grupos alquileo ramificados y sin ramificar con 1 a 8 átomos de carbono. Por la expresión "alquileo C₂-C₈" se entienden grupos alquileo ramificados y sin ramificar con 2 a 8 átomos de carbono. Por la expresión "alquileo C₂-C₆" se entienden grupos alquileo ramificados y sin ramificar con 2 a 6 átomos de carbono. Por la expresión "alquileo C₁-C₄" se entienden grupos alquileo ramificados y sin ramificar con 1 a 4 átomos de carbono. Por la expresión "alquileo C₁-C₂" se entienden grupos alquileo ramificados y sin ramificar con 1 a 2 átomos de carbono. Por la expresión "alquileo C₀-C₄" se entienden grupos alquileo ramificados y sin ramificar con 0 a 4 átomos de carbono, y por lo tanto también está incluido un enlace sencillo. Por la expresión "alquileo C₁-C₃" se entienden grupos alquileo ramificados y sin ramificar con 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos para alquileo C₁-C₈ incluyen: metileno, etileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno, pentileno, 1,1-dimetilpropileno, 2,2-dimetilpropileno, 1,2-dimetilpropileno, 1,3-dimetilpropileno, hexileno, heptileno u octileno. A menos que se indique otra cosa, las definiciones de propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno y octileno también incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos pertinentes con el mismo número de carbonos. Por lo tanto, por ejemplo, propilo también incluye 1-metiletileno y butileno incluye 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno y 1,2-dimetiletileno.

La expresión "alqueno C₂-C_n", se usa para un grupo como se ha definido en la definición para "alquilo C₁-C_n" con al menos dos átomos de carbono, si al menos dos de los átomos de carbono de dicho grupo están unidos entre sí mediante un doble enlace.

Por la expresión "alqueno C₂-C₆" (incluyendo aquellos que son parte de otros grupos) se entienden grupos alqueno ramificados y sin ramificar con 2 a 6 átomos de carbono y por la expresión "alqueno C₂-C₄" se entienden grupos alqueno ramificados y sin ramificar con 2 a 4 átomos de carbono, con la condición de que tengan al menos un doble enlace. Se prefieren grupos alqueno con 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos para alquenos C₂-C₆ incluyen: etenilo o vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo. A menos que se indique otra cosa, las definiciones de propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos en cuestión. Por lo tanto, por ejemplo, propenilo incluye 1-propenilo y 2-propenilo, butenilo incluye 1-, 2- y 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, etc.

Por el término "metenileno" se entiende un grupo con 1 átomo de carbono, con la condición de que esté unido mediante un enlace sencillo así como en el otro lado mediante un doble enlace. Debe entenderse que los asteriscos (*) en la fórmula estructural son los puntos de unión al resto de la molécula, mientras que la valencia del resto de la molécula se libera de este modo un único y un doble enlace que pueden formarse por reemplazo de los hidrógenos adicionales en el sitio de unión si es necesario:



La expresión "alquenilo C₂-C_n" se usa para un grupo como se ha definido en la definición para "alquilo C₁-C_n", con al menos dos átomos de carbono, si al menos dos de los átomos de carbono de dicho grupo están unidos entre sí mediante un doble enlace.

Por la expresión "alquenilo C₂-C₈" (incluyendo aquellos que son parte de otros grupos) se entiende grupos alqueno ramificados o sin ramificar con 2 a 8 átomos de carbono y por la expresión "alqueno C₂-C₆" se refiere a grupos alqueno ramificados o sin ramificar con 2 a 6 átomos de carbono. Por la expresión "alqueno C₁-C₂" se entienden grupos alqueno con 1 a 2 átomos de carbono, con la condición de que tengan al menos un doble enlace, mientras que por la expresión "alqueno C₁" se entiende "metenileno". Los ejemplos de alquenos C₂-C₈ incluyen: etenilo, propenilo, 1-metiletenilo, butenilo, 1-metilpropenilo, 1,1-dimetiletenilo, 1,2-dimetiletenilo, pentenilo, 1,1-dimetilpropenilo, 2,2-dimetilpropenilo, 1,2-dimetilpropenilo,

1,3-dimetilpropenileno, hexenileno, heptenileno u octenileno. A menos que se indique otra cosa, las definiciones de propenileno, butenileno, pentenileno y hexenileno, incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos pertinentes con el mismo número de carbonos. Por lo tanto, por ejemplo, propenilo también incluye 1-metiletenileno y butenileno incluye 1-metilpropenileno, 1,1-dimetiletenileno y 1,2-dimetiletenileno.

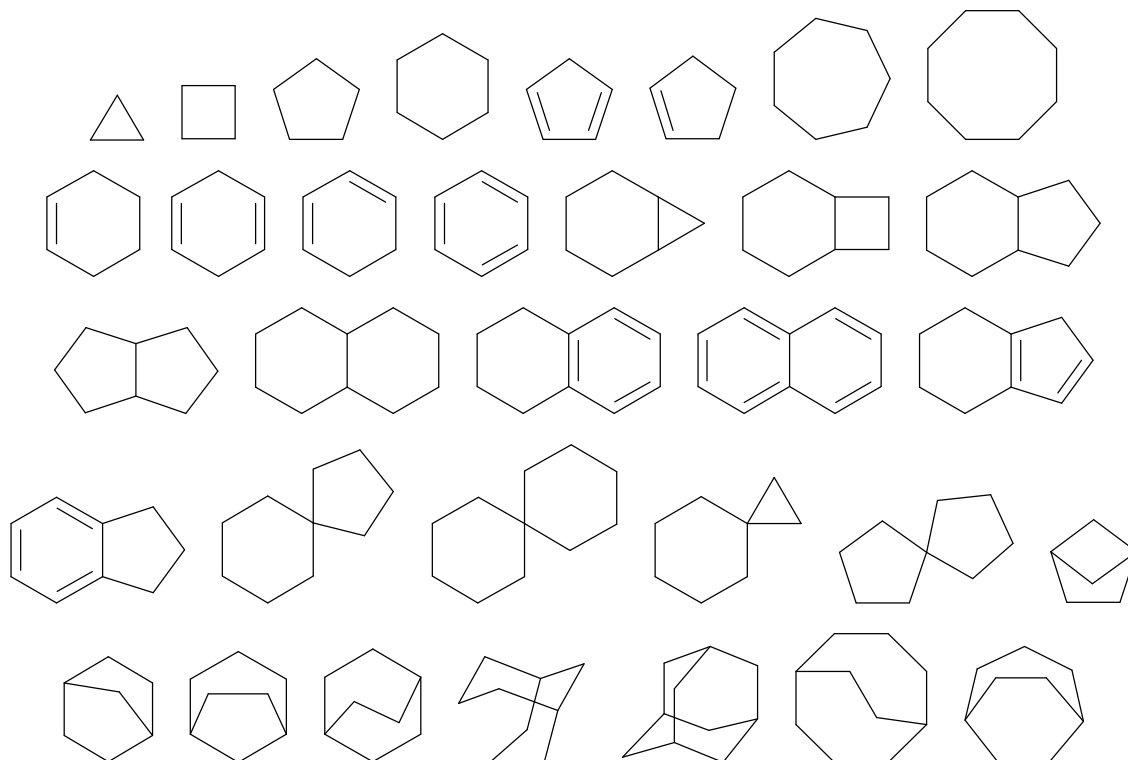
- 5 La expresión "alquinilo C_2-C_n ", se usa para un grupo como se ha definido en la definición para "alquilo C_1-C_n " con al menos dos átomos de carbono, si al menos dos de los átomos de carbono de dicho grupo están unidos entre sí mediante un triple enlace.

Por la expresión "alquinilo C_2-C_6 " (incluyendo aquellos que son parte de otros grupos) se entienden grupos alquinilo ramificados y sin ramificar con 2 a 6 átomos de carbono y por la expresión "alquinilo C_2-C_4 " se entienden grupos alquinilo ramificados y sin ramificar con 2 a 4 átomos de carbono, con la condición de que tengan al menos un triple enlace. Los ejemplos para alquinos C_2-C_6 incluyen: etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo o hexinilo. A menos que se indique otra cosa, las definiciones de propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos en cuestión. Por lo tanto, por ejemplo, propinilo incluye 1-propinilo y 2-propinilo, butinilo incluye 1, 2- y 3-butinilo, 1-metil-1-propinilo, 1-metil-2-propinilo, etc.

- 15 La expresión "alquileno C_2-C_n " se usa para un grupo como se ha definido en la definición para "alquilo C_1-C_n " con al menos dos átomos de carbono, si al menos dos de los átomos de carbono de dicho grupo están unidos entre sí mediante un triple enlace.

Por la expresión "alquileno C_2-C_8 " (incluyendo aquellos que son parte de otros grupos) se entiende grupos alquileno ramificados o sin ramificar con 2 a 8 átomos de carbono y por la expresión "alquileno C_2-C_6 " se refiere a grupos alquileno ramificados y sin ramificar con 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilenos C_2-C_8 incluyen: etinileno, propinileno, 1-metiletenileno, butinileno, 1-metilpropinileno, 1,1-dimetiletenileno, 1,2-dimetiletenileno, pentinileno, 1,1-dimetilpropinileno, 2,2 -dimetilpropinileno, 1,2-dimetilpropinileno, 1,3-dimetilpropinileno, hexinileno, heptenileno u octenileno. A menos que se indique otra cosa, las definiciones de propinileno, butinileno, pentinileno y hexinileno, incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos pertinentes con el mismo número de carbonos. Por lo tanto, por ejemplo, propinilo incluye también 1-metiletenileno, y butinileno incluye 1-metilpropinileno, 1,1-dimetiletenileno, 1,2-dimetiletenileno.

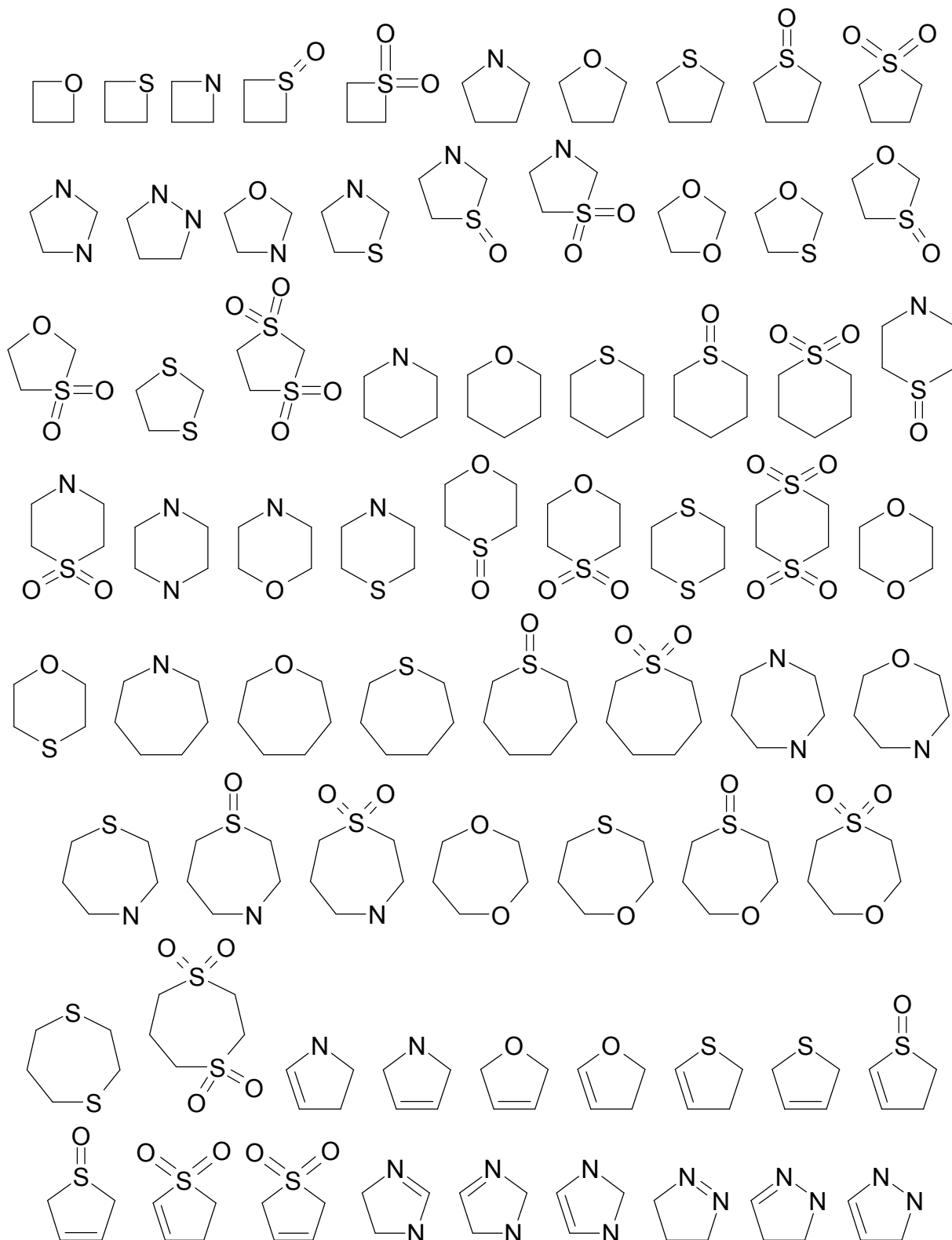
El término "carbociclilo", como se usa solo o junto con otro radical, significa una estructura de anillos mono- bi- o tricíclica que consiste en 3 a 14 átomos de carbono. El término "carbociclo" se refiere a sistemas de anillos totalmente saturados y aromáticos y a sistemas de anillos parcialmente saturados. El término "carbociclo" incluye sistemas condensados, puenteados y espirocíclicos:

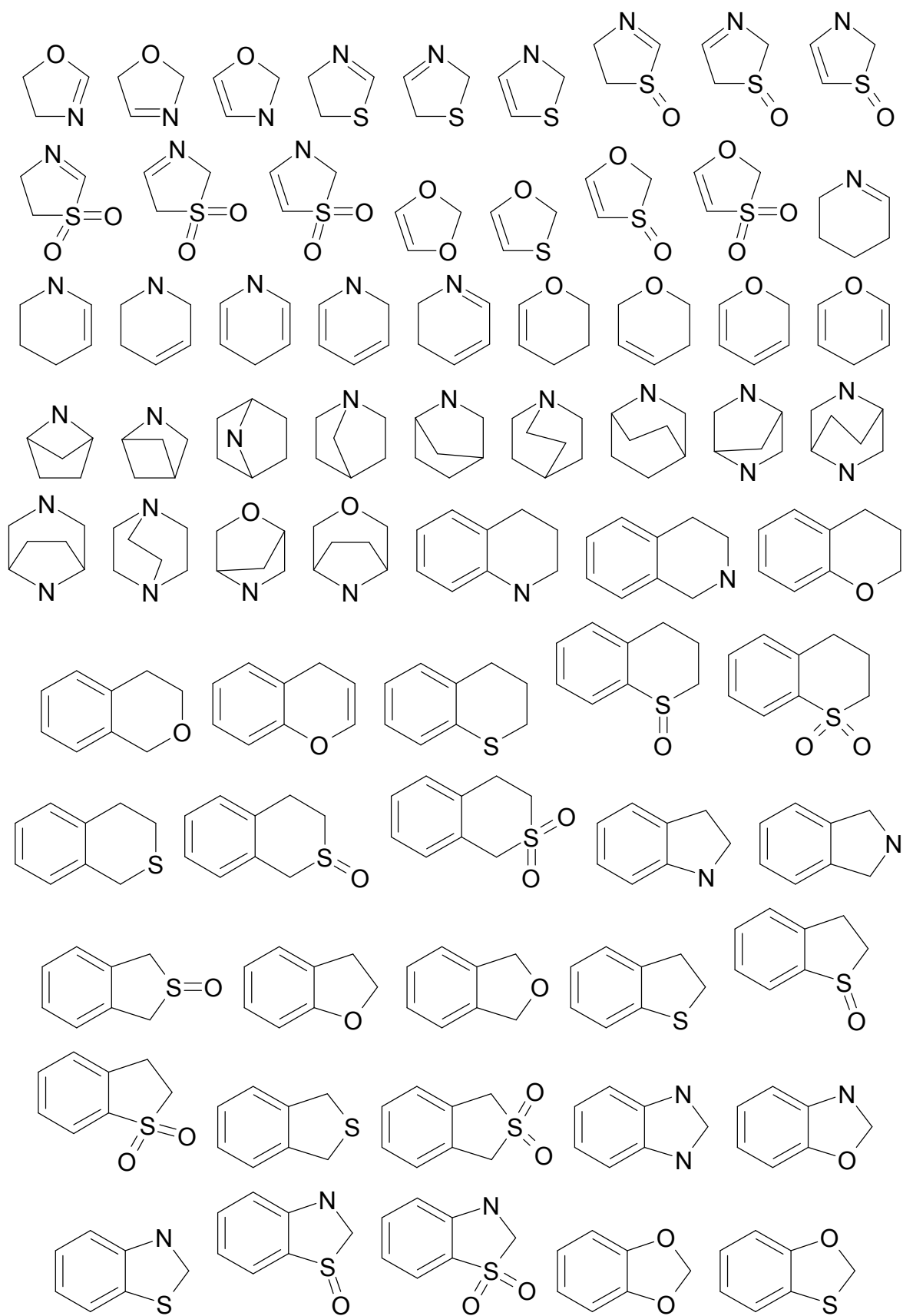


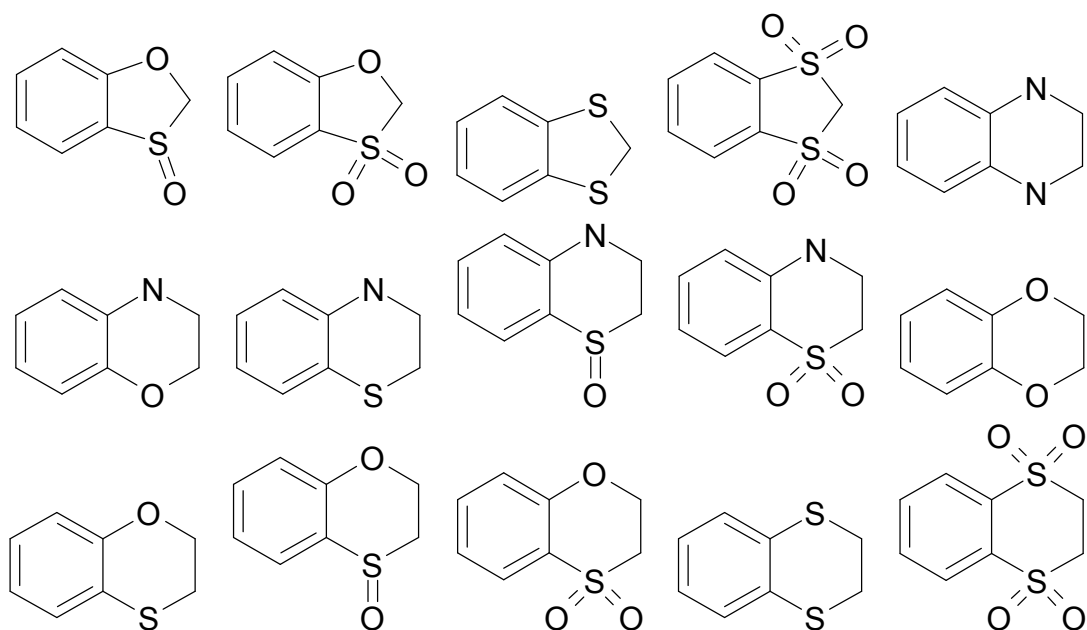
Por el término "anillo" se entienden carbociclos, que pueden estar saturados, insaturados o aromáticos, y que comprenden opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S.

El término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillos mono- o policíclicos saturados o insaturados incluyendo un sistema de anillos aromático que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S(O)_r, donde r = 0, 1 ó 2, que consiste en 3 a 14 átomos en el anillo donde ninguno de los heteroátomos es parte del anillo aromático. El término "heterociclo" pretende incluir todas las formas isoméricas posibles.

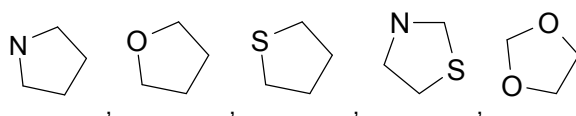
- 5 Por lo tanto, el término "heterociclilo" incluye las siguientes estructuras ejemplares que no se representan como radicales de manera que cada forma pueda estar unida a través de un enlace covalente a cualquier átomo siempre que se mantengan las valencias apropiadas:



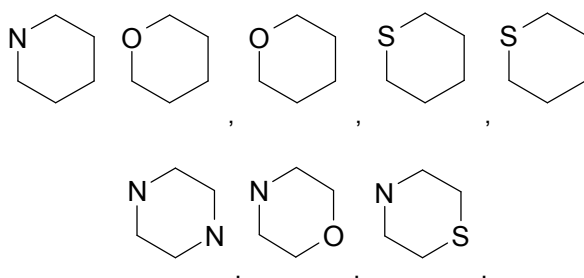




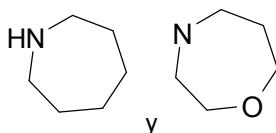
Por la expresión "-heterociclilo C₃-C₈" se entiende anillos heterocíclicos saturados o insaturados de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros que pueden contener uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, mientras que los átomos de carbono se reemplazan por dichos heteroátomos. El anillo puede unirse a la molécula a través de un átomo de carbono o a través de un átomo de nitrógeno, si existe uno. Por la expresión "-heterociclilo C₅-C₈" se entiende anillos heterocíclicos saturados o insaturados de cinco, seis, siete u ocho miembros que pueden contener uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, mientras que el anillo puede estar unido a la molécula a través de un átomo de carbono o a través de un átomo de nitrógeno, si existe uno. Los ejemplos para heterociclilo C₅ incluyen:



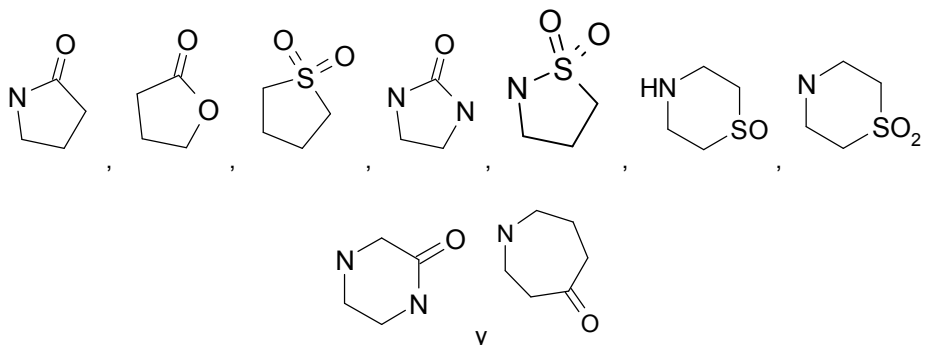
Ejemplos para heterociclilo C₆ incluyen:



Ejemplos para heterociclilo C₇ incluyen:



A menos que se indique lo contrario, un anillo heterocíclico (o "heterociclo") puede estar dotado de un grupo ceto. Los ejemplos incluyen:



- 5 El término "cicloalquilo C_3-C_n ", en el que n es un número entero de 3 a n, solo o junto con otro radical, representa un radical hidrocarburo cíclico, saturado sin ramificar con 3 a n átomos de C. Por ejemplo, la expresión cicloalquilo C_3-C_7 incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

- 10 Por la expresión "cicloalquilo C_3-C_8 " (incluyendo aquellos que son parte de otros grupos) se entienden grupos alquilo cíclicos con 3 a 8 átomos de carbono. De forma análoga, por la expresión "cicloalquilo C_3-C_6 " se entienden grupos alquilo cíclicos con 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilos C_3-C_8 incluyen: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. A menos que se indique otra cosa, los grupos alquilo cíclicos pueden estar sustituidos con uno o múltiples grupos seleccionados entre metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

- 15 El término "cicloalqueno C_3-C_n ", en el que n es un número entero de 3 a n, solo o junto con otro radical, representa un radical hidrocarburo cíclico, insaturado pero no aromático, sin ramificar con 3 a n átomos de C, al menos dos de los cuales están unidos entre sí por un doble enlace. Por ejemplo, la expresión cicloalqueno C_3-C_7 incluye ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo y cicloheptatrienilo.

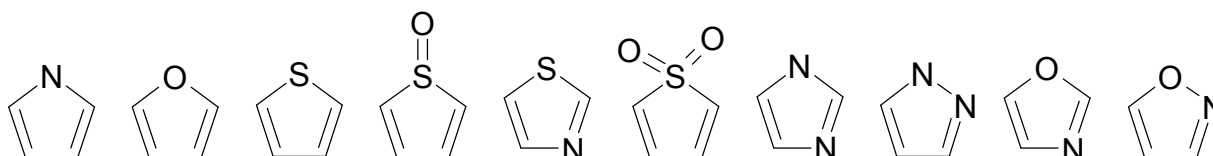
- 20 Por el término "arilo" (incluyendo aquellos que son parte de otros grupos) se entienden sistemas de anillos aromáticos.

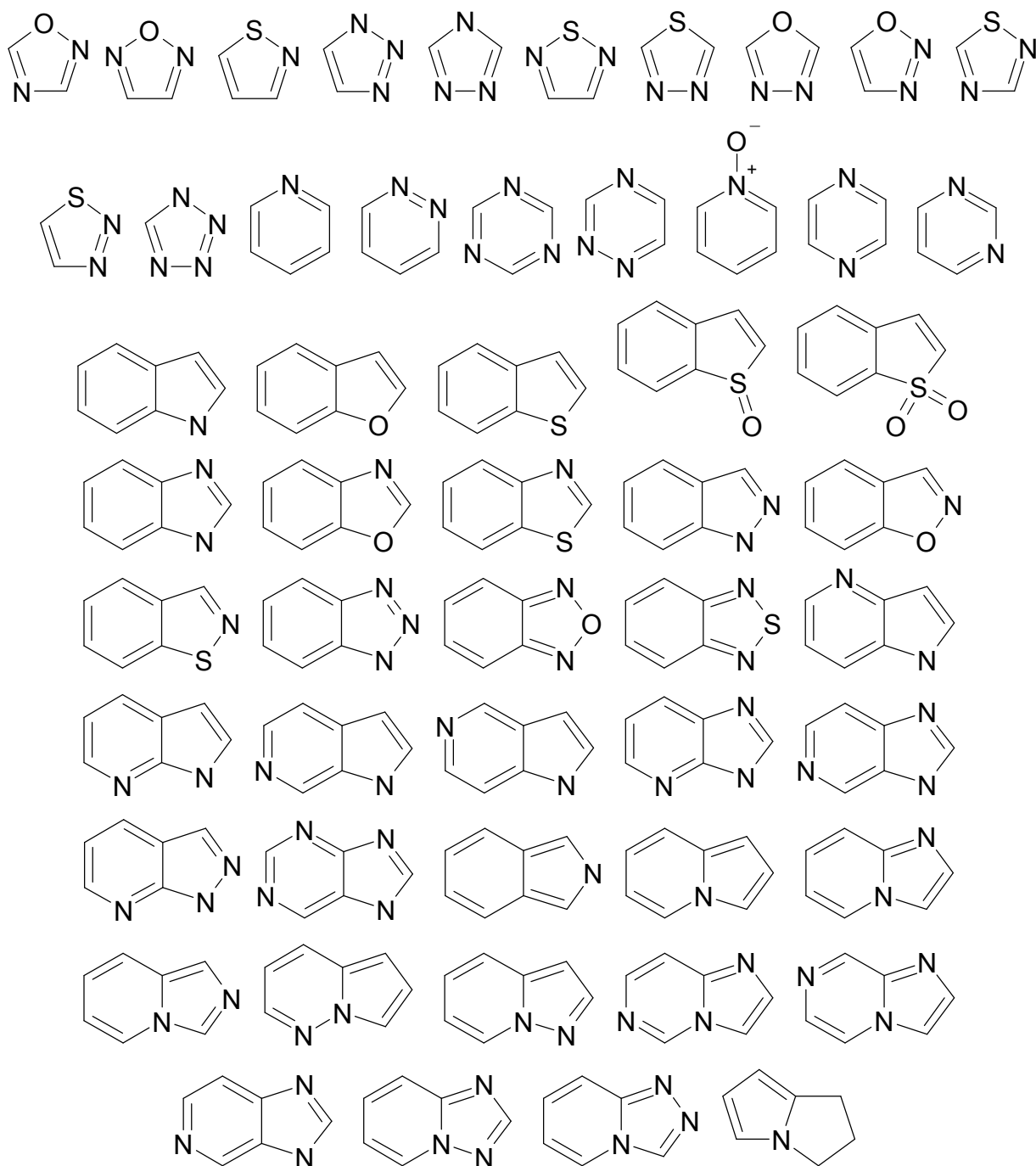
- 25 El término "arilo", como se usa en la presente memoria, solo o junto con otro radical, representa un grupo monocíclico carbocíclico aromático que contiene 6 átomos de carbono que pueden estar condensados adicionalmente en un segundo grupo carbocíclico de 5 ó 6 miembros que pueden ser aromáticos, saturados o insaturados. Arilo incluye, pero sin limitación, fenilo, indanilo, indenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, tetrahidronaftilo y dihidronaftilo.

- 30 Por la expresión "arilo C_5-C_{10} " (incluyendo los que forman parte de otros grupos) se entienden sistemas de anillos aromáticos con 5 a 10 átomos de carbono. Se prefieren grupos "arilo C_6-C_{10} " mientras que los anillos aromáticos tengan de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: fenilo o naftilo. También se prefieren grupos "arilo C_5-C_6 " mientras que los anillos aromáticos tengan de 5 a 6 átomos de carbono. Se prefieren adicionalmente grupos "arilo C_6 " mientras que un anillo aromático tenga 6 átomos de carbono. A menos que se indique otra cosa, los sistemas de anillos aromáticos pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

- 35 El término "heteroarilo" significa un sistema de anillos mono- o policíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o $S(O)_r$, donde r = 0, 1 ó 2, que consiste en 5 a 14 átomos en el anillo, donde al menos uno de los heteroátomos es parte de un anillo aromático. El término "heteroarilo" pretende incluir todas las formas isoméricas posibles.

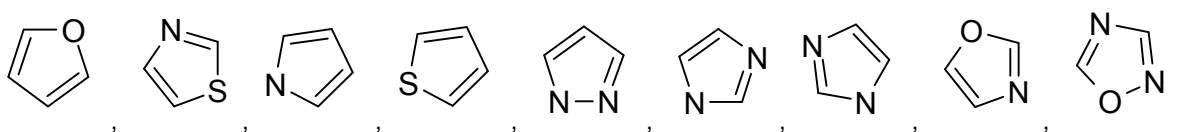
Por lo tanto, el término "heteroarilo" incluye las siguientes estructuras ejemplares que no se representan como radicales de manera que cada forma pueda estar unida mediante un enlace covalente a cualquier átomo con tal de que se mantengan las valencias apropiadas:

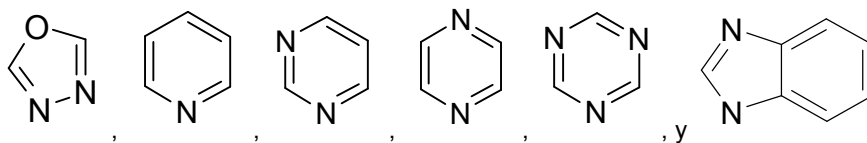




5

- 10 Por el término "heteroarilo C₅-C₁₀" (incluyendo aquellos que son parte de otros grupos) se entiende grupos heterocíclicos aromáticos de cinco o seis miembros o anillos heteroarilo bicíclicos de 5-10 miembros que pueden contener uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, mientras que los átomos de carbono pueden reemplazarse por dichos heteroátomos, y mientras que los anillos contengan tantos dobles enlaces conjugados como sistemas aromáticos se formen. A continuación, se proporcionan ejemplos de grupos aromáticos, heterocíclicos, de cinco, seis o nueve miembros:
- 15



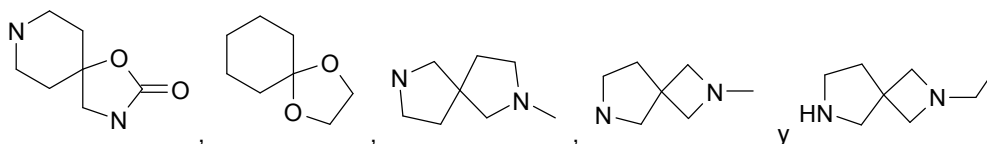


Se prefieren grupos "heteroarilo C₅-C₆", siempre que los anillos aromáticos sean grupos aromáticos heterocíclicos de cinco o seis miembros. A menos que se indique otra cosa, estos heteroarilos pueden estar sustituidos con uno o múltiples grupos seleccionados entre metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

- 5 Cuando se usan grupos genéricos combinados, por ejemplo -X-alquilo C₁-C₄-, siendo X un grupo funcional, tal como -CO-, -NH-, -C(OH)- y similares, el grupo funcional X puede estar situado en cualquiera de los extremos de la cadena de -alquilo C₁-C₄.

- 10 Por la expresión "espiro-cicloalquilo C₃-C₈" (espiro) se entienden anillos espirocíclicos de 3-8 miembros, mientras que el anillo está unido a la molécula a través de un átomo de carbono. Por el término "espiro-heterociclilo C₃-C₈" (espiro) se entiende anillos espirocíclicos de 3-8 miembros que pueden contener uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, mientras que los átomos de carbono pueden reemplazarse por dichos heteroátomos. El anillo puede unirse a la molécula a través de un átomo de carbono o a través de un átomo de nitrógeno, si existe uno.

- 15 A menos que se indique otra cosa, un anillo espirocíclico puede estar dotado de un grupo oxo, metilo o etilo. Los ejemplos incluyen:



"Halógeno", dentro del alcance de la presente invención, representa flúor, cloro, bromo o yodo. A menos que se indique otra cosa, el flúor, cloro y bromo se consideran los halógenos preferidos.

"Enlazador", dentro del alcance de la presente invención, representa un grupo bivalente o un enlace.

- 20 Los grupos y restos indicados anteriormente pueden combinarse para formar estructuras más complejas compuestas por cadenas y anillos de carbono o similares.

- 25 Compuestos de fórmula general (I) pueden tener grupos ácidos, principalmente grupos carboxilo y/o grupos básicos tales como, por ejemplo, funciones amino. Por lo tanto, los compuestos de fórmula general (I) pueden estar presentes como sales internas, en forma de sales con ácidos inorgánicos farmacéuticamente útiles, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfónico o ácidos orgánicos (tales como, por ejemplo, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido acético) o en forma de sales con bases farmacéuticamente útiles, tales como hidróxidos o carbonatos de metales alcalinos o de metales alcalino-térreos, cinc o hidróxidos de amonio o aminas orgánicas, tales como, por ejemplo, dietilamina, trietilamina y trietanolamina, entre otros.

- 30 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente memoria para hacer referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, dentro del alcance del criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin una toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesiva, ni ningún otro problema o complicación, y en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable.

- 35 Como se usa en la presente memoria, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos descritos, en los que el compuesto de partida se modifica preparando sales de ácidos o bases del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos, tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos, tales como ácidos carboxílicos; y similares. Por ejemplo, dichas sales incluyen sales de amoníaco, L-arginina, betaína, benetamina, benzatrina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina (2,2'-iminobis(etanol)), dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, 2-aminoetanol, etilendiamina, N-etil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido potásico, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, hidróxido sódico, trietanolamina (2,2',2''-nitrilotris(etanol)), trometamina, hidróxido de cinc, ácido acético, ácido 2,2-dicloro-acético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, L-ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 2,5-dihidroxibenzoico, ácido 4-acetamido-benzoico, ácido (+)-canfórico, ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido carbónico, ácido cinnámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido decanoico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etilendiaminatetraacético, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido D-glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico,

ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, glicina, ácido glicólico, ácido hexanoico, ácido hippúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido isobutírico, ácido DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido laurico, lisina, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido galactárico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidrox-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido octanoico, ácido oleico, ácido prótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico (ácido embónico), ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido (-)-L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebáico, ácido estearico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico. Pueden formarse más sales farmacéuticamente aceptables con cationes de metales tales como aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc y similares. (véase también Pharmaceutical salts, Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto de partida que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad suficiente de la base o ácido apropiado en agua o en un diluyente orgánico, tal como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, o una mezcla de los mismos.

Como se ha mencionado anteriormente en la presente memoria, los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en las sales de los mismos, en particular para su uso farmacéutico, en las sales fisiológica y farmacológicamente aceptables de los mismos. Por otro lado, estas sales pueden estar en forma de las sales de adición de ácidos fisiológica y farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) con ácidos orgánicos o inorgánicos. Por otra parte, si R es hidrógeno, el compuesto de fórmula (I) también puede convertirse por reacción con bases inorgánicas en sales fisiológica y farmacológicamente aceptables con cationes de metales alcalinos y alcalinotérreos como contraión. Las sales de adición de ácidos pueden prepararse, por ejemplo, usando ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico. También es posible utilizar mezclas de los ácidos que se han mencionado anteriormente. Las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de los compuestos de fórmula (I) se preparan preferiblemente usando los hidróxidos e hidruros de metales alcalinos y alcalinotérreos de los mismos, de los cuales se prefieren los hidróxidos e hidruros de metales alcalinotérreos, en particular de sodio y potasio, y en particular se prefieren hidróxido sódico y potásico.

Si se desea, los compuestos de fórmula general (I) pueden convertirse en las sales de los mismos, en particular, para su uso farmacéutico, en sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables con un ácido inorgánico u orgánico. Los ácidos adecuados incluyen, por ejemplo, ácido succínico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido tartárico o ácido cítrico. También es posible usar mezclas de los ácidos que se han mencionado anteriormente.

A menos que se indique específicamente otra cosa, a lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado incluirá los tautómeros y todos los estereoisómeros, isómeros ópticos y geométricos (por ejemplo, enantiómeros, diastereoisómeros, isómeros E/Z, etc.) y los racematos de los mismos, así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, mezclas de diastereoisómeros o mezclas de cualquiera de las formas anteriores en las que existen dichos isómeros y enantiómeros, así como sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos, tales como, por ejemplo, hidratos, incluyendo solvatos de los compuestos libres o solvatos de una sal del compuesto.

Por lo tanto, la invención se refiere a los compuestos en cuestión, opcionalmente en forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de los tautómeros, así como en forma de las bases libres o las sales de adición de ácidos correspondientes con ácidos farmacológicamente aceptables, tales como, por ejemplo, sales de adición de ácidos con ácidos hidrohálidos, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico o ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, ácido oxálico, fumárico, diglicólico o metanosulfónico.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden aparecer opcionalmente como racematos, pero también pueden obtenerse en forma de enantiómeros/diastereómeros puros.

La invención se refiere a los compuestos en cuestión, opcionalmente en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de tautómeros, así como en forma de las bases libres o las sales de adición de ácidos correspondientes con ácidos farmacológicamente aceptables, tales como, por ejemplo, sales de adición de ácidos con ácidos hidrohálidos, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico o ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, ácido oxálico, fumárico, diglicólico o metanosulfónico.

Los compuestos de acuerdo con fórmula (I), de acuerdo con la invención, tienen los significados que se han descrito anteriormente en la presente memoria, mientras que las realizaciones preferidas en particular definidas por R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R_{8'}, R₉, R_{9'}, R₁₀, R₁₁, R_{11'}, R₁₂, R₁₃, R_{13'}, R₁₄, R₁₅, R_{15'}, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R_{19'}, R₂₀, R_{20'}, L₁, E, G, Z, Q y n en cada caso se seleccionan independientemente entre sí.

Aplicaciones terapéuticas

Las sustancias de ejemplo anteriores se han ensayado en la unión a CCR2 usando un ensayo de unión como se

describe a continuación en esta memoria:

Cultivo celular:

Se cultivaron células THP-1 (células de leucemia monocítica aguda humana) en condiciones estandarizadas a 37°C y 5% de CO₂ en un incubador humidificado. Las células THP-1 se cultivaron en medio RPMI 1640 (Gibco 21875) que contenía MEM-NEAA al 1% (Gibco 11140), L-glutamina 2 mM, bicarbonato de sodio 1,5 g/l, glucosa 4,5 g/l, HEPES 10 mM y piruvato de sodio 1,0 mM, al 90%; suero de ternero fetal al 10% (FCS Gibco 10500-064).

Se prepararon membranas a partir de células THP-1. Las células THP-1 se centrifugaron a 300 x g a 4°C durante 10 min. El sedimento celular se volvió a suspender en solución salina tamponada con fosfato (PBS, incluyendo Pefabloc 10 µM y una mezcla "completa" de inhibidor de proteasa, Boehringer Mannheim (1 comprimido/50 ml)) , a una concentración de 80 células/ ml. La preparación de membrana se llevó a cabo por alteración de las células por descomposición con nitrógeno (a 50 bar, durante 1 h) en una "bomba de nitrógeno" (Parr Instrument). Los restos celulares se separaron por centrifugación (800 x g a 4°C, 1 min). Los sobrenadantes se centrifugaron a 80000 x g, 4°C durante 30 min para sedimentar las membranas celulares. Normalmente se obtenían 50 mg de proteína (ensayo Bradford) a partir de 1 x 10⁹ células. Las membranas se volvieron a suspender en HEPES 25 mM, MgCl₂ 25 mM, CaCl₂ 1 mM, glicerina al 10% para el almacenamiento en alícuotas a -80°C en HEPES 25 mM, MgCl₂ 25 mM, CaCl₂ 1 mM, glicerina al 10% y se almacenaron a -80°C.

Ensayo de unión al receptor de membrana:

Perkin Elmer NEX 332 Jod 125 MCP-1, Solución madre: 2200 Ci/mmol disuelto en 2000 µl de tampón de ensayo, almacenado a - 20°C. La membrana de THP-1 se ajustó con HEPES 25 mM, pH 7,2; MgCl₂ 5 mM; CaCl₂ 0,5 mM; tampón de ensayo BSA al 0,2% a una concentración de 2,5 µg/15 µl. Las perlas Amersham Biosciences PVT-WGA (RPNQ0001) se ajustaron con tampón de ensayo a una concentración de 0,24 mg/30 µl. Para preparar la suspensión de membranas-perlas, las membranas y las perlas se incubaron durante 30 min a TA con rotación (60 rpm) con una relación de 1:2. Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO al 100% a una concentración de 10 mM y se diluyen más con DMSO al 100% a 1 mM. Todas las diluciones adicionales de los compuestos se obtuvieron con tampón de ensayo, DMSO final al 1%. Se incubaron los compuestos, suspensión de membranas-perlas y [125I]MCP-1 (aprox. 25000 cpm/10 µl). La radiactividad unida se determinó por recuento de centelleo después de 8 h. La determinación de la afinidad de los compuestos de ensayo (constante de disociación hKi) se calcula mediante el ajuste iterativo de los datos experimentales usando el programa "easy sys", que se basa en la ley de acción de masas (Schittkowski K. (1994), Numerische Mathematik, Vol. 68, 129-142).

Se ha descubierto que todos los ejemplos a los que se ha hecho referencia tienen una actividad en este ensayo de 10 µM o menos.

Ejemplo	hKi
1	8 [nM]
2	151 [nM]
3	203 [nM]
4	26 [nM]
5	237 [nM]
6	190 [nM]
7	36 [nM]
8	185 [nM]
9	13 [nM]
10	142 [nM]
11	53 [nM]
12	27 [nM]
13	486 [nM]
14	479 [nM]

Ejemplo	hKi
15	24 [nM]
16	11 [nM]
17	11 [nM]
18	10 [nM]
19	162 [nM]
20	11 [nM]
21	11 [nM]
22	11 [nM]
23	494 [nM]
24	4 [nM]
25	418 [nM]
26	6 [nM]
27	12 [nM]
28	658 [nM]

Ejemplo	hKi
29	4 [nM]
30	5 [nM]
31	276 [nM]
32	333 [nM]
33	148 [nM]
34	63 [nM]
35	96 [nM]
36	51 [nM]
37	25 [nM]
38	6 [nM]
39	287 [nM]
40	26 [nM]
41	3 [nM]
42	8 [nM]

Ejemplo	hKi
43	39 [nM]
44	166 [nM]
45	6 [nM]
46	302 [nM]
47	94 [nM]
48	7 [nM]
49	4 [nM]
50	9 [nM]
51	8 [nM]
52	1 [nM]
53	2 [nM]
54	28 [nM]

Ejemplo	hKi
28a	45 [nM]
28b	0,5 [nM]
28c	0,4 [nM]
28d	12 [nM]
28e	20 [nM]
28f	78 [nM]
28 g	8 [nM]
28h	4 [nM]
28i	221 [nM]
28j	1 [nM]
28k	3 [nM]

Ejemplo	hKi
53a	7 [nM]
53b	20 [nM]
53c	98 [nM]
53d	19 [nM]
53e	16 [nM]
53f	12 [nM]
53 g	16 [nM]
53h	2 [nM]
53i	2 [nM]
53j	21 [nM]
53k	9 [nM]
53l	0,5 [nM]
53m	0,3 [nM]

Ejemplo	hKi
54a	5 [nM]
28l	2 [nM]
28m	1 [nM]

Ejemplo	hKi
53aa	2 [nM]
53ab	1 [nM]
53ac	0,8 [nM]

28n	38 [nM]
53n	5 [nM]
53o	1 [nM]
53p	0,8 [nM]
53q	1 [nM]
53r	0,8 [nM]
53s	0,2 [nM]
53t	0,4 [nM]
53u	3 [nM]
53v	7 [nM]
53w	0,6 [nM]
53x	9 [nM]
53y	16 [nM]
53z	3 [nM]

53hasta	0,3 [nM]
53ae	0,4 [nM]
53af	8 [nM]
53ag	5 [nM]
53ah	0,8 [nM]
53ai	1,1 [nM]
53aj	0,7 [nM]
53ak	0,8 [nM]
53al	0,4 [nM]
53am	0,3 [nM]
55	311 [nM]
56	802 [nM]
57	1802 [nM]
58	1134 [nM]
59	263 [nM]
60	733 [nM]

Basándose en la capacidad de las sustancias descritas por la fórmula (I) a unirse eficazmente a CCR2, se puede prever una variedad de aplicaciones terapéuticas. En la presente memoria se describe un método para modular o tratar al menos una enfermedad relacionada con MCP-1, en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, conocida en la técnica o descrita en esta memoria, usando al menos un antagonista de CCR2 de la presente invención. También se describe un método para modular o tratar al menos una enfermedad relacionada con MCP-1, en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, que incluye, pero no se limita, al menos una de enfermedad maligna, enfermedad metabólica, una enfermedad relacionada con el sistema inmune o inflamatoria, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad infecciosa o una enfermedad neurológica. Dichas afecciones se seleccionan de, pero no se limitan a, enfermedades y afecciones mediadas por la adhesión celular y/o la angiogénesis. Dichas enfermedades o afecciones incluyen un trastorno o enfermedad inmune, un trastorno o enfermedad cardiovascular, un trastorno o enfermedad infecciosa, maligna y/o neurológica, u otras afecciones relacionadas con MCP-1 conocidas o especificadas. En particular, los antagonistas de CCR2 son útiles para el tratamiento de enfermedades que implican inflamación, tal como EPOC, angiogénesis tales como una enfermedad de los ojos y enfermedad neoplásica, remodelación tisular tal como reestenosis y proliferación de determinados tipos de células, en particular carcinomas de células epiteliales y escamosas. Las indicaciones particulares incluyen el uso en el tratamiento de la aterosclerosis, reestenosis, metástasis de cáncer, artritis reumatoide, retinopatía diabética y degeneración macular. Los antagonistas también pueden ser útiles en el tratamiento de diferentes enfermedades fibróticas tales como la fibrosis pulmonar idiopática, nefropatía diabética, hepatitis y cirrosis. Por lo tanto, se describe un método para modular o tratar al menos una enfermedad relacionada con CCR2, en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, conocida en la técnica o descrita en esta memoria, usando al menos un antagonista de CCR2 de la presente invención. A continuación se discuten indicaciones particulares:

Enfermedades pulmonares

En la presente memoria se describe un método para modular o tratar al menos una enfermedad maligna en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, incluyendo, pero sin limitar, al menos una de: neumonía; absceso pulmonar; enfermedades pulmonares profesionales causadas por agentes en forma de polvos, gases o neblinas; asma, bronquiolitis fibrosa obliterante, insuficiencia respiratoria, enfermedades de hipersensibilidad de los pulmones incluyendo neumonitis por hipersensibilidad (alveolitis alérgica extrínseca), aspergilosis broncopulmonar alérgica, y reacciones a fármacos; síndrome disneico del adulto (SDA), síndrome de Goodpasture, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), enfermedades pulmonares intersticiales idiopáticas tales como fibrosis pulmonar idiopática y sarcoidosis, neumonía intersticial descamativa, neumonía intersticial aguda, enfermedad pulmonar intersticial asociada con bronquiolitis respiratoria, bronquiolitis idiopática obliterante con neumonía organizada, neumonitis intersticial linfocítica, granulomatosis de células de Langerhans, hem siderosis pulmonar idiopática; bronquitis aguda, proteinosis alveolar pulmonar, bronquiectasia, trastornos pleurales, atelectasia, fibrosis quística, y

tumores de los pulmones y embolia pulmonar.

Enfermedades malignas

En la presente memoria se describe un método para modular o tratar al menos una enfermedad maligna en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, incluyendo, pero sin limitar, al menos una de: leucemia, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda (ALL), ALL de células B, células T o FAB, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mielocítica crónica (CML), leucemia linfocítica crónica (CLL), tricoleucemia, síndrome mielodisplásico (MDS), un linfoma, enfermedad de Hodgkin, un linfoma maligno, linfoma no hodgkin, linfoma de Burkitt, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi, carcinoma colorrectal, carcinoma pancreático, carcinoma de células renales, cáncer de mama, carcinoma nasofaríngeo, histiocitosis maligna, síndrome paraneoplásico/hipercalcemia de tumor maligno, tumores sólidos, adenocarcinomas, carcinomas de células escamosas, sarcomas, melanoma maligno, particularmente melanoma metastásico, hemangioma, enfermedad metastásica, resorción ósea relacionada con cáncer, dolor óseo relacionado con cáncer, y similares.

Enfermedades relacionadas con el sistema inmune

En la presente memoria se describe un método para modular o tratar al menos una enfermedad relacionada con el sistema inmune, en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, incluyendo, pero sin limitar, al menos una de artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide juvenil de comienzo sistémico, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, úlcera gástrica, artropatías seronegativas, osteoartritis, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, iridociclitis, uveítis, neuritis óptica, fibrosis pulmonar idiopática, vasculitis sistémica/granulomatosis de Wegener, sarcoidosis, orquitis, procedimientos de reversión de la vasectomía, enfermedades alérgicas atópicas, asma, rinitis alérgica, eccema, dermatitis alérgica de contacto, conjuntivitis alérgica, neumonitis por hipersensibilidad, trasplantes, rechazo de trasplante de órgano, enfermedad de injerto contra huésped, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, síndrome séptico, septicemia por gram positiva, septicemia por gram negativa, septicemia con cultivo negativo, septicemia fúngica, fiebre neutropénica, septicemia urinaria, meningococcemia, hemorragia por traumatismo, quemaduras, exposición a radiación ionizante, pancreatitis aguda, síndrome disneico agudo en el adulto, artritis reumatoide, hepatitis inducida por alcohol, patologías inflamatorias crónicas, sarcoidosis, patología de Crohn, anemia de células falciformes, diabetes, nefrosis, enfermedades atópicas, reacciones por hipersensibilidad, rinitis alérgica, fiebre del heno, rinitis perenne, conjuntivitis, endometriosis, asma, urticaria, anafilaxis sistémica, dermatitis, anemia perniciosa, enfermedades hemolíticas, trombocitopenia, rechazo de injerto de cualquier órgano o tejido, rechazo de trasplante de riñón, rechazo de trasplante de corazón, rechazo de trasplante de hígado, rechazo de trasplante de páncreas, rechazo de trasplante de pulmón, rechazo de trasplante de médula ósea (TMO), rechazo de aloinjerto de piel, rechazo de trasplante de cartílago, rechazo de injerto de hueso, rechazo de trasplante de intestino delgado, rechazo de implante de timo fetal, rechazo de trasplante de paratiroides, rechazo de xenoinjerto de cualquier órgano o tejido, rechazo de aloinjerto, reacciones por hipersensibilidad antirreceptor, enfermedad de Graves, enfermedad de Raynaud, diabetes resistente a insulina de tipo B, asma, miastenia grave, citotoxicidad mediada por anticuerpo, reacciones de hipersensibilidad de tipo IV, lupus eritematoso sistémico, síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal, y síndrome de cambios en la piel), polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal, síndrome de cambios en la piel, síndrome antifosfolípido, pénfigo, esclerodermia, enfermedad del tejido conjuntivo mixto, enfermedad de Addison idiopática, diabetes mellitus, hepatitis activa crónica, cirrosis biliar primaria, vitíligo, vasculitis, síndrome de cardiectomía post-IM, hipersensibilidad de tipo IV, dermatitis de contacto, neumonitis por hipersensibilidad, rechazo de aloinjerto, granulomas debidos a organismos intracelulares, sensibilidad a fármacos, enfermedad de Wilson metabólica/idiopática, hemocromatosis, deficiencia de alfa-1-antitripsina, retinopatía diabética, tiroiditis de hashimoto, osteoporosis, evaluación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, cirrosis biliar primaria, tiroiditis, encefalomiелitis, caquexia, fibrosis quística, enfermedad pulmonar crónica neonatal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), linfocitosis hemofagocítica familiar, afecciones dermatológicas, psoriasis, alopecia, síndrome nefrótico, nefritis, nefritis glomerular, insuficiencia renal aguda, hemodiálisis, uremia, toxicidad, preeclampsia, terapia con OKT3, terapia con anti-CD3, terapia con citocinas, quimioterapia, terapia con radiación (p. ej., incluyendo, pero sin limitar, astenia, anemia, caquexia, y similares), intoxicación crónica por salicilato, y similares.

Enfermedades cardiovasculares

En la presente memoria se describe un método para modular o tratar al menos una enfermedad cardiovascular en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, incluyendo, pero no limitado a, al menos una de síndrome de aturdimiento miocárdico, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular isquémico, hemorragia, arteriosclerosis, aterosclerosis, reestenosis, enfermedad arteriosclerótica diabética, hipertensión, hipertensión arterial, hipertensión renovascular, síncope, choque, sífilis del sistema cardiovascular, insuficiencia cardíaca, cor pulmonale, hipertensión pulmonar primaria, arritmias cardíacas, latidos ectópicos auriculares, aleteo auricular, fibrilación auricular (sostenida o paroxística), síndrome postperfusión, respuesta inflamatoria durante derivación cardiopulmonar, taquicardia auricular caótica o multifocal, taquicardia regular con QRS estrecho, arritmias específicas, fibrilación ventricular, arritmias del haz de His, bloqueo atrioventricular, bloqueo de la ramificación del haz, trastornos isquémicos miocárdicos, enfermedad arterial coronaria, angina de pecho, infarto de miocardio, cardiomiopatía, cardiomiopatía congestiva dilatada, cardiomiopatía

restrictiva, enfermedad de válvulas del corazón, endocarditis, enfermedad pericárdica, tumores cardíacos, aneurismas aórticos y periféricos, disección aórtica, inflamación de la aorta, oclusión de la aorta abdominal y sus ramificaciones, trastornos vasculares periféricos, trastornos arteriales oclusivos, enfermedad aterosclerótica periférica, tromboangitis obliterante, enfermedades arteriales periféricas funcionales, fenómeno y enfermedad de Raynaud, acrocianosis, eritromelalgia, enfermedades venosas, trombosis venosas, venas varicosas, fístula arteriovenosa, linfedema, lipedema, angina inestable, lesión por reperfusión, síndrome postbomba, lesión por isquemia-reperfusión, y similares. Dicho método puede comprender opcionalmente administrar una cantidad eficaz de una composición o composición farmacéutica que comprende al menos un antagonista de CCR2, a una célula, tejido, órgano, animal o paciente que necesite dicha modulación, tratamiento o terapia.

10 Enfermedades neurológicas

En la presente memoria se describe un método para modular o tratar al menos una enfermedad neurológica en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, incluyendo, pero sin limitar, al menos una de: dolor inflamatorio, dolor crónico, dolor neuropático tal como dolor de la parte inferior de la espalda, dolor de caderas, dolor de piernas, neuralgia no herpética, neuralgia post-herpética, neuropatía diabética, dolor inducido por lesiones nerviosas, dolor neuropático relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), traumatismo craneal, lesiones nerviosas provocadas por toxinas y quimioterapia, dolor de miembro fantasma, esclerosis múltiple, avulsiones de la raíz del nervio, mononeuropatía traumática dolorosa, polineuropatía dolorosa, síndrome de dolor talámico, dolor post-ictus, lesión del sistema nervioso central, dolor post-quirúrgico, síndrome del túnel carpiano, neuralgia trigeminal, síndrome post-mastectomía, síndrome post-toracotomía, dolor de muñón, dolor de movimientos repetitivos, hiperalgesia y alodinia asociadas a dolor neuropático, alcoholismo y otros dolores inducidos por fármacos; enfermedades neurodegenerativas, esclerosis múltiple, cefalea migrañosa, complejo de demencia relacionado con el SIDA, enfermedades desmielinizantes, tales como esclerosis múltiple y mielitis transversal aguda; trastornos extrapiramidales y cerebelosos tales como lesiones del sistema corticoespinal; trastornos de los ganglios basales o cerebelosos; trastornos de movimiento hiperkinético tales como Corea de Huntington y corea senil; trastornos del movimiento inducidos por fármacos, tales como los inducidos por los fármacos que bloquean los receptores de dopamina del SNC; trastornos del movimiento hipocinéticos, tal como enfermedad de Parkinson; parálisis supranuclear progresiva; lesiones estructurales del cerebelo; degeneraciones espinocerebelosas, tales como ataxia espinal, ataxia de Friedreich, degeneraciones corticales cerebelosas, degeneraciones de sistemas múltiples (Mencel, Dejerine-Thomas, Shi-Drager, y Machado-Joseph); trastornos sistémicos (enfermedad de Refsum, abetalipoproteinemia, ataxia, telangiectasia, y trastorno multisistémico mitocondrial); trastornos desmielinizantes del núcleo, tales como esclerosis múltiple, mielitis transversal aguda; y trastornos de la unidad motora tales como atrofia muscular neurogénica (degeneración de células del asta anterior, tales como esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal infantil y atrofia muscular espinal juvenil); enfermedad de Alzheimer; síndrome de Down en la mediana edad; enfermedad con cuerpos de Lewy difusos; demencia senil del tipo de cuerpos de Lewy; síndrome de Wernicke-Korsakoff; alcoholismo crónico; enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; panencefalitis esclerosante subaguda, enfermedad de Hallerorden-Spatz; y demencia pugilística, y similares.

Afecciones fibróticas

Además de las afecciones y enfermedades descritas antes, también se describe un método para modular o tratar afecciones fibróticas de diferentes etiologías tales como fibrosis hepática (incluyendo pero sin limitar a cirrosis inducida por alcohol, cirrosis inducida por virus, hepatitis inducida autoinmune); fibrosis pulmonar (incluyendo, pero no limitado a esclerodermia, fibrosis pulmonar idiopática); fibrosis renal (incluyendo pero no limitado a esclerodermia, nefritis diabética, nefritis glomerular, nefritis lúpica); fibrosis dérmica (incluyendo pero no limitado a esclerodermia, cicatrices hipertróficas y queloides, quemaduras); mielofibrosis; neurofibromatosis; fibroma; fibrosis intestinal; y adhesiones fibróticas que resultan de procedimientos quirúrgicos.

También se describe un método para modular o tratar al menos una herida, traumatismo o lesión de tejido o afección crónica resultante de o relacionada con ellos, en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, incluyendo, pero sin limitación, al menos uno de: lesión corporal o un traumatismo asociado con cirugía, incluyendo cirugía torácica, abdominal, craneal u oral; o en el que la herida se selecciona entre el grupo que consiste en heridas asépticas, heridas de contusiones, heridas de incisiones, heridas laceradas, heridas no penetrantes, heridas abiertas, heridas penetrantes, heridas perforantes, heridas de punción, heridas sépticas, infartos y heridas subcutáneas; o en el que la herida se selecciona entre el grupo que consiste en úlceras isquémicas, úlceras por presión, fístulas, picaduras graves, quemaduras térmicas y heridas en el sitio donante; o en el que la herida es una herida aftosa, una herida traumática o una herida asociada con herpes. Las heridas del sitio donante son heridas que se producen, por ejemplo, en relación con la retirada de tejido duro de una parte del cuerpo a otra parte del cuerpo, por ejemplo, en relación con trasplantes. Las heridas que resultan de dichas operaciones son muy dolorosas y por lo tanto la mejora de la curación es muy valiosa. La fibrosis de heridas también se puede tratar con terapia de antagonista de CCR2, ya que las primeras células que invaden la zona de la herida son neutrófilos seguidos de monocitos que se activan por macrófagos. Se cree que los macrófagos son esenciales para la curación eficaz de la herida, en cuanto que son responsables de la fagocitosis de organismos patógenos y depuradores de restos tisulares. Además, liberan numerosos factores implicados en los posteriores sucesos del proceso de curación. Los macrófagos atraen fibroblastos que empiezan la producción de colágeno. Casi todos los procesos de reparación de tejido incluyen la formación temprana de tejido conjuntivo, una estimulación de éste y los procesos posteriores mejoran la curación del

tejido, sin embargo, la sobreproducción de tejido conjuntivo y colágeno pueden conducir a un tejido fibrótico caracterizado como inelástico e hipóxico. El antagonista de CCR2 de la invención se puede usar en métodos para modular, tratar o prevenir dichas secuelas de la curación de heridas.

Otros usos terapéuticos de los antagonistas de CCR2

- 5 En la presente memoria se describe un método para modular o tratar al menos una enfermedad infecciosa en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, incluyendo, pero sin limitar, al menos una de: infección bacteriana aguda o crónica, procesos parasitarios o infecciosos agudos y crónicos, incluyendo infecciones bacterianas, virales y fúngicas, infección por VIH, neuropatía por VIH, meningitis, hepatitis (A, B o C, o similar), artritis séptica, peritonitis, neumonía, epiglotitis, E. coli 0157:h7, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica, malaria, fiebre hemorrágica de dengue, leishmaniasis, lepra, síndrome de choque tóxico, miositis estreptocócica, gangrena gaseosa, tuberculosis por Mycobacterium, Mycobacterium avium intracellulare, neumonía por Pneumocystis carinii, enfermedad inflamatoria pélvica, orquitis epididimitis, legionela, enfermedad de Lyme, influenza A, virus de epstein-barr, síndrome hemofagocítico asociado a virus, encefalitis viral, meningitis aséptica y similares.

- 15 Cualquier método descrito puede comprender administrar una cantidad eficaz de una composición o composición farmacéutica que comprende al menos un antagonista de CCR2, a una célula, tejido, órgano, animal o paciente que necesite dicha modulación, tratamiento o terapia.

Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, estos compuestos también son útiles para tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares.

20 **Combinaciones**

- Los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar por sí mismos o combinados con otras sustancias activas de fórmula (I) de acuerdo con la invención. Si se desea, los compuestos de fórmula (I) también se pueden usar combinados con otras sustancias farmacológicamente activas. Es preferible usar para este fin sustancias activas seleccionadas por ejemplo entre agonistas de receptores β 2-adrenérgicos (betamiméticos de acción corta y acción prolongada), anti-colinérgicos (de acción corta y de acción prolongada), esteroides anti-inflamatorios (corticosteroides orales y tópicos), cromoglicato, metilxantina, miméticos de glucocorticoides disociados, inhibidores de PDE3, inhibidores de PDE4, inhibidores de PDE7, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, agonistas de dopamina, estatinas, antagonistas de PAF, derivados de Lipoxina A4, moduladores de FPRL1, antagonistas del receptor de LTB4 (BLT1, BLT2), antagonistas del receptor de Histamina H1, antagonistas del receptor de Histamina H4, antagonistas dobles de receptores de Histamina H1/H3, inhibidores de la PI3-quinasa, inhibidores de tirosina quinasas no receptoras como por ejemplo LYN, LCK, SYK (inhibidores de tirosina quinasas esplénicas), ZAP-70, FYN, BTK o ITK, inhibidores de MAP quinasas como por ejemplo p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 o SAP, inhibidores de la ruta de señalización de NF-kappaB como por ejemplo inhibidores de la IKK2 quinasa, inhibidores de iNOS (inhibidores de la óxido nítrico sintasa inducible), inhibidores de MRP4, antagonistas de leucotrieno, inhibidores de la biosíntesis de leucotrieno como por ejemplo inhibidores de la 5-Lipooxigenasa (5-LO), inhibidores de cPLA2, inhibidores de la Leucotrieno A4 Hidrolasa o inhibidores de FLAP, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) incluyendo inhibidores de la COX-2, antagonistas de CRTH2, moduladores del receptor de DP1, antagonistas del receptor de tromboxano, antagonistas de CCR1, antagonistas de CCR4, antagonistas de CCR5, antagonistas de CCR6, antagonistas de CCR7, antagonistas de CCR8, antagonistas de CCR9, antagonistas de CCR10, antagonistas de CCR11, antagonistas de CXCR1, antagonistas de CXCR2, antagonistas de CXCR3, antagonistas de CXCR4, antagonistas de CXCR5, antagonistas de CXCR6, antagonistas de CX3CR1, antagonistas de Neuroquinina (NK1, NK2), moduladores del receptor de Esfingosina 1-Fosfato, inhibidores de la Esfingosina 1-Fosfato liasa, moduladores del receptor de adenosina, como por ejemplo agonistas A2a, moduladores de receptores purinérgicos como por ejemplo inhibidores de P2X7, activadores de la Histona Desacetilasa (HDAC), antagonistas de bradiquinina (BK1, BK2), inhibidores de TACE, moduladores de PPAR gamma, inhibidores de la Rho-cinasa, inhibidores de la enzima convertidora de interleucina 1-beta (ICE), moduladores del receptor tipo Peaje (TLR), inhibidores de la HMG-CoA reductasa, antagonistas de VLA-4, inhibidores de ICAM-1, agonistas de SHIP, antagonistas del receptor GABAa, inhibidores de ENaC, moduladores del receptor de melanocortina (MC1R, MC2R, MC3R, MC4R, MC5R), antagonistas de CGRP, antagonistas de endotelina, antagonistas de TNF α , anticuerpos anti-TNF, anticuerpos anti-GM-CSF, anticuerpos anti-CD46, anticuerpos anti-TL-1, anticuerpos anti-TL-2, anticuerpos anti-TL-4, anticuerpos anti-TL-5, anticuerpos anti-IL-13, anticuerpos anti-IL-4/IL-13, anticuerpos anti-TSLP, anticuerpos anti-OX40, mucorreguladores, agentes inmunoterápicos, compuestos contra la inflamación de las vías respiratorias, compuestos contra la tos, fármacos antivirales, agonistas del receptor de opiato, agonistas de cannabinoides, bloqueantes de canales de sodio, bloqueantes de canales de calcio tipo N, moduladores serotoninérgicos y noradrenérgicos, inhibidores de la bomba de protones, anestésicos locales, agonistas y antagonistas de VR1, agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina, antagonistas del receptor de P2X3, antagonistas y antagonistas de NGF, antagonistas de NMDA, moduladores de canales de potasio, moduladores de GABA, moduladores serotoninérgicos y noradrenérgicos, fármacos anti migrañosos.

- Los betamiméticos usados son preferiblemente compuestos seleccionados entre albuterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clembuterol, fenoterol, formoterol, arformoterol, zinterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina,

isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrina, salmeterol, salmefamol, soterenol, sulfonterol, tiaramida, terbutalina, tolubuterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencil-sulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-{[3-(2-feniletotoxipropil)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-(4-fenoxi-acético)-1,1-dietil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dietil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico, 8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1-(4-etoxi-carbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc-butilamino]etanol, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros, diastereómeros de los mismos y opcionalmente en forma de las sales de adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables de los mismos.

Preferiblemente, los betamiméticos se seleccionan entre bambuterol, bitolterol, carbuterol, clembuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, pirbuterol, procaterol, reproterol, salmeterol, sulfonterol, terbutalina, tolubuterol, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-{[3-(2-feniletotoxipropil)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-(4-fenoxi-acético)-1,1-dietil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dietil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico, 8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc-butilamino]etanol, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros, diastereoisómeros de los mismos y opcionalmente en forma de las sales de adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables de los mismos.

Betamiméticos particularmente preferidos se seleccionan entre fenoterol, formoterol, salmeterol, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-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, 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-(ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dietil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico, 8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1-[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, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros, diastereoisómeros de los mismos y opcionalmente en forma de las sales de adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables de los mismos.

De estos betamiméticos, los que se prefieren particularmente son formoterol, salmeterol, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfonamida, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-fenoxi-acetato de etilo)-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-dietil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-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 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros, diastereómeros de los mismos y opcionalmente en forma de las sales de adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables de los mismos.

Las sales de adición a un ácido de los betamiméticos se seleccionan preferiblemente de entre hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidroxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato, preferiblemente hidrocioruro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato. De las sales de adición a un ácido anteriormente mencionadas se prefieren particularmente las sales de ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido benzoico y ácido acético.

Los anticolinérgicos usados son preferiblemente compuestos seleccionados entre sales de tiotropio, sales de oxitropio, sales de flutropio, sales de ipratropio, sales de glicopirronio, sales de trospio, metobromuro de 2,2-difenilpropionato de tropenol, metobromuro de 2,2-difenilpropionato 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-fluoreno-9-carboxilato de tropenol, metobromuro de 9-fluoro-fluoreno-9-carboxilato de tropenol, metobromuro de 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxilato de escopina, metobromuro de 9-fluoro-fluoreno-9-carboxilato de escopina, metobromuro de 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de tropenol, metobromuro de 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de escopina, metobromuro de bencilato de ciclopropiltropina, metobromuro de 2,2-difenilpropionato de ciclopropiltropina, metobromuro de 9-hidroxi-xanteno-9-carboxilato de ciclopropiltropina, metobromuro de 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de ciclopropiltropina, metobromuro de 9-metil-xanteno-9-carboxilato de ciclopropiltropina, metobromuro de 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxilato de ciclopropiltropina, metobromuro de 4,4'-difluorobencilato de metil-ciclopropiltropina, metobromuro de 9-hidroxi-xanteno-9-carboxilato de tropenol, metobromuro de 9-hidroxi-xanteno-9-carboxilato de escopina, metobromuro de 9-metil-xanteno-9-carboxilato de tropenol, metobromuro de 9-metil-xanteno-9-carboxilato de escopina, metobromuro de 9-etil-xanteno-9-carboxilato de tropenol, metobromuro de 9-difluorometil-xanteno-9-carboxilato de tropenol, metobromuro de 9-hidroximetil-xanteno-9-carboxilato de escopina, opcionalmente en forma de los solvatos o hidratos de los mismos.

En las sales mencionadas anteriormente los cationes tiotropio, oxitropio, flutropio, ipratropio, glicopirronio y trospio son los principios farmacológicamente activos. Como aniones, las sales anteriormente mencionadas pueden contener preferiblemente cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato o p-toluenosulfonato, aunque se prefieren como contraiones cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato. De todas las sales, se prefieren particularmente los cloruros, bromuros, yoduros y metanosulfonatos.

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

Corticosteroides usados en esta memoria son preferiblemente compuestos seleccionados entre prednisolona, prednisona, butixocortpropionato, flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, 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-dieno-17-carbotionato de (S)-fluorometilo y 6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17-carbotionato de (S)-(2-oxo-tetrahidro-furan-3-S-ilo), opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros o diastereoisómeros de los mismos y opcionalmente en forma de las sales y derivados, solvatos y/o hidratos de los mismos.

Se prefiere en particular el esteroide seleccionados entre flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, dexametasona, NS-126, 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17-carbotionato de (S)-fluorometilo y 6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17-carbotionato de (S)-(2-oxo-tetrahidro-furan-3S-ilo), opcionalmente en

forma de los racematos, enantiómeros o diastereoisómeros de los mismos y opcionalmente en forma de las sales y derivados, solvatos y/o hidratos de los mismos.

Se prefiere en particular el esteroide seleccionado entre budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida y 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17-carbotionato de (S)-fluorometilo, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros o diastereoisómeros de los mismos y opcionalmente en forma de las sales y derivados, solvatos y/o hidratos de los mismos.

Cualquier referencia a los esteroides incluye una referencia a cualquiera de sus sales o derivados, hidratos o solvatos que puedan 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, dihidrogeno-fosfatos, palmitatos, pivalatos o furoatos de los mismos.

Los inhibidores de PDE4 que se pueden usar son preferiblemente compuestos seleccionados entre enprofilinga, 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)ciclohexano-1-carboxílico], 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ol], (R)-(+)-[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato de etilo, (S)-(-)-[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato de etilo, 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, enantiómeros o diastereoisómeros y opcionalmente en forma de las sales de adición de ácidos, solvatos y/o hidratos de los mismos farmacológicamente activos.

Los inhibidores de PDE4 usados son compuestos seleccionados entre enprofilinga, roflumilast, ariflo (cilomilast), arofilina, atizoram, AWD-12-281 (GW-842470), T-440, T-2585, PD-168787, V-11294A, CI-1018, CDC-801, D-22888, YM-58997, Z-15370, N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida, cis[4-ciano-4-(ácido 3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico], 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ol], 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(terc-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y opcionalmente en forma de las sales de adición de ácidos, solvatos y/o hidratos de los mismos farmacológicamente activos.

Por sales de adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables con los cuales los inhibidores de PDE4 mencionados pueden formarlas, se entienden, por ejemplo, sales seleccionadas entre hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato, preferiblemente hidrocloreto, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato.

Antagonistas de LTD4 que se pueden usar son preferiblemente compuestos seleccionados entre montelukast, pranlukast, zafirukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707, L-733321, ácido 1-(((R)-3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)fenil)tio)metilciclopropano-acético, ácido 1-(((R)-3-(3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-b]piridin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)propil)tio)metil)ciclopropano-acético y ácido [2-[(2-(4-terc-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil)oximetil]fenil]acético, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, opcionalmente en forma de las sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables y opcionalmente en forma de las sales y derivados, solvatos y/o hidratos de los mismos.

Preferiblemente, el antagonista de LTD4 se selecciona entre montelukast, pranlukast, zafirukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707 y L-733321, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, opcionalmente en forma de las sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables y opcionalmente en forma de las sales y derivados, solvatos y/o hidratos de los mismos.

Particular y preferiblemente, el antagonista de LTD4 se selecciona entre montelukast, pranlukast, zafirukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001 y MEN-91507 (LM-1507), opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, opcionalmente en forma de las sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables y opcionalmente en forma de las sales y derivados, solvatos y/o hidratos de los mismos.

Por sales de adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables con los cuales los antagonistas de LTD4 pueden formarlas, se entienden, por ejemplo, sales seleccionadas entre hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro

hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato, preferiblemente hidrocioruro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato. Por las sales o derivados que los antagonistas de LTD4 pueden formar se entienden, por ejemplo: sales de metales alcalinos, tales como por ejemplo, sales de sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrogenofosfatos, palmitatos, pivalatos o furoatos.

Los inhibidores de EGFR que pueden usarse son preferiblemente compuestos seleccionados 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-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-(tetrahidrofurano-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-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-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metoxietil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((R)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(R)-(tetrahidrofurano-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-(tetrahidrofurano-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]pirimidin, 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-metanosulfonil-etil)amino]metil)-furan-2-il]quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofurano-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-[(tetrahidrofurano-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(R)-(tetrahidrofurano-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(S)-(tetrahidrofurano-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-metanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((S)-tetrahidrofurano-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-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metanosulfonilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahidropiran-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(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-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-{N-(2-metoxi-acetil)-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(S,S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]hept-5-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(3-metoxipropil-amino)-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-(N-metanosulfonil-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-metanosulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofurano-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF y Mab ICR-62, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros o diastereómeros de los mismos, opcionalmente en forma de las sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables, los solvatos y/o hidratos de los mismos.

Los inhibidores de EGFR preferidos se seleccionan 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-fenil-etil)amino]-6-{[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-(R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-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)-(tetrahidrofurano-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-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-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-{[4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-{[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-{[4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(R)-tetrahidrofurano-3-iloxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(S)-(S)-tetrahidrofurano-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-(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)-(tetrahidrofurano-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(S)-(tetrahidrofurano-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-metanosulfonil-etil)amino]metil}-furan-2-il)quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-{[4-(R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(tetrahidrofurano-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-[(tetrahidrofurano-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)-(tetrahidrofurano-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(S)-(tetrahidrofurano-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-metanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-metoxi-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-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metanosulfonilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahidropiran-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 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-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[N-(2-metoxi-acetil)-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(N,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-metanosulfonil-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-metanosulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, y Cetuximab, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros o diastereómeros de los mismos, opcionalmente en forma de las sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables, los solvatos y/o hidratos de los mismos.

Preferiblemente, los inhibidores de EGFR se seleccionan entre 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-{[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-(R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il]-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-([4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-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-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahydrofurano-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-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-[cis-4-(N-metanosulfonil-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-metanosulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahydrofurano-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, y 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros o diastereómeros de los mismos, opcionalmente en forma de las sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables, los solvatos y/o hidratos de los mismos.

Los inhibidores de EGFR se seleccionan preferiblemente 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-fluoro-fenil)amino]-6-[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofurano-3-il)oxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahydrofurano-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metanosulfonil-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-metanosulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahydrofurano-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina y 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros o diastereómeros de los mismos, opcionalmente en forma de las sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables, los solvatos y/o hidratos de los mismos.

Por sales de adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables con los cuales los inhibidores de EGFR pueden formarlas, se entienden, por ejemplo, sales seleccionadas entre hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato,

hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-*p*-toluenosulfonato, preferiblemente hidrocioruro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato.

Ejemplos de agonistas de dopamina que se pueden usar, incluyen preferiblemente compuestos seleccionados entre bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurida y viozan o cualquier sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable y opcionalmente hidratos de los mismos que puedan existir. Por las sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables que se pueden formar con los agonistas de dopamina mencionados, se entienden, por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables que se seleccionan entre las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido maleico.

Ejemplos de antihistaminas H1 incluyen preferiblemente compuestos seleccionados entre epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, cetotifeno, emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipina, cexclorfeniramina, feniramina, doxilamina, clorofenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, desloratidina y meclozina o cualquier sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable que pueda existir.

Ejemplos de antagonistas de PAF preferibles incluyen compuestos seleccionados 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 preferiblemente compuestos seleccionados entre N-acetil-dinitrofenil-cisteína, cGMP, colato, diclofenaco, deshidroepiandrosterona 3-glucurónido, deshidroepiandrosterona 3-sulfato, dilazep, dinitrofenil-s-glutación, estradiol 17-β-glucurónido, estradiol 3,17-disulfato, estradiol 3-glucurónido, estradiol 3-sulfato, estrona 3-sulfato, flurbiprofeno, folato, N5-formil-tetrahidrofolato, glicocolato, sulfato del ácido clicolitolocólico, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, cetoprofeno, sulfato del ácido litocólico, metotrexato, MK571 (ácido (E)-3-[[[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-[[3-dimetilamino)-3-oxopropil]tio]metil]tio]-propanoico), α-naftil-β-D-glucurónido, nitrobenzilo mercaptopurina ribósido, probenecid, PSC833, sildenafil, sulfipirazona, tauroquenosoxicolato, taurocolato, taurodesoxicolato, taurolitocolato, sulfato del ácido taurolitocólico, topotecano, trequinsina y zaprinast, dipiridamol, opcionalmente en forma de racematos, enantiómeros, diastereómeros y las sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables e hidratos de los mismos.

Los inhibidores de MRP4 se seleccionan preferiblemente entre N-acetil-dinitrofenil-cisteína, 3-sulfato de deshidroepiandrosterona, dilazep, dinitrofenil-S-glutación, 3,17-disulfato de estradiol, flurbiprofeno, glicocolato, sulfato del ácido glicolitolocólico, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, sulfato del ácido litocólico, MK571, PSC833, sildenafil, tauroquenosoxicolato, taurocolato, taurolitocolato, sulfato del ácido taurolitocólico, trequinsina y zaprinast, dipiridamol, opcionalmente en forma de racematos, enantiómeros, diastereómeros y las sales de adición de ácidos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los inhibidores de MRP4 particularmente preferidos se seleccionan entre 3-sulfato de deshidroepiandrosterona, 3,17-disulfato de estradiol, flurbiprofeno, indometacina, indoprofeno, MK571, taurocolato, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros, diastereómeros y las sales de adición de ácidos e hidratos farmacológicamente aceptables de los mismos. La separación de los enantiómeros de los racematos se puede realizar usando métodos conocidos en la técnica (p. ej., cromatografía en fases quirales, etc.).

Por sales de adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables se entienden, por ejemplo, sales seleccionadas entre hidrocioruros, hidrobromuros, hidroyoduros, hidrosulfatos, hidrofosfatos, hidrometanosulfonatos, hidronitratos, hidromaleatos, hidroacetatos, hidrobenczoatos, hidrocitratos, hidrofumaratos, hidrotartratos, hidrooxalatos, hidrosuccinatos, hidrobenczoatos e hidro-*p*-toluenosulfonatos, preferiblemente los hidrocioruros, hidrobromuros, hidrosulfatos, hidrofosfatos, hidrofumaratos e hidrometanosulfonatos.

Se describen preparaciones farmacéuticas que contiene una combinación triple de los inhibidores de CCR2, inhibidores de MRP4 y otra sustancia activa según la invención, tal como, por ejemplo, un anticolinérgico, un esteroide, un antagonista de LTD4 o un betamimético, y la preparación de los mismos y el uso de los mismos para tratar afecciones respiratorias.

Inhibidores de iNOS usados son preferiblemente compuestos seleccionados entre: S-(2-aminoetil)isotiourea, aminoguanidina, 2-aminometilpiridina, AMT, L-canavanina, 2-iminopiperidina, S-isopropilisotiourea, S-metilisotiourea, S-etilisotiourea, S-metiltiocitruilina, S-etiltiocitruilina, L-NA (N^ω-nitro-L-arginina), L-NAME (éster metílico de N^ω-nitro-L-arginina), L-NMMA (N^G-monometil-L-arginina), L-NIO (N^ω-iminoetil-L-ornitina), L-NIL (N^ω-iminoetil-lisina), (1H-tetrazol-5-il)-amida del ácido (S)-6-acetimidodilamino-2-amino-hexanoico (SC-51) (*J. Med. Chem.* 2002, 45, 1686-1689), 1400W, ácido (S)-4-(2-acetimidodilamino-etilsulfanil)-2-amino-butírico (GW274150) (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10, 597-600), 2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina (BYK191023) (*Mol. Pharmacol.* 2006, 69, 328-337), 2-((R)-3-amino-1-fenil-propoxi)-4-cloro-5-fluorobenzonitrilo (WO 01/62704), 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-6-trifluorometil-nicotinonitrilo (WO 2004/041794), 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-4-cloro-benzonitrilo (WO 2004/041794), 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-

5-cloro-benzonitrilo (WO 2004/041794), (2S,4R)-2-amino-4-(2-cloro-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-4-tiazol-5-il-butan-1-ol (WO 2004/041794), 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-5-cloro-nicotinonitrilo (WO 2004/041794), 4-((S)-3-amino-4-hidroxi-1-fenil-butilsulfanil)-6-metoxi-nicotinonitrilo (WO 02/090332), 3-fenil-3,4-dihidro-1-isoquinolinaminas sustituidas, tales como por ejemplo AR-C102222 (*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-ilidenoamina (*Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12, 4101), (4R,5R)-5-etil-4-metil-selenazolidin-2-ilidenoamina (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 1361), 4-aminotetrahidrobiopterina (*Curr. Drug Metabol.* 2002, 3, 119-121), (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(1-{2-oxo-2-[4-(6-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-etilcarbamoil}-2-piridin-2-il-etil)-acrilamida (FR260330) (*Eur. J. Pharmacol.* 2005, 509, 71-76), 3-(2,4-difluoro-fenil)-6-[2-(4-imidazol-1-ilmetil-fenoxi)-etoxi]-2-fenil-piridina (PPA250) (*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002, 303, 52-57), 3-[[[benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil]-carbamoil]-metil]-4-(2-imidazol-1-il-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxilato de metilo (BBS-1) (*Drugs Future* 2004, 29, 45-52), (2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-amida del ácido (R)-1-(2-imidazol-1-il-6-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-2-carboxílico (BBS-2) (*Drugs Future* 2004, 29, 45-52) y las sales, profármacos o solvatos farmacéuticos de los mismos.

Los compuestos que se pueden usar como inhibidores de SYK son preferiblemente compuestos seleccionados entre: R343 o R788,

Ejemplos de inhibidores de MAP cinasa preferidos, como por ejemplo p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 o SAP, que pueden mencionarse incluyen SCIO-323, SX-011, SD-282, SD-169, NPC-037282, SX-004, VX-702, GSK-681323, GSK-856553, ARRY-614, ARRY-797, ARRY-438162, ARRY-p38-002, ARRY-371797, AS-602801, AS-601245, AS-602183, CEP-1347, KC706, TA-5493, RO-6226, Ro-1487, SC-409, CBS-3595, VGX-1027, PH-797804, BMS-582949, TA-5493 y BIRB-796 opcionalmente en forma racémica, en forma de enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables.

Ejemplos de inhibidores preferidos de la ruta de señalización NF-κB incluyendo inhibidores de IKK2 kinasa que pueden mencionarse incluyen: MD-1041, MLN-041 y AVE-0547 opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables.

Ejemplos de inhibidores de la biosíntesis de Leucotrieno preferidos, por ejemplo, inhibidores de la 5-Lipooxigenasa (5-LO), inhibidores de cPLA2, inhibidores de la Leucotrieno A4 hidrolasa o inhibidores de FLAP, que pueden mencionarse incluyen zileutón, tielukast, licofelona, darapladib, TA-270, IDEA-033, IDEA-070, NIK-639, ABT-761, fenleutón, tepoxalina, AM-103, AM-803, Abbott-79175, Abbott-85761, PLT-3514, CMI-903, PEP-03, CMI-977, MLN-977, CMI-947, LDP-977, efipladib, PLA-695, veliflapón, MK-591, MK-886 y BAYx1005 opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables.

Ejemplos de agentes antiinflamatorios no esteroideos preferidos (AINE) que pueden mencionarse incluyen inhibidores de la COX-2: derivados del ácido propiónico (alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufén, fenoprofeno, flubiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, mioprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados del ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclórico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepiraco), derivados del ácido fenámico (ácido meclofenámico, ácido mefenámico ácido tolfenámico), derivados de bifenilo- ácido carboxílico, oxicams (isoxicam, meloxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (ácido acetil salicílico, sulfasalazina) y las pirazolonas (apazona, bezpiperilón, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona) y los coxib (celecoxib, valecoxib, rofecoxib y etoricoxib) opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables.

Ejemplos de antagonistas de CCR1 preferidos que pueden mencionarse incluyen AZD-4818, CCX-354, MLN-3701, MLN-3897, opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables.

Ejemplos de antagonistas de CCR5 preferidos que pueden mencionarse incluyen maraviroc, INCB-15050, CCR5mAb004, GSK-706769, PRO-140, SCH-532706, vicriviroc y nifeviroc opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables.

Ejemplos de antagonistas de CXCR1 o CXCR2 preferidos que pueden mencionarse incluyen SCH-527123 y SB-656933 opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables.

Ejemplos de antagonistas de Neurokinina preferidos (NK1 o NK2) que pueden mencionarse incluyen Saredutant, Nepadutant, PRX-96026 y Figopitant, opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables.

Ejemplos de moduladores del receptor purinérgico preferido, incluyendo inhibidores de P2X7, que pueden mencionarse incluyen AZD-9056, opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables.

Ejemplos de moduladores PPAR gamma preferidos que pueden mencionarse incluyendo Rosiglitazona, Ciglitazona, Pioglitazona y SMP-028, opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables.

- 5 Ejemplos de inhibidores de la enzima convertidora de Interleukina 1-beta (ICE) preferidos que pueden mencionarse incluyen Pralnacasan, VRT-18858, RU-36384, VX-765 y VRT-43198 opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables.

- 10 Ejemplos de moduladores de receptores tipo Toll (TLR) preferidos que pueden mencionarse incluyen Resiquimod, PF-3512676, AVE-0675, Heplisav, IMO-2055, CpG-28, TAK-242, SAR-21609, RC-52743198 y 852A opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables.

Ejemplos de antagonistas de VLA4 preferidos que pueden mencionarse incluyen Natalizumab, Valategrast, TBC-4746, CDP-323 y TL-1102, opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables.

- 15 Ejemplos de inhibidores de ICAM-1 preferidos que pueden mencionarse incluyen BIRT-2584, opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables.

Ejemplos de anticuerpos anti-TNF preferidos que pueden mencionarse incluyen Infliximab, Adalimumab, Golimumab, CytoFab y Etanercept.

- 20 Ejemplos de mucorreguladores preferidos que pueden mencionarse incluyen MSI-2216, Erdosteína, Fluorvent, Talniflumato, INO-4995, BIO-11006, VR-496 y fudosteína, opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables.

Ejemplos de fármacos antivirales preferidos que pueden mencionarse incluyen aciclovir, tenovir, pleconarilo, peramivir, pocosanol.

- 25 Ejemplos de fármacos antibióticos preferidos como gentamicina, estreptomicina, geldanamicina, doripenem, cefalexina, cefaclor, ceftazidima, cefepima, eritromicina, vancomicina, aztreonam, amoxicilina, bacitracina, enoxacina, mafenida, doxiciclina, cloranfenicol.

Ejemplos de agonistas del receptor de opio preferidos se seleccionan entre morfina, propoxifeno (Darvon), tramadol, buprenorfina.

- 30 Ejemplos de anticuerpos anti-TNF preferidos o antagonistas del receptor TNF tales como, pero sin limitación, Etanercept, Infliximab, Adalimumab (D2E7), CDP 571 y Ro 45-2081 (Lenercept), o agentes biológicos dirigidos contra dianas tales como, pero sin limitación, CD-4, CTLA-4, LFA-1, IL-6, ICAM-1, C5 y Natalizumab.

Ejemplos de antagonistas de receptores de IL-1 preferidos tales como, pero sin limitación, Kineret;

Bloqueantes de canales de sodio: carbamazepina, mexiletina, lamotrigina, tectina, lacosamida

Ejemplos de bloqueantes de canales de calcio tipo N preferidos se seleccionan entre Ziconotida.

- 35 Ejemplos de moduladores serotoninérgicos y noradrenérgicos tales como, pero sin limitación, paroxetina, duloxetina, clonidina, amitriptilina, citalopram;

- 40 Ejemplos de antagonistas del receptor histamina H1 preferidos, tales como, pero sin limitación, bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metdilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, desloratadina, fexofenadina y levocetirizina.

Ejemplos de antagonistas de receptor de Histamina H2 tales como, pero sin limitación cimetidina, famotidina y ranitidina.

Ejemplos de inhibidores de la bomba de protones preferidos tales como, pero sin limitación omeprazol, pantoprazol y esomeprazol.

- 45 Ejemplos de antagonistas de Leucotrieno e inhibidores de la 5-lipoxigenasa tales como, pero sin limitación, zafirlukast, montelukast, pranlukast y zileuton.

Ejemplos de anestésicos locales preferidos tales como, pero sin limitación, ambroxol, lidocaína.

Ejemplos de moduladores de canales de potasio preferidos tales como, pero sin limitación, retigabina.

Ejemplos de moduladores de GABA preferidos tales como, pero sin limitación lacosamida, pregabalina, gabapentina.

Ejemplos de fármacos antimigraña preferidos tales como, pero sin limitación, sumatriptano, zolmitriptano, naratriptano, eletriptano, telcegepant.

Ejemplos de anticuerpos de NGF preferidos tales como, pero sin limitación RI-724,

- 5 La terapia de combinación es posible también con nuevos principios para el tratamiento del dolor, p.ej. antagonistas de P2X3, antagonistas de VR1, antagonistas de NK1 y NK2, antagonistas de NMDA, antagonistas de mGluR y similares.

Formulaciones farmacéuticas

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

- 15 Las preparaciones se pueden administrar por vía oral en forma de un comprimido, como un polvo, como un polvo en una cápsula (p. ej., una cápsula de gelatina dura), como una solución o suspensión. Cuando se administra por inhalación, la combinación de sustancias activas se puede dar como un polvo, como una solución acuosa o acuosa-etanólica o usando una formulación con gas propulsor.

Preferiblemente, por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas se caracterizan por que contienen uno o más compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones preferidas anteriores.

- 20 Es particularmente preferible si los compuestos de fórmula (I) se administran por vía oral, y también es particularmente preferible si se administran una o dos veces al día. Se pueden obtener comprimidos adecuados, por ejemplo, mezclando la(s) sustancia(s) activa(s) con excipientes conocidos, por ejemplo con diluyentes inertes tales como carbonato cálcico, fosfato cálcico o lactosa, con disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, con aglutinantes tales como almidón o gelatina, con lubricantes tales como estearato magnésico o talco y/o con agentes para retardar la liberación, tales como carboximetilcelulosa, ftalato-acetato de celulosa, o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

- 25 Por consiguiente, se pueden preparar comprimidos revestidos, revistiendo los núcleos producidos de manera análoga a los comprimidos, con sustancias normalmente usadas para revestimientos de comprimidos, por ejemplo, colidona o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para conseguir la liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también en un cierto número de capas. De forma similar, el revestimiento del comprimido puede consistir en una serie de capas para conseguir la liberación retardada, posiblemente usando los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos.

- 30 Los jarabes que contienen las sustancias activas o combinaciones de las mismas de acuerdo con la invención, pueden contener además un edulcorante tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar y un potenciador del sabor, por ejemplo un saporífero tal como vainillina o extracto de naranja. También pueden contener adyuvantes de suspensión o espesantes 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.

- 35 Las cápsulas que contienen una o más sustancias activas o combinaciones de sustancias activas se pueden preparar por ejemplo, mezclando las sustancias activas con vehículos inertes tales como lactosa o sorbitol y llenándolas en cápsulas de gelatina.

- 40 Se pueden preparar supositorios adecuados, por ejemplo mezclando con vehículos proporcionados para este propósito, tales como grasas neutras o polietilenglicol o los derivados de los mismos.

- 45 Excipientes que se pueden utilizar incluyen, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como parafinas (por ej., fracciones del petróleo), aceites vegetales (por ej., aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono o polifuncionales (por ej., etanol o glicerol), vehículos, tales como, por ejemplo polvos minerales naturales (por ej., caolines, arcillas, talco, greda), polvos minerales sintéticos (por ej., ácido silícico y silicatos altamente dispersados), azúcares (por ej., azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes (por ej., lignina, licor de sulfito agotado, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ej., estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y lauril-sulfato sódico).

- 50 Para administración oral los comprimidos pueden contener, por supuesto, aparte de los vehículos antes mencionados, aditivos tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico junto con diferentes aditivos tales como almidón, preferiblemente almidón de patata, gelatina y similares. Además, se pueden usar lubricantes tales como estearato magnésico, lauril-sulfato sódico y talco al mismo tiempo para el procedimiento de formación de comprimidos. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas se pueden combinar con diferentes potenciadores del sabor o colorantes además de los excipientes mencionados anteriormente.

También se prefiere que los compuestos de fórmula (I) se administren por inhalación, en particular preferiblemente

que se administren una o dos veces al día. Para este propósito, los compuestos de fórmula (I) tienen que estar disponibles en formas adecuadas para la inhalación. Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles dosificadores que contienen propulsor o soluciones inhalables sin propulsor, que están opcionalmente presentes mezclados con excipientes fisiológicamente aceptables convencionales.

- 5 El término soluciones inhalables sin propulsor también incluye concentrados o soluciones estériles inhalables listas para usar. Las preparaciones que se pueden usar se describen con más detalle en la siguiente parte de la memoria descriptiva.

Polvos inhalables

- 10 Si las sustancias activas de fórmula (I) están presentes en mezcla con excipientes fisiológicamente aceptables, se pueden usar los siguientes excipientes fisiológicamente aceptables para preparar los polvos inhalables: monosacáridos (p. ej. glucosa o arabinosa), disacáridos (p. ej. lactosa, sacarosa, maltosa), oligo- y polisacáridos (p. ej. dextrano), polialcoholes (p. ej. sorbitol, manitol, xilitol), sales (p. ej. cloruro sódico, carbonato cálcico) o mezclas de estos excipientes entre sí. Preferentemente se usan mono- o disacáridos, aunque se prefiere el uso de lactosa o glucosa, particularmente, pero no exclusivamente, en forma de sus hidratos. La lactosa es el excipiente particularmente preferido, aunque es más particularmente preferido el monohidrato de lactosa. Los métodos para preparar los polvos inhalables según la invención moliendo y micronizando y finalmente mezclando los componentes entre sí, se conocen a partir de técnicas anteriores.

Aerosoles inhalables que contienen propulsor

- 20 Aerosoles inhalables que contienen propulsores que pueden usarse pueden contener las sustancias activas de fórmula (I) disueltas en el gas propulsor o en forma dispersa. Los gases propulsores que pueden utilizarse para preparar los aerosoles para inhalación se conocen de técnicas anteriores. Los gases propulsores adecuados se seleccionan entre hidrocarburos, tales como n-propano, n-butano o isobutano y halohidrocarburos tales como preferiblemente derivados fluorados de metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propulsores mencionados más arriba pueden utilizarse solos o como mezclas entre sí. Los gases propulsores particularmente preferidos son derivados de alcano fluorados seleccionados de TG134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) y mezclas de los mismos. Los aerosoles de inhalación accionados por propulsor usados también pueden contener otros ingredientes tales como codisolventes, estabilizantes, tensioactivos, antioxidantes, lubricantes y agentes de ajuste del pH. Todos estos ingredientes se conocen en la técnica.

Soluciones inhalables sin propulsores

- 30 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención se usan preferiblemente para preparar soluciones inhalables y suspensiones inhalables sin propulsor. Los disolventes usados para este propósito incluyen soluciones acuosas o alcohólicas, preferiblemente 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, preferiblemente de 2 a 5, usando ácidos adecuados. El pH puede ajustarse utilizando ácidos seleccionados entre 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 se pueden usar los ácidos que ya han formado una sal de adición de ácidos con una de las sustancias activas. De los ácidos orgánicos, se prefieren el ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Si se desea, se pueden usar mezclas de los ácidos anteriores, en particular en el caso de ácidos que tienen otras propiedades además de sus características acidificantes, p. ej., como agentes de sabor, antioxidantes o complejantes, tales como el ácido cítrico o ácido ascórbico, por ejemplo.

- 45 De acuerdo con la invención, se prefiere en particular el uso de ácido clorhídrico para ajustar el pH. A las soluciones inhalables sin propulsores usadas para los propósitos de acuerdo con la invención se les pueden añadir codisolventes y/u otros excipientes. Los co-disolventes preferidos son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo, alcoholes - en particular alcohol isopropílico, glicoles - en particular propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléter, glicerol, alcoholes polioxietilénicos y ésteres de polioxietileno de ácidos grasos. Los términos excipientes y aditivos en este contexto indican cualquier sustancia farmacológicamente aceptable que no es una sustancia activa pero que puede formularse con la sustancia o sustancias activas en el disolvente farmacológicamente aceptable con el fin de mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de la sustancia activa. Preferiblemente, estas sustancias no tienen un efecto farmacológico o, respecto a la terapia deseada, no tienen un efecto farmacológico apreciable o al menos no deseable. Los excipientes y aditivos incluyen, por ejemplo, tensioactivos tales como lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitán, tales como polisorbato, polivinilpirrolidona, otros estabilizantes, agentes complejantes, antioxidantes y/o conservantes que garantizan o prolongan la vida útil de la formulación farmacéutica final, saporíferos, 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, por ejemplo, ácido ascórbico 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 encuentran en el cuerpo humano. Pueden utilizarse conservantes para proteger la formulación frente a la contaminación con patógenos. Los conservantes adecuados son aquellos que son conocidos en la técnica, en particular cloruro de cetil-piridinio, cloruro de benzalconio o ácido benzoico o benzoatos tal como benzoato sódico en la concentración conocida de la técnica anterior.

Para las formas de tratamiento descritas antes, se proporcionan envases listos para usar de un medicamento para el tratamiento de afecciones respiratorias, que contienen una descripción adjunta que incluye, por ejemplo, las palabras enfermedad respiratoria, EPOC o asma, una pteridina y una o más parejas de combinación seleccionadas entre los descritos antes.

10 Procedimientos experimentales y ejemplos sintéticos

LISTA de ABREVIATURAS

	ACN	acetonitrilo
	APCI	ionización química a presión atmosférica (en MS)
	Ctrl	control
15	DAD	detector por red de diodos
	DMA	N,N-dimetilacetamida'
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EI	impacto de electrones (en MS)
20	ESI	ionización por electronebulización (en MS)
	ej	ejemplo
	GC/MS	cromatografía de gases con detección espectrométrica de masas
	h	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
25	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	HPLC/MS	cromatografía líquida de alta resolución-espectrometría de masas
	min	minutos
	MS	espectroscopía de masas
	RMN	resonancia magnética nuclear
30	NMP	N-Metil-2-pirrolidinona
	T _R	tiempo de retención (en HPLC)
	sec	secundario
	TBTU	tetrafluoroborato de O-(1H-benzo-1,2,3-triazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	terc	terciario
35	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa fina
	UV	absorción ultravioleta

MÉTODOS ANALÍTICOS**Métodos de HPLC****Métodos:**

- **1E**

5 Columna: Symmetry C8, 5 µm, 3 x 150 mm

 Fase móvil: A = (solución acuosa 10 nM de NH₄COOH) + ACN al 10%;

 B = ACN + (solución acuosa 10 nM de NH₄COOH) al 10%.

 Caudal: 1200 µl/min

 Gradiente: A (100%) durante 1,5 min, después a B (100%) en 10 min durante 3 min

- **1E (Hidro)**

10 Columna: Synergy Hydro RP80A, 4 µm, 4,6 x 100 mm

 Fase móvil: A = (solución acuosa 10 nM de NH₄COOH) + ACN al 10%;

 B = ACN + (solución acuosa 10 nM de NH₄COOH) al 10%.

 Caudal: 1200 µl/min

15 Gradiente: A (100%) durante 1,5 min, después a B (100%) en 10 min durante 3 min

Equipamiento:

Instrumento: HPLC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD,

Detección: UV a 254 nm

Detección: Finnigan MSQ, cuadrupolo

20 **Fuente de iones:** APCI

Métodos:

- **2F**

 Columna: Symmetry Shield RP8, 5 µm, 4,6 x 150 mm

 Fase móvil: A = (H₂O + HCOOH al 0,1%) + ACN al 10%

25 B = ACN + (H₂O + HCOOH al 0,1%) al 10%

 Caudal: 1000 µl/min

 Gradiente: A/B (95/5%) durante 1,5 min, después a A/B (5/95%) en 10 min durante 1,5 min

- **2M**

 Columna: Symmetry Shield RP8, 5 µm, 4,6 x 150 mm

30 Fase móvil: A = (H₂O + HCOOH al 0,1%) + ACN al 10%

 B = ACN + (H₂O + HCOOH al 0,1%) al 10%

 Caudal: 1200 µl/min

 Gradiente: A/B (90/10%) durante 1,5 min, después a A/B (5/95%) en 10 min durante 2 min

Equipamiento:

35 **Instrumento:** HPLC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD,

 Trampa de iones LCQDuo

Detección: UV λ 254 nm
Detección: Finnigan LCQduo, trampa de iones
Fuente de iones: ESI

Método:

5 • **2FF**

Columna: Symmetry Shield RP8, 5 μ m, 4,6 x 150 mm
 Fase móvil: A = (H₂O + HCOOH al 0,1%) + ACN al 10%
 B = ACN + (H₂O + HCOOH al 0,1%) al 10%

Caudal: 1000 μ l/min

10 Gradiente: A/B (95/5%) durante 1,5 min, después a A/B (5/95%) en 10 min durante 1,5 min

Equipamiento:

Instrumento: HPLC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD,
 Trampa de iones LCQFLEET

Detección: UV λ 254 nm

15 **Detección:** Finnigan LCQduo, trampa de iones

Fuente de iones: ESI

Métodos:

• **2Ia (isocrático)**

Columna: DAICEL Chiralpack AS-H 5 μ m, 4,6 x 250 mm

20 Fase móvil: A = Hexano; B = EtOH
 A/B = 98/2%

Caudal: 1 ml/min

• **2Ib (isocrático)**

Columna: DAICEL Chiralpack AS-H 5 μ m, 4,6 x 250 mm

25 Fase móvil: A = Hexano; B = EtOH
 A/B = 95/5%

Caudal: 1 ml/min

• **2Ic (isocrático)**

Columna: DAICEL Chiralpack AS-H 5 μ m, 4,6 x 250 mm

30 Fase móvil: A = Hexano; B = EtOH
 A/B = 70/30%

• **2J (isocrático)**

Columna: DAICEL Chiralpack AD-H 5 μ m, 4,6 x 250 mm

35 Fase móvil: A = Hexano; B = Isopropanol
 A/B = 98/2%

Caudal: 1 ml/min

• **2Ja (isocrático)**

Columna: DAICEL Chiralpack AD-H 5 µm, 4,6 x 250 mm

Fase móvil: A = Hexano; B = Isopropanol

A/B = 80/20%

5 Caudal: 1 ml/min

• **2K (isocrático)**

Columna: DAICEL Chiralcel OJ-H 5 µm, 4,6 x 250 mm

Fase móvil: A = Hexano; B = EtOH

A/B = 85/15%

10 Caudal: 1 ml/min

• **2Ka (isocrático)**

Columna: DAICEL Chiralcel OJ-H 5 µm, 4,6 x 250 mm

Fase móvil: A = Hexano; B = EtOH

A/B = 98/2%

15 Caudal: 1 ml/min

Equipamiento

Instrumento: LC Agilent Technologies. HPLC 1100 Serie, DAD Versión A.

Detección: UV 220 - 300 nm

Método:

20 • **2Ha**

Columna: MERCK; Chromolith Flash; RP18e; 25 x 4,6 mm

Fase móvil: A = agua + HCOOH al 0,1%; B = ACN + 0,1%HCOOH

Caudal: 1,6 µl/min

Gradiente:

%B	Minutos
10	0,00
90	2,70
90	3,00
10	3,30

25 **Equipamiento:**

Instrumento: Agilent Technology; HP 1100 Series , DAD

Detección: UV 190-400 nm

Detección de UV: Agilent Technology; HP 1100 MSD

Fuente de iones: ESI+

30

Métodos:

• **2Ga**

Columna: ACQUITY UPLC BEH C18, 1,7 µm, 2,1 x 50 mm

Fase móvil: A = (NH₄COOH 5 mM) + ACN al 10% en B = ACN + agua al 10%

5 Caudal: 700 µl/min

Gradiente: de A/B (100/0%) a A/B (0/100%) en 2,4 min, después A/B (0/100%) para 0,3 min

• **2Gb**

Columna: ACQUITY UPLC HSS C18, 1,7 µm, 2,1 x 50 mm

Fase móvil: A = Agua + TFA al 0,5%; B = ACN + agua al 0,1%

10 Caudal: 700 µl/min

Gradiente: de A/B (100/0%) a A/B (0/100%) en 2,4 min, después A/B (0/100%) para 0,3 min

Equipamiento:

Instrumento: Acquity UPLC/MS WATERS

Detección: Waters PDA (exploración total)

15 Detección: Waters ELSD

Detección: Waters SQD

Fuente de iones: ESI

Métodos de GC-MS:

Métodos:

• **3A**

Columna: Agilent DB-5MS, 25 m x 0,25 mm x 0,25 µm

Gas portador: Helio, caudal constante de 1 ml/min

Programa de la estufa: 50°C (mantener 1 min), a 100°C en 10°C/min, a 200°C en 20°C/min, a 300°C en 30°C/min

25 • **3B**

Columna: Agilent DB-5MS, 25 m x 0,25 mm x 0,25 µm

Gas portador: Helio, caudal constante de 1 ml/min

Programa de la estufa: de 80°C a 110°C en 10°C/min (mantenimiento de 40 min), a 280°C en 30°C/min

Equipamiento:

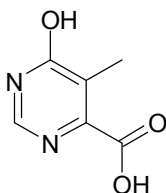
Instrumento: GC/MS Finnigan TRACE GC, TRACE MS cuadrupolo

Detección: TRACE MS cuadrupolo

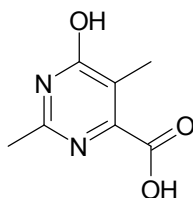
Fuente de iones: EI

CALENTAMIENTO EN MICROONDAS:

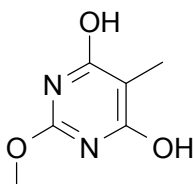
- Instrumentos Discover® CEM, equipados con recipientes de 10 y 35 ml.

SÍNTESIS DE INTERMEDIOS**Intermedio 1a**

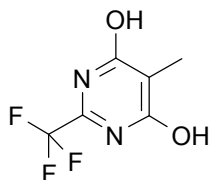
5 Se suspendió hidróxido potásico (37,9 g, 0,67 mol) en 200 ml de etanol seco y acetato de formamidina (28,1 g, 0,27 mol), se añadió oxalpropionato de dietilo disponible en el mercado (50 ml, 0,27 mol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado formado se filtró, se lavó con etanol y éter dietílico, se disolvió en 200 ml de agua y la solución obtenida se acidificó con una solución acuosa al 37% de ácido clorhídrico hasta alcanzar un valor de pH = 2. La solución acuosa ácida se concentró al vacío, el residuo obtenido se suspendió y se agitó en 100 ml de metanol. Las sales inorgánicas insolubles se retiraron por filtración. La solución se concentró. Se obtuvieron 15 g (97,4 mmol) del compuesto deseado.

Intermedio 1b

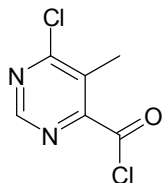
se sintetizó de forma análoga al Intermedio 1a, partiendo de hidrocloreto de acetamidina.

15 Intermedio 1c

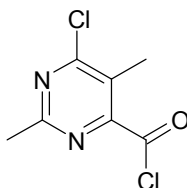
20 Se añadió malonato de dietilmetilo (17 ml, 107 mmol) a metóxido sódico (al 30% en metanol, 101 ml, 547 mmol) y se agitó durante 15 min a 0°C. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de clorhidrato de O-metilisourea disponible en el mercado (14,5 g, 131 mmol) en 20 ml de MeOH. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0°C. Después, la reacción se calentó durante 2 h a 65°C. El disolvente se retiró al vacío. Al resto se le añadió agua y se calentó durante 10 min a 50°C. La mezcla se acidificó mediante la adición de ácido acético hasta pH 4 y después se enfrió en un baño de hielo. El precipitado formado se filtró y se lavó con hielo-agua para dar el producto deseado (13,8 g).

Intermedio 1d

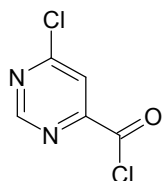
25 se sintetizó de forma análoga al intermedio 1c, partiendo de 2,2,2-trifluoro-acetamidina disponible en el mercado.

Intermedio 2a

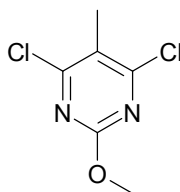
5 El Intermedio 1a (7,0 g, 45,4 mmol) se suspendió en 35 ml de cloruro de tionilo (0,45 mol), se añadieron 0,10 ml de DMF y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se obtuvieron 8,6 g (45 mmol) del producto deseado y se usaron en las siguientes etapas sin purificación adicional.

Intermedio 2b

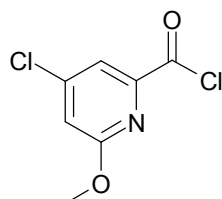
se sintetizó de forma análoga al Intermedio 2a, partiendo del Intermedio 1b.

Intermedio 2c

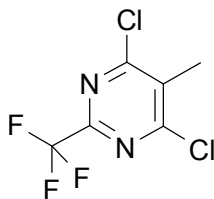
10 se sintetizó de forma análoga al Intermedio 2a, partiendo de ácido 6-hidroxipirimidina-4-carboxílico disponible en el mercado.

Intermedio 2d

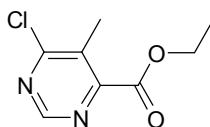
15 Se añadió el Intermedio 1c (1,9 g, 12,2 mmol) a cloruro de fosforilo (17 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 60°C. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó con NaOH 4 N. Después, la mezcla en bruto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el producto deseado.

Intermedio 2e

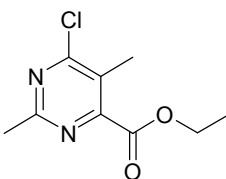
20 Se añadió lentamente 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina disponible en el mercado (70,5 µl, 533 µmol) a una solución de ácido 4-cloro-6-metoxi-piridina-2-carboxílico disponible en el mercado (50 mg, 267 µmol) en 3 ml diclorometano a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío para dar el producto deseado (55 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Intermedio 2f

5 Se añadieron cloruro de tionilo (11,2 ml, 155 mmol) y DMF (250 µl) a una solución del intermedio 1d (3,0 g, 15,5 mmol) en 9 ml de diclorometano y la mezcla de reacción se calentó a refluxo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó con NaOH 4 N. Después, la mezcla en bruto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar el producto deseado (2,7 g).

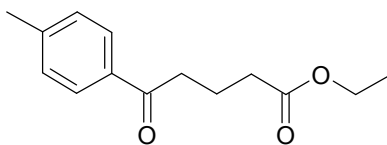
Intermedio 3a

10 Se suspendió carbonato potásico (43,34 g, 0,31 mol) en 350 ml de etanol seco. Se añadió lentamente una solución del Intermedio 2a (20 g, 0,10 mol) en 10 ml de diclorometano a 0°C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El carbonato potásico se retiró por filtración y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (BIOTAGE SP1; cartucho de gel de sílice: 65i; eluyente: diclorometano/acetato de etilo = 95/5%). Se obtuvieron 5,3 g (26 mmol) del compuesto deseado.

Intermedio 3b

15

se sintetizó de forma análoga al Intermedio 3a, partiendo del Intermedio 2b.

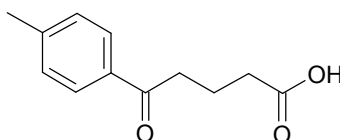
Intermedio 4a

20

A una solución de bromuro de litio (24 g, 277,06 mmol) en 500 ml de tetrahidrofurano seco, agitada en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió bromuro de cobre (I) (19,87 g, 138,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se obtuvo una solución. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió una solución 0,5 M de bromuro de 4-tolil magnesio disponible en el mercado en THF (277,05 ml, 138,52 mmol). Después, se añadió éster etílico del ácido 4-clorocarbonil-butírico disponible en el mercado (19 g, 115,44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 18 h.

25

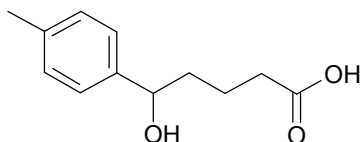
Se añadieron 500 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto (20 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Intermedio 5a

A una solución del intermedio 4a (20 g, 90,80 mmol) en 50 ml de tetrahidrofurano se le añadieron 50 ml de agua e hidróxido de litio monohidrato (11,43 g, 274,40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 h.

La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y las capas se separaron. La fase en agua se acidificó con HCl acuoso (37%) hasta un pH 1 y después se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se trituró con diisopropil éter. El disolvente se retiró por filtración produciendo el producto deseado (13 g, 63,10 mmol).

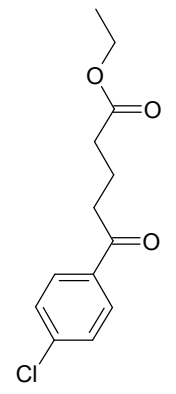
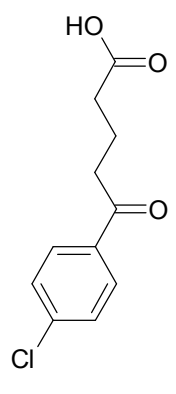
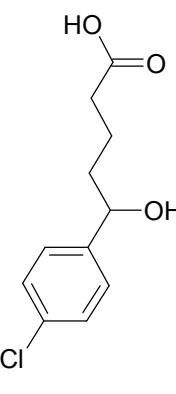
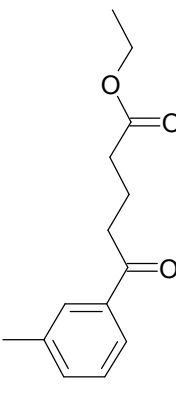
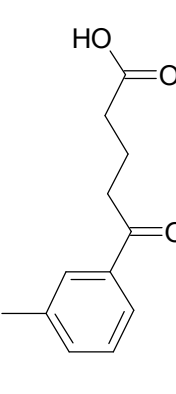
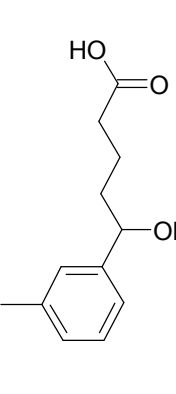
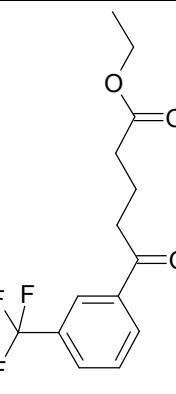
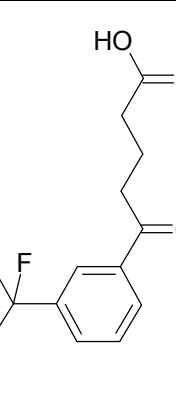
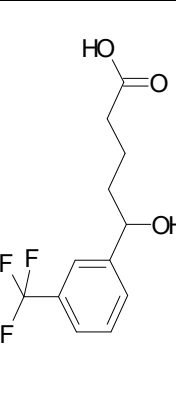
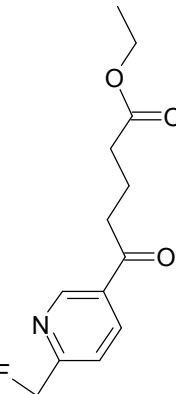
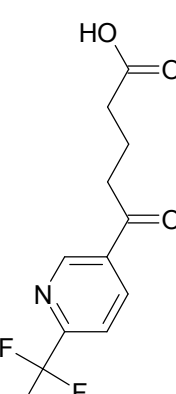
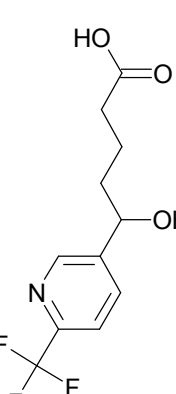
Intermedio 6a

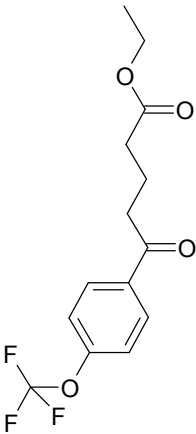
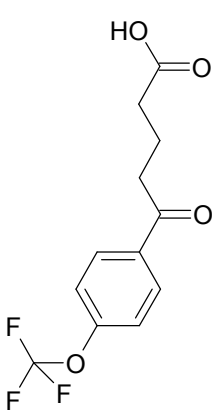
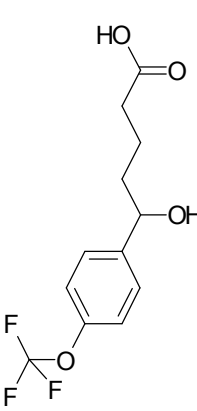
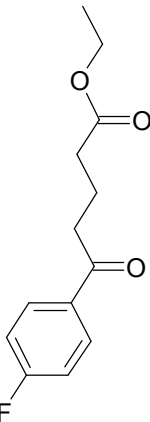
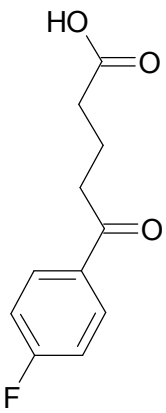
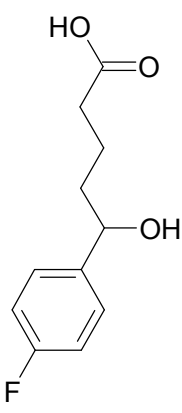


Una suspensión del Intermedio 5a (11,5 g, 55,76 mmol) en 250 ml de agua se enfrió a 10°C. Después, se añadieron hidróxido potásico (7,82 g, 139,4 mmol) y borohidruro sódico (1,83 g, 48,51 mmol), la mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadieron 13 ml de un ácido clorhídrico acuoso 12 M y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar el producto en bruto (11 g, 52,82 mmol).

Los siguientes intermedios se sintetizaron de forma análoga a los Intermedios 4a, 5a y 6a.

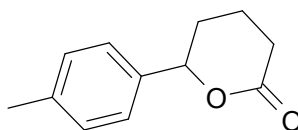
Síntesis análoga al intermedio 4a				Síntesis análoga al intermedio 5a		Síntesis análoga al intermedio 6a	
Grignard de partida	Fuente/Referencia	Intermedio cetó-éster	ESTRUCTURA	Intermedio cetó-ácido	ESTRUCTURA	Intermedio hidroxí-ácido	ESTRUCTURA
Bromuro de 4-((trifluoro-metil)-fenil)-magnesio	Documento WO2009/73203	4b		5b		6b	
Bromuro de fenil magnesio	Disponible en el mercado	4c		5c		6c	

Bromuro de 4-cloro-fenilo magnesio	Disponible en el mercado	4d		5d		6d	
Bromuro de 3-tolil-magnesio	Disponible en el mercado	4e		5e		6e	
Bromuro de 3-((trifluoro-metil)-fenil)-magnesio	Documento WO2009/73203	4f		5f		6f	
Bromuro de (6-(trifluoro-metil)piridin-3-il)magnesio	*)	4 g		5 g		6 g	

Bromuro de 4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-magnesio	Disponible en el mercado	4h		5h		6 h	
Bromuro de 4-fluoro-fenil-magnesio	Disponible en el mercado	4i		5i		6i	

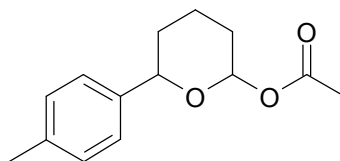
*) Se preparó bromuro de 6-(trifluoro-metil)piridin-3-il)magnesio añadiendo 5 ml de tetrahidrofurano seco y 0,061 ml (0,061 mmol) de una solución 1 M de hidruro de diisobutil aluminio en hexano para dar limaduras de magnesio (3,9 g, 160 mmol) y de cloruro de litio (6,27 g, 148 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min y después se añadió gota a gota una solución de bromuro de (6-(trifluoro-metil)piridin-3-ilo) (7,5 g, 32,2 mmol) en 30 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente, se agitó durante 30 min y se usó directamente.

Intermedio 7a



El Intermedio 6a (6 g, 28,81 mmol) se disolvió en 100 ml de diclorometano. Se añadieron 1,5 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de diclorometano y se lavó con 50 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se retiró al vacío para dar el producto deseado (4,38 g (23,0 mmol)).

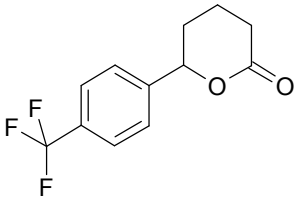
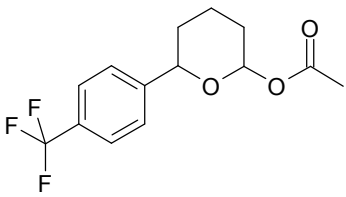
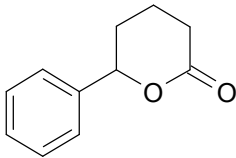
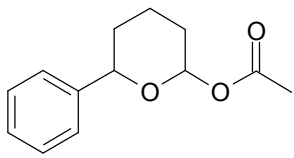
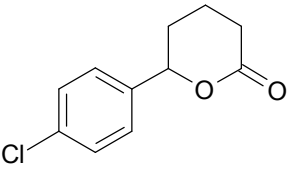
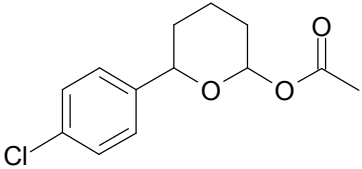
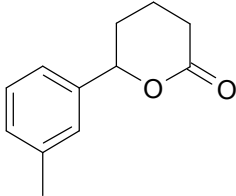
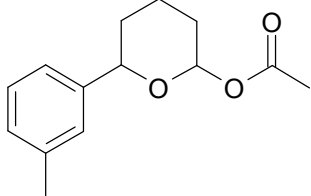
Intermedio 8a

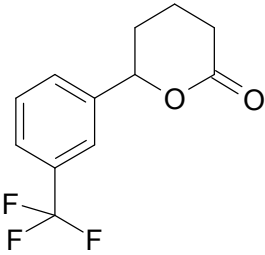
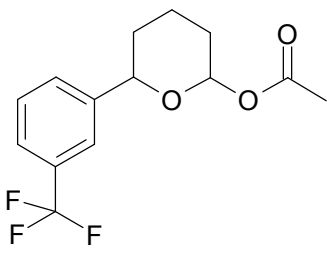
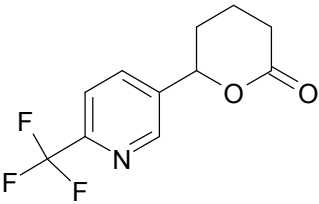
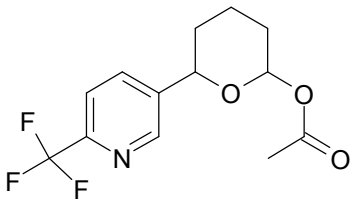
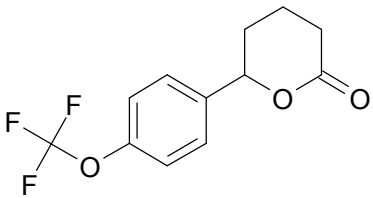
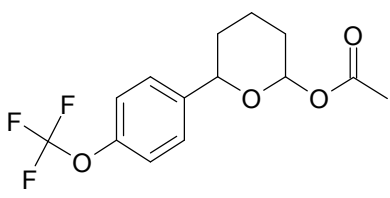
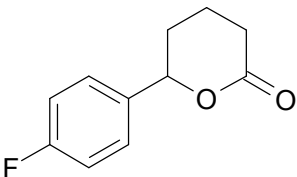
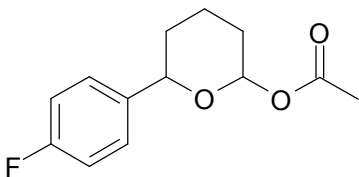


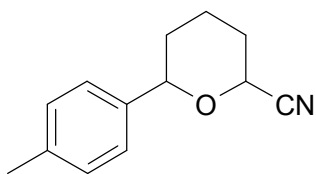
Una solución del intermedio 7a (4,38 mg, 3,94 mmol) en 110 ml de diclorometano se enfrió a -78°C. Después, se añadió gota a gota una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio (46,15 ml, 46,15 mmol) en diclorometano. La

- mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 120 min. La conversión en el intermedio de lactol se confirmó mediante un análisis por GC-MS de una muestra de la mezcla de reacción tratada con agua y se extrajo con diclorometano. Se añadieron 100 ml de metanol a -78°C y la mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto obtenido se trituró con éter etílico. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con éter etílico. La capa orgánica se retiró al vacío para dar el lactol en bruto (4,4 g, 22,9 mmol). El lactol se disolvió en 80 ml de diclorometano seco y se enfrió a 0°C. Después, se añadieron trietilamina (4,96 ml, 34,33 mmol), anhídrido acético (2,54 ml, 27,46 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (279,59 mg, 2,29 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho Biotage SP1 de 50 g, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 95/5) para dar el producto deseado (4 g, 17,1 mmol).

Los siguientes intermedios se sintetizaron de forma análoga a los Intermedios 7a y 8a.

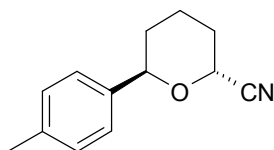
Síntesis análoga al intermedio 7a			Síntesis análoga al intermedio 8a		
Intermedio de hidroxi-ácido de partida	Intermedio de lactona	ESTRUCTURA	Intermedio de lactol-acetato		ESTRUCTURA
6b	7b		8b		
6c	7c		8c		
6d	7d		8d		
6e	7e		8e		

6f	7f		8f	
6g	7g		8g	
6h	7h		8h	
6i	7i		8i	

Intermedio 9a

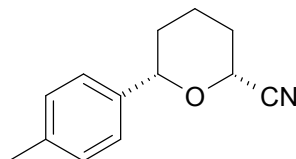
5 Se añadieron cianuro de trimetilsililo (0,52 ml, 4,16 mmol) y eterato de trifluoruro de boro (0,27 ml, 2,22 mmol) a una solución del Intermedio 8a (650 mg, 2,77 mmol) en 50 ml de acetonitrilo en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el producto deseado (mezcla de diaestereoisómeros).

GC/MS (método 3A) T_r = 10,47 min y 10,68 min (mezcla diastereoisomérica, proporción trans/cis = 8/2)

Intermedio 10a

10

El Intermedio 9a se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho Biotage SP1 de 25 g, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 99/1). Se obtuvieron 400 mg de un estereoisómero trans diastereoméricamente puro (racemato, configuración relativa asignada por RMN).

GC/MS (método 3A) $T_r = 10,47$ min**Intermedio 11a**

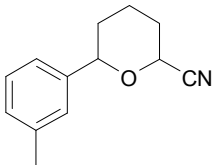
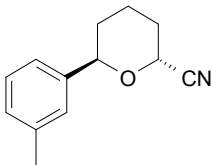
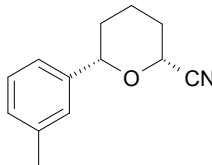
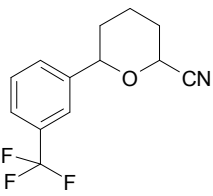
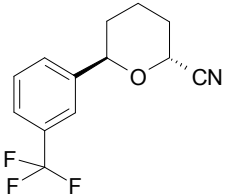
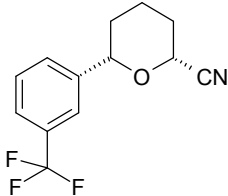
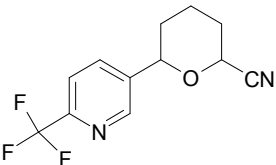
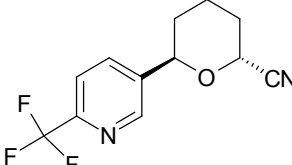
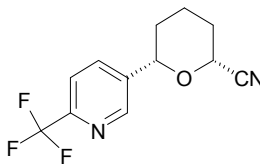
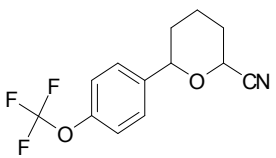
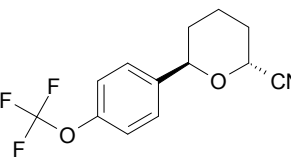
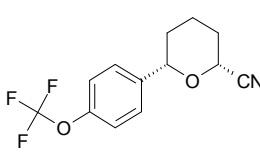
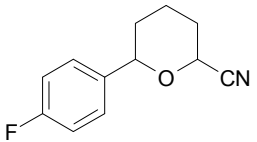
5 La elución adicional de la columna proporcionó 100 mg del estereoisómero cis diastereoméricamente puro (racemato, configuración relativa asignada por RMN).

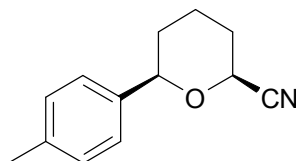
GC/MS (método 3A) $T_r = 10,68$ min

10 También se obtuvo el Intermedio 11a mediante la epimerización del Intermedio 10a: Se disolvió el Intermedio 10a (3,2 g, 15 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano. Se añadió *tert*-butoxido potásico (178 mg, 1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El sólido se retiró por filtración y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho Biotage SP1 de 50 g, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 99/1). Se obtuvieron 1,45 g del diastereoisómero cis deseado.

Los siguientes intermedios se sintetizaron de forma análoga a los Intermedios 9a, 10a y 11a.

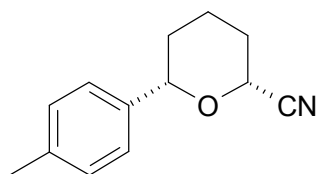
<i>Síntesis análoga al intermedio 9a</i>			<i>Síntesis análoga al intermedio 10a</i>		<i>Síntesis análoga al intermedio 11a</i>	
Intermedio de lactol-acetato de partida	Compuesto Intermedio	ESTRUCTURA	Intermedio	ESTRUCTURA	Intermedio	ESTRUCTURA
8b	9b		10b		11b	
8c	9c		10c		11c	
8d	9d		10d		11d	

8e	9e		10e		11e	
8f	9f		10f		11f	
8g	9g		10g		11g	
8h	9h		10h		11h	
8i	9i					

Intermedio 12a

5 El intermedio racémico 11a (1,17 g, 2,06 mmol) se separó por HPLC quiral (columna semi-preparativa). Se obtuvieron 400 mg (1,99 mmol) en forma de un estereoisómero individual.

HPLC quiral (método 2la isocrático): $T_r = 8,74$ min

Intermedio 13a

La elución adicional de la columna proporcionó 390 mg (1,94) del enantiómero individual correspondiente.

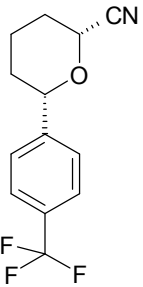
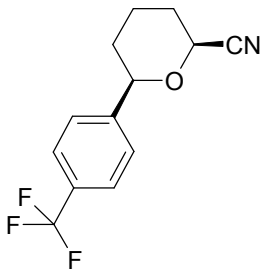
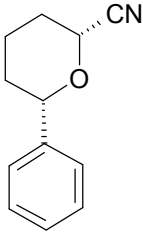
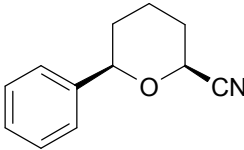
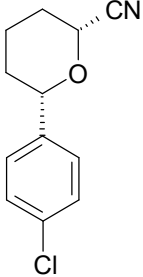
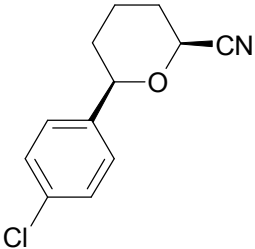
HPLC quiral (método 2la isocrático): $T_r = 9,06$ min

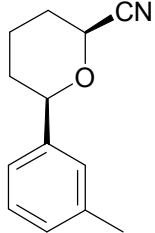
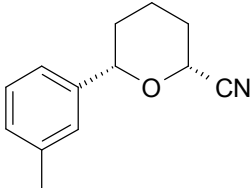
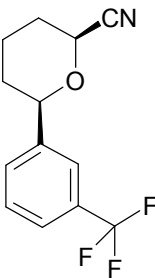
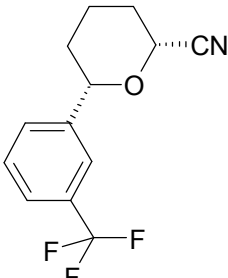
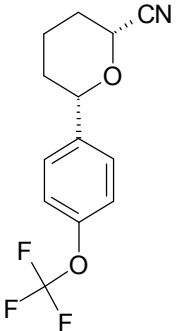
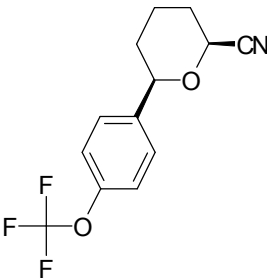
La estereoquímica absoluta se determinó por cristalografía de rayos X:

La estereoquímica absoluta se obtuvo a partir del perfeccionamiento de los datos de dispersión anómalos. Aunque no es posible una asignación inequívoca debido a la pérdida de átomos pesados, el parámetro de Flack proporcionó una clara tendencia hacia la configuración quiral indicada.

Datos del Cristal: $C_{13}H_{15}N_1O_1$ $M_r = 201,26$, ortorómbico, $P2_12_12_1$, $a = 8,0519(16)$ Å, $b = 11,185(2)$ Å, $c = 12,637(3)$ Å, $V = 1138,2(4)$ Å³, $Z = 4$, $D_x = 1,175$ g/cm³, $l = 1,542$ Å, $m = 0,58$ mm⁻¹, $F(000) = 423$, $T = 100(1)$ K. Recolección de datos: 12235 reflejos medidos, 1888/1130 único, $R_{int} = 0,079$. Refinamiento: 138 parámetros; se incluyeron átomos de hidrógeno como átomos de montaje, $S = 1,02$, $R1 = 0,052$ para 1393 reflejos con $F_o > 4\sigma(F_o)$, $pR = 0,128$ (peso $p = 1/[s^2(F_o^2) + (0,0864P)^2 + 0,0P]$ donde $P = (F_o^2 + 2Fc^2)/3$, pico más diferente: $0,31$ e/Å³; orificio más diferente $-0,22$ e/Å³, Flack = $0,2(5)$.

Los siguientes intermedios se separaron de forma análoga a los Intermedios 12a y 13a.

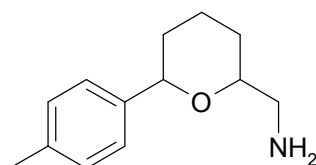
Racemato syn de partida	Método de HPLC Quiral	Primer estereoisómero syn individual	T_r (min)	ESTRUCTURA	Segundo estereoisómero syn individual	T_r (min)	ESTRUCTURA	Estereoquímica
11b	2la	12b	13,25		13b	14,33		Estereoquímica absoluta como se muestra*
11c	2J	12c	9,94		13c	10,84		Estereoquímica cis relativa
11d	2K	12d	9,09		13d	9,76		Estereoquímica cis relativa

11e	2lb	12e	7,23		13e	8,24		Estereoquímica cis relativa
11f	2K	12f	6,03		13f	6,67		Estereoquímica cis relativa
11h	2KA	12h	13,65		13h	14,53		Estereoquímica cis relativa

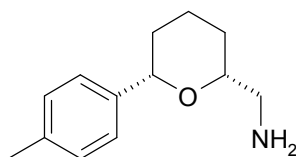
*La estereoquímica absoluta para el intermedio 12b se obtuvo a partir del perfeccionamiento de datos de dispersión anómala para el Intermedio 12b. Aunque no es posible una asignación inequívoca debido a la pérdida de átomos pesados, el parámetro de Flack proporcionó una clara tendencia hacia la configuración quiral indicada.

- 5 Datos del Cristal: $C_{13}H_{12}N_1O_1F_3$, $M_r = 255,24$, ortorrómbico, $P2_12_12_1$, $a = 7,5726(15)\text{\AA}$, $b = 11,053(2)\text{\AA}$, $c = 14,173(3)\text{\AA}$, $V = 1186,3(4)\text{\AA}^3$, $Z = 4$, $D_x = 1,429\text{ g/cm}^3$, $I = 1,542\text{ \AA}$, $m = 1,061\text{ mm}^{-1}$, $F(000) = 528$, $T = 100(1)\text{ K}$.
Recolección de datos: 8980 reflejos medidos, 1900/1131 único, $R_{int} = 0,045$. Refinamiento: 164 parámetros; se incluyeron átomos de hidrógeno como átomos de montaje, $S = 1,10$, $R1 = 0,065$ durante 1710 reflejos con $F_o > 4\sigma(F_o)$, $pR = 0,167$ (peso $p = 1/[s^2(F_o^2) + (0,1147P)^2 + +1,0917P]$ donde $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, pico más diferente: 0,43 e/ $\text{\AA}^3$; orificio más diferente -0,39 e/ $\text{\AA}^3$, Flack = 0,2(3).
- 10

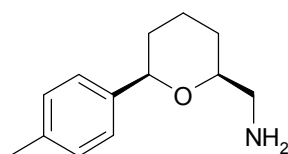
Intermedio 14a



- 15 El Intermedio 9a se disolvió en 20 ml de tetrahidrofurano, se añadió una solución 1 M de complejo de borano-tetrahidrofurano (3,28 ml, 3,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadieron 20 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 50 ml de dichlorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Se obtuvieron 90 mg (0,44 mmol) del producto deseado.

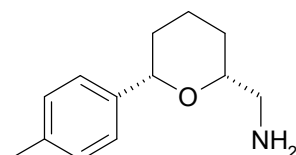
Intermedio 15a

Se sintetizó de forma análoga a los Intermedios 14a, partiendo del intermedio 11a

Intermedio 16a

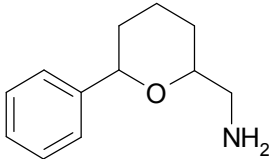
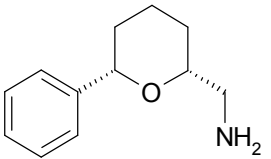
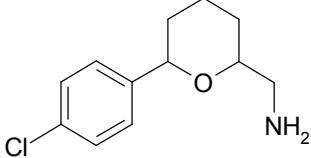
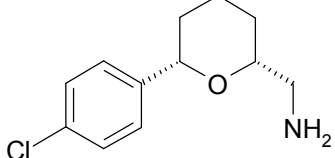
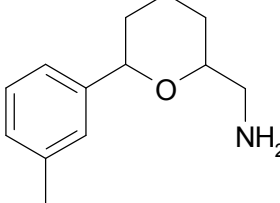
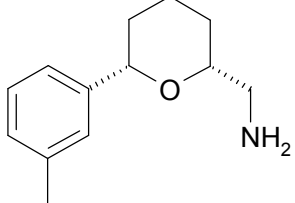
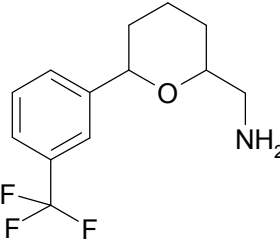
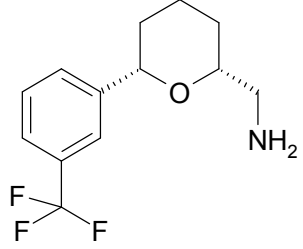
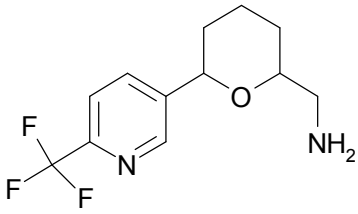
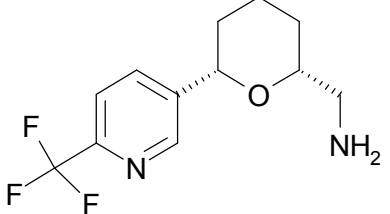
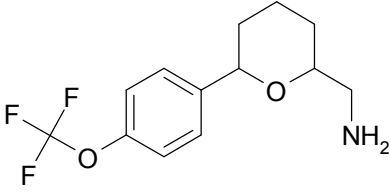
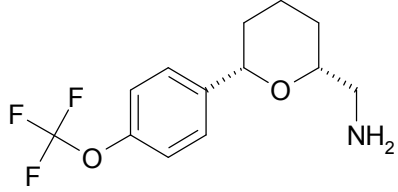
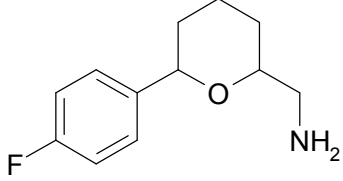
5

Se sintetizó de forma análoga a los Intermedios 14a, partiendo del intermedio 12a. Estereoquímica absoluta conocida.

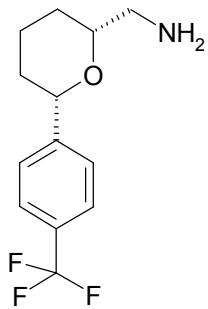
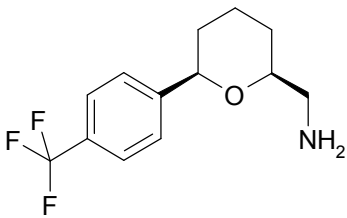
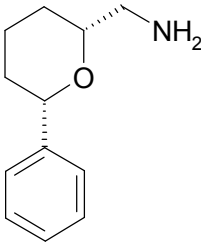
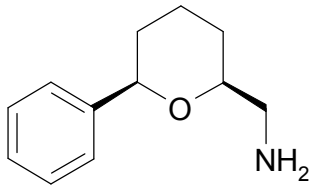
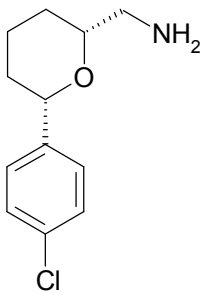
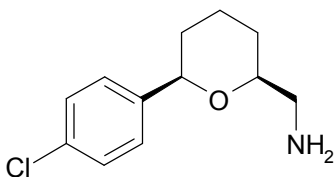
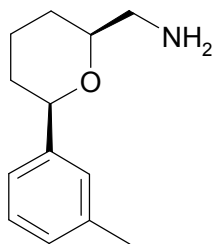
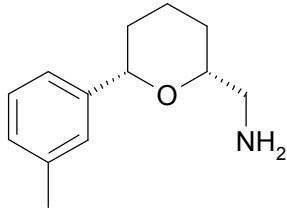
Intermedio 17a

- 10 Se sintetizó de forma análoga al Intermedio 14a, partiendo del intermedio 13a. Estereoquímica absoluta conocida.
- Los siguientes intermedios se sintetizaron de forma análoga a los Intermedios 14a y 15a.

<i>Síntesis análoga al intermedio 14a</i>			<i>Síntesis análoga al intermedio 15a</i>		
Intermedio de Partida	Intermedio	ESTRUCTURA	Intermedio de Partida	Intermedio	ESTRUCTURA
9b	14b		11b	15b	

9c	14c		11c	15c	
9d	14d		11d	15d	
9e	14e		11e	15e	
9f	14f		11f	15f	
9g	14g		11g	15g	
9h	14h		11h	15h	
9i	14i				

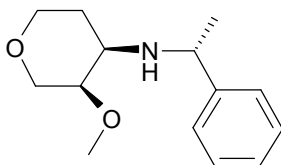
Los siguientes intermedios se sintetizaron de forma análoga a los Intermedios 16a y 17a.

<i>Síntesis análoga al intermedio 16a</i>			<i>Síntesis análoga al intermedio 17a</i>			
Intermedio de Partida	Intermedio	ESTRUCTURA	Intermedio de Partida	Intermedio	ESTRUCTURA	Estereoquímica
12b	16b		13b	17b		estereoquímica absoluta como se muestra
12c	16c		13c	17c		Estereoquímica cis relativa*
12d	16d		13d	17d		Estereoquímica cis relativa
12e	16e		13e	17e		Estereoquímica cis relativa

12f	16f		13f	17f		Estereoquímica cis relativa
12h	16h		13h	17h		Estereoquímica cis relativa

* La estereoquímica que se ha mostrado corresponde a la síntesis estereoselectiva del intermedio 39d usando cloruro de (S,S)-tet-TsDpen rutenio (Catalizadores Johnson Matthey).

Intermedio 18a



5

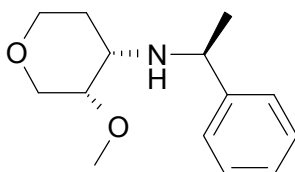
Se agitaron 3-metoxi-tetrahidro-piran-4-ona* (1 g, 7,68 mmol), (R)-(+)-1-feniletilamina disponible en el mercado (0,99 ml, 7,68 mmol) y níquel Raney (200 mg) en 10 ml de etanol seco en una atmósfera de hidrógeno (5 bar) durante 15 días. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de metanol y 20 ml de tetrahidrofurano, se agitó durante 15 minutos, se filtró en una capa de celite y se concentró al vacío. El producto en bruto se cargó en un cartucho SCX (50 g). El cartucho se lavó con metanol y el producto deseado se eluyó con una solución 7 M de amoníaco en metanol. La fase orgánica básica se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol = 98/2%) para obtener 710 mg (3,02 mmol) del producto deseado en forma un estereoisómero individual (pureza diastereomérica confirmada y estereoquímica cis relativa asignada por RMN).

10

GC/MS (método 3B) T_r = 35,04 min

15 *Tetrahedron Letters, **2005**, 447-450

Intermedio 18b

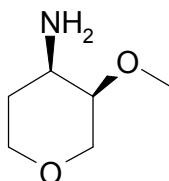


se sintetizó de forma análoga al Intermedio 18a, partiendo de 3-metoxi-tetrahidro-piran-4-ona y (S)-(-)-1-feniletilamina disponible en el mercado (pureza diastereoisomérica confirmada y configuración cis relativa asignada por RMN).

20

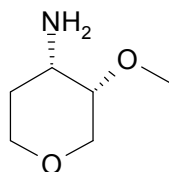
GC/MS (método 3B) $T_r = 35,04$ min

Intermedio 19a



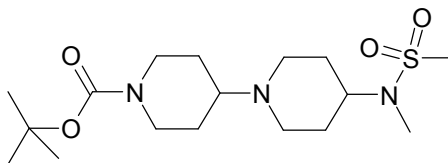
5 Se agitaron el Intermedio 18a (1,18 g, 5,01 mmol), Pd al 10%/C (200 mg) y ácido acético (0,3 ml, 5,01 mmol) en 20 ml de metanol en una atmósfera de hidrógeno (5 bar) durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de metanol, se agitó durante 15 minutos, se filtró en una capa de celite y se concentró al vacío. El producto en bruto se cargó en un cartucho SCX (50 g). El cartucho se lavó con metanol y el producto deseado se eluyó con una solución 7 M de amoniaco en metanol. La fase orgánica básica se concentró al vacío y se obtuvieron 513 mg (3,91 mmol) del producto deseado en forma de un solo estereoisómero.

10 **Intermedio 19b**



se sintetizó de forma análoga al Intermedio 19a, partiendo del Intermedio 18b.

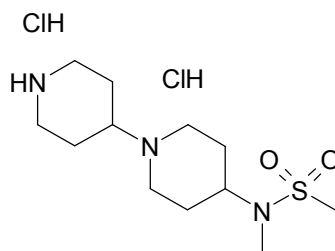
Intermedio 20a



15 Se suspendió clorhidrato de N-metil-N-piperidin-4-il-metanosulfonamida (11 g, 47,91 mmol; documento WO2009/47161) en 200 ml de 1,2-dicloroetano, se añadieron N,N-diisopropiletilamina (17,12 ml, 96,17 mmol) y 1-(terc-butoxicarbonil)-piperidin-4-ona disponible en el mercado (9,58 g, 48,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (12,23 g, 57,50 mmol) y la mezcla de
20 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico.

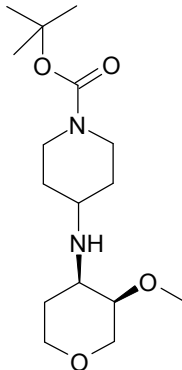
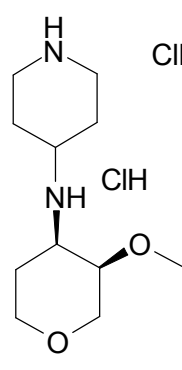
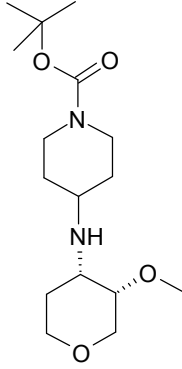
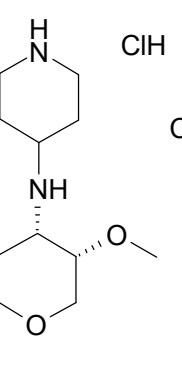
La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (BIOTAGE SP1; cartucho de gel de sílice: 65i; eluyente: acetato de etilo/metanol = 50/50%) para obtener 7,2 g (19,2 mmol) del compuesto deseado.

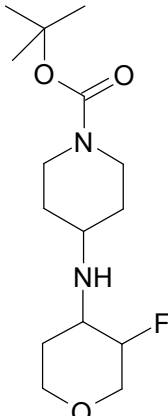
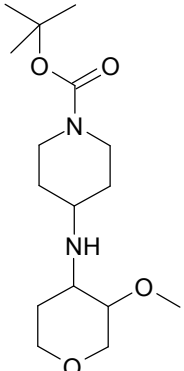
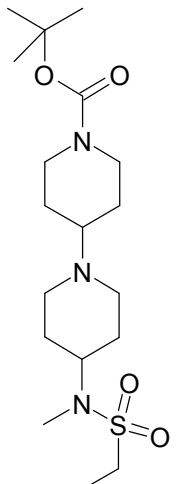
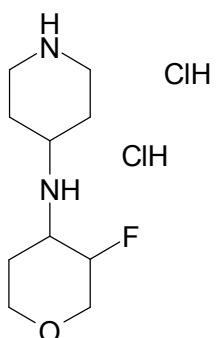
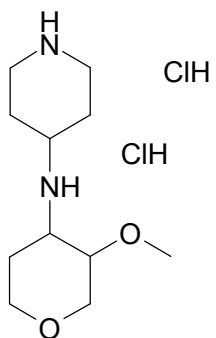
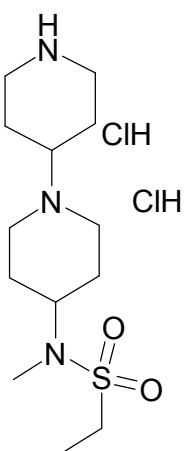
Intermedio 21a

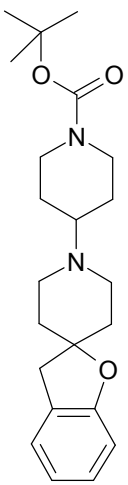
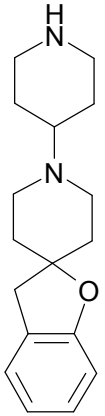


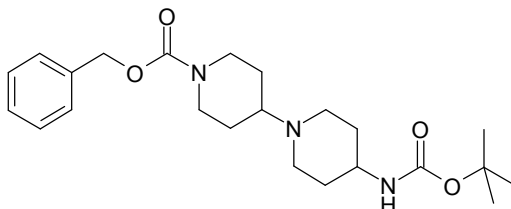
25 El Intermedio 20a (7,2 g, 19,2 mmol) se suspendió en 20 ml de 1,4-dioxano y se añadió gota a gota una solución 4 M de ácido clorhídrico (48 ml, 192 mmol) en 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se obtuvieron 6,3 g (18 mmol) del compuesto deseado.

Los siguientes intermedios se sintetizaron de forma análoga a los Intermedios 20a y 21a.

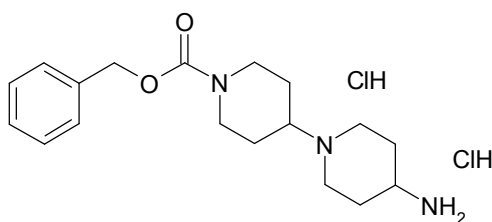
Síntesis análoga al intermedio 20a						Síntesis análoga al intermedio 21a	
Intermedio de Partida	Fuente/Referencia	Intermedio de Partida	Fuente/Referencia	Intermedio de Carbamato	ESTRUCTURA	Intermedio de Diamino	ESTRUCTURA
1-(terc-butoxicarbonil)-4-oxopiperidina	comercialmente disponible	19a	-	20b		21b	
1-(terc-butoxicarbonil)-4-oxopiperidina	comercialmente disponible	19b	-	20c		21c	

3-fluoro-tetrahydro-piran-4-ona	3-Metoxi-tetrahydro-piran-4-ona	1-(terc-butoxicarbonil)-4-oxopiperidina
Documento WO2003/93231	Tetrahedron Letters, 2005 , 447-450	Disponible en el mercado
Éster terc-butílico del ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico	Éster terc-butílico del ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico	N-metil-N-piperidin-4-il-etanosulfonamida
Disponible en el mercado	Disponible en el mercado	Preparada de forma análoga a N-metil-N-piperidin-4-il-metanosulfonamida partiendo de cloruro de etansulfonilo (véase el intermedio 20a)
20f	20e	20d
		
21f	21e	21d
		

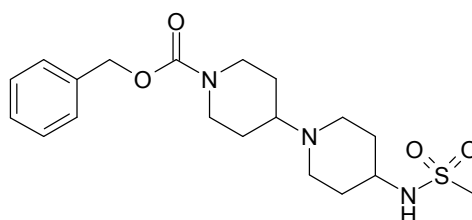
3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidina]	Disponible en el mercado	1-(terc-butoxicarbonil)-piperidin-4-ona	Disponible en el mercado	20 g		21 g	 ClH ClH
---	--------------------------	---	--------------------------	------	--	------	--

Intermedio 22

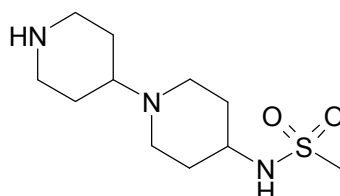
- 5 Se disolvieron éster terc-butílico del ácido piperidin-4-il-carbámico disponible en el mercado (6 g, 30 mmol) y 1-(benciloxicarbonil)-4-oxopiperidina disponible en el mercado (9,6 g, 48 mmol) en 50 ml de diclorometano, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min; se añadió triacetoxiborohidruro sódico (12,23 g, 57,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto obtenido se trató con éter isopropílico/acetona y el precipitado obtenido se retiró por filtración. Se obtuvieron 8,4 g (20 mmol) del producto deseado.

Intermedio 23

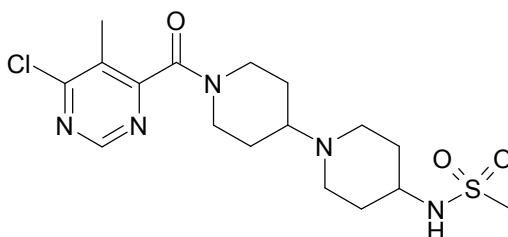
- 15 Una solución del intermedio 22 (8,4 g, 20 mmol) en 150 ml de 1,4-dioxano se enfrió a 0°C. Después, se añadieron gota a gota 12,6 ml (50 mmol) de una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano; la mezcla de reacción se dejó hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El precipitado se retiró por filtración y se secó a 50°C al vacío para dar el producto deseado (6 g, 15 mmol).

Intermedio 24

- 5 El Intermedio 23 (6,0 g, 15 mmol) se suspendió en 55 ml de diclorometano; se añadió trietilamina (6,43 ml, 46 mmol), la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,43 ml, 18 mmol) en 5 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h; después, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se trató con éter diisopropílico, el precipitado se retiró por filtración y se secó. Se obtuvieron 5 g (13 mmol) del producto deseado.

Intermedio 25

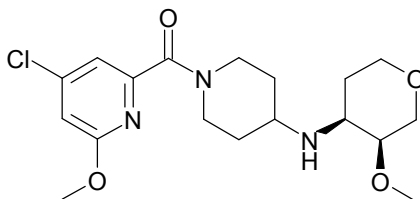
- 10 El Intermedio 24 (5 g, 13 mmol) se disolvió en 50 ml de metanol; se añadieron en secuencia ácido acético (1,5 ml, 25,3 mmol) y Pd al 10%/C (500 mg) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (3 bar) a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción se filtró en una capa de celite y la fase orgánica se cargó en un cartucho SCX (10 g). Después del lavado con metanol, el compuesto deseado se eluyó con una solución 2 M de amoníaco en metanol. Se obtuvieron 3,7 g (4,6 mmol) del producto deseado.

Intermedio 26a

- 20 El Intermedio 25 (1,1 g, 4,21 mmol) se suspendió en 20 ml de diclorometano seco, se añadieron N,N-diisopropiletilamina (1,47 ml, 8,42 mmol) y DMF (137 µl, 1,67 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota el Intermedio 2a (812 mg, 4,21 mmol) en 5 ml de diclorometano, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h; la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de gel de sílice Isolute: 10 g; eluyente: diclorometano/metanol = 95/5%). Se obtuvieron 1,0 g (2,41 mmol) del compuesto del título.
- 25 Los siguientes intermedios se sintetizaron de forma análoga al Intermedio 26a.

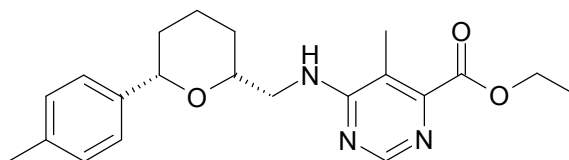
Intermedio Núcleo	Intermedio de Piperidina	Intermedio de Cloro-pirimidina	ESTRUCTURA
2a	21a	26b	

2a	4-Metoxi-[1,4']bi piperidinilo (disponible en el mercado)	26c	
2b	21a	26d	
2a	21d	26e	
2c	21a	26f	
2c	21b	26 g	
2c	21c	26h	
2a	21e	26i	

Intermedio 26i

5

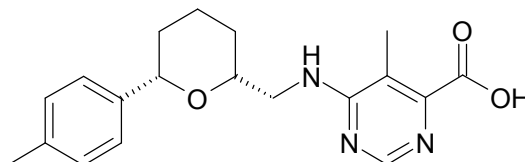
Se añadió el Intermedio 2e (55 mg, 267 μ mol) a una solución de trietilamina (111 μ l, 800 μ mol) y el Intermedio 21c (73 mg, 291 μ mol) en 2,5 ml de diclorometano, y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el producto deseado (133 mg).

Intermedio 27a

10

Se disolvieron el Intermedio 3a (976 mg, 4,6 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,9 ml, 5,24 mmol) en 15 ml de 1,4-dioxano seco; se añadió el intermedio 17a (430 mg, 2,09 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano; la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se concentró al vacío. Se obtuvieron 770 mg (2,08 mmol) del compuesto deseado en forma del producto en bruto. Estereoquímica absoluta conocida.

15

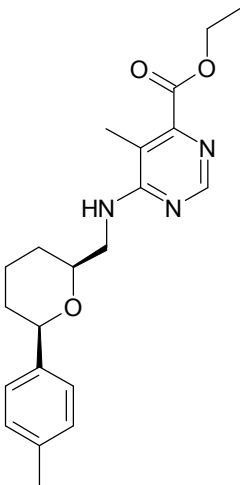
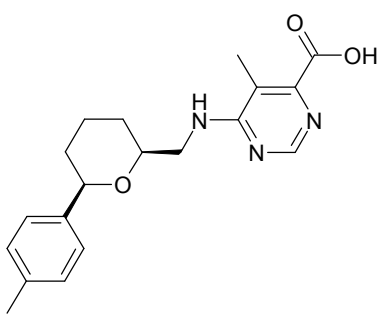
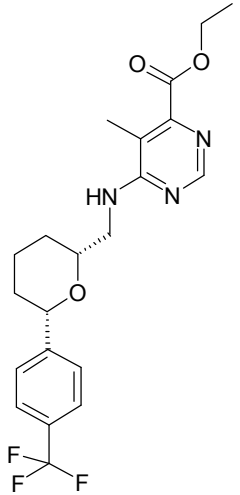
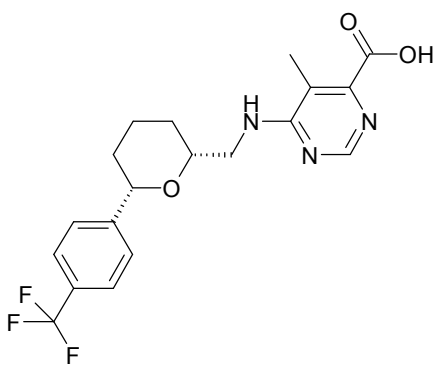
Intermedio 28a

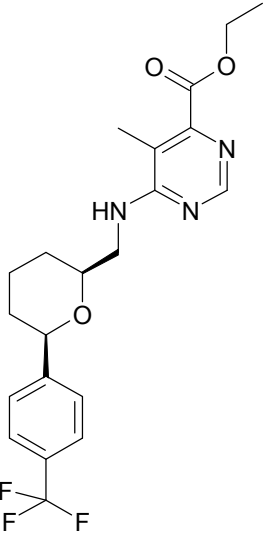
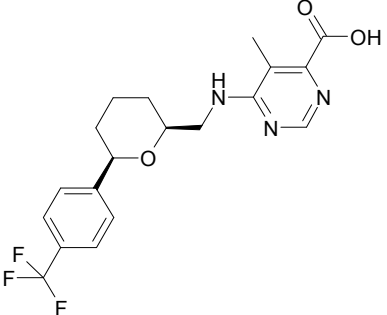
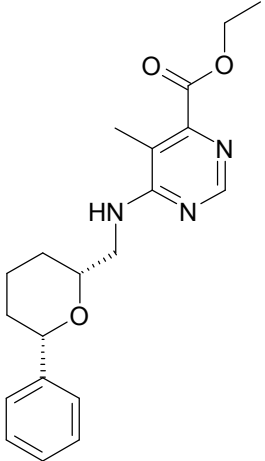
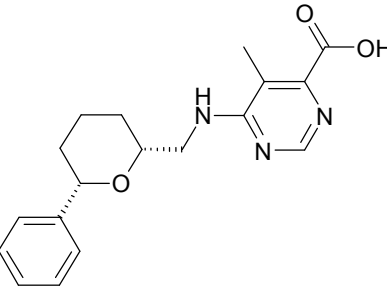
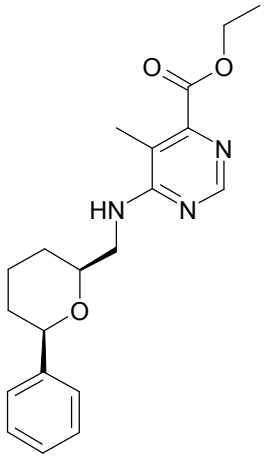
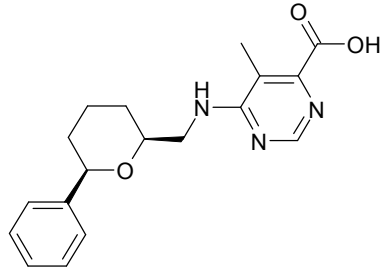
20

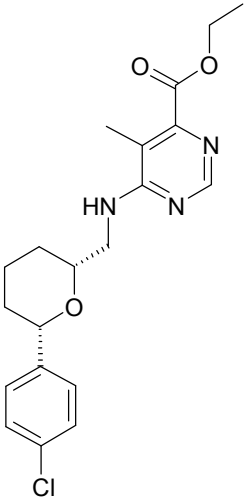
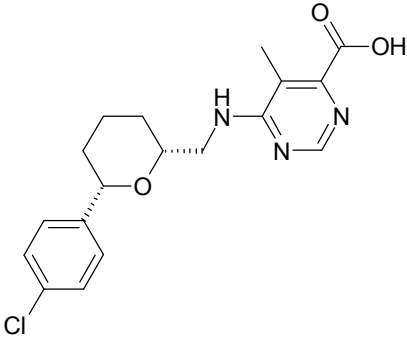
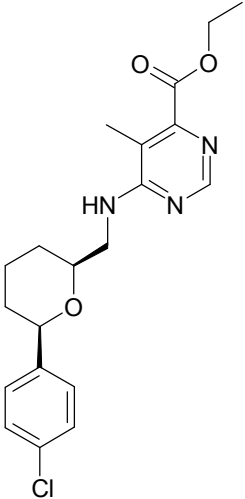
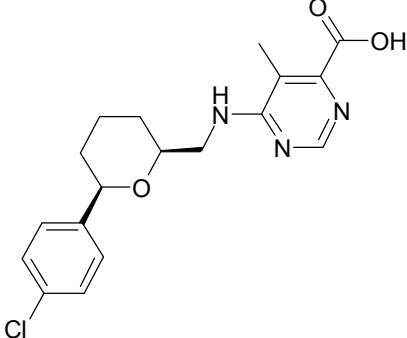
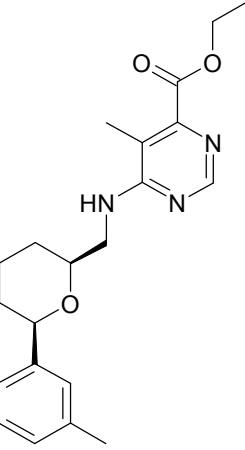
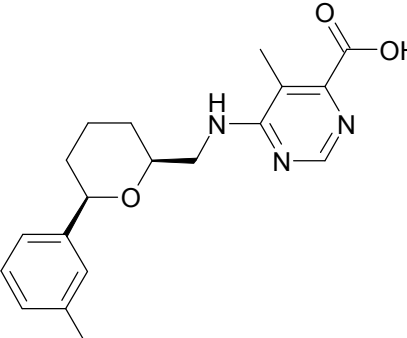
El Intermedio 27a (770 mg, 2,08 mmol) se disolvió en 8 ml de tetrahidrofurano y se añadió una solución de LiOH (262 mg, 6,24 mmol) en 8 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 1 hora y después se concentró al vacío. Se añadieron 20 ml de agua y la mezcla de reacción se acidificó con 5 ml de una solución 4 M de ácido clorhídrico en agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se retiró al vacío. Se obtuvieron 670 mg (1,96 mmol) del producto deseado. Estereoquímica absoluta conocida.

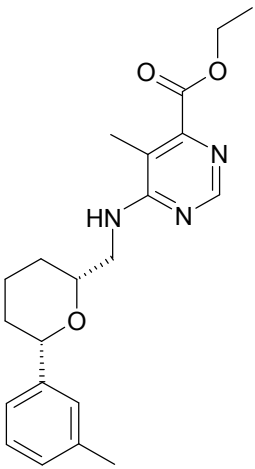
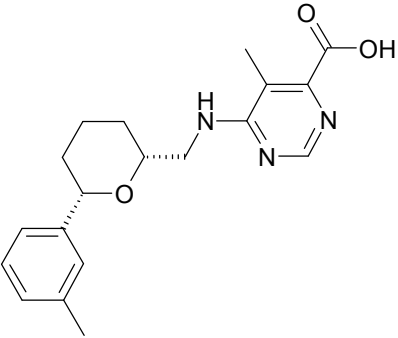
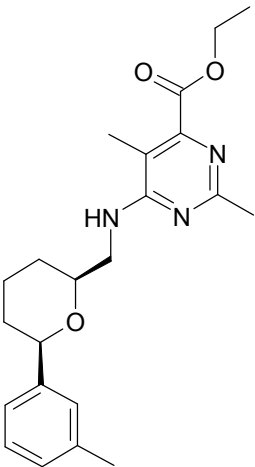
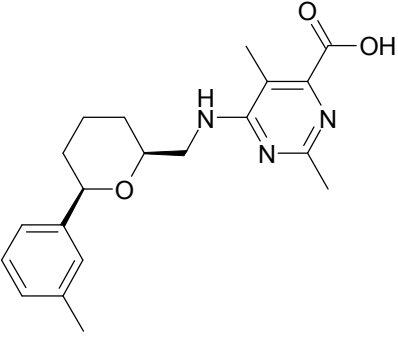
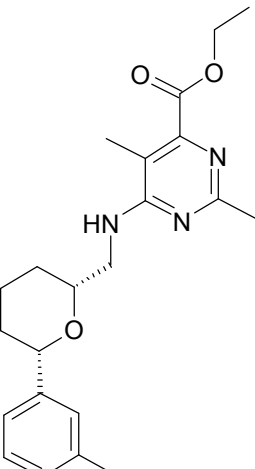
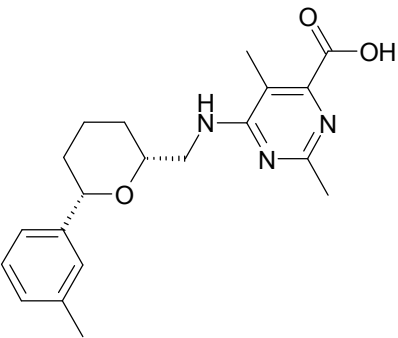
Los siguientes intermedios se sintetizaron de forma análoga a los Intermedios 27a y 28a.

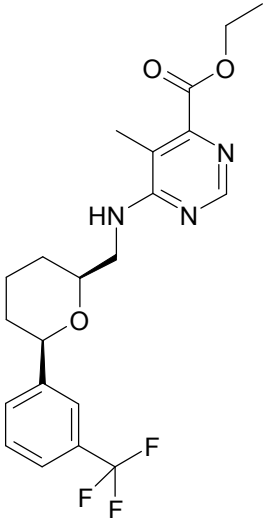
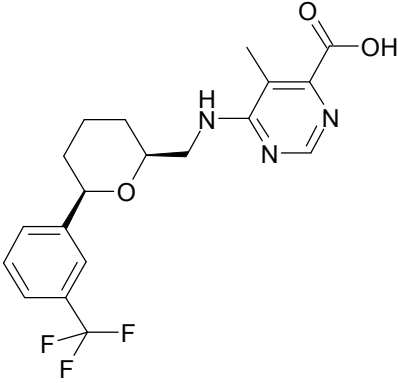
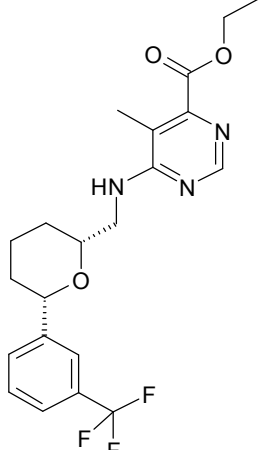
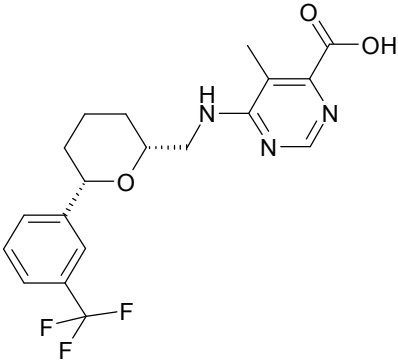
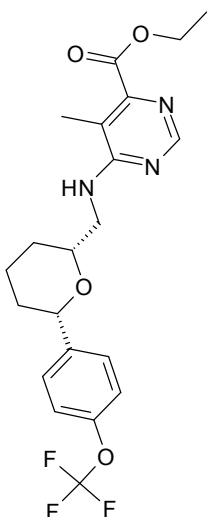
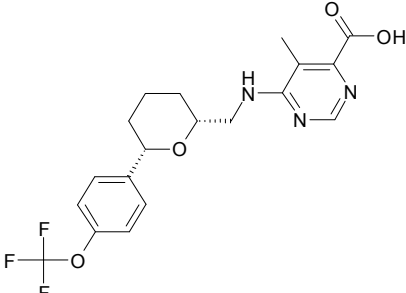
25

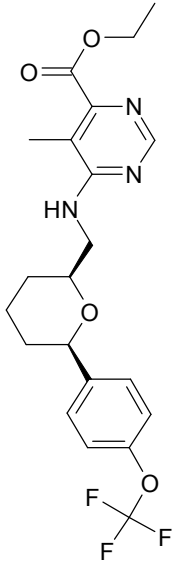
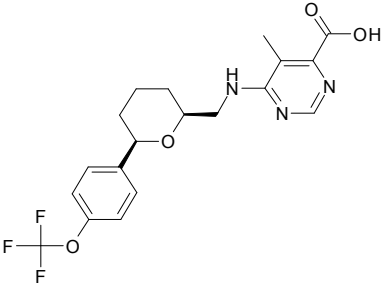
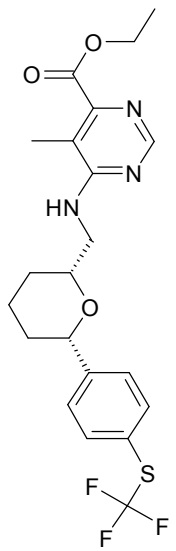
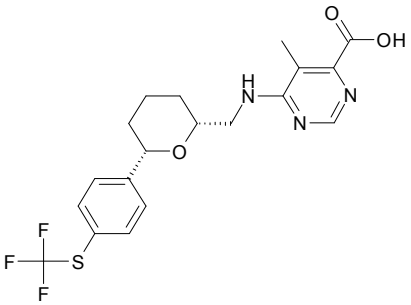
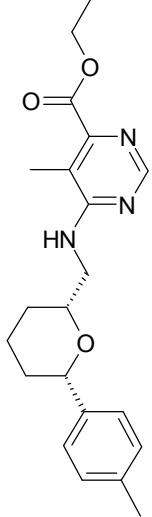
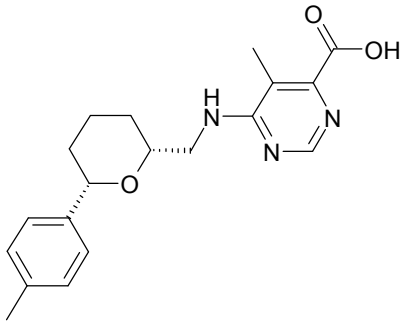
Síntesis análoga al intermedio 27a				Síntesis análoga al intermedio 28a		
Intermedio Núcleo	Amina	Intermedio de Éster	ESTRUCTURA	Intermedio Ácido	ESTRUCTURA	Estereoquímica
3 ^a	16a	27b		28b		estereoquímica absoluta como se muestra
3 ^a	16b	27c		28c		Estereoquímica absoluta como se muestra

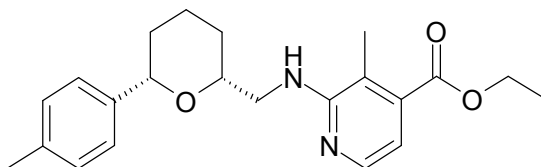
3 ^a	17b	27d		28d		Estereoquímica absoluta como se muestra
3a	16c	27e		28e		Estereoquímica cis relativa
3a	17c	27f		28f		Estereoquímica cis relativa

3a	16d	27 g		28 g		Estereoquímica cis relativa
3a	17d	27h		28h		Estereoquímica cis relativa
3a	16e	27i		28i		Estereoquímica cis relativa

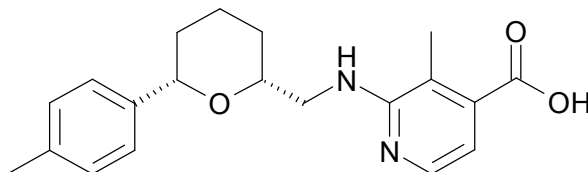
3a	17e	27j		28j		Estereoquímica cis relativa
3b	16e	27k		28k		Estereoquímica cis relativa
3b	17e	27l		28l		Estereoquímica cis relativa

3a	16f	27m		28m		Estereoquímica cis relativa
3a	17f	27n		28n		Estereoquímica cis relativa
3a	16h	27o		28o		Estereoquímica cis relativa

3a	17h	27p		28p		Estereoquímica cis relativa
3a	42	27pa		28pa		Estereoquímica cis relativa
3a	15a	27pb		28pb		Estereoquímica cis relativa

Intermedio 27q

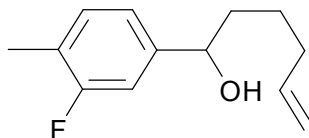
Se suspendieron éster etílico del ácido 2-cloro-3-metilpiridina-4-carboxílico disponible en el mercado (243 mg, 1,22 mmol), el Intermedio 17a (250 mg, 1,22 mmol), acetato de paladio (II) (27 mg, 0,12 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (379 mg, 0,61 mmol) y terc-butoxido sódico (163 mg, 1,07 mmol) en 20 ml de 1,2-dimetoxietano y se calentaron a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de gel de sílice Isolute: 10 g; eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 90/10%). Se obtuvieron 70 mg (0,19 mmol) del producto deseado. Estereoquímica absoluta conocida.

Intermedio 28q

se sintetizó de forma análoga a los Intermedios 28a partiendo del intermedio 27q.

Los siguientes intermedios se sintetizaron de forma análoga a los Intermedios 27q y 28q.

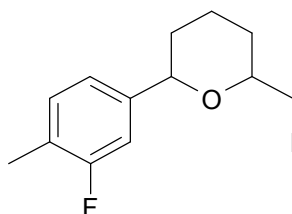
<i>Síntesis análoga al intermedio 27q</i>				<i>Síntesis análoga al intermedio 28q</i>		
Intermedio Núcleo	Amina	Intermedio de Éster	ESTRUCTURA	Intermedio de Ácido	ESTRUCTURA	Estereoquímica
3 ^a	16c	27r		28r		Estereoquímica cis relativa

Intermedio 29a

5 El 3-fluoro-4-metilbenzaldehído disponible en el mercado (2,6 g, 18,82 mmol) se disolvió en 30 ml de tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se enfrió a -78°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 60 ml de una solución 0,5 M enfría de bromuro de (pent-4-enil)magnesio (Liebigs Annalen der Chemie **1982**, 1478) y la reacción se agitó a -78°C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. Se obtuvieron 3,9 g de un aceite en bruto.

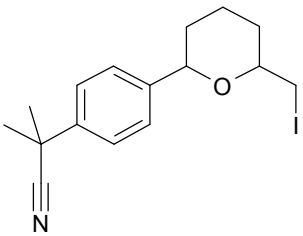
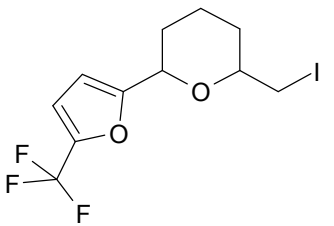
Los siguientes intermedios se sintetizaron de forma análoga al intermedio 29a.

Aldehído	Fuente/Referencia	Intermedio	ESTRUCTURA
2-(4-formil-fenil)-2-propionitrilo	Disponible en el mercado	29b	
5-trifluorometil-furan-2-carbaldehído	Disponible en el mercado	29c	

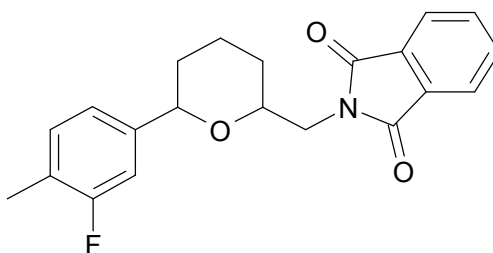
Intermedio 30a

15 Se suspendió bicarbonato sódico (4,72 g, 56,18 mmol) en 100 ml de acetonitrilo y, en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron el intermedio 29a (3,9 g, 18,73 mmol) y yodo (14,26 g, 56,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se añadió una solución al 10% en agua de tiosulfato sódico. La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho SP1 SNAP de 50 g; eluyente: ciclohexano/diclorometano = 95/5%). Se obtuvieron 2,5 g (7,48 mmol) del producto deseado.

Los siguientes intermedios se sintetizaron de forma análoga al intermedio 30a.

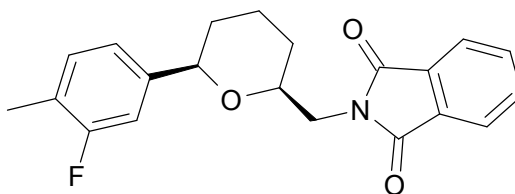
Intermedio de Partida	Compuesto Intermedio	ESTRUCTURA
29b	30b	
29c	30c	

Intermedio 31a



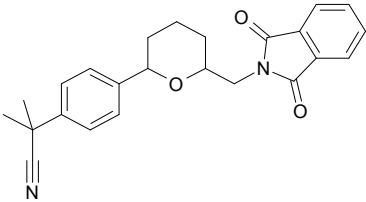
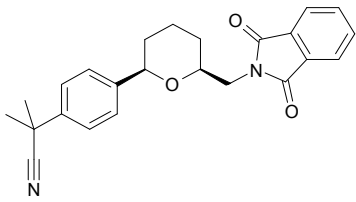
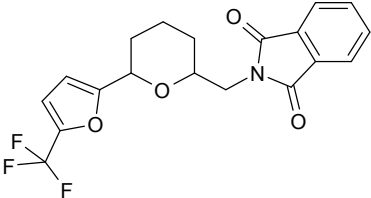
- 5 El Intermedio 30a (2,5 g, 7,48 mmol) se disolvió en 40 ml de DMF y, en una atmósfera de nitrógeno, se añadió ftalimida potásica (1,66 g, 8,98 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 4 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 100 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. Se obtuvieron 2,2 g del producto en bruto.

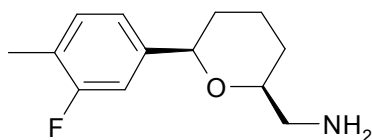
10 Intermedio 32a



El producto en bruto (2,2 g) se precipitó con 100 ml de una solución ciclohexano/acetato de etilo = 50/50% y se obtuvieron 1,8 g (5,06 mmol) del racemato cis deseado (estereoquímica asignada por 1H RMN).

Los siguientes intermedios se sintetizaron de forma análoga al intermedio 31a y 32a.

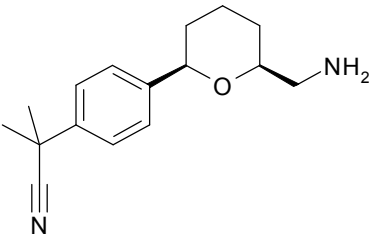
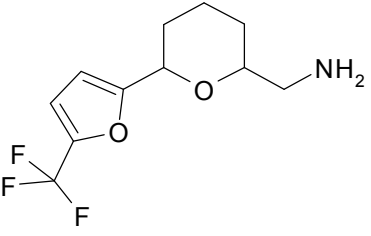
Síntesis análoga al intermedio 31a			Síntesis análoga al intermedio 32a	
Intermedio de Partida	Intermedio	ESTRUCTURA	Intermedio	ESTRUCTURA
30b	31b		32b	
30c	31c			

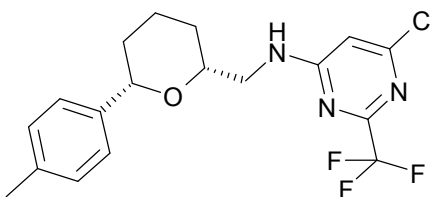
Intermedio 33a

5 El Intermedio 32a (200 mg, 0,57 mmol) se suspendió en 5 ml de metanol y se añadió hidrazina hidrato (0,21 ml, 4,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo se trató con diclorometano, el residuo sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para producir 120 mg de la amina en bruto.

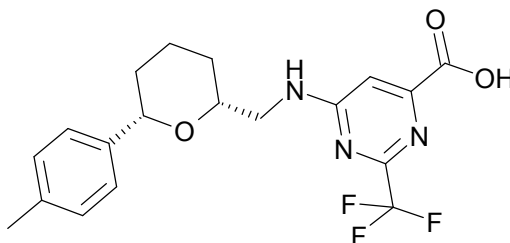
Los siguientes intermedios se sintetizaron de forma análoga al intermedio 33a.

10

Intermedio de Partida	Intermedio	ESTRUCTURA
32b	33b	
31c	33c	

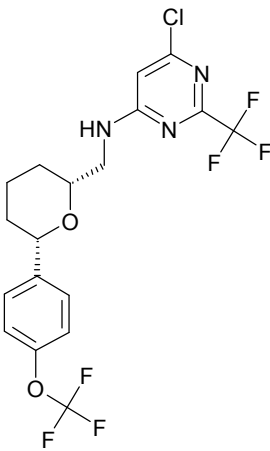
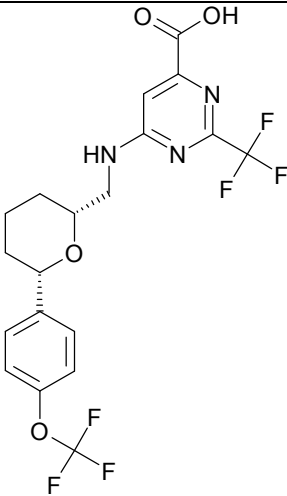
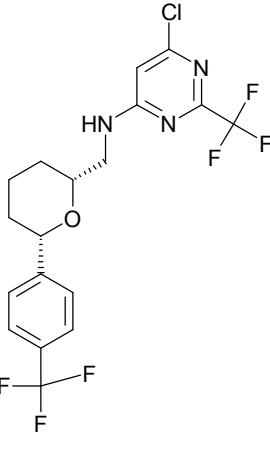
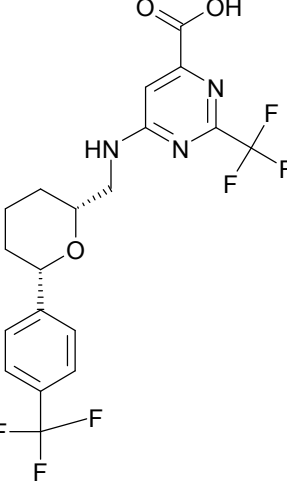
Intermedio 34

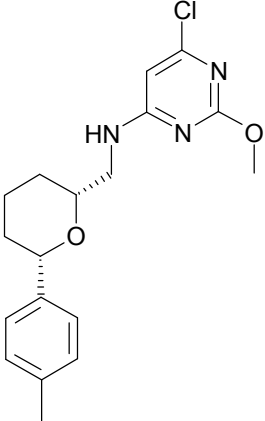
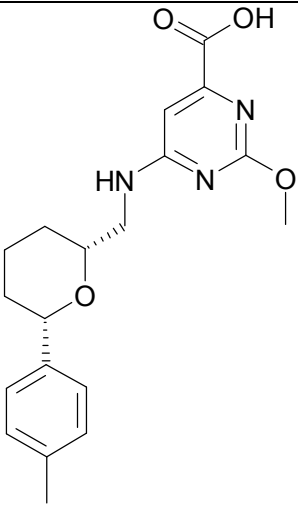
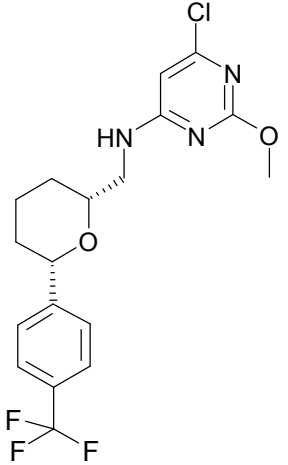
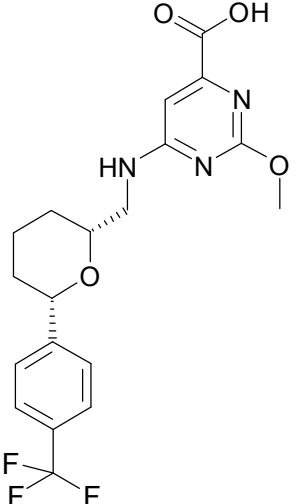
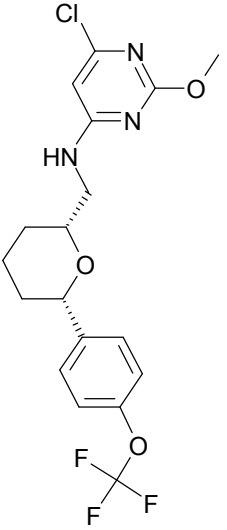
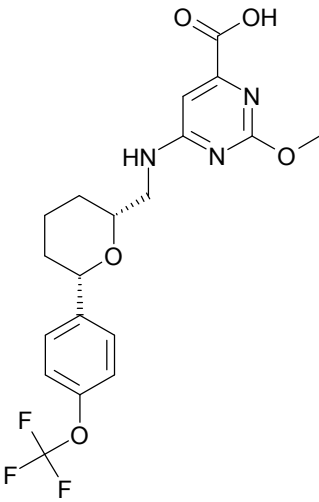
- 5 Se añadió N,N-diisopropiletilamina (213 μ l, 1,15 mmol) a una mezcla del intermedio 15a (94 mg, 461 μ mol) y 4,6-dicloro-2-trifluorometil-pirimidina disponible en el mercado (100 mg, 461 μ mol) en 2 ml de NMP. La mezcla de reacción se calentó en el microondas durante 1 h a 120°C. La mezcla se purificó por HPLC de fase inversa para dar el producto deseado (95 mg).

Intermedio 35

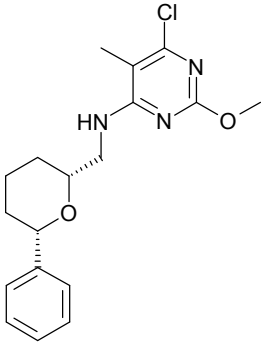
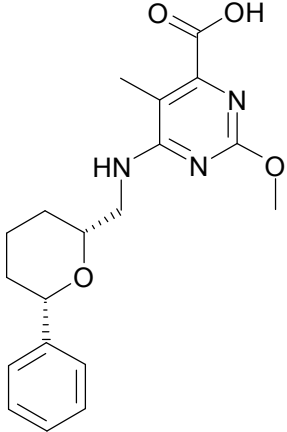
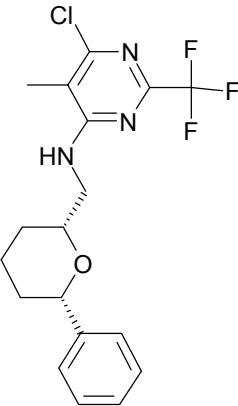
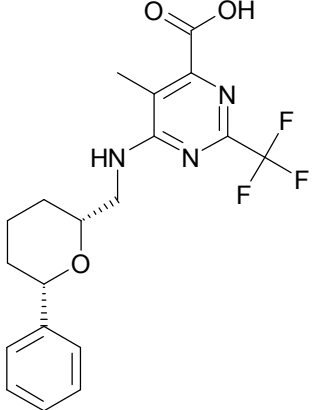
- 10 Una mezcla del intermedio 34 (95 mg, 246 μ mol), acetato de paladio (5,5 mg, 25 μ mol), 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (13 mg, 25 μ mol), acetato sódico (60 mg, 739 μ mol) en 5 ml de metanol y 5 ml de DMF se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono (5 bar) durante una noche a 70°C. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el éster correspondiente (88 mg, 168 μ mol).
- 15 Se añadió hidróxido de litio (28 mg, 672 μ mol) a una solución del éster (88 mg, 168 μ mol) en 3 ml de THF y 3 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó durante 15 min a 100°C. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el producto deseado (61 mg).

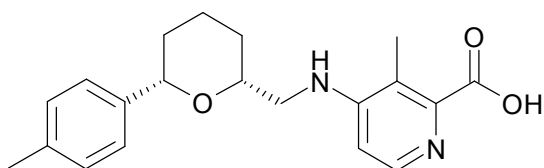
Los siguientes intermedios se sintetizaron de forma análoga al intermedio 34 y 35.

Síntesis análoga al intermedio 34a					Síntesis análoga al intermedio 35		
Intermedio Núcleo	Fuente/Referencia	Amina	Intermedio de cloro	ESTRUCTURA	Intermedio de Ácido	ESTRUCTURA	Estereoquímica
4,6-dicloro-2-trifluorometil-pirimidina	Disponible en el mercado	16h	34a		35a		Estereoquímica cis relativa
4,6-dicloro-2-trifluorometil-pirimidina	Disponible en el mercado	16b	34b		35b		estereoquímica absoluta como se muestra

4,6-dicloro-2-metoxipirimidina	Disponible en el mercado	17a	34c		35c		estereoquímica absoluta como se muestra
4,6-dicloro-2-metoxipirimidina	Disponible en el mercado	16b	34d		35d		estereoquímica absoluta como se muestra
4,6-dicloro-2-metoxipirimidina	Disponible en el mercado	16h	34e		35e		Estereoquímica cis relativa

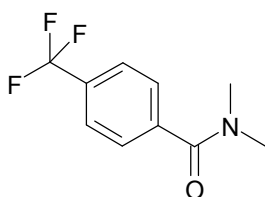
2d	-	17a	34f		35f		Estereoquímica absoluta como se muestra
2d	-	16b	34 g		35 g		estereoquímica absoluta como se muestra
2d	-	16h	34h		35h		Estereoquímica cis relativa

2d	-	16c	34i		35i		Estereoquímica cis relativa
2f	-	16c	34j		35j		Estereoquímica cis relativa

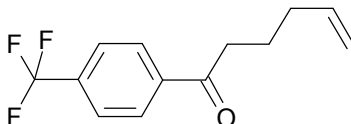
Intermedio 36

- 5 Se disolvieron picolinato de 4-cloro-3-metilo disponible en el mercado (100 mg, 0,5 mmol), el Intermedio 17a (205 mg, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etil-amina (0,18 ml, 1 mmol) en 3 ml de N,N-dimetilacetamida y se calentaron a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por LC/MS preparativa (fase inversa). Se obtuvieron 120 mg (0,35 mmol) del producto deseado. Estereoquímica absoluta conocida.

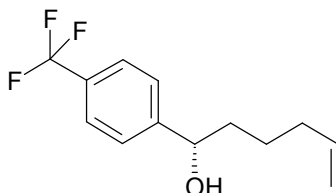
La siguiente secuencia de síntesis permite la preparación de los Intermedios 16b, 16c, 16h, 17a y la preparación del Intermedio 42:

10 **Intermedio 37a**

- 5 A una solución de cloruro de 4-(trifluorometil)-benzoílo disponible en el mercado (25 g, 112 mmol) en 250 ml de tetrahidrofurano seco en una atmósfera de nitrógeno y se añadieron dihidrocloruro de dimetilamina (14,7 g, 180 mmol) y carbonato potásico (49,62 g, 360 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Intermedio 38a

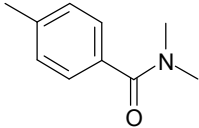
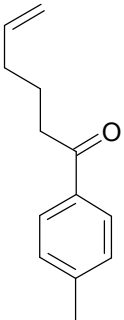
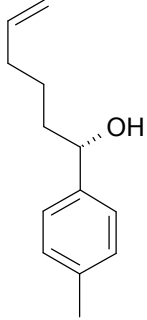
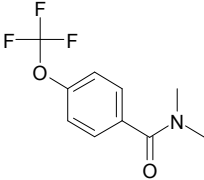
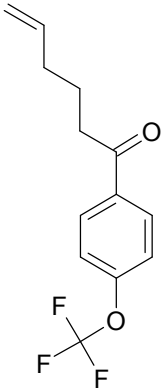
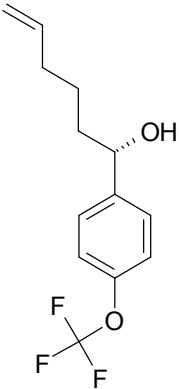
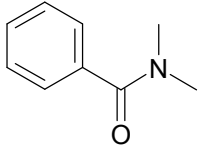
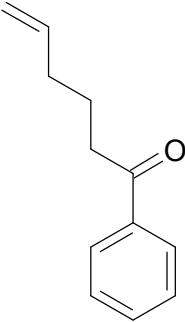
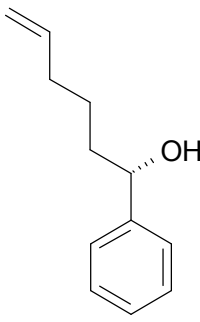
- 10 El Intermedio 37a (25 g) se disolvió en 125 ml de tetrahidrofurano seco y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadieron 350 ml de una solución 0,5 M enfriada de bromuro de (pent-4-enil)magnesio (Liebigs Annalen der Chemie **1982**, 1478) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 25 g del producto deseado.

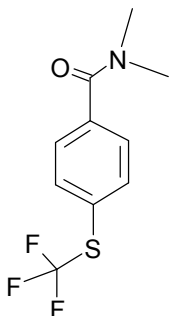
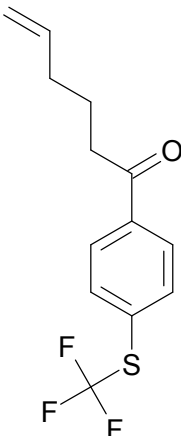
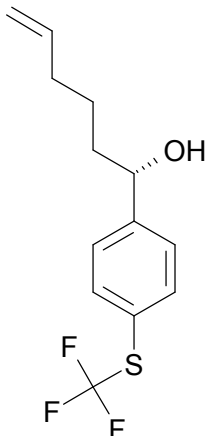
Intermedio 39a

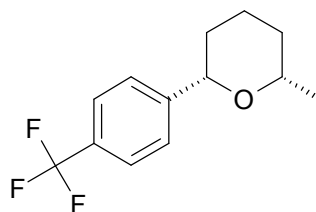
- 20 Se añadió gota a gota el Intermedio 38a a una suspensión de cloruro de (S,S)-tet-TsDpen rutenio (20 mg, 0,032 mmol; Catalizadores Johnson Matthey) en 200 ml de complejo de ácido fórmico/trietilamina en una atmósfera de argón.
- La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 18 h. Después, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto (40 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Estereoquímica de forma análoga a Organic Letters **2000**, 1749-51.

Los siguientes intermedios se sintetizaron de forma análoga a los Intermedios 37a, 38a y 39a.

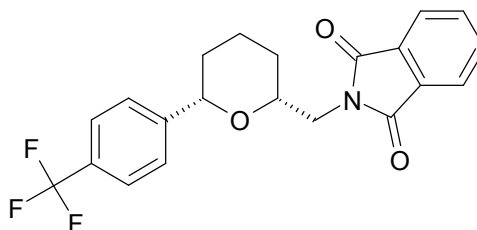
<i>Síntesis análoga al intermedio 37a</i>				<i>Síntesis análoga al intermedio 38a</i>		<i>Síntesis análoga al intermedio 39a</i>		
Cloruro de benzoilo de partida	Fuente	Intermedio de amida	ESTRUCTURA	Intermedio de cetona	ESTRUCTURA	Intermedio de alcohol	ESTRUCTURA	Estereoquímica
Cloruro de 4-metil-benzoilo	Disponible en el mercado	37b		38b		39b		de forma análoga a Organic Letters 2000 , 1749-51.
Cloruro de 4-(trifluorometoxil)benzoilo	Disponible en el mercado	37c		38c		39c		de forma análoga a Organic Letters 2000 , 1749-51.
Cloruro de benzoilo	Disponible en el mercado	37d		38d		39d		de forma análoga a Organic Letters 2000 , 1749-51.

Cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo							
Cloración de ácido 4-(trifluorometil)benzoico disponible en el mercado usando cloruro de tionilo							
	37e		38e		39e		de forma análoga a Organic Letters 2000 , 1749-51.

Intermedio 40a

5 A una suspensión de bicarbonato sódico (40,6 g, 482 mmol) en 600 ml de acetonitrilo se le añadió una solución del Intermedio 39a (40 g) en 100 ml de acetonitrilo seguido de la adición de yodo (122 g, 482 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se añadieron 1000 ml de una solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. La mezcla se extrajo con éter dietílico. Después, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 29 g del estereoisómero cis deseado.

10 La estereoquímica relativa se asignó por ^1H RMN.

Intermedio 41a

15 Se añadió sal ftalimida potásica disponible en el mercado (17,4 g, 94,0 mmol) a una solución del Intermedio 40a (29 g, 78,4 mmol) en 250 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se añadió éter dietílico y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto (28,7 g) se recrystalizó usando 350 ml de metilciclohexano. Se obtuvieron 9,5 g de producto enriquecido enantioméricamente.

La pureza enantiomérica se determinó por HPLC quiral (Método 2Ja):

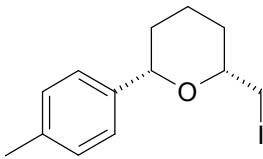
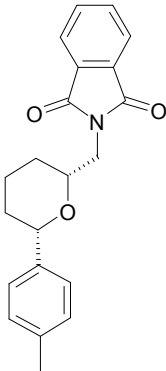
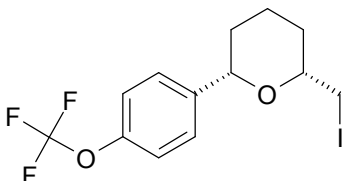
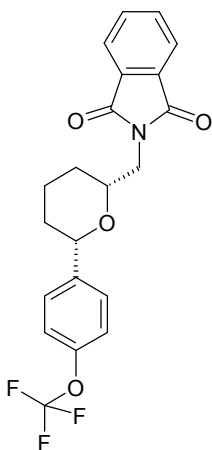
20 T_r (estereoisómero preferido) = 6,69 min

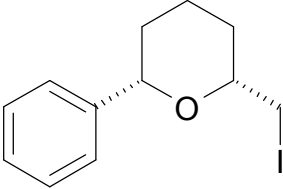
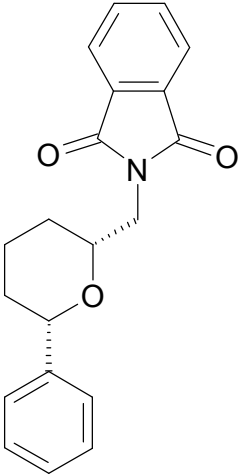
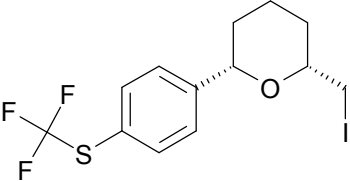
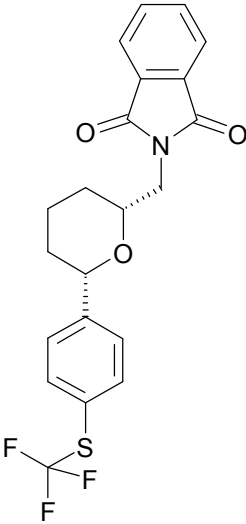
T_r (segundo estereoisómero) = 6,00 min

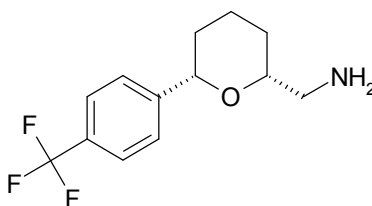
Las recrystalizaciones repetidas con metilciclohexano permitieron aumentar el rendimiento del estereoisómero

enantiopuro preferido.

Los siguientes intermedios se sintetizaron de forma análoga a los Intermedios 40a y 41a.

Síntesis análoga al intermedio 40a			Síntesis análoga al intermedio 41a			
Intermedio de Partida	Intermedio de yodo	ESTRUCTURA	Intermedio de ftalimida	ESTRUCTURA	Método de HPLC quiral Método	T _r (min)
39b	40b		41b		Método 2Ja	T _r (estereoisómero preferido) = 6,27 T _r (segundo estereoisómero) = 5,62
39c	40c		41c		Método 2Ja	T _r (estereoisómero preferido) = 6,14 T _r (segundo estereoisómero) = 5,64

39d	40d		41d		Método 2Ja	T_r (estereoisómero preferido) = 6,58 T_r (segundo estereoisómero) = 5,95
39e	40e		41e		Método 2Ja	T_r (estereoisómero preferido) = 6,73 T_r (segundo estereoisómero) = 5,86

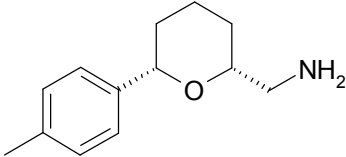
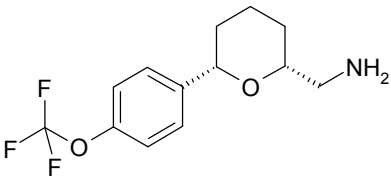
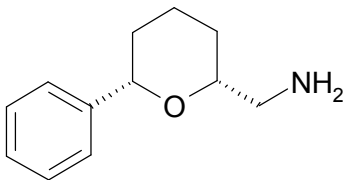
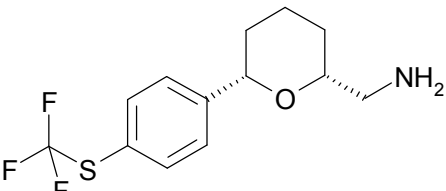
Intermedio 16b

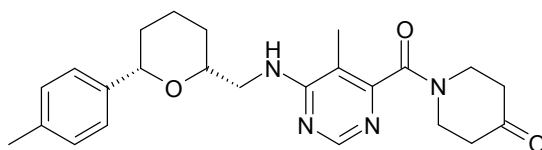
5

Se añadió etanolamina (8,84 ml, 146,4 mmol) a una solución del Intermedio 41a (9,5 g, 24,4 mmol) en 100 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar el producto deseado (6,1 g). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Los siguientes intermedios se sintetizaron de forma análoga al intermedio 16b.

10

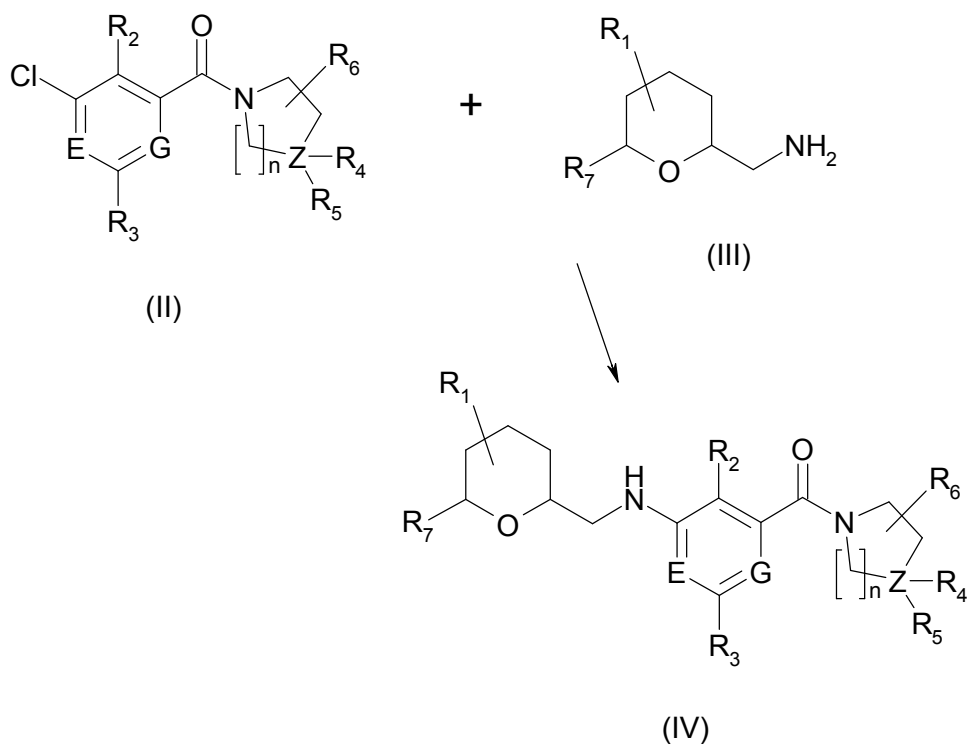
Intermedio de Partida	Intermedio de Amina	ESTRUCTURA
41b	17a	
41c	16h	
41d	16c	
41e	42	

Intermedio 43

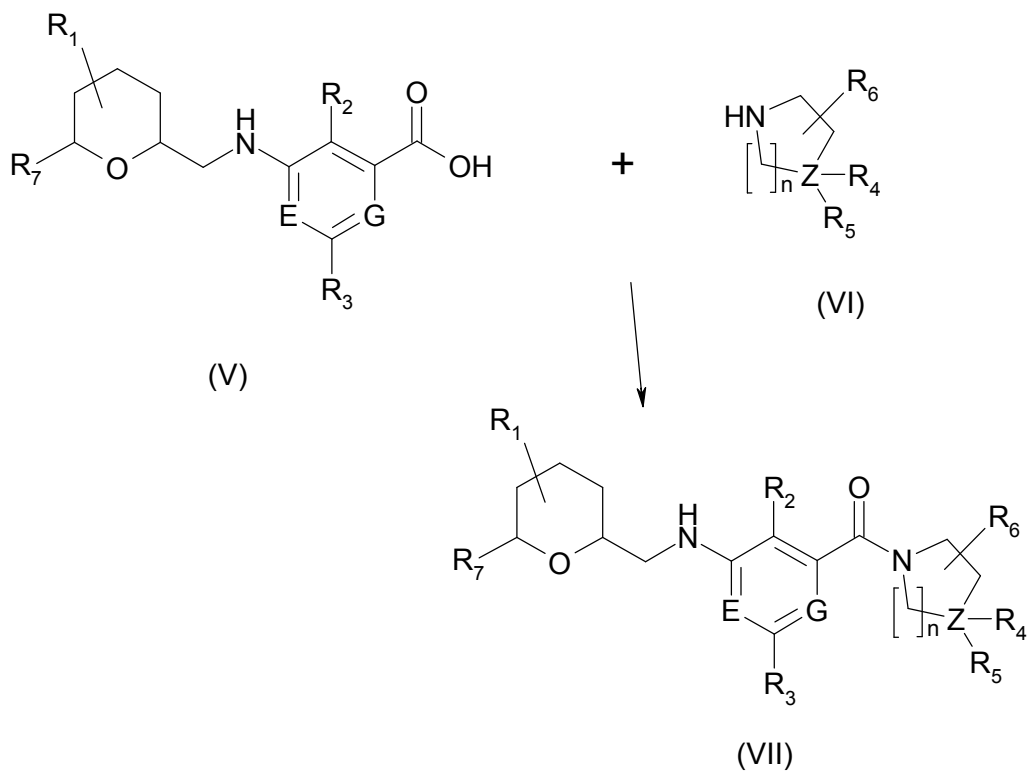
- 5 Se agitaron el Intermedio 28pb (870 mg, 2,55 mmol), HATU (1,07 g, 2,8 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (1,1 ml, 6,4 mmol) en 6 ml de DMF a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió 4-piperidona (345 mg, 2,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se trató con 80 ml de una solución acuosa al 5% de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró en vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 843 mg (2,0 mmol) del producto deseado.

10 SÍNTESIS DE EJEMPLOS

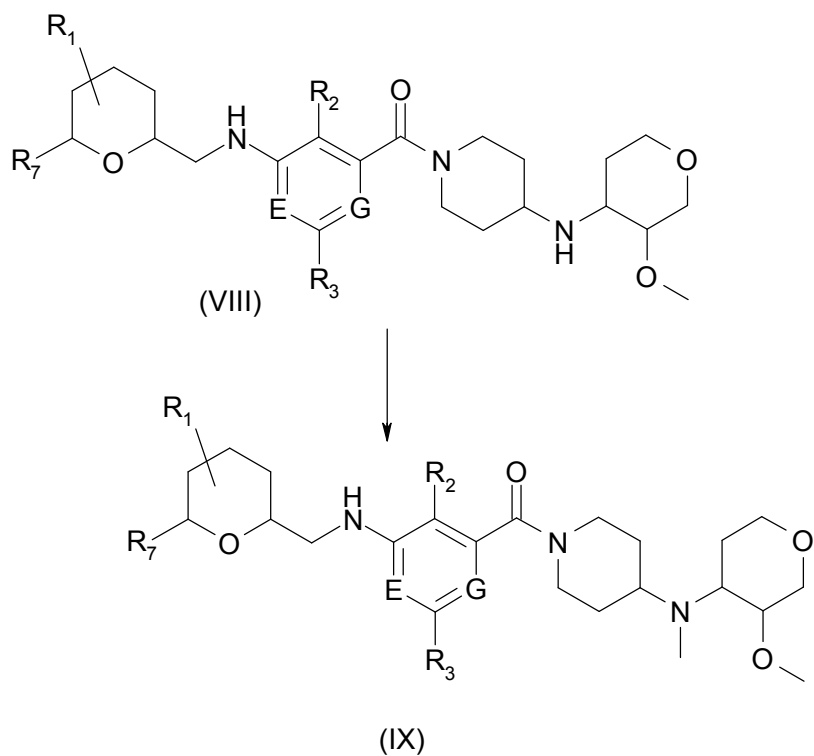
Los ejemplos se sintetizan de acuerdo con los siguientes procedimientos sintéticos generales:

Procedimiento Sintético A:

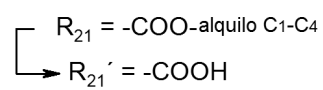
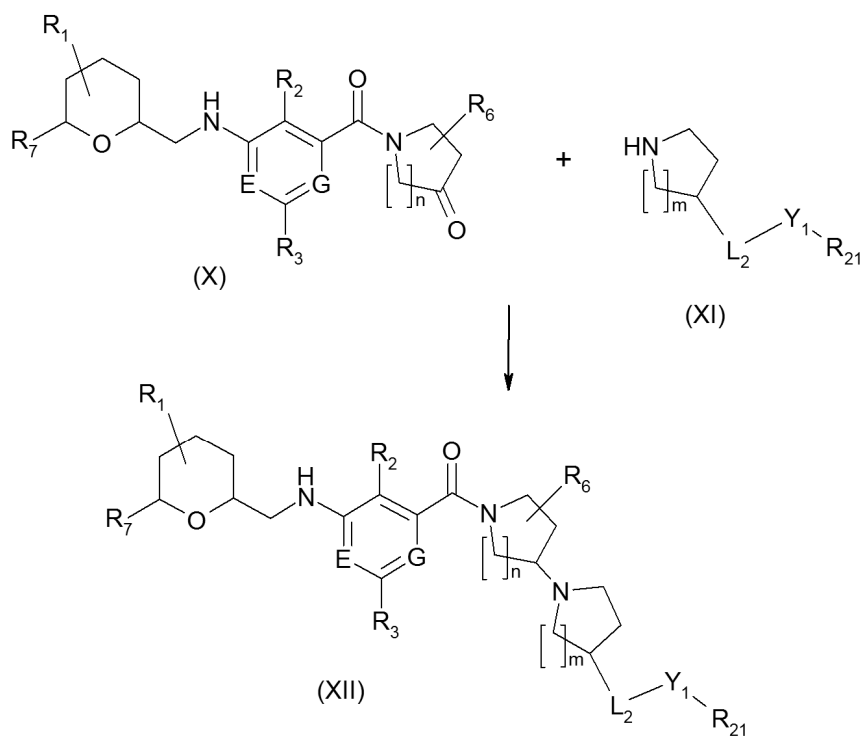
Ejemplos: 1-28; 28a - 28n

Procedimiento Sintético B:

Ejemplos: 29-53; 53a - 53z ; 53aa - 53am

Procedimiento Sintético C:

Ejemplos: 54, 54a

Procedimiento Sintético D:

Ejemplos: 55 - 59

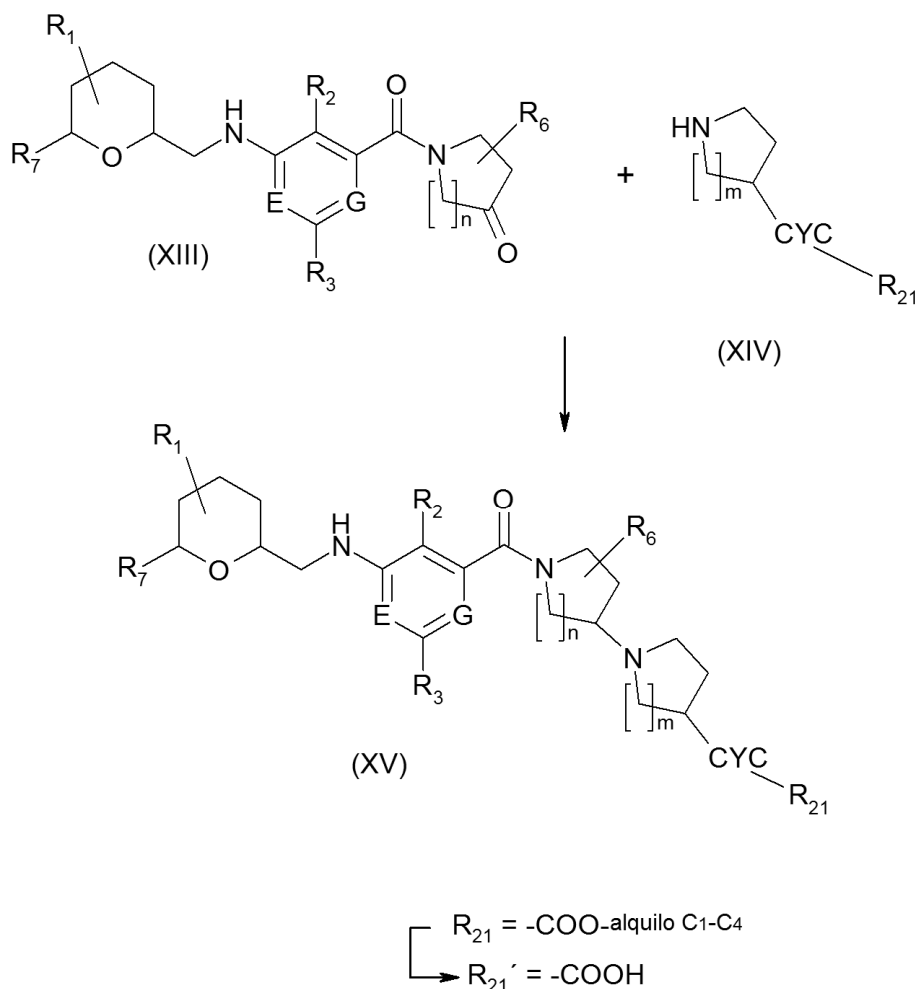
Para el procedimiento sintético D, el grupo L_2 representa un conector en el que L_2 es un grupo seleccionado entre -alquileo C_0 - C_4 , preferiblemente en el que L_2 es un grupo seleccionado entre un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ y $-(CH_2)_3-$, y más preferiblemente en el que L_2 representa un enlace (que refleja los ejemplos 55 a 59);

5 en el que m es 1 ó 2;

en el que Y_1 es un grupo seleccionado entre -H, -alquilo C_1 - C_6 , -arilo C_5 - C_{10} , -heteroarilo C_5 - C_{10} , -cicloalquilo C_3 - C_8 y -heterociclilo C_1 - C_8 , en el que dicho -heterociclilo C_3 - C_8 opcionalmente comprende nitrógeno y/o $-SO_2-$ en el anillo, más preferiblemente en el que Y_1 es un grupo seleccionado entre -arilo C_5 - C_{10} , -heteroarilo C_5 - C_{10} , -cicloalquilo C_3 - C_8 y -heterociclilo C_3 - C_8 , más preferiblemente en el que Y_1 representa -arilo C_6 (que refleja los ejemplos 55 a 59);

10 y en el que el grupo Y_1 está opcionalmente sustituido con el grupo R_{21} , en el que R_{21} se selecciona entre -OH, -OCH₃, -CF₃, -COO-alquilo C_1 - C_4 , -OCF₃, -CN, -halógeno, -alquilo C_1 - C_4 , =O y -SO₂-alquilo C_1 - C_4 , más preferiblemente en el que R_{21} representa -COO-alquilo C_1 - C_4 . En el caso de que R_{21} represente -COO-alquilo C_1 - C_4 , el compuesto (XII) se modifica por una etapa más que da como resultado una transformación de R_{21} a R_{21}' , donde R_{21}' representa -COOH (que refleja los ejemplos 55 a 59).

15 **Procedimiento Sintético E:**



Ejemplo: 60

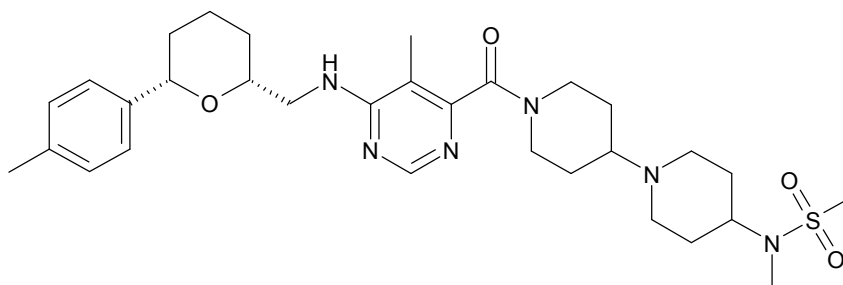
Para el procedimiento sintético E el grupo CYC representa un grupo seleccionado entre -alquileo C_0 - C_4 (R_{20}, R_{20}'), más preferiblemente en el que CYC se selecciona entre -alquileo C_0 (R_{20}, R_{20}'), mientras que R_{20} y R_{20}' juntos forman un espiro-carbociclo C_3 - C_8 o un espiro-heterociclo C_3 - C_8 que comprende uno o más grupos seleccionados entre O en el anillo y en el que dicho espirociclo está adicionalmente opcionalmente sustituido bivalentemente con un grupo de formación de anillos anelados seleccionado entre -alquileo C_1 - C_6 , -alquilenilo C_2 - C_6 y -alquilenilo C_4 - C_6 , así como en el que dicho espirociclo está adicionalmente opcionalmente sustituido con R_{21} , más preferiblemente donde el grupo CYC representa -alquileo C_0 (R_{20}, R_{20}'), mientras que R_{20} y R_{20}' juntos forman un espiro-carbociclo C_5 en el que

dicho espirociclo está adicionalmente sustituido bivalentemente con un grupo de formación de anillos anelados seleccionado entre -alquenileno C₄ y en el que dicho espirociclo está sustituido adicionalmente con R₂₁ (que refleja el ejemplo 60);

donde m es 1 ó 2, más preferiblemente donde m es 1;

- 5 y donde R₂₁ se selecciona entre -H, -OH, -OCH₃, -CF₃, -COO-alquilo C₁-C₄, -OCF₃, -CN, -halógeno, -alquilo C₁-C₄, =O y -SO₂-alquilo C₁-C₄, más preferiblemente donde R₂₁ representa -COO-alquilo C₁-C₄. En el caso de que R₂₁ represente -COO-alquilo C₁-C₄, el compuesto (XV) se modifica mediante una etapa más que da como resultado una transformación de R₂₁ a R_{21'}, donde R_{21'} representa -COOH (que refleja el ejemplo 60).

Ejemplo 1



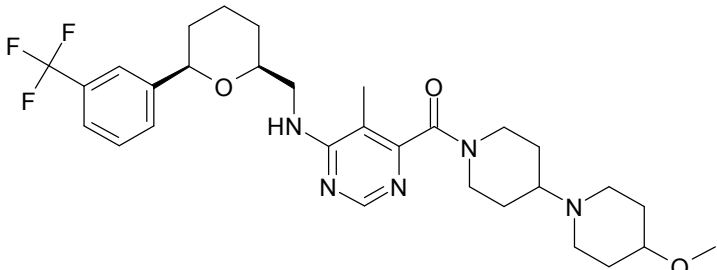
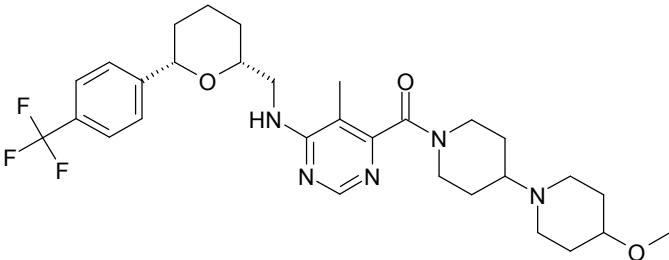
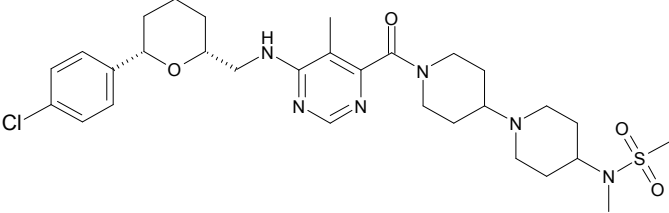
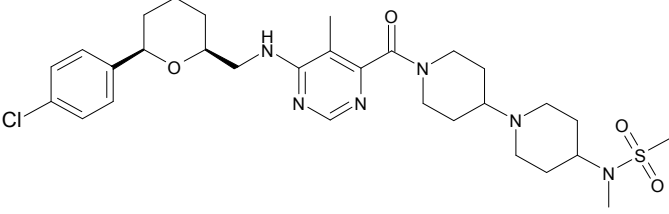
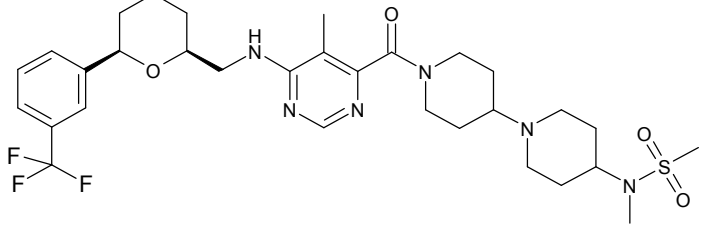
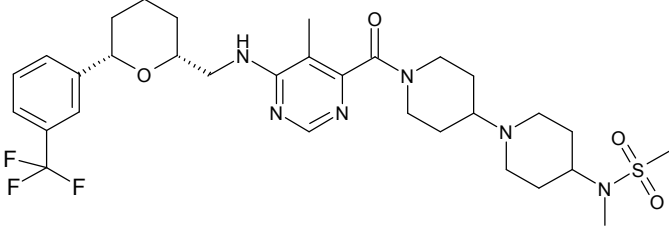
Se mezclaron el Intermedio 26b (60 mg, 0,14 mmol), el Intermedio 17a (28,6 mg, 0,14 mmol) y N,N-diisopropil-etil amina (0,05 ml, 0,31 mmol) en 0,5 ml de 1,4-dioxano seco en un vial para microondas y se hicieron reaccionar en las siguientes condiciones: Potencia 100, Desnivel 5 min, Mantenimiento 2 h, Temperatura 150°C, Presión 1034,21 kPa (150 psi), en agitación. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Se obtuvieron 40 mg (0,07 mmol) del producto deseado.

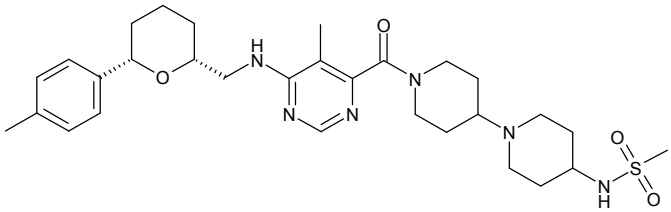
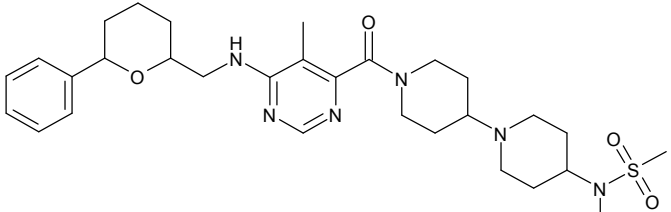
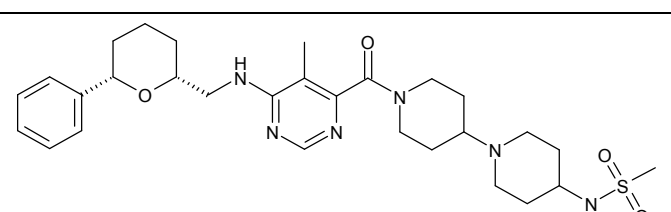
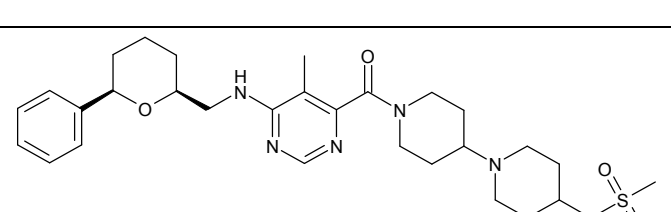
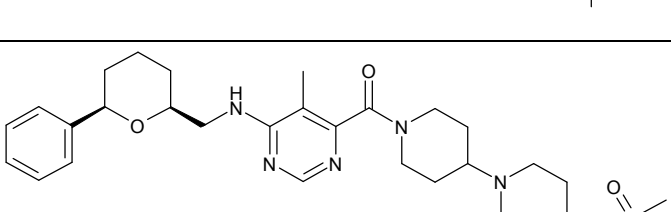
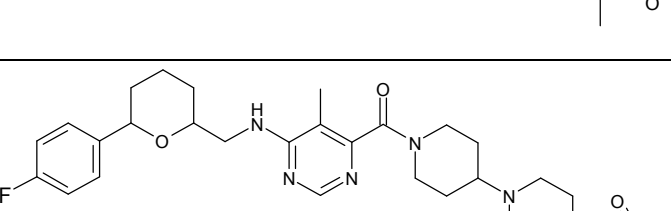
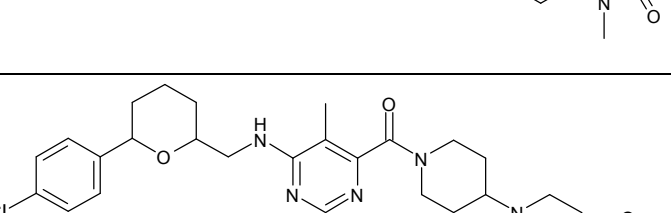
HPLC (Método 2M): T_r. (min) = 6,00

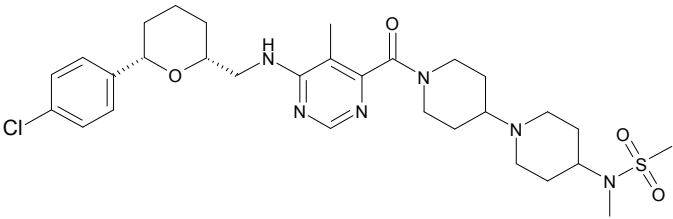
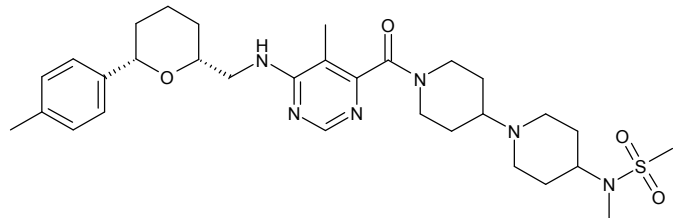
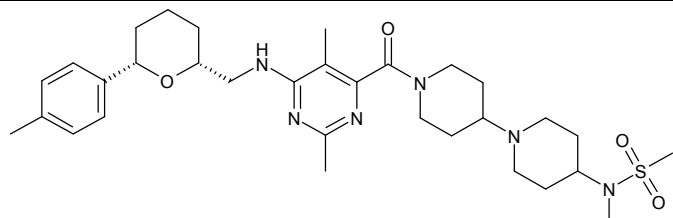
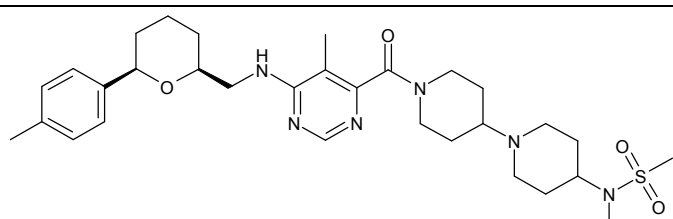
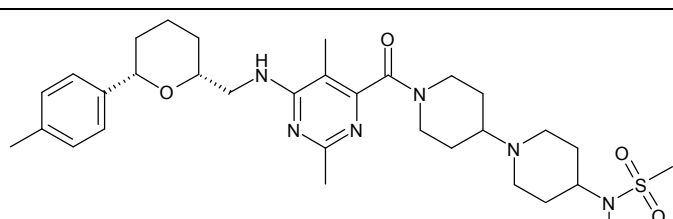
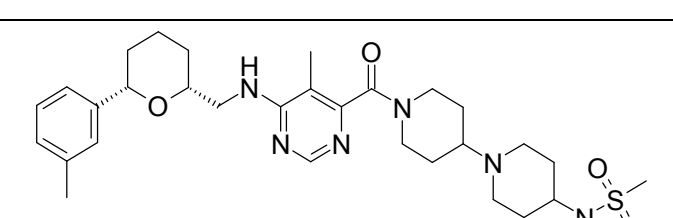
[M+H]⁺ = 599

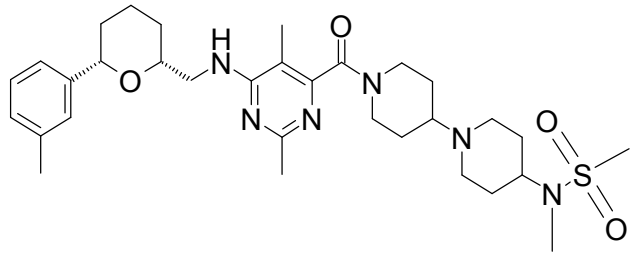
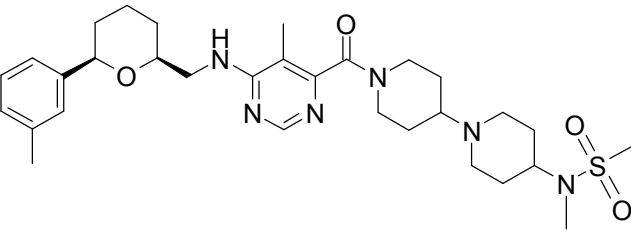
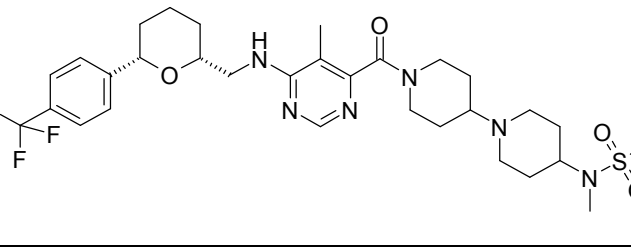
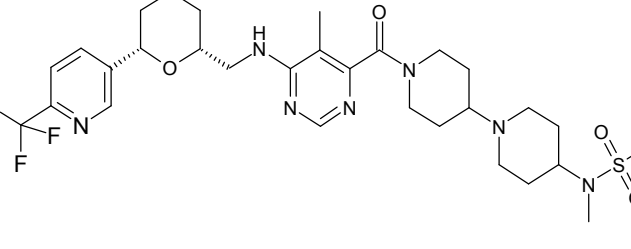
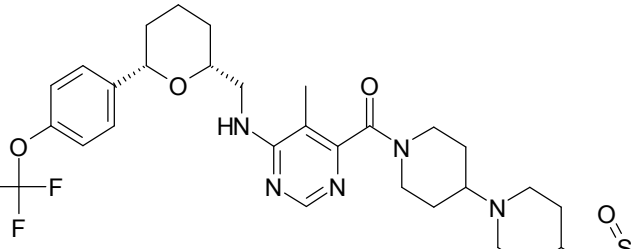
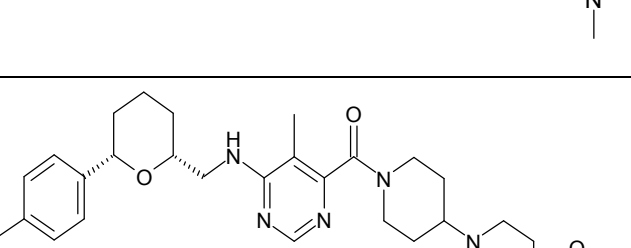
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga a la preparación del Ejemplo 1.

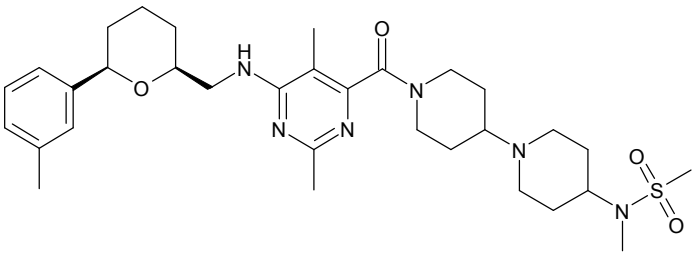
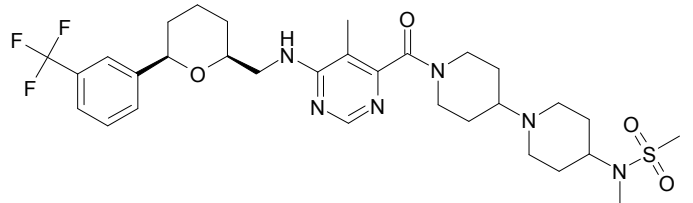
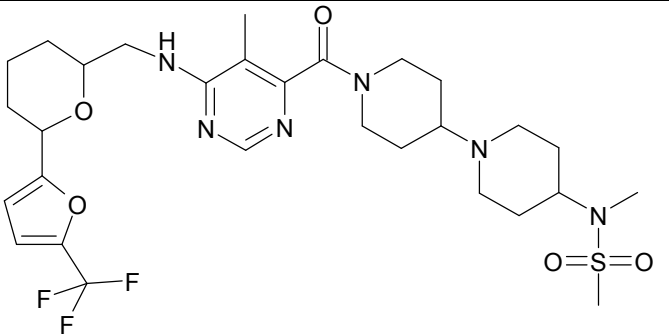
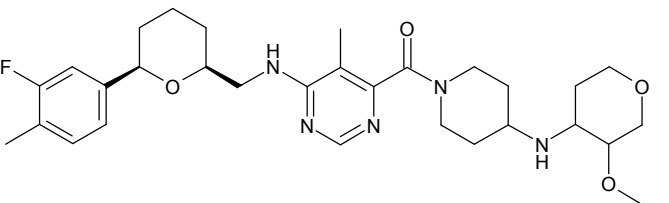
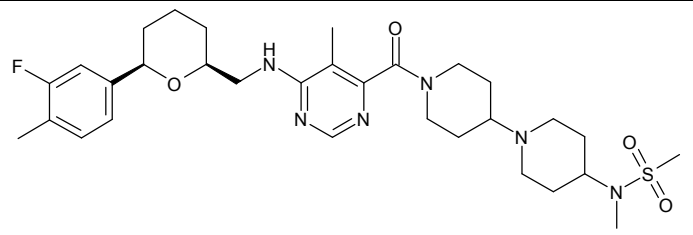
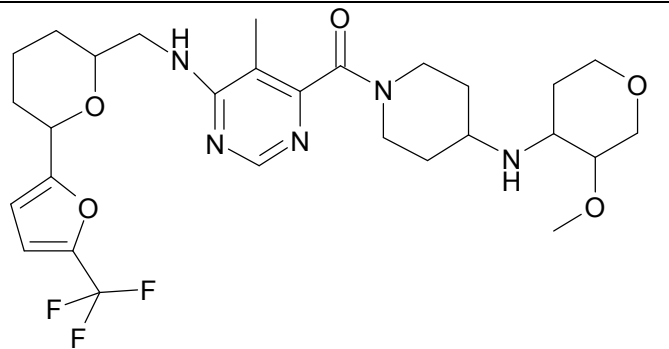
Ej. N°	ESTRUCTURA MOLECULAR	Intermedio	Amina	[M+H] ⁺	HPLC T _r . (min)	Método
2		26b	17b	653	9,53	1E (Hidro)

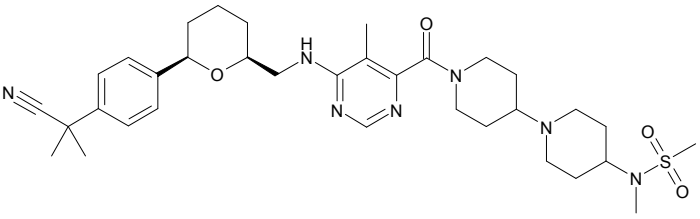
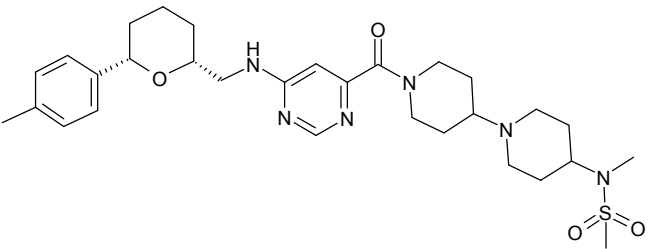
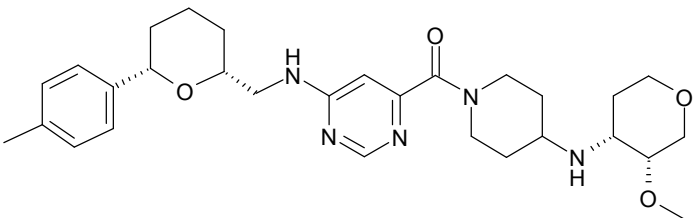
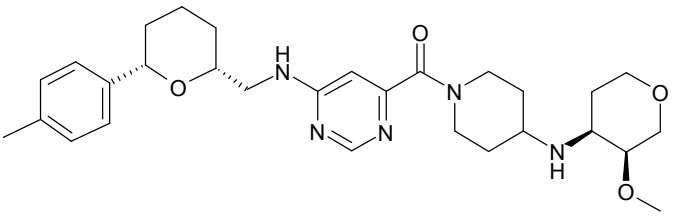
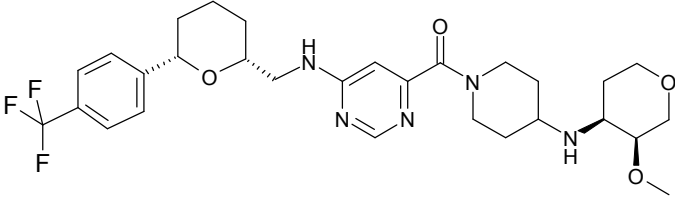
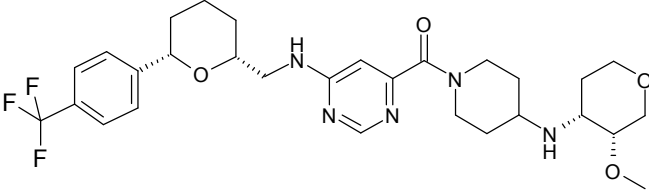
3		26c	15f	576	10,62	1E (Hidro)
4		26c	15b	576	10,96	1E (Hidro)
5		26b	16d	619	9,81	1E (Hidro)
6		26b	17d	619	9,85	1E (Hidro)
7		26b	16f	653	7,21	2F
8		26b	17f	653	7,09	2F

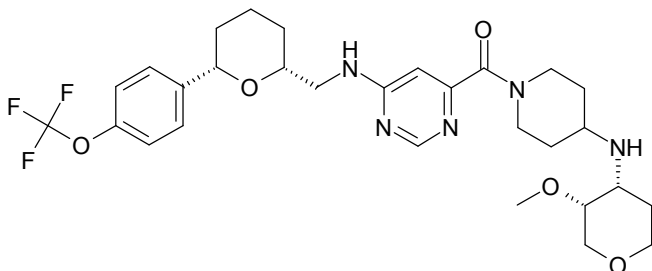
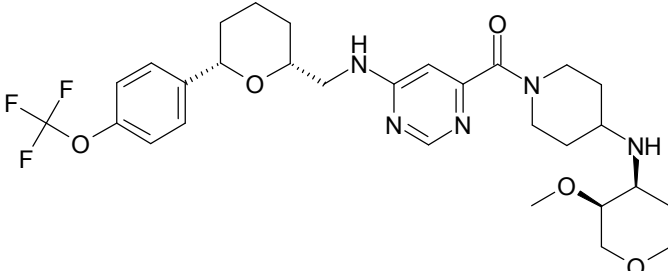
9		26c	17a	585	9,24	1E (Hidro)
10		26b	14c	585	8,62 y 9,08	1E (Hidro)
11		26b	15c	585	9,03	1E (Hidro)
12*		26b	15c	585	8,95	1E (Hidro)
13*		26b	15c	585	8,72	1E (Hidro)
14		26b	14i	603	8,6	1E (Hidro)
15		26b	14d	619	9,18 y 9,68	1E (Hidro)

16		26b	15d	619	9,77	1E (Hidro)
17		26b	15a	599	8,98	1E (Hidro)
18		26d	15a	613	9,90	1E (Hidro)
19		26b	16a	599	9,4	1E (Hidro)
20		26d	17a	613	9,79	1E (Hidro)
21		26b	17e	599	9,48	1E (Hidro)

22		26d	17e	613	9,98	1E (Hidro)
23		26b	16e	599	9,53	1E (Hidro)
24		26b	16b	653	9,53	1E (Hidro)
25		26b	15 g	654	8,83	1E (Hidro)
26		26b	15h	669	10,38	1E (Hidro)
27		26e	15d	633	9,47	1E (Hidro)

28		26d	16e	613	9,98	1E (Hidro)
28a		26b	15b	653	9,79	1E (Hidro)
28b		26b	33c	643	8,95 y 9,28	1E (Hidro)
28c		26i	33b	556	10,08	1E (Hidro)
28d		26b	33b	617	10,05	1E (Hidro)
28e		26i	33c	582	8,70 y 9,07	1E (Hidro)

28f		26b	33b	652	9,48	1E (Hidro)
28 g		26f	17a	585	1,83	2Ha
28h		26 g	17a	524	1,77	2Ha
28i		26h	17a	524	1,78	2Ha
28j		26h	16b	578	1,91	2Ha
28k		26 g	16b	578	1,95	2Ha

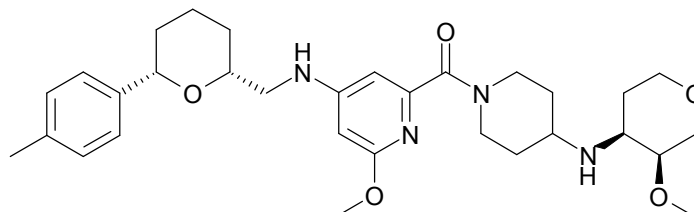
28l		26 g	16h	594	1,96	2Ha
28m		26h	16h	594	1,96	2Ha

*Los Ej. 12 y 13 se obtuvieron mediante separación por HPLC quiral del Ej. 11:

Ej. 12: HPLC quiral (método 2Ic isocrático): $T_r = 10,94$ min

Ej. 13: HPLC quiral (método 2Ic isocrático): $T_r = 12,93$ min

5 Ejemplo 28n

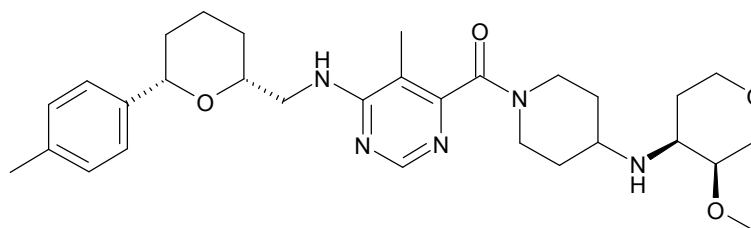


Se añadieron el Intermedio 17a (35 mg, 170 μ mol) y el intermedio 26j (127 mg, 256 μ mol) a 1,5 ml de tolueno y 0,5 ml de dioxano. Después, se añadieron carbonato de cesio (94 mg, 290 μ mol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (15 mg, 17 μ mol) y XPhos (34 mg, 71 μ mol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 110°C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el producto deseado (35 mg).

HPLC (Método 2HA): T_r (min) = 1,18

$[M+H]^+ = 553$

15 Ejemplo 29



El Intermedio 28a (70 mg, 0,21 mmol), TBTU (65,8 mg, 0,20 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (0,11 ml, 0,62 mmol) en 5 ml de DMF se agitaron a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió el Intermedio 21c (59 mg, 0,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al

vacío y el producto en bruto se disolvió en diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de Si Isolute (5 g); eluyente: ciclohexano/diclorometano = 96/4%). Se obtuvieron 45 mg (0,08 mmol) del producto deseado.

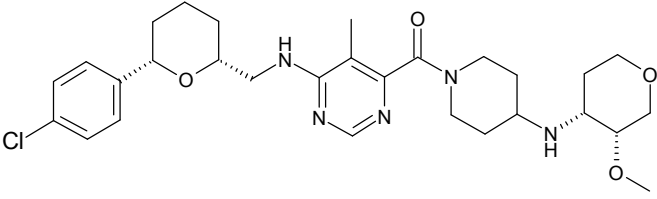
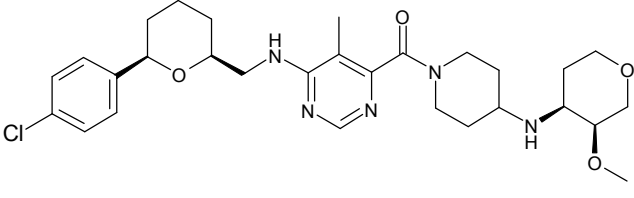
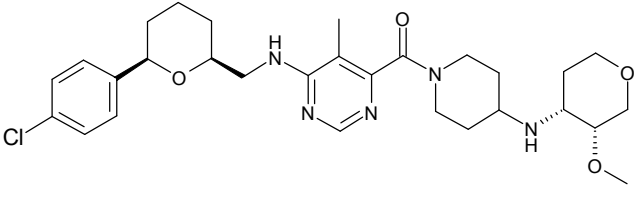
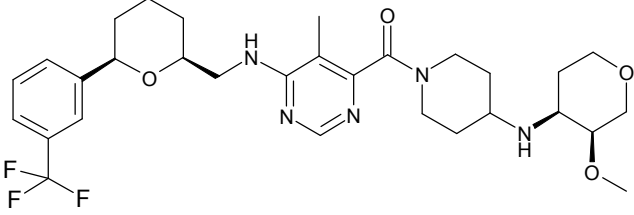
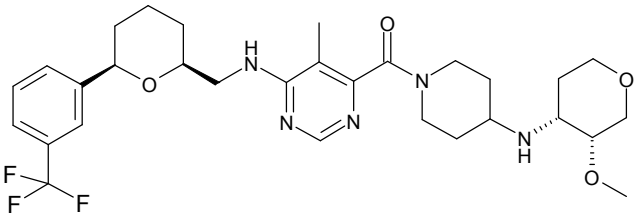
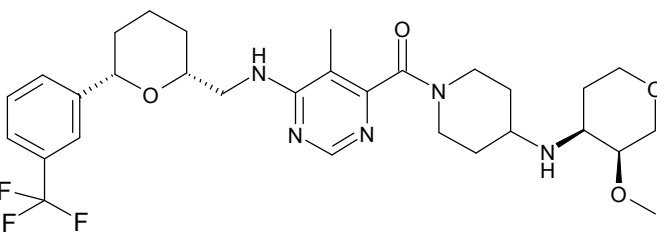
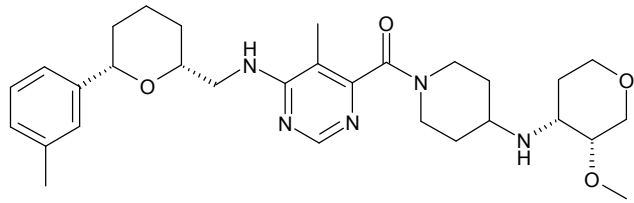
5 HPLC-MS (Método 1E Hidro): T_r (min) = 8,50

$[M+H]^+ = 538$

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga a la preparación del Ejemplo 29.

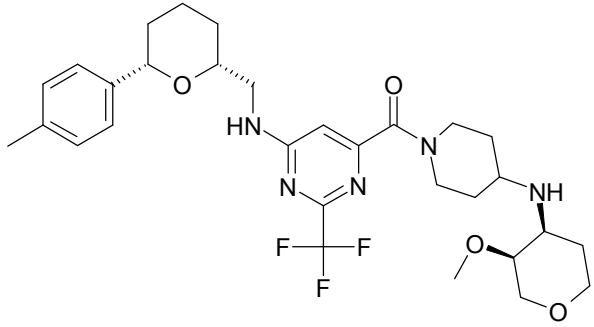
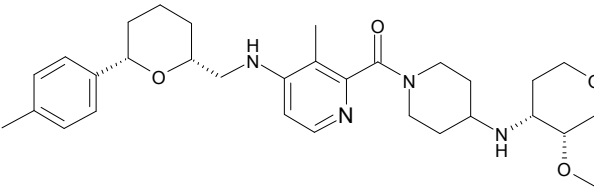
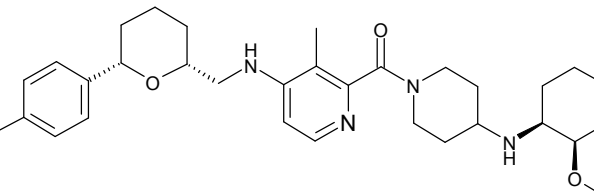
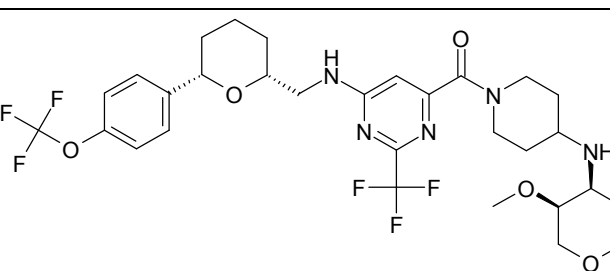
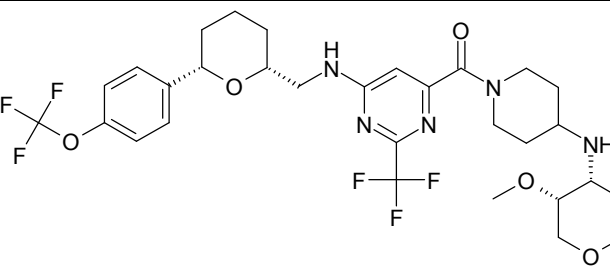
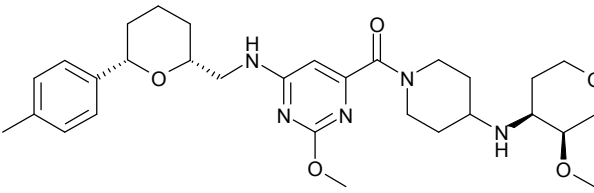
Ej. N°	ESTRUCTURA	Intermedio	Amina	$[M+H]^+$	HPLC T_r (min)	Método
30		28a	21b	538	9,33	1E (Hidro)
31		28b	21b	538	9,55	1E (Hidro)
32		28i	21b	538	9,75	1E
33		28i	21c	538	9,76	1E
34		28k	21b	552	9,79	1E (Hidro)

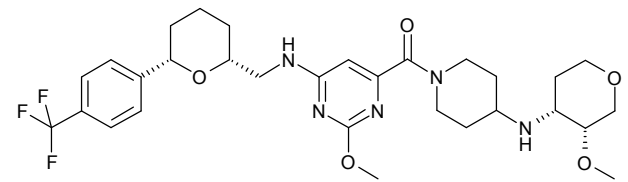
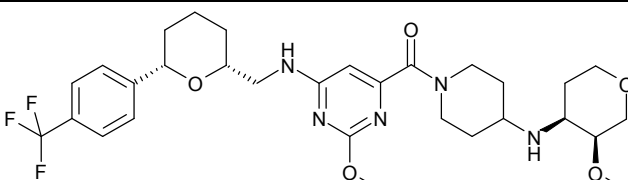
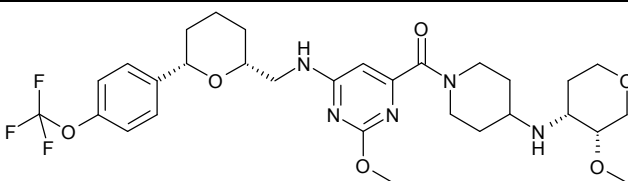
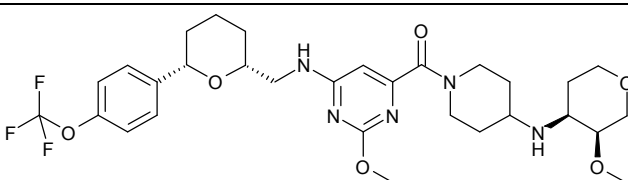
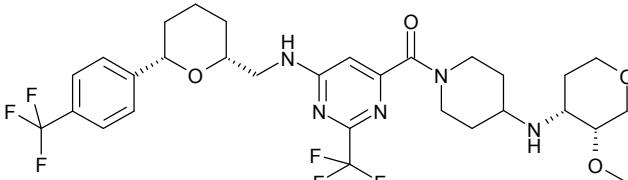
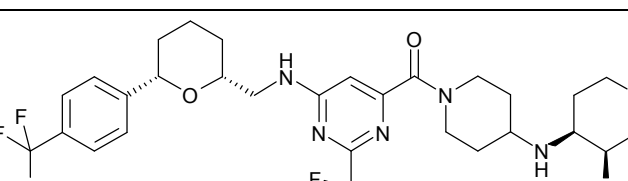
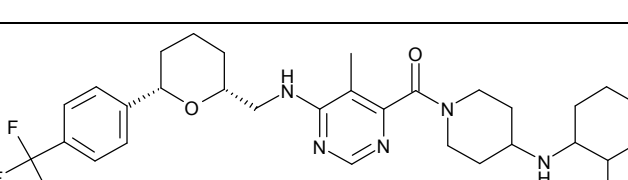
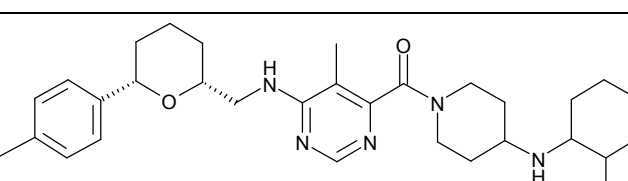
35		28k	21c	552	10,2	1E
36		28d	21b	592	9,27	1E (Hidro)
37		28d	21c	592	9,28	1E (Hidro)
38		28e	21c	524	8,64	1E (Hidro)
39		28f	21c	524	8,47	1E (Hidro)
40		28e	21b	524	8,66	1E (Hidro)
41		28 g	21c	558	7,14	2F

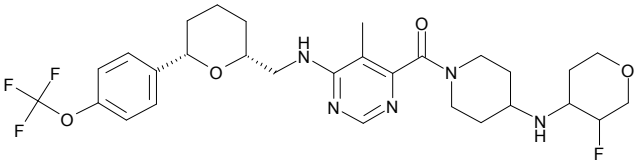
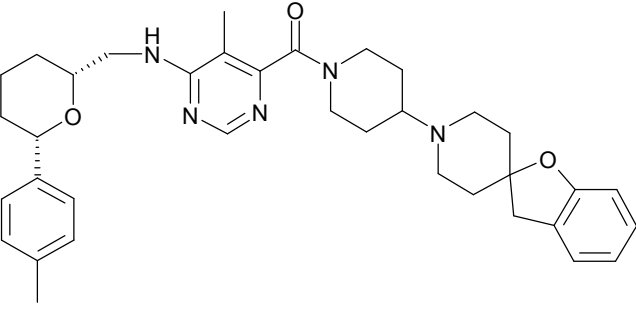
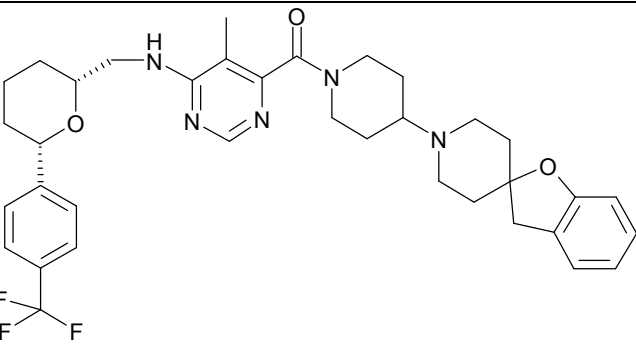
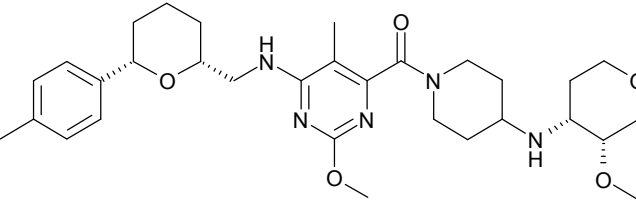
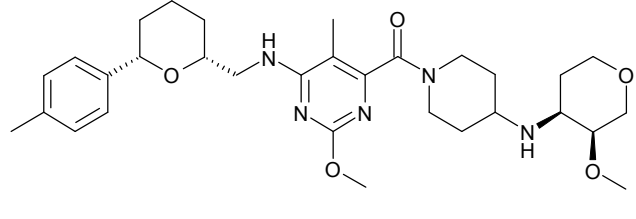
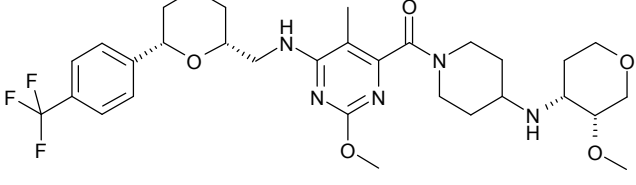
42		28 g	21b	558	7,04	2F
43		28h	21c	558	7,17	2F
44		28h	21b	558	7,17	2F
45		28m	21c	592	9,89	1E (Hidro)
46		28m	21b	592	9,73	1E (Hidro)
47		28n	21c	592	9,65	1E (Hidro)
48		28j	21b	538	9,70	1E

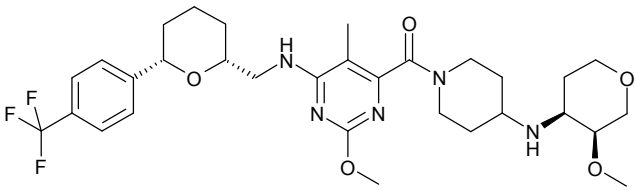
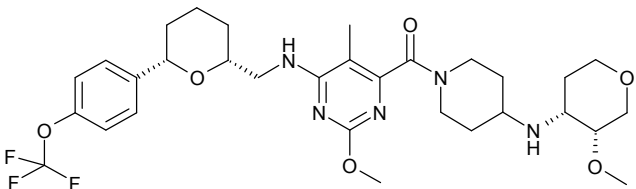
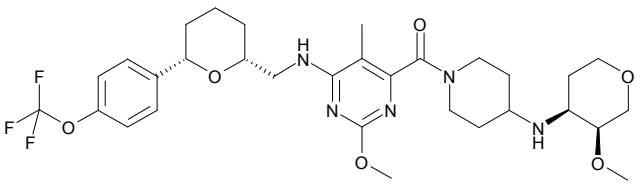
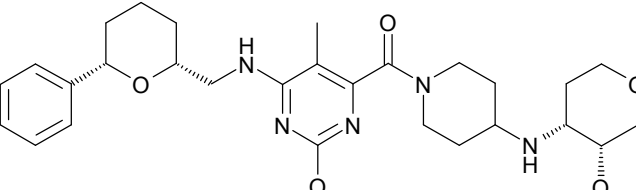
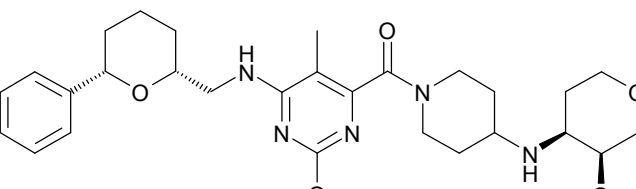
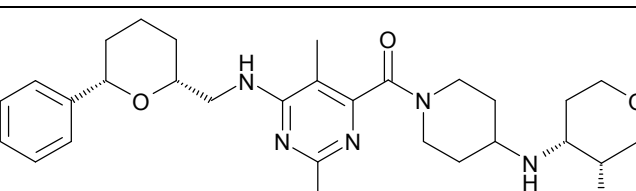
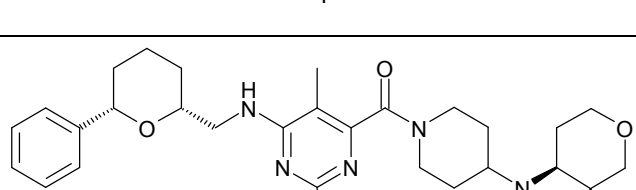
49		28j	21c	538	9,63	1E
50		28l	21b	552	10,1	1E
51		28l	21c	552	10,18	1E
52		28c	21c	592	9,30	1E (Hidro)
53		28c	21b	592	9,30	1E (Hidro)
53a		28q	21c	537	10,28	1E
53b		28o	21c	607	7,59	2F

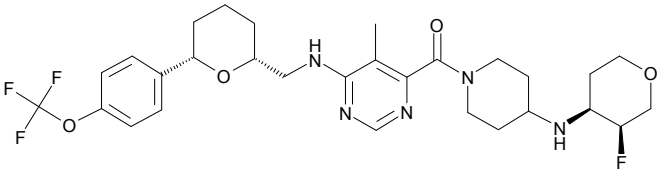
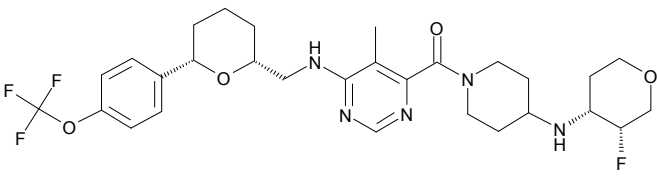
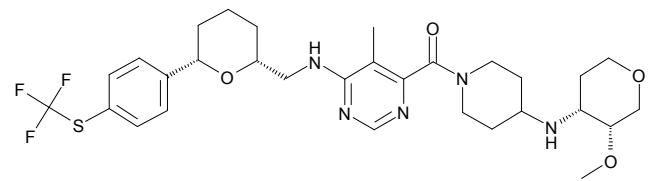
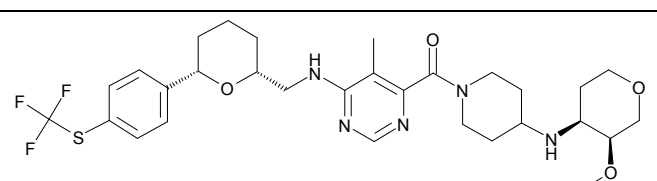
53c		28p	21b	608	7,47	2F
53d		28p	21c	608	7,59	2F
53e		28q	21b	537	10,32	1E
53f		28o	21b	608	7,59	2F
53 g		28r	21c	523	9,18	1E (Hidro)
53h		35	21b	592	2,18	2Ha

53i		35	21c	592	2,17	2Ha
53j		36	21b	537	10,03	1E (Hidro)
53k		36	21c	537	10,05	1E (Hidro)
53l		35a	21c	662	2,30	2Ha
53m		35a	21b	662	2,29	2Ha
53n		35c	21c	554	1,96	2Ha

53o		35d	21b	608	2,06	2Ha
53p		35d	21c	608	2,07	2Ha
53q		35e	21b	624	2,08	2Ha
53r		35e	21c	624	2,09	2Ha
53s		35b	21b	646	2,29	2Ha
53t		35b	21c	646	2,29	2Ha
53u		28c	21f	580	9,33	1E (Hidro)
53v		28a	21f	526	8,85	1E (Hidro)

53w		280	21f	596	9,5	1E (Hidro)
53x		28a	21 g	596	7,75	2FF
53y		28c	21 g	650	8,14	2FF
53z		35f	21b	568	1,9	2Ha
53aa		35f	21c	568	1,88	2Ha
53ab		35 g	21b	622	2,04	2Ha

53ac		35 g	21c	622	2,04	2Ha
53hasta		35h	21b	638	2,06	2Ha
53ae		35h	21c	638	2,07	2Ha
53af		35i	21b	554	1,77	2Ha
53ag		35i	21c	554	1,77	2Ha
53ah		35j	21b	592	2,03	2Ha
53ai		35j	21c	592	2,03	2Ha

53aj *		-	-	596	9,52	1E (Hidro)
53ak*		-	-	596	9,53	1E (Hidro)
53al		28pa	21b	624	2,00	2Ha
53am		28pa	21c	624	1,99	2Ha

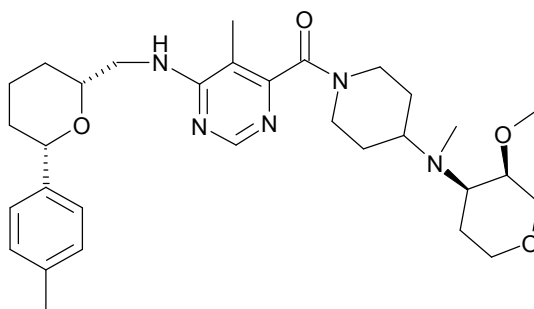
* Se obtuvieron los Ej. 53aj y 53ak mediante separación por HPLC quiral del ejemplo 53w:

Ej. 53aj: HPLC quiral (Método 2Ja): $T_r = 13,35$ min

Ej. 53ak: HPLC quiral (Método 2Ja): $T_r = 15,28$ min

- 5 Estereoquímica relativa de 3-fluoro-tetrahidro-piran-4-ilamina asignada como cis por ^1H RMN.

Ejemplo 54

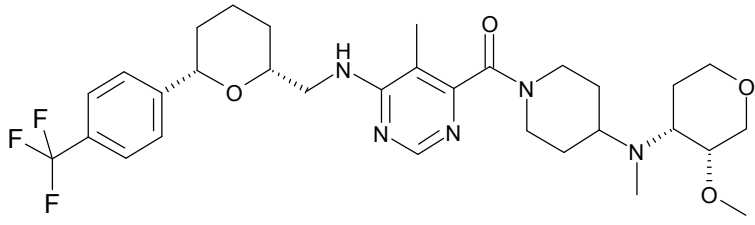


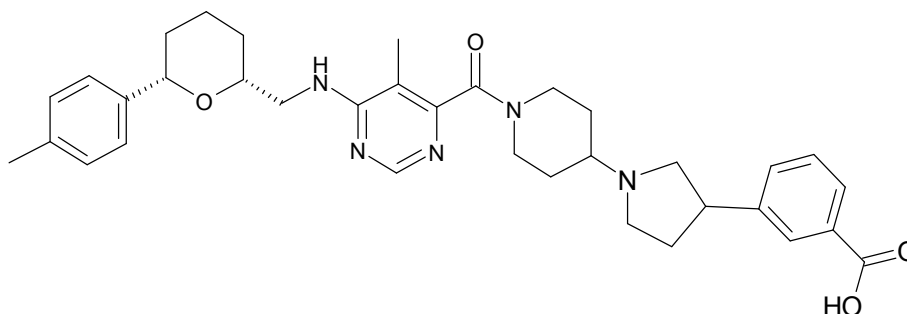
- 10 El Ejemplo 30 (95 mg, 0,14 mmol), formaldehído (0,027 ml, 0,34 mmol), N,N-diisopropil-etilamina (0,034 ml, 0,2 mmol) y ácido trifluoroacético (0,017 ml, 0,22 mmol) en 3 ml de metanol se agitaron a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió cianoborohidruro sódico (43 mg, 0,68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se obtuvieron 43 mg (0,08 mmol) del compuesto deseado en forma de un sólido.

HPLC-MS (Método 1E Hidro): T_r (min) = 9,56

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 552$

- 15 El siguiente ejemplo se sintetizó de forma análoga a la preparación del Ejemplo 54.

Ej. N°	ESTRUCTURA	Ejemplo de partida	[M+H] ⁺	HPLC T _r (min)	Método
54a		53	606	7,53	2F

Ejemplo 55

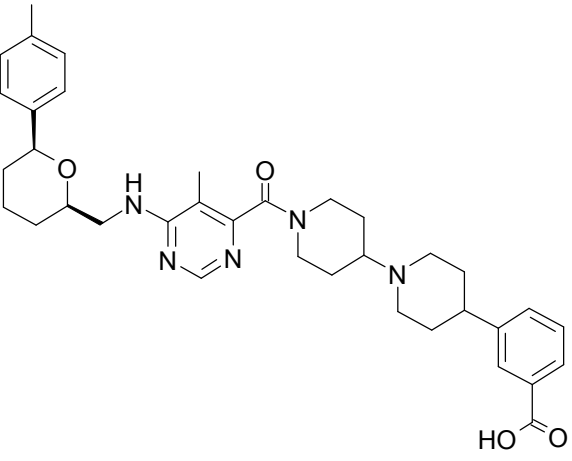
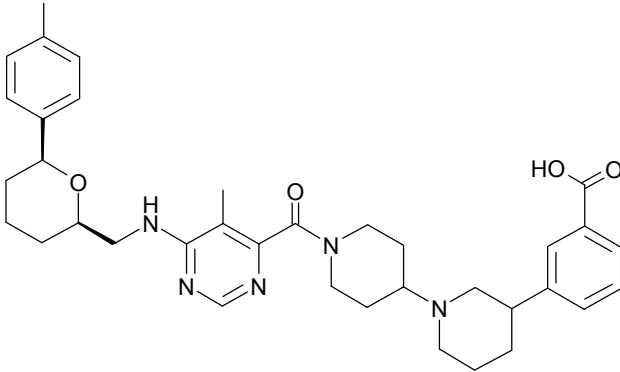
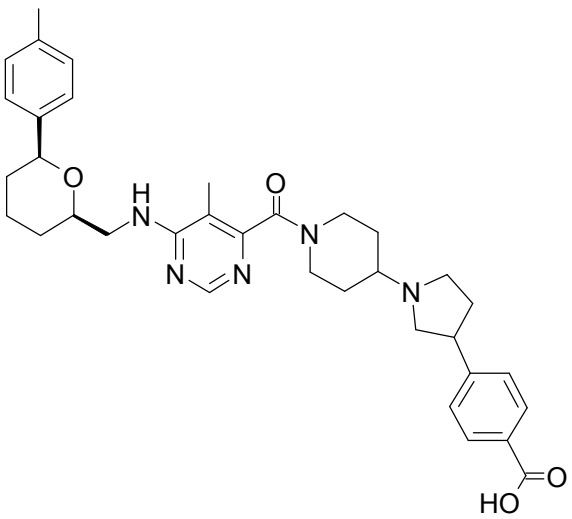
5 A una solución de éster etílico del ácido 3-pirrolidin-3-il-benzoico disponible en el mercado (43,9 mg 0,2 mmol) en 0,2 de DMA se le añadió una solución del Intermedio 43 (40,7 mg, 0,1 mmol) en 0,3 ml de DMA y 0,08 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (25,4 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se calentó a 65°C durante 6 h.

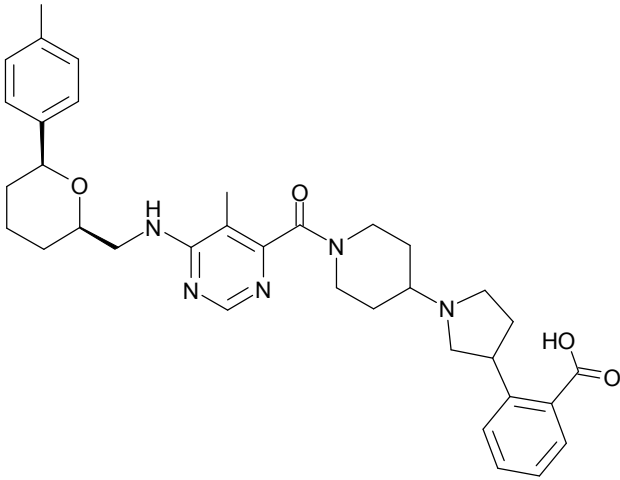
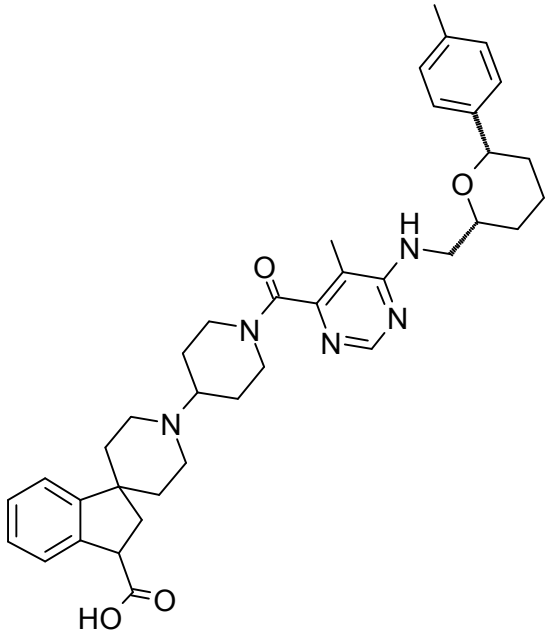
10 Se añadieron 0,4 ml de etanol y 0,6 ml de una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico y la mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 18 h. Se añadieron 0,5 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla se purificó por LC/MS preparativa inversa. Se obtuvieron 23 mg (0,04 mmol) del producto deseado.

HPLC (Método 2Ga): T_r (min) = 1,34

[M+H]⁺ = 598

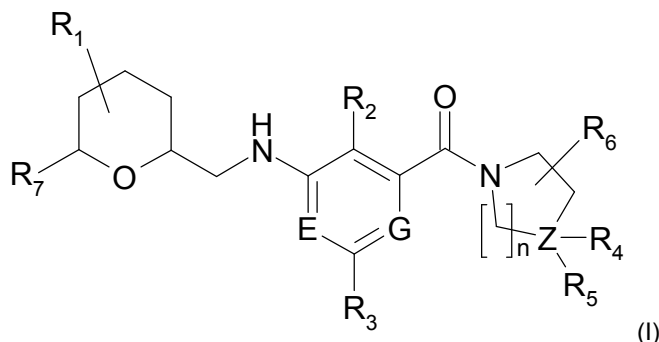
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga a la preparación del Ejemplo 55.

Ej. N°	ESTRUCTURA	Intermedio	Amino-éster	Fuente	[M+H] ⁺	HPLC T _r (min)	Método
56		43	Éster metílico del ácido 3-piperidin-4-il-benzoico	Disponible en el mercado	612	1,37	2Ga
57		43	Éster metílico del ácido 3-piperidin-3-il-benzoico	Disponible en el mercado	612	1,35	2Ga
58		43	Éster metílico del ácido 4-pirrolidin-3-il-benzoico	Disponible en el mercado	598	1,33	2Ga

59		43	Éster metílico del ácido 2-pirrolidin-3-il-benzoico	Disponible en el mercado	598	1,46	2Gb
60		43	Éster metílico del ácido 2,3-dihidrospiro[indeno-1,4'-piperidina]-3-carboxílico	Disponible en el mercado	638	1,36	2Ga

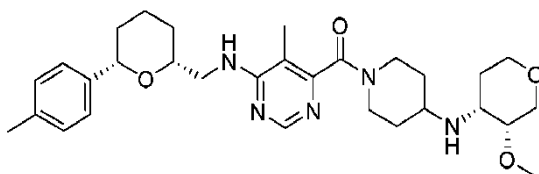
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



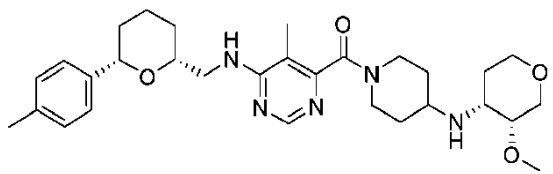
en la que:

- 5 R_1 se selecciona de -H, -halógeno, -CN, -O-alquilo C_1 - C_4 , -alquilo C_1 - C_4 , -CH=CH₂, -C=CH, -CF₃, -OCF₃, -OCF₂H y -OCFH₂;
- R_7 se selecciona de -arilo C_6 y -heteroarilo C_5 - C_6 , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -CF₃, -O-CF₃, -S-CF₃, -CN, metilo, -F, -Cl, -C(CH₃)₂-CN y -Br;
- 10 R_2 se selecciona entre -H, -halógeno, -CN, -O-alquilo C_2 - C_4 , -alquilo C_1 - C_4 , -CH=CH₂, -C=CH, -CF₃, -OCF₃, -OCF₂H y -OCFH₂;
- R_3 se selecciona entre -H, -metilo, -etilo, -propilo, -i-propilo, -ciclopropilo, -OCH₃, -CF₃ y -CN;
- n es 1, 2 ó 3;
- G y E se seleccionan independientemente entre C-H o N;
- Z es C,
- 15 R_4 representa -H, y R_5 es un grupo de la estructura -L₁-R₁₈, donde L₁ se selecciona entre -NH-, -N(CH₃)-, -N(C₂H₅)-, y un enlace, y donde R₁₈ se selecciona de -heterociclilo C_6 que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O,
- Y en donde R₁₈ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -F, -CF₃, -OCF₃, -CN, -OH, -O-CH₃, CH₃, -NH-C(O)-CH₃, -N(CH₃)-C(O)-CH₃, -C(O)-CH₃, -S(O)₂-CH₃, -NH-S(O)₂-CH₃, -N(CH₃)-S(O)₂-CH₃, N(CH₃)-S(O)₂-CH₂-CH₃ y -C(O)-O-C₂-H₅,
- 20 R_6 se selecciona entre -H, -alquilo C_1 - C_4 , -OH, -O-alquilo C_1 - C_4 , -halógeno, -CN, -CF₃ y -OCF₃;
- así como en forma de sus sales de adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_2 se selecciona de entre -H, -metilo, -etilo, y -Br.
- 25 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde que R_3 es CF₃, -O-CH₃, y -metilo.
4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R_1 es -H.
5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde n es 2.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es

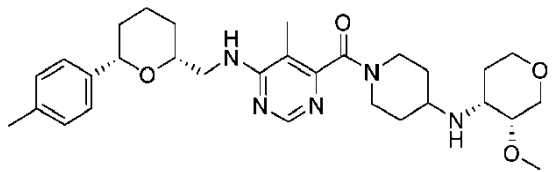


o una de sus sales de adición a un ácido con un ácido farmacéuticamente aceptable.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, e donde el compuesto es una sal de adición a un ácido con un ácido farmacéuticamente aceptable del siguiente compuesto:



8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es



- 5
9. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
10. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8.
- 10 11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una formulación farmacéutica se acuerdo con la reivindicación 9 para uso como un medicamento.
12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una formulación farmacéutica se acuerdo con la reivindicación 9 para uso en el tratamiento de una enfermedad de dolor.
- 15 13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una formulación farmacéutica se acuerdo con la reivindicación 9 para uso en el tratamiento del dolor inflamatorio.
14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una formulación farmacéutica se acuerdo con la reivindicación 9 para uso en el tratamiento del dolor neuropático.
15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una formulación farmacéutica se acuerdo con la reivindicación 9 para uso en el tratamiento del dolor crónico.
- 20 16. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una formulación farmacéutica se acuerdo con la reivindicación 9 para uso en el tratamiento del dolor de la parte inferior de la espalda.
17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una formulación farmacéutica se acuerdo con la reivindicación 9 para uso en el tratamiento de la osteoartritis.