



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 328 400**

51 Int. Cl.:
C07D 495/04 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06743350 .8**
96 Fecha de presentación : **19.04.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1874781**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.01.2008**

54 Título: **Dihidrotienopirimidinas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.**

30 Prioridad: **21.04.2005 DE 10 2005 019 201**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.11.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.11.2009

73 Titular/es:
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE

72 Inventor/es: **Pouzet, Pascale;**
Hoenke, Christoph;
Martyres, Domnic;
Nickolaus, Peter y
Jung, Birgit

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

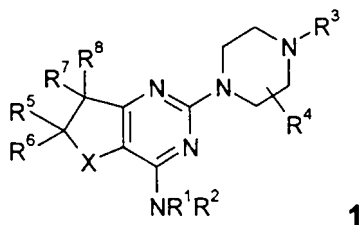
ES 2 328 400 T3

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

Dihidrotienopirimidinas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

5 La invención se refiere a nuevas dihidrotienopirimidinas de la fórmula 1, así como sus sales, diastereómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente tolerables,



1

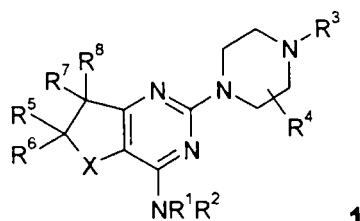
20 que son apropiados para el tratamiento de trastornos o enfermedades gastrointestinales o de las vías respiratorias, enfermedades inflamatorias de las articulaciones, la piel o los ojos, enfermedades del sistema nervioso periférico o central o enfermedades cancerígenas, así como composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

Estado de la técnica

25 Los documentos US 3.318.881 y BE 663693 divulgan la preparación de dihidrotieno[3,2-d]pirimidinas que poseen propiedades cardiovasculares y sedantes. Chakraborti *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 13 (2003), 1403-1408 divulga [3,2-d]-pirimidinas (no dihidro-[3,2-d]-pirimidinas) las cuales, además de ello, no están sustituidas con piperazina en la posición 2 como los compuestos de acuerdo con la invención, para el tratamiento de COPD y asma.

Descripción de la invención

35 Se pudo hallar sorprendentemente que las dihidrotienopirimidinas de la fórmula 1 son apropiadas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Por ello, son objeto de la presente invención compuestos de la fórmula 1



1

45 en los que significan

- X O, S, SO o SO₂;
- 50 R¹ H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀ o aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₆, heteroarilo C₅₋₁₀-alquileo C₁₋₆;
- 55 R² H o un radical eventualmente mono- o polisustituido seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, un cicloalquilo C₃₋₁₀ mono- o bicíclico eventualmente puentado una o varias veces, arilo C₆₋₁₀, un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico aromático o no aromático, un anillo bicíclico y un arilo C₆₋₁₀ condensado con un heterociclo C₃₋₁₀;
- 60 o NR¹R² significan juntos un anillo heterocíclico que está eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados de alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcohol C₁₋₆ lineal o ramificado y oxo;
- 65 R³ un radical mono- o polisustituido seleccionado del grupo compuesto por un anillo C₆₋₁₀ heterocíclico, cicloalquilo C₃₋₇, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₆, heteroaril C₅₋₁₀-alquileo C₁₋₆, un anillo bicíclico condensado que eventualmente puede contener 1-4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente entre sí, de N, O, S,
- o R³ significa fenilo eventualmente sustituido;

ES 2 328 400 T3

o R^3 significa un grupo $COR^{3,7}$, $COCH_2R^{3,8}$, $CONHR^{3,8}$ o $SO_2R^{3,8}$;

en donde

5 $R^{3,7}$ H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} o arilo C_{6-10} ;

$R^{3,8}$ alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} o un radical seleccionado del grupo compuesto por arilo C_{6-10} , un anillo C_{3-10} heterocíclico y un anillo bicíclico que eventualmente está sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , halógeno, $NR^{3,8,1}$, $R^{3,8,2}$, arilo C_{6-10} y un anillo C_{3-10} heterocíclico;

en donde significan

$R^{3,8,1}$ H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} ;

15 $R^{3,8,2}$ H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} ;

R^4 H, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} u oxo;

20 R^5 H, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} o alquino C_{2-4} ;

R^6 H, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} o alquino C_{2-4} ;

R^7 H, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , arilo C_{6-10} u OH;

25 R^8 H, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , arilo C_{6-10} u OH;

o R^7 y R^8 forman juntos oxo;

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

30

Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que significan

X O, S, SO o SO_2 ;

35

R^1 H, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} -alqueno C_{1-6} , heteroaril C_{5-10} -alqueno C_{1-6} ,

R^2 H o alquilo C_{1-6} , que puede estar sustituido eventualmente con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por haloalquilo C_{1-6} , CN, $OR^{2,1}$, $NR^{2,1}$, $R^{2,2}$, $COOR^{2,1}$, $CONR^{2,1}$, $R^{2,2}$, cicloalquilo C_{3-7} eventualmente sustituido con alquilo C_{1-4} o con oxo, heterociclo aromático o no aromático eventualmente sustituido con alquilo C_{1-4} , con oxo, con OH o con halógeno, arilo C_{6-10} eventualmente sustituido con alquilo C_{1-4} o con oxo y arilo C_{6-10} condensado con un heterociclo C_{5-6} , en donde este sistema de anillos condensado puede estar sustituido eventualmente con alquilo C_{1-4} o con oxo,

40

en donde

$R^{2,1}$ H o alquilo C_{1-6} ; que eventualmente está sustituido con un cicloalquilo C_{3-7} , heterociclo C_{3-10} o arilo C_{6-10} eventualmente sustituidos,

50 $R^{2,2}$ H o alquilo C_{1-6} ;

o R^2 un radical seleccionado de cicloalquilo C_{3-10} eventualmente puenteado una o varias veces o un cicloalquilo C_{3-10} que eventualmente puede estar condensado con un anillo arilo C_{6-10} que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , OH, $CH_2OR^{2,3}$, $COOR^{2,3}$, $COR^{2,3}$, $CONR^{2,3}$, $R^{2,4}$, O-alquilo C_{1-6} , O-aralquilo C_{7-11} , $NR^{2,3}$, $R^{2,4}$ y $NHCOR^{2,5}$,

55

en donde significan

$R^{2,3}$ H o un heterociclo o un alquilo C_{1-6} , que eventualmente puede estar sustituido con un radical seleccionado de cicloalquilo C_{3-7} , heterociclo C_{3-10} y arilo C_{6-10} , en donde este radical puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales del grupo alquilo C_{1-6} , halógeno, OH y O-alquilo C_{1-6} ;

60

en donde significan

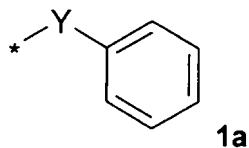
$R^{2,4}$ H o alquilo C_{1-6} ;

65

$R^{2,5}$ un radical seleccionado del grupo compuesto por cicloalquilo C_{3-7} , un anillo C_{3-10} heterocíclico y alquilo C_{1-6} , que puede estar eventualmente sustituido con OH;

ES 2 328 400 T3

o R² es un grupo de la fórmula 1a,



Y es alquileo C₁₋₆, eventualmente sustituido con uno o dos R^{2.7}

en donde R^{2.7} están seleccionados, de modo independiente entre sí, de alquilo C₁₋₆, COOH, CONH₂, OR^{2.1} y COOR^{2.1}; o R^{2.7} forma junto con uno o dos átomos de carbono de Y un anillo carbocíclico con 3 átomos de carbono,

o R² arilo C₆₋₁₀, que puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, CN, halógeno, OR^{2.8}, COOR^{2.8}, COR^{2.10}, NHCOR^{2.8}, CONR^{2.3}R^{2.4}, un radical alquileo C₁₋₄ sustituido con NR^{2.1}R^{2.2}, NR^{2.1}R^{2.2},

o R² arilo C₆₋₁₀, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₆, heteroaril C₅₋₁₀-alquileo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, un cicloalquil C₃₋₇-alquileo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ y un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico, en donde estos radicales pueden estar eventualmente sustituidos con uno o varios radicales seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, COOR^{2.8}, CN, halógeno, OR^{2.8}, NHCOR^{2.8}, oxo, un heterociclo C₃₋₁₀, un cicloalquil C₃₋₇-alquileo C₁₋₄, un heterociclo C₅₋₁₀-alquileo C₁₋₄ y un NR^{2.1}R^{2.2}-alquileo C₁₋₄,

en donde significan

R^{2.8} H, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, un radical NR^{2.1}R^{2.2}-alquileo C₁₋₄;

R^{2.10} NHR^{2.10.1} o un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico que eventualmente puede estar sustituido con alquilo C₁₋₄;

R^{2.10.1} H, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquilo C₁₋₆ o alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₄

o R² significa alquilo C₆₋₁₀, en el que está condensado un heterociclo C₃₋₁₀ aromático o no aromático;

o R² significa un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico aromático o no aromático que puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por halógeno, OH, oxo-, CN, alquilo C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₆, heteroaril C₅₋₁₀-alquileo C₁₋₆, COR^{2.11}, cicloalquil C₃₋₇-alquileo C₁₋₄ y heterociclo C₃₋₁₀-alquileo C₁₋₄;

en donde significan

R^{2.11} un radical seleccionado del grupo compuesto por heterociclo C₃₋₁₀-alquileo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ y un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico aromático o no aromático,

que eventualmente puede estar sustituido con alquilo C₁₋₆, que a su vez puede estar eventualmente sustituido con OH, CH₂OH, OMe, NH₂, un heterociclo C₃₋₁₀ o NHCOO¹Bu;

o R² un radical seleccionado del grupo compuesto por alqueno C₂₋₆ o un anillo bicíclico que puede estar eventualmente sustituido con metilo;

o NR¹R² un anillo heterocíclico que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo alquilo C₁₋₄, OH y alcohol C₁₋₄;

R³ un radical seleccionado del grupo compuesto por un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico, un cicloalquilo C₃₋₇, un sistema de anillos bicíclicos, condensados, aromáticos o no aromáticos que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de S, N, O, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₆, heteroaril C₅₋₁₀-alquileo C₁₋₆ y CH₂-benzo[1, 3]dioxolilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados de OH, halógeno, alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y CO-R^{3.1},

o R³ fenilo que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆-NR^{3.1}R^{3.2}, CN, COOR^{3.1}, CONR^{3.1}R^{3.2}, NR^{3.1}R^{3.2}, NHCOR^{3.1}, CF₃, OR^{3.1}, halógeno, NHCOR^{3.1}, NO₂, SO₂NR^{3.1}R^{3.2y} alquilo C₁₋₆-NHCOR^{3.1};

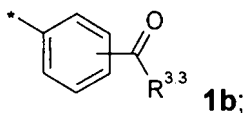
ES 2 328 400 T3

en donde significan

$R^{3,1}$ H, alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} , heterociclo C_{3-10} mono- o bicíclico eventualmente puentado o radical heterociclo C_{3-10} -alqueno C_{1-4} ;

$R^{3,2}$ H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} ;

o R^3 un grupo de la fórmula 1b



en los que

$R^{3,3}$ un radical seleccionado del grupo compuesto por un anillo C_{3-10} heterocíclico que puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , oxo, $COR^{3,3,1}$, $COR^{3,3,2}$, alquilo C_{1-6} - $R^{3,3,2}$, CH_2CO -pirrolidina y un anillo C_{3-10} heterocíclico, en donde un átomo de azufre contenido en el anillo heterocíclico puede estar presente eventualmente como óxido o dióxido;

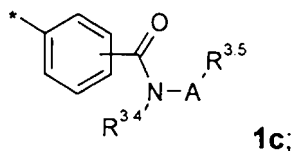
en donde significan

$R^{3,3,1}$ alquilo C_{1-6} ;

$R^{3,3,2}$ NH_2 , NH (alquilo C_{1-6}), N (alquilo C_{1-6})₂;

o $R^{3,3}$ anillo bicíclico o anillo espiro heterocíclico;

o R^3 un grupo de la fórmula 1c;



en donde significan

A enlace o alquilo C_{1-6} , que puede estar eventualmente sustituido con oxo o NMe_2 ;

$R^{3,4}$ H o alquilo C_{1-6} ;

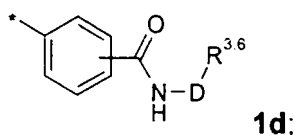
$R^{3,5}$ un radical seleccionado del grupo compuesto por

alquilo C_{1-6} , que puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados de cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} y un heterociclo C_{3-10} , en donde este radical puede estar eventualmente sustituido con un radical seleccionado del grupo OH, oxo, alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,

o un radical seleccionado de un anillo heterocíclico C_{3-10} y un anillo bicíclico que puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por oxo, alquilo C_{1-6} , OH, arilo C_{6-10} , un anillo C_{3-10} heterocíclico, alquilo C_{1-6} - $R^{3,5,1}$, O-alquilo C_{1-6} - $R^{3,5,1}$ y NH -alquilo C_{1-6} - $R^{3,5,1}$,

$R^{3,5,1}$ un radical seleccionado del grupo compuesto por arilo C_{6-10} , anillo C_{3-10} heterocíclico que eventualmente puede estar sustituido con alquilo C_{1-6} ;

o R^3 significa un grupo de la fórmula 1d;



ES 2 328 400 T3

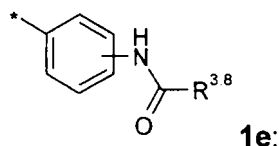
en donde significan

D alquilino C₂₋₄; un radical cicloalquilo C₃₋₁₀ bicíclico puenteado que puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados de alquilo C₁₋₆, halógeno, OH, haloalquilo C₁₋₆ y O-alquilo C₁₋₆,

R^{3,6} piridinilo;

o R³ significa un radical seleccionado del grupo de COR^{3,7}, COCH₂R^{3,8}, CONHR^{3,8}, SO₂R^{3,8} y un heterociclo condensado con un radical arilo C₆₋₁₀ que eventualmente puede estar sustituido con metilo,

o R³ un grupo de la fórmula 1e;



R^{3,7} H, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀;

R^{3,8} radical seleccionado del grupo de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o un radical seleccionado del grupo compuesto por arilo C₆₋₁₀, anillo heterocíclico C₃₋₁₀ y un anillo bicíclico que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, halógeno, NR^{3,8,1}R^{3,8,2}, arilo C₆₋₁₀ y un anillo heterocíclico C₃₋₁₀;

R^{3,8,1} H o alquilo C₁₋₆;

R^{3,8,2} H o alquilo C₁₋₆;

R⁴ H, alquilo C₁₋₄ u oxo;

R⁵ H o alquilo C₁₋₄;

R⁶ H o alquilo C₁₋₄;

R⁷ H, alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ u OH;

R⁸ H, alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ u OH;

o R⁷ y R⁸ forman juntos oxo;

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

Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que

X O, S, SO o SO₂; con preferencia S, SO o SO₂;

R¹ H, alquilo C₁₋₄;

R² H o alquilo C₁₋₆, eventualmente sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por haloalquilo C₁₋₄, CN, OR^{2,1}, NR^{2,1}R^{2,2}, COOR^{2,1} y CONR^{2,1}R^{2,2} o eventualmente sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀ y un anillo C₅₋₁₀ heterocíclico aromático, eventualmente sustituido con metilo u oxo;

R^{2,1} H o alquilo C₁₋₄;

R^{2,2} H o alquilo C₁₋₄;

o R² cicloalquilo C₃₋₇, eventualmente sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₄, CH₂OR^{2,3}, COOR^{2,3}, CONR^{2,3}R^{2,4}, O-bencilo, NR^{2,3}R^{2,4} o NHCOR^{2,5};

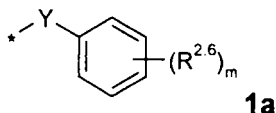
R^{2,3} H o alquilo C₁₋₄;

ES 2 328 400 T3

R^{2,4} H o alquilo C₁₋₄;

R^{2,5} cicloalquilo C₃₋₇, un anillo C₅₋₁₀ aromático heterocíclico o alquilo C₁₋₆, eventualmente sustituido con OH;

o R² un grupo de la fórmula 1a,



Y alquileno C₁₋₄, eventualmente sustituido con uno o dos R^{2,7}

m 0, 1, 2;

R^{2,7} de modo independiente entre sí, alquilo C₁₋₄, COOH, CONH₂; o forma junto con uno o dos átomos de carbono de Y un anillo carbocíclico con 3 átomos de carbono

o R² arilo C₆₋₁₀, eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por alquilo C₁₋₄, CN, halógeno, OR^{2,8}, COOR^{2,8}, COR^{2,10} y NHCOME

R^{2,8} alquilo C₁₋₄ o arilo C₆₋₁₀;

R^{2,10} NHR^{2,10,1} o un anillo C₃₋₁₀ no aromático heteroaromático, eventualmente sustituido con alquilo C₁₋₄; con preferencia un anillo C₃₋₁₀ no aromático heterocíclico que puede contener uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados del grupo oxígeno y nitrógeno;

R^{2,10,1} H, ciclopropilo o alquilo C₁₋₆, eventualmente sustituido con O-alquilo C₁₋₄;

o R² arilo C₆₋₁₀, eventualmente sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por fenilo y un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico, eventualmente sustituido con alquilo C₁₋₄, COOR^{2,8}, CN, halógeno, OR^{2,8} y NHCOME, oxo;

o R² un anillo C₅₋₁₀ heterocíclico no aromático eventualmente sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por bencilo, COR^{2,11};

R^{2,11} un radical seleccionado del grupo compuesto por cicloalquilo C₃₋₇ y un anillo C₅₋₁₀ heterocíclico aromático o no aromático eventualmente sustituido con uno o varios alquilo C₁₋₄, eventualmente sustituido con OH, OMe, NH₂ o NHCOO-^tBu;

o R² un radical seleccionado del grupo compuesto por alquenilo C₂₋₆, indanilo, 1, 2, 3, 4-tetrahidro-naftalilo o 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

o NR¹R² significa en conjunto un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico no aromático que eventualmente está sustituido con metilo;

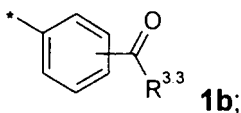
R³ un radical seleccionado del grupo compuesto por un anillo C₅₋₁₀ heterocíclico aromático, aril C₆₋₁₀-alquileno C₁₋₆, heteroaril C₅₋₁₀-alquileno C₁₋₆ y CH₂-benzo[1, 3]dioxolilo;

o R³ fenilo, eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₄-NR^{3,1}R^{3,2}, CN, COOR^{3,1}, CONR^{3,1}R^{3,2}, CF₃, OR^{3,1}, halógeno, NHCOR^{3,1}, NO₂, SO₂NR^{3,1}R^{3,2}, alquilen C₁₋₄-NHCOR^{3,1};

R^{3,1} H o alquilo C₁₋₄;

R^{3,2} H o alquilo C₁₋₄;

o R³ un grupo de la fórmula 1b



ES 2 328 400 T3

en donde significan

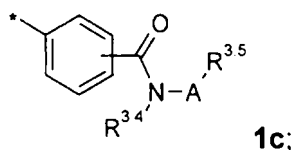
$R^{3,3}$ un radical seleccionado del grupo compuesto por un anillo C_{3-10} heterocíclico no aromático, eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por alquilo C_{1-4} , oxo, $COR^{3,3,1}$, $COR^{3,3,2}$, alquilen $C_{1-4}-R^{3,3,2}$, CH_2CO -pirrolidina, anillo C_{3-10} heterocíclico, en donde puede haber un átomo de azufre contenido en el anillo C_{3-10} heterocíclico, eventualmente como óxido o dióxido;

$R^{3,3,1}$ alquilo C_{1-4} ;

$R^{3,3,2}$ NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}) o N (alquilo C_{1-4})₂;

o $R^{3,3}$ un heteroanillo bicíclico condensado o anillo espiro heterocíclico;

o R^3 significa un grupo de la fórmula 1c;



en donde significan

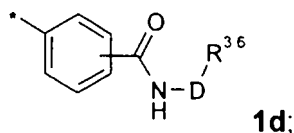
A enlace o alquilo C_{1-4} , que puede estar eventualmente sustituido con oxo o NMe_2 ;

$R^{3,4}$ H o alquilo C_{1-4} ;

$R^{3,5}$ un radical seleccionado del grupo compuesto por anillo C_{3-10} heterocíclico o un anillo bicíclico, eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por oxo, alquilo C_{1-4} , OH, arilo C_{6-10} , anillo C_{5-10} heterocíclico aromático, alquilen $C_{1-4}-R^{3,5,1}$, O-alquilen $C_{1-4}-R^{3,5,1}$, NH-alquilen $C_{1-4}-R^{3,5,1}$;

$R^{3,5,1}$ un radical seleccionado del grupo compuesto por arilo C_{6-10} , anillo C_{3-10} heterocíclico eventualmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;

o R^3 un grupo de la fórmula 1d;

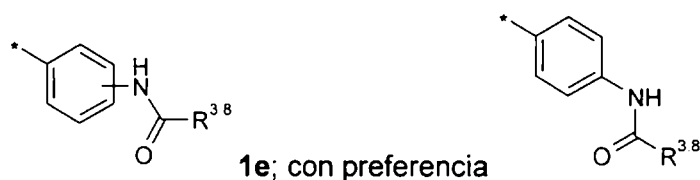


en donde significan

D alquino C_{2-4} ;

$R^{3,6}$ piridinilo;

o R^3 un grupo $COR^{3,7}$, $COCH_2R^{3,8}$, $CONHR^{3,8}$, $SO_2R^{3,8}$ o un grupo de la fórmula 1e;



$R^{3,7}$ H, alquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} ;

$R^{3,8}$ alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} o un radical seleccionado del grupo compuesto por arilo C_{6-10} , anillo C_{5-10} heterocíclico y un anillo bicíclico, eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por alquilo C_{1-4} , halógeno, $NR^{3,8,1}R^{3,8,2}$, arilo C_{6-10} y anillo C_{3-10} heterocíclico no aromático;

ES 2 328 400 T3

$R^{3.8.1}$ H o alquilo C_{1-4} ;

$R^{3.8.2}$ H o alquilo C_{1-4} ;

- 5 R^4 H, metilo u oxo;
 R^5 H o metilo;
 R^6 H o metilo;
 10 R^7 H, metilo, fenilo u OH;
 R^8 H, metilo, fenilo u OH;
 15 o R^7 y R^8 forman juntos oxo;

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

20 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que significan

X O, S, SO o SO_2 ; con preferencia S, SO o SO_2 ;

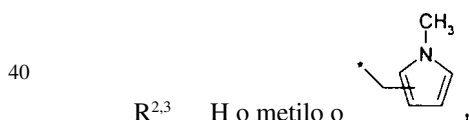
R^1 H, metilo, etilo o propilo; con preferencia H y propilo;

25 R^2 H o alquilo C_{1-6} , que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por CF_3 , CN, OH, NMe₂, OMe, COOH y CONMe₂,

o R^2 alquilo C_{1-6} , que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados de ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, imidazolilo y piridinilo, que eventualmente puede estar sustituido con metilo u oxo;

o R^2 cicloalquilo C_{3-7} , que eventualmente puede estar sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por metilo, OR^{2.3}, CH₂OR^{2.3}, COOH, CONR^{2.3}R^{2.4}, CONH-^tBu, O-bencilo, NR^{2.3}R^{2.4} y NHCOR^{2.5},

35 en donde significan



$R^{2.4}$ H o metilo;

45 $R^{2.5}$ CH₂C(CH₃)₃, CH₂C(CH₃)₂(CH₂OH), ciclopentilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo o isoxazolilo;

o R^2 un grupo de la fórmula 1a,

50



60 Y alquilenos C_{1-4} , eventualmente sustituido con uno o dos $R^{2.7}$

$R^{2.7}$ de modo independiente entre sí, alquilo C_{1-4} , COOH, CONH₂; o $R^{2.7}$ forma junto con uno o dos átomos de carbono de Y un anillo carbocíclico con 3 átomos de carbono,

65 o R^2 arilo C_{6-10} , que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por metilo, *tert-butilo*, CN, F, Cl, Br, OH, OMe, OEt, O-fenilo, COOH, COOMe, COR^{2.10}, NHCOMe y morfolinil-alquilenos C_{1-4} ,

ES 2 328 400 T3

en donde significan

$R^{2,10}$ NH_2 , $NHMe$, NH^iPr , NH -ciclopropilo, $NHCH_2CH_2OMe$ o un anillo C_{3-10} heterocíclico no aromático que puede contener uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno y nitrógeno; con preferencia NH_2 , $NHMe$, NH^iPr , NH -ciclopropilo, $NHCH_2CH_2OMe$, morfolinilo o metil-piperazinilo;

R^2 arilo C_{6-10} , que eventualmente puede estar sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por fenilo y un anillo C_{3-10} heterocíclico, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales del grupo compuesto por metilo, *tert-butilo*, $COOH$, $COOMe$, CN , F , Cl , Br , OH , OMe , OEt y $NHCOMe$, oxo; con preferencia fenilo, imidazolidinilo, eventualmente sustituido con metilo u oxo;

R^2 un anillo C_{5-10} heterocíclico no aromático eventualmente sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por bencilo y $COR^{2,11}$;

en donde

$R^{2,11}$ un radical seleccionado del grupo compuesto por ciclopentilo, tetrahydrofuranilo, furano, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno o dos grupos metilo, o con uno o varios radicales del grupo $CH_2C(CH_3)_3$, $C(CH_3)_2(CH_2OH)$, CH_2OMe , $C(CH_3)_2NH_2$ y $C(CH_3)_2NHCOO^iBu$;

R^2 un radical seleccionado del grupo compuesto por alquenilo C_{2-6} , indanilo, 1, 2, 3, 4-tetrahydro-naftalilo y 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

NR^1R^2 un radical seleccionado del grupo compuesto por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, que eventualmente puede estar sustituido con metilo;

R^3 H o un radical seleccionado del grupo compuesto por piridinilo, pirimidinilo, bencilo y CH_2 -benzo[1,3]dioxolilo;

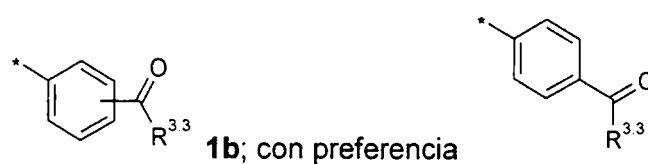
R^3 fenilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno, dos o tres radicales seleccionados del grupo compuesto por metilo, CH_2NH_2 , CN , $COOH$, $CONH_2$, CF_3 , OH , F , Cl , Br , OMe , $NHCOMe$, $NR^{3,1}COR^{3,2}$, $CONR^{3,1}R^{3,2}$, NO_2 , $SONMe_2$ y $CH_2NHCOMe$;

en donde significan

$R^{3,1}$ H , alquilo C_{1-6} o un heterociclo C_{3-10} mono- o bicíclico eventualmente puenteado;

$R^{3,2}$ H o alquilo C_{1-6} ;

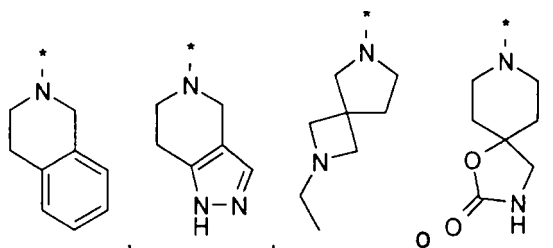
R^3 un grupo de la fórmula 1b



en los que

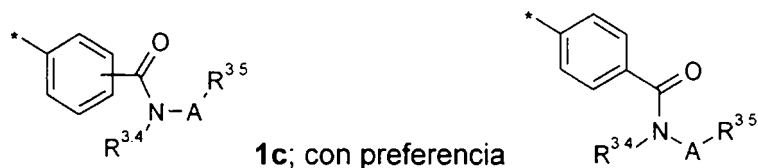
$R^{3,3}$ significa un radical seleccionado del grupo compuesto por piperidinilo, piperazinilo, azepanilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por metilo, oxo, $COCH_3$, $CONH_2$, CH_2Net_2 , $CH_2CH_2NMe_2$, CH_2CO -pirrolidina, piridinilo, isotiazolidinil-1,1-dióxido y tiazolidinil-1,1-dióxido;

$R^{3,3}$ significa un radical de la fórmula



ES 2 328 400 T3

o R³ significa un grupo de la fórmula 1c;



en los que

A enlace o alquilo C₁₋₄, que puede estar eventualmente sustituido con oxo o NMe₂;

R^{3,4} H o metilo;

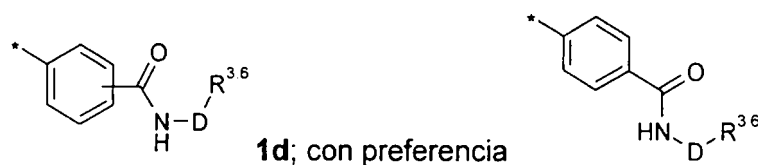
R^{3,5} un radical seleccionado del grupo compuesto por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, ciclohexilo, imidazolilo, pirazolilo, fenilo, piridinilo, bencimidazolilo, imidazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, pirrolidin-3-ona, tetrahidro-tiofen-1,1-dióxido y 1-aza-biciclo[2.2.2]octano, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por metilo, etilo, OH, fenilo, piridinilo, pirazolilo, pirrolidinilo, (CH₂)₆-R^{3,5,1}, O-(CH₂)₆-R^{3,5,1} y NH-(CH₂)₆-R^{3,5,1};

en donde significan

o 0, 1 ó 2

R^{3,5,1} un radical seleccionado del grupo compuesto por fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo e imidazolidin-2-ona, que eventualmente puede estar sustituido con metilo;

o R³ significa un grupo de la fórmula 1d;

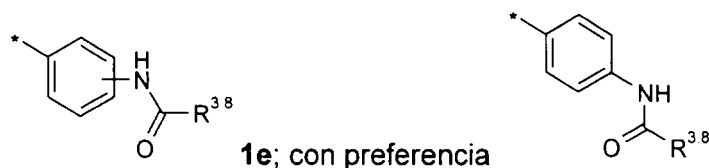


en los que significan

D alquínilo C₂₋₄;

R^{3,6} piridinilo;

o R³ significa un grupo COR^{3,7}, COCH₂R^{3,8}, CONHR^{3,8}, SO₂R^{3,8} o un grupo de la fórmula 1e;



en los que

R^{3,7} H, metilo o fenilo;

R^{3,8} un radical seleccionado del grupo compuesto por *iso*-propilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, pirrolidin-2-ona, furanilo y azabicyclo[2.2.2]octanilo o un radical seleccionado del grupo compuesto por piperidinilo, pirazolilo, imidiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, fenilo, bencilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por metilo, cloro, NH₂, NMe₂, fenilo y morfolinilo;

R⁴ H, metilo u oxo;

R⁵ H o metilo;

R⁶ H o metilo;

R⁷ H, metilo u OH; con preferencia H o metilo;

ES 2 328 400 T3

R⁸ H, metilo u OH; con preferencia H o metilo;

o R⁷ y R⁸ forman juntos oxo;

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

Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que

10 X S, SO o SO₂;

R¹ H, metilo o etilo;

R² un radical seleccionado del grupo compuesto por H, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo,

15

20

25

30

35

40

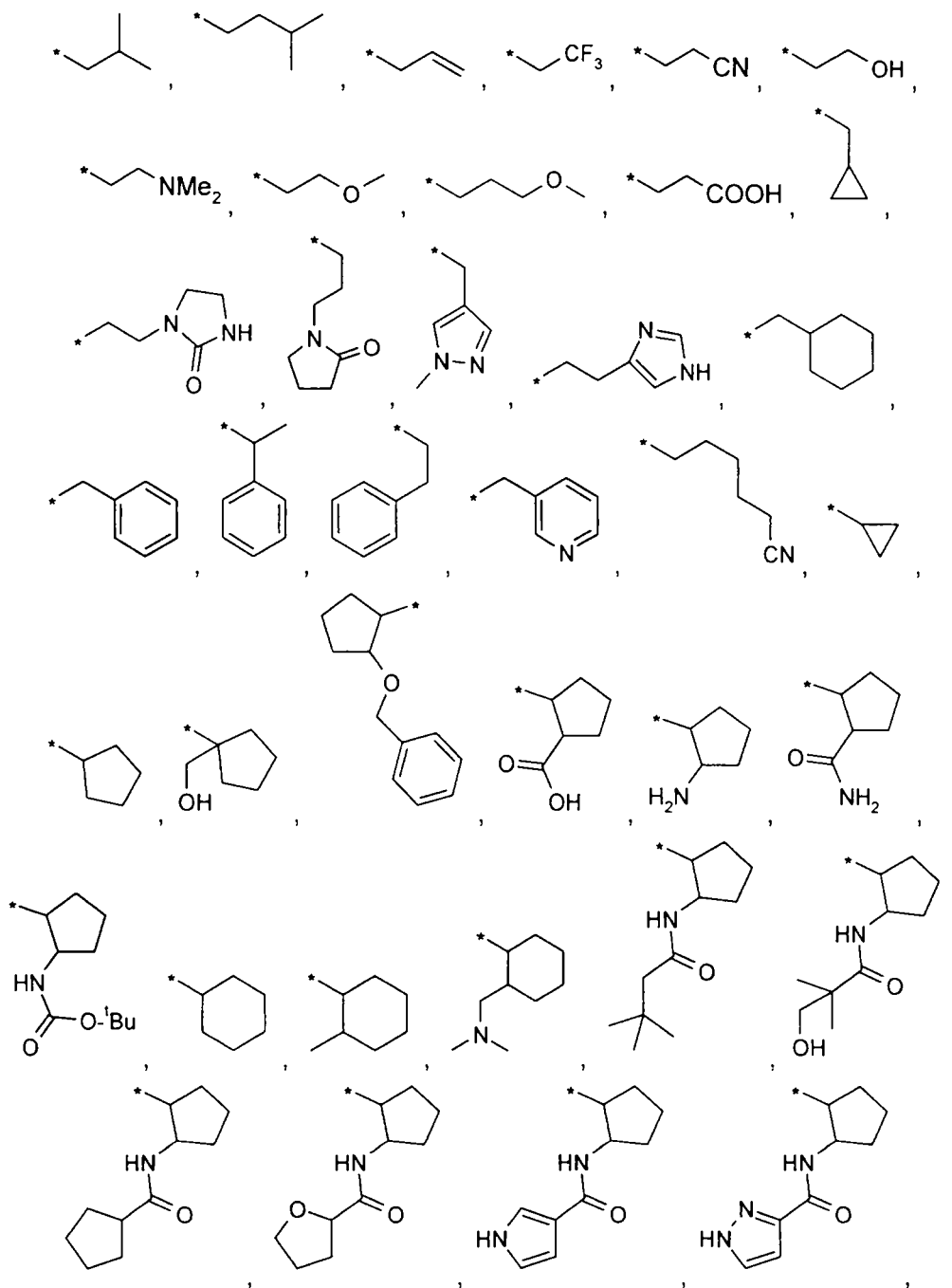
45

50

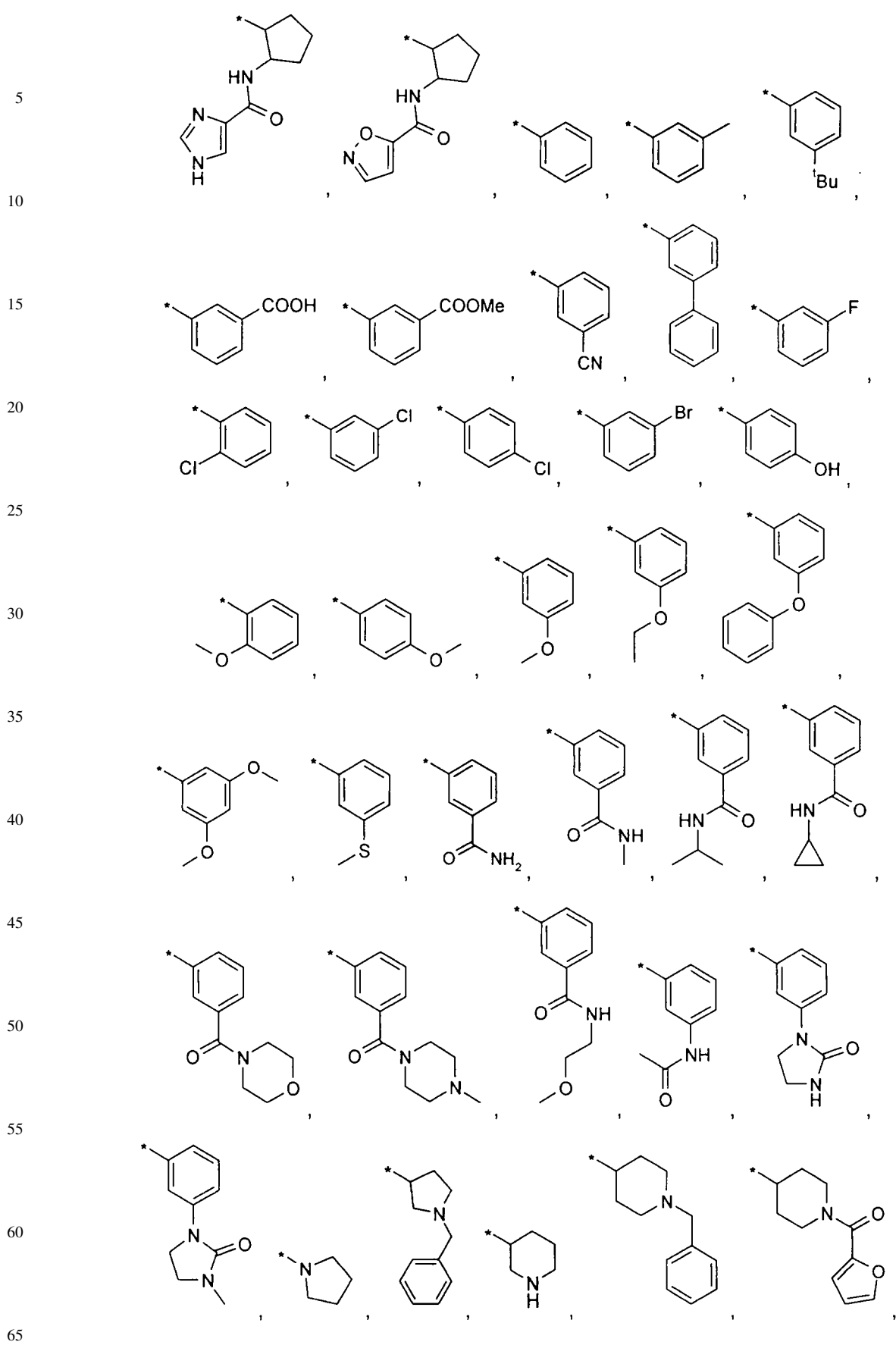
55

60

65

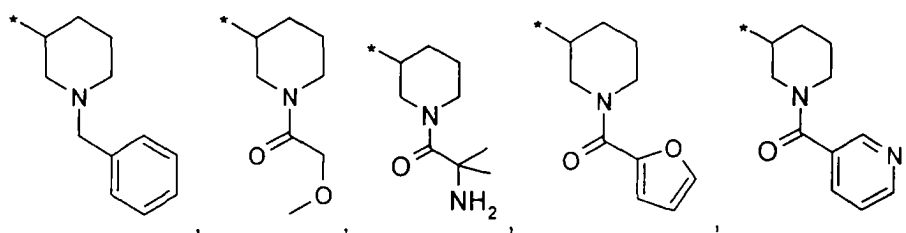


ES 2 328 400 T3

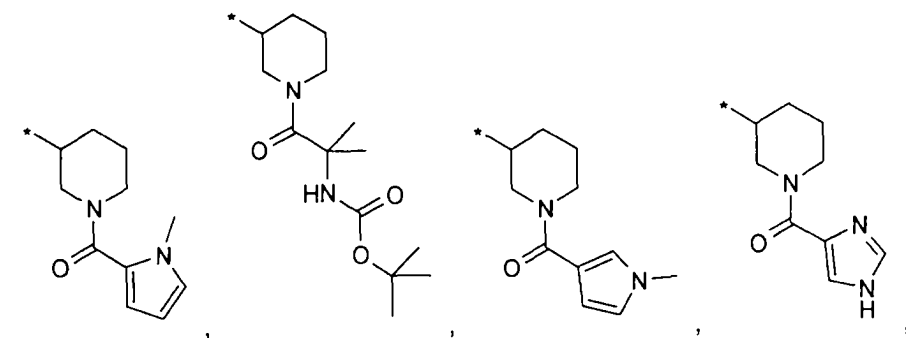


ES 2 328 400 T3

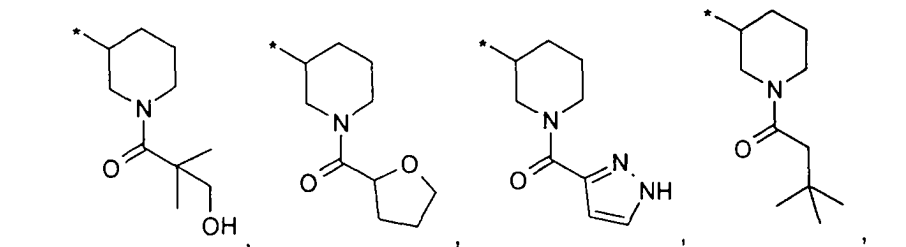
5



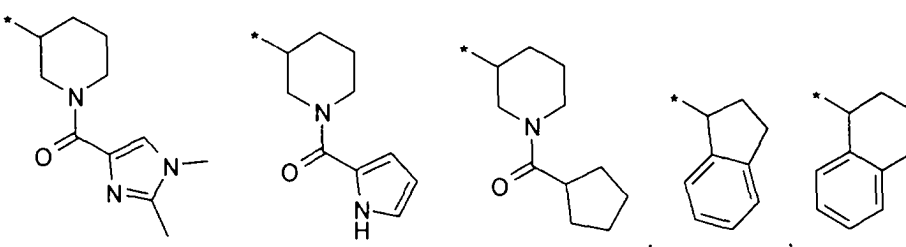
10



15

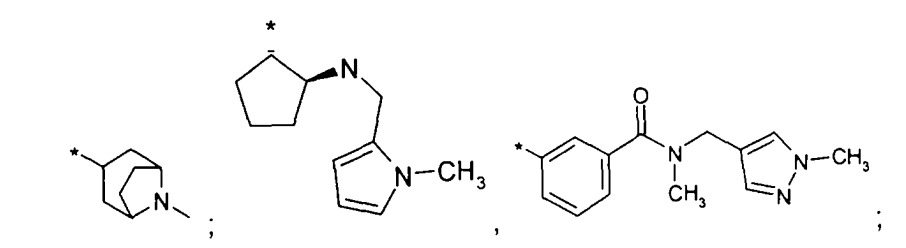


30



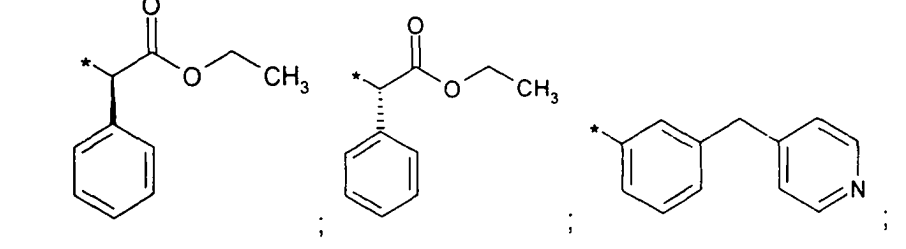
35

40



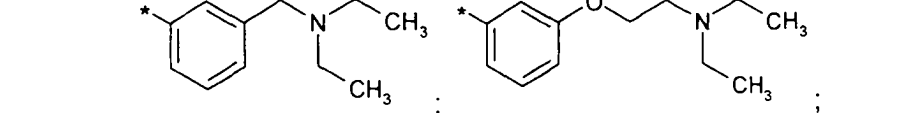
45

50



55

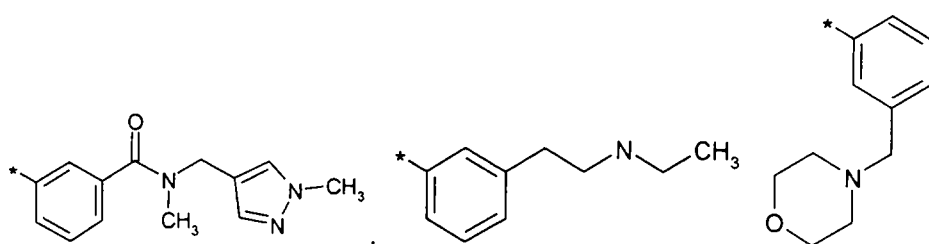
60



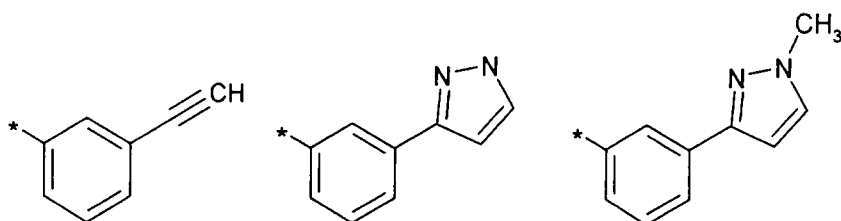
65

ES 2 328 400 T3

5

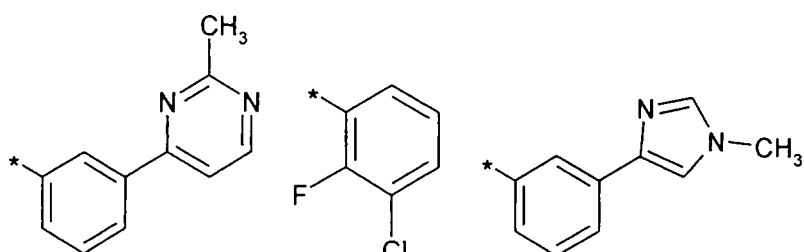


10



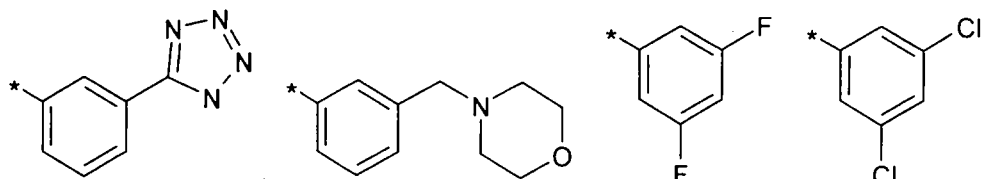
15

20



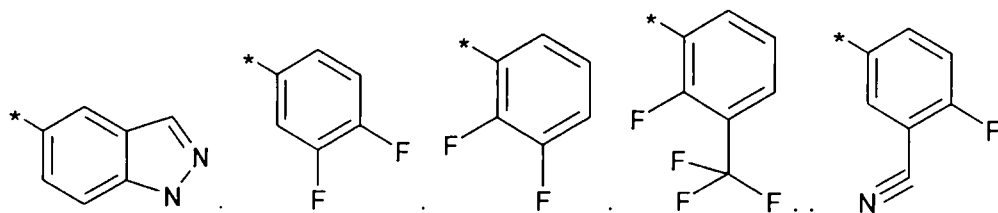
25

30



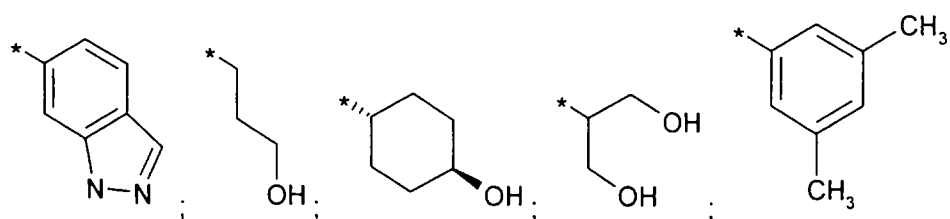
35

40



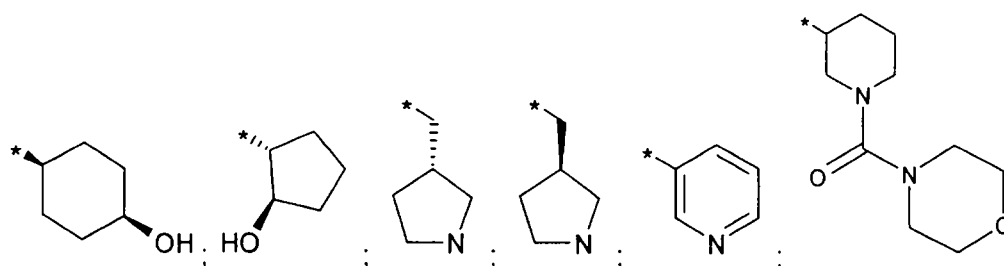
45

50

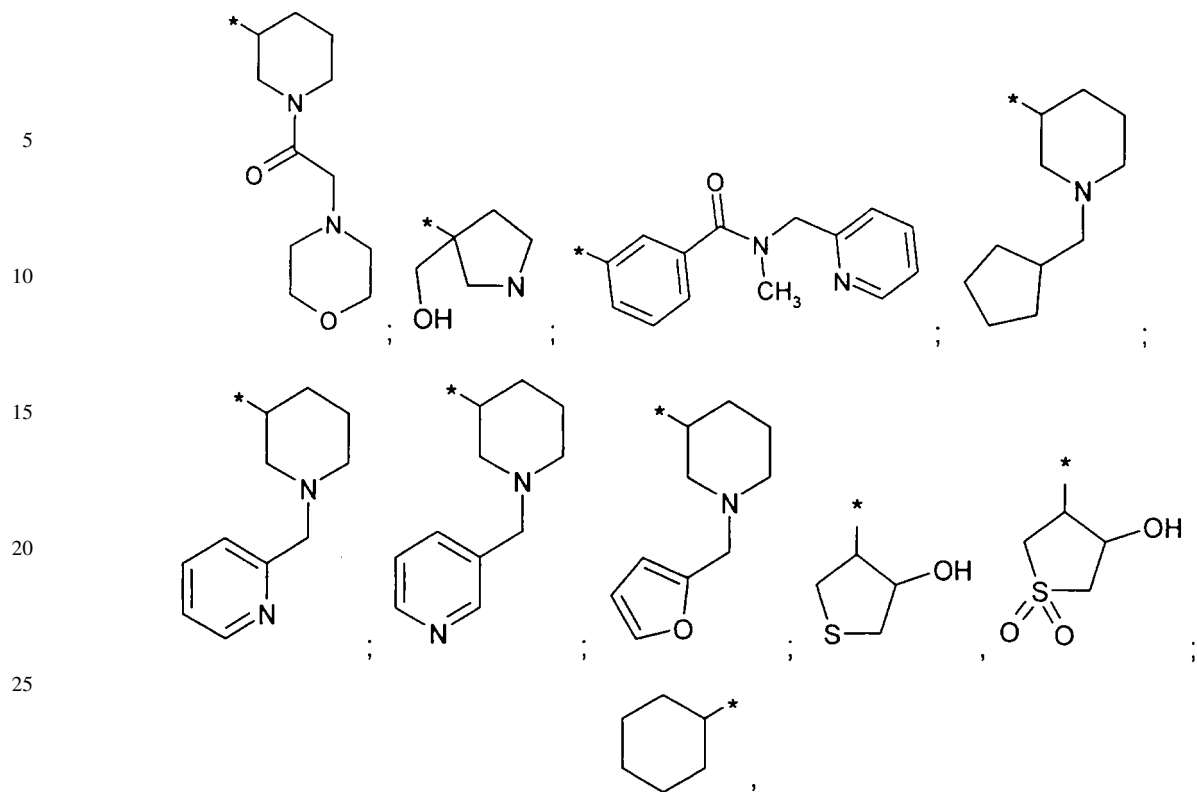


55

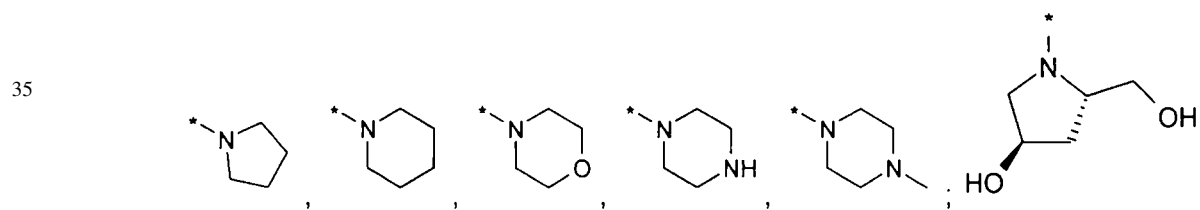
60



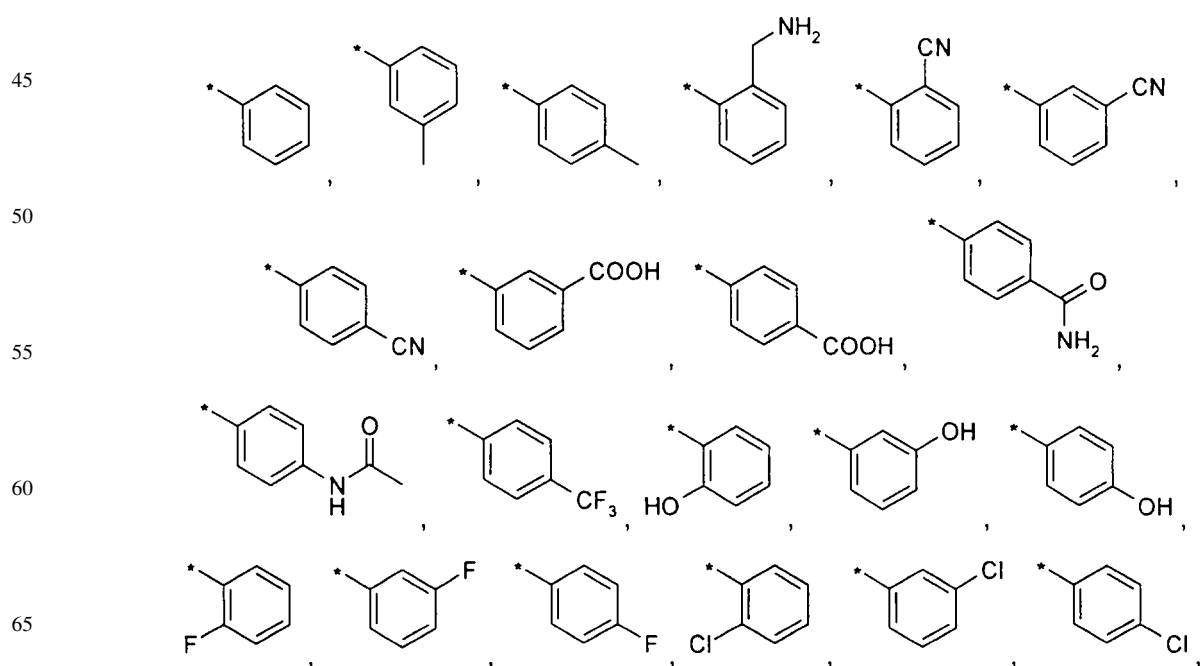
65



o NR^1R^2 significa un radical seleccionado del grupo compuesto por

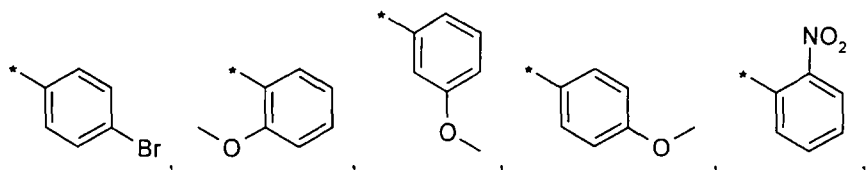


R^3 un radical seleccionado del grupo compuesto por

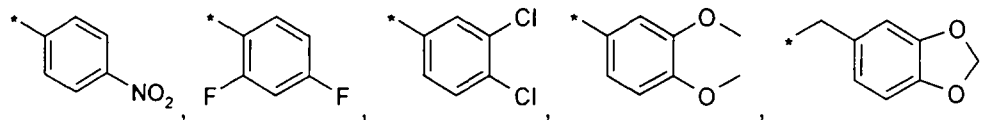


ES 2 328 400 T3

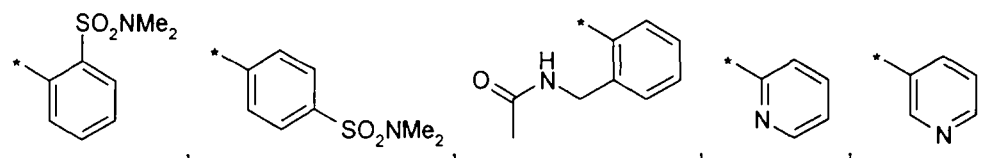
5



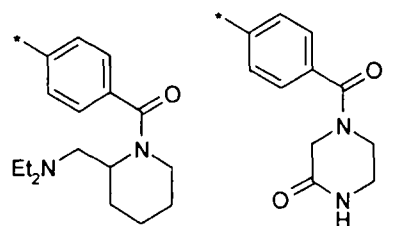
10



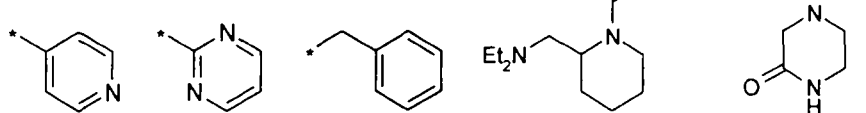
15



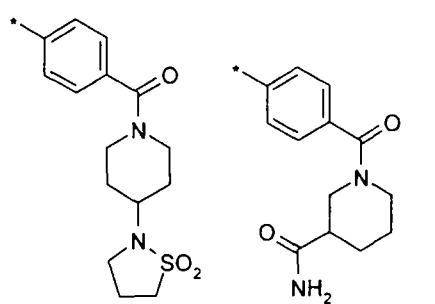
20



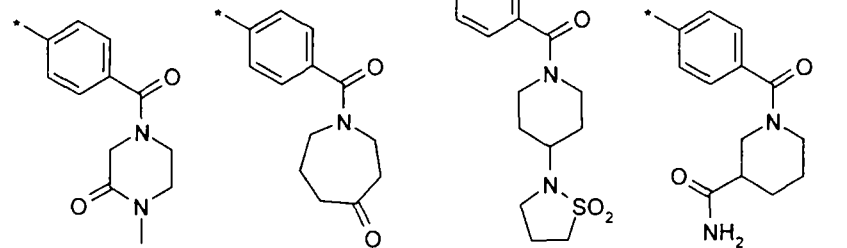
25



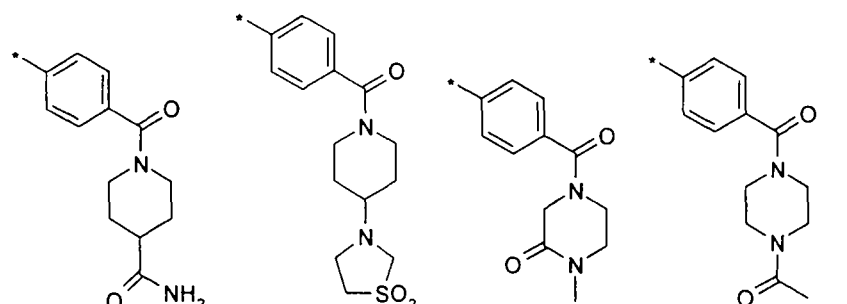
30



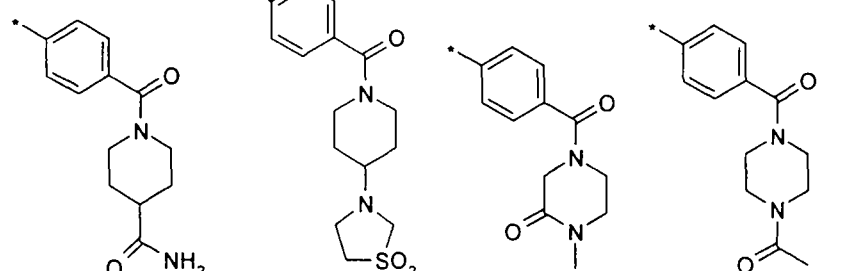
35



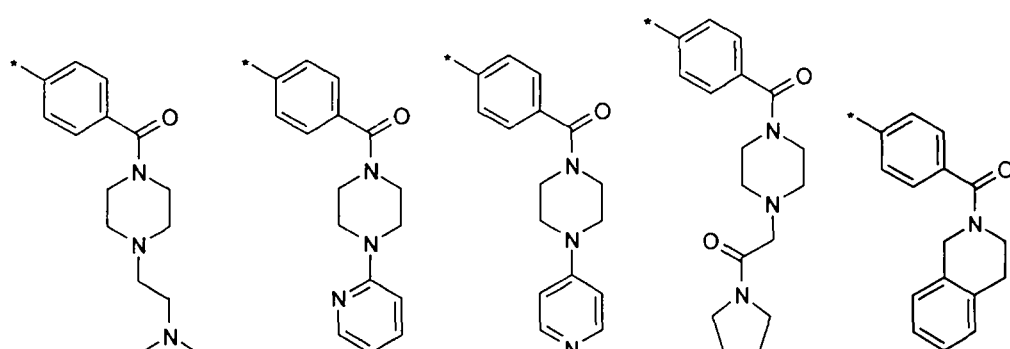
40



45



50



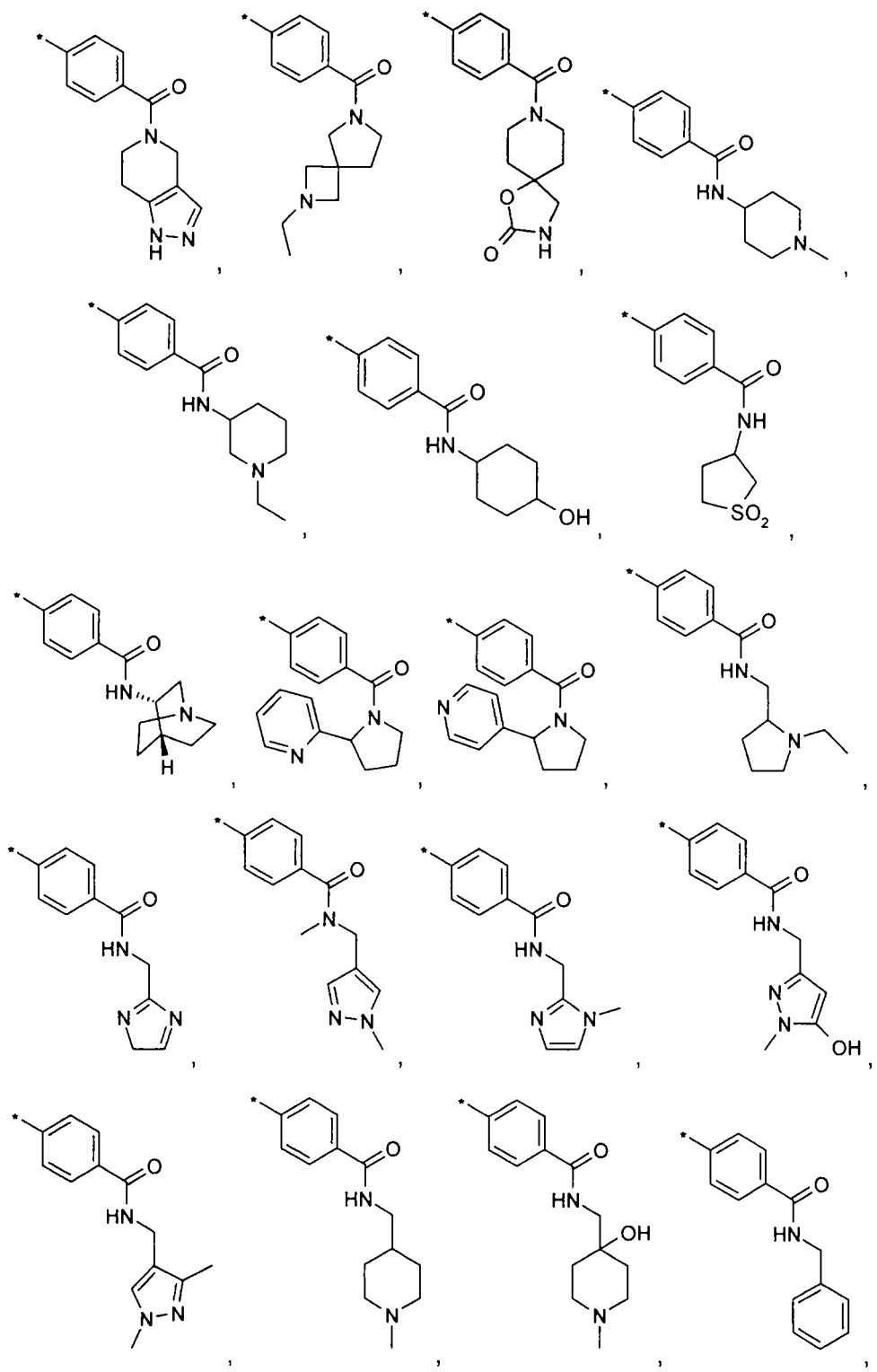
55

60

65

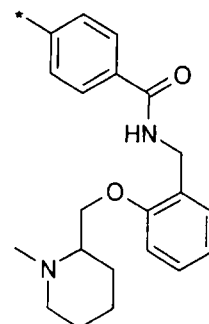
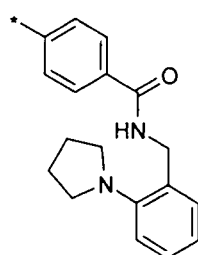
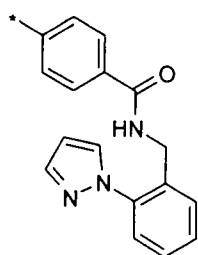
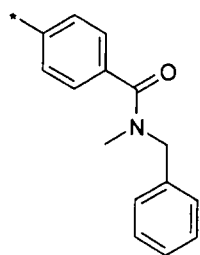
ES 2 328 400 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

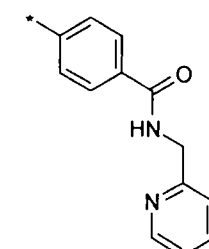
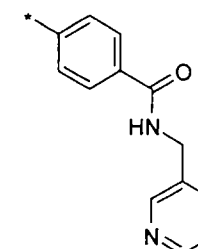
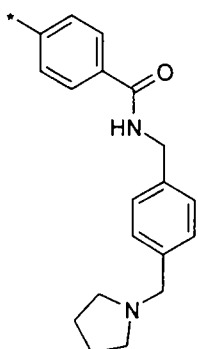
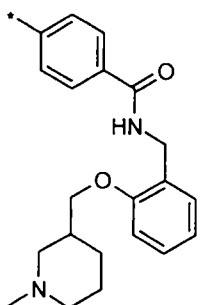


ES 2 328 400 T3

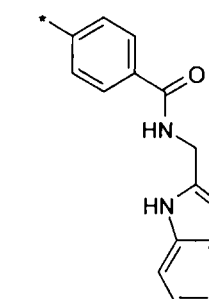
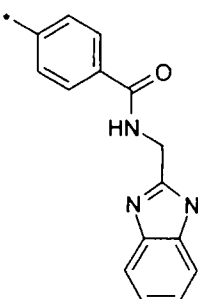
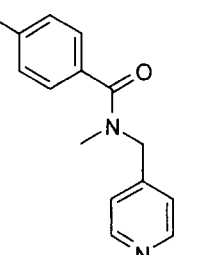
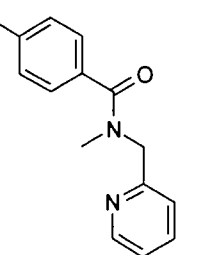
5



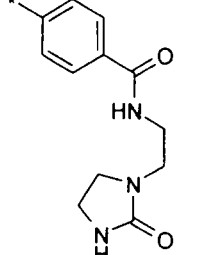
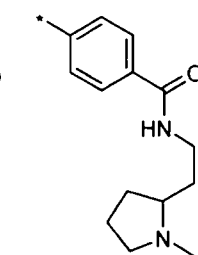
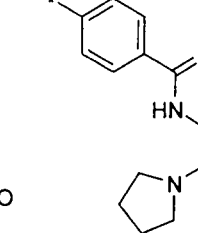
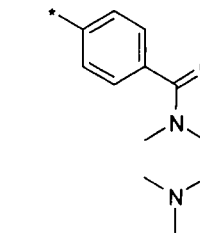
10



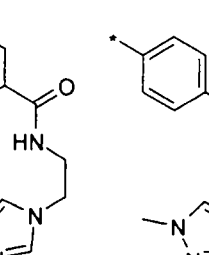
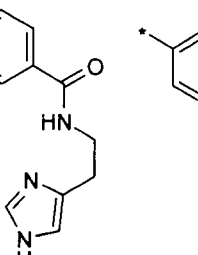
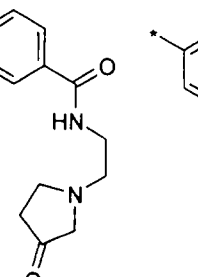
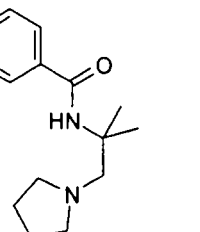
15



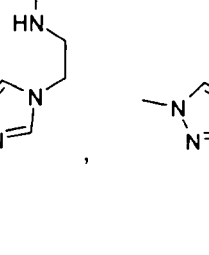
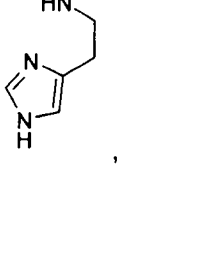
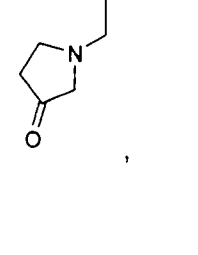
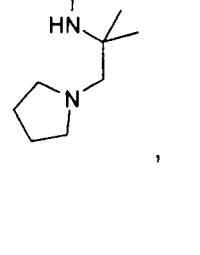
20



25



30



35



40



45



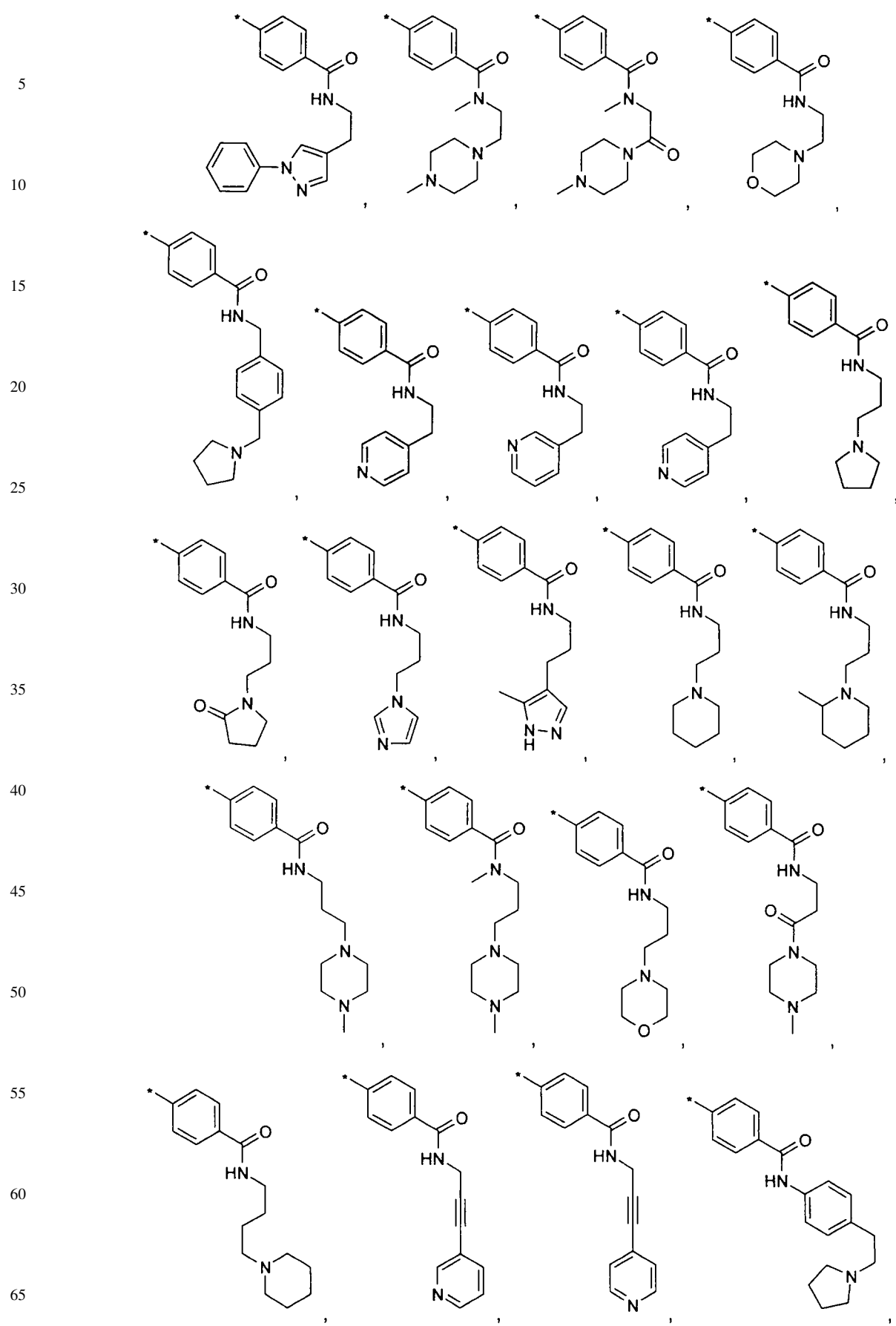
50

55

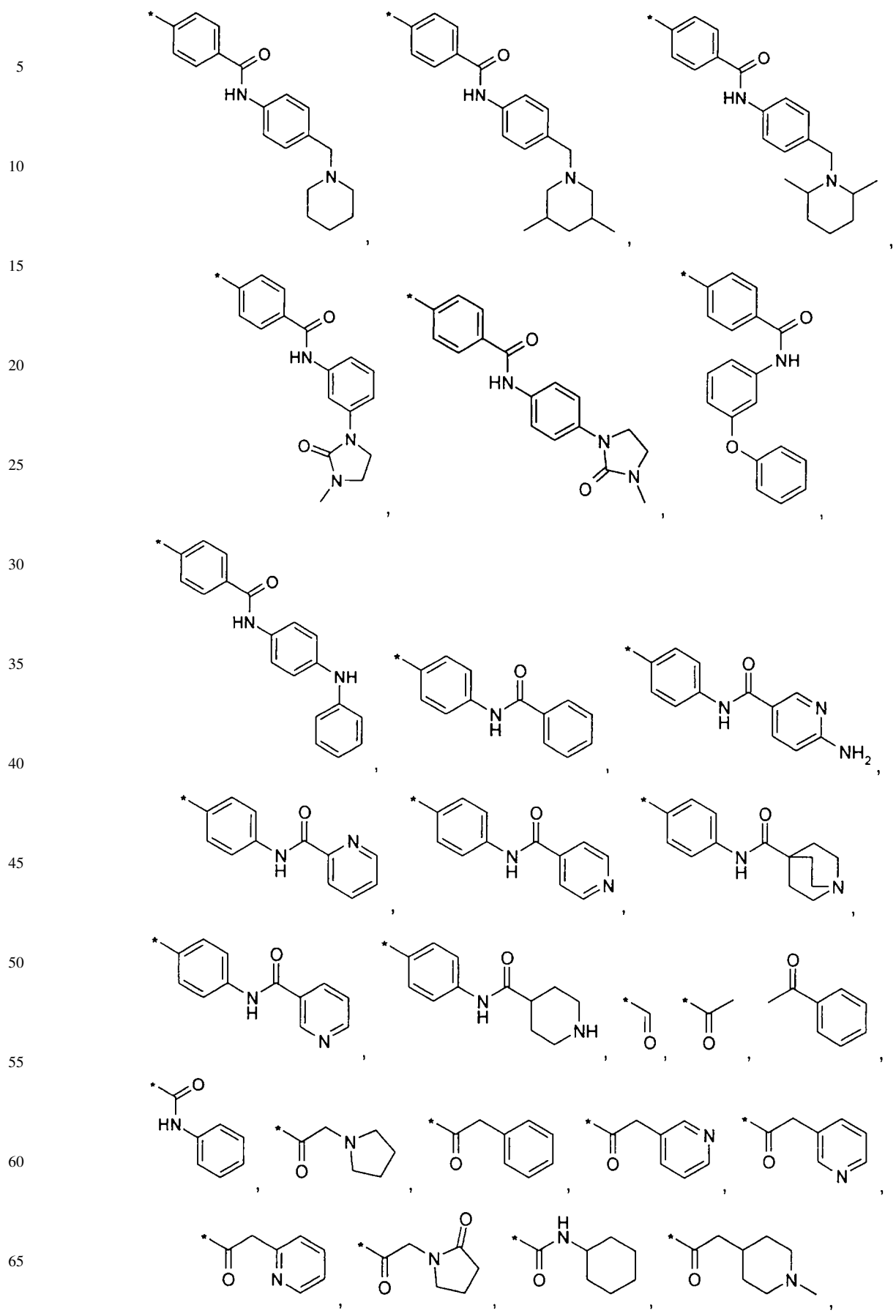
60

65

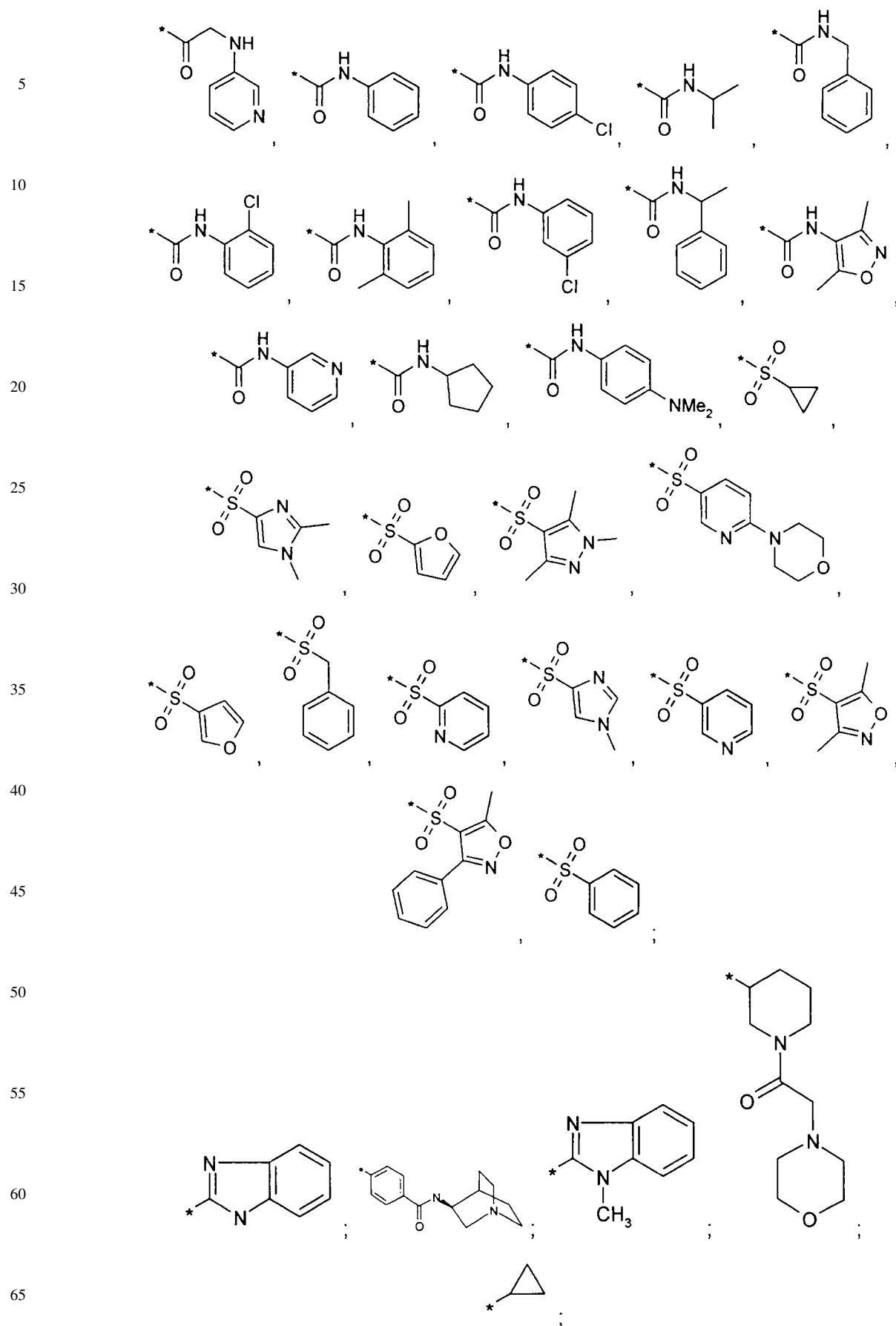
ES 2 328 400 T3



ES 2 328 400 T3



ES 2 328 400 T3



ES 2 328 400 T3

R⁴ H, metilo u oxo;

R⁵ H o metilo;

5 R⁶ H o metilo;

R⁷ H o metilo;

R⁸ H o metilo;

10

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

15 Se prefieren particularmente los anteriores compuestos de la fórmula 1, en donde X, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado mencionado con anterioridad y

R¹ H;

20

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

Se prefieren en particular los compuestos anteriores de la fórmula 1, en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado mencionado con anterioridad y

25 X significa SO;

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

30 Se prefieren especialmente los compuestos anteriores de la fórmula 1, en donde R¹, R², R³, R⁴ y X tienen el significado mencionado con anterioridad y

R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ significa H;

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

Se prefieren especialmente los compuestos anteriores de la fórmula 1, en donde R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ y X tienen el significado mencionado con anterioridad y

40

R⁴ significa H;

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

45

Se prefieren especialmente los compuestos anteriores de la fórmula 1, en donde R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y X tienen el significado mencionado con anterioridad y

en los que significan

50

R² arilo C₆₋₁₀, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, CN, halógeno, OR^{2,8}, COOR^{2,8}, COR^{2,10}, NR^{2,8}R^{2,9}, NHCOR^{2,8}, SR^{2,8}, SOR^{2,8}, SO₂R^{2,8} y SO₂NR^{2,8}R^{2,9} o

55

R² arilo C₆₋₁₀, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por aril C₆₋₁₀-alquilenilo C₁₋₆, heteroaril C₅₋₁₀-alquilenilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ y un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico, que eventualmente puede estar sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, COOR^{2,8}, CN, halógeno, OR^{2,8}, NHCOR^{2,8}, oxo, un cicloalquil C₃₋₇-alquilenilo C₁₋₄, un heterociclo-alquilenilo C₁₋₄ y un NR^{2,1}R^{2,2}-alquilenilo C₁₋₄,

60

en donde significan

R^{2,8} H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, un NR^{2,1}R^{2,2}-alquilenilo C₁₋₄ o arilo C₆₋₁₀;

65

R^{2,9} H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆;

R^{2,10} NHR^{2,10,1}, alquilen C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₄, o un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico, que eventualmente puede estar sustituido con alquilo C₁₋₄;

ES 2 328 400 T3

R^{2,10,1} H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

- o R² significa arilo C₆₋₁₀, en el que está condensado un heterociclo C₃₋₁₀ aromático o no aromático;
- 5 o R² significa arilo C₆₋₁₀, que eventualmente puede estar sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por arilo C₆₋₁₀ y un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales del grupo alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, CN, halógeno, OR^{2,8}, COOR^{2,8}, COR^{2,10} NR^{2,8}R^{2,9}, NHCOR^{2,8}, SR^{2,8}, SOR^{2,8}, SO₂R^{2,8}, SO₂NR^{2,8}R^{2,9} y oxo;
- 10 así como sus sales, diastereómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente tolerables.

Se prefieren especialmente los compuestos anteriores de la fórmula 1, en donde X, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado mencionado con anterioridad y

15 R² significa arilo C₆₋₁₀, eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, CN, halógeno, OR^{2,8}, COOR^{2,8}, COR^{2,10} NR^{2,8}R^{2,9}, NHCOR^{2,8}, SR^{2,8}, SOR^{2,8}, SO₂R^{2,8} y SO₂NR^{2,8}R^{2,9}

20 R^{2,8} H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ o arilo C₆₋₁₀;

R^{2,9} H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆;

25 R^{2,10} NHR^{2,10,1} alquilen C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₄, o un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico, eventualmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

R^{2,10,1} H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

- o R² significa arilo C₆₋₁₀, eventualmente sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por arilo C₆₋₁₀ y un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico, eventualmente sustituido con alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, CN, halógeno, OR^{2,8}, COOR^{2,8}, COR^{2,10} NR^{2,8}R^{2,9}, NHCOR^{2,8}, SR^{2,8}, SOR^{2,8}, SO₂R^{2,8}, SO₂NR^{2,8}R^{2,9} y oxo;

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

Se prefieren especialmente los compuestos anteriores de la fórmula 1, en donde X, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado mencionado con anterioridad y

40 R² significa arilo C₆₋₁₀, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por alquilo C₁₋₄, CN, halógeno, OR^{2,8}, COOR^{2,8}, COR^{2,10} y NHCOMe

en los que significan

45 R^{2,8} alquilo C₁₋₄ o arilo C₆₋₁₀;

R^{2,10} NHR^{2,10,1}, morfolinilo, metil-piperazinilo;

50 R^{2,10,1} H, ciclopropilo o alquilo C₁₋₄, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados de O-alquilo C₁₋₄, OH o arilo C₆₋₁₀;

- o R² significa arilo C₆₋₁₀, que eventualmente puede estar sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por fenilo y un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico, que eventualmente puede estar sustituido con alquilo C₁₋₄, COOR^{2,8}, CN, halógeno, OR^{2,8}, NHCOMe y oxo;

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

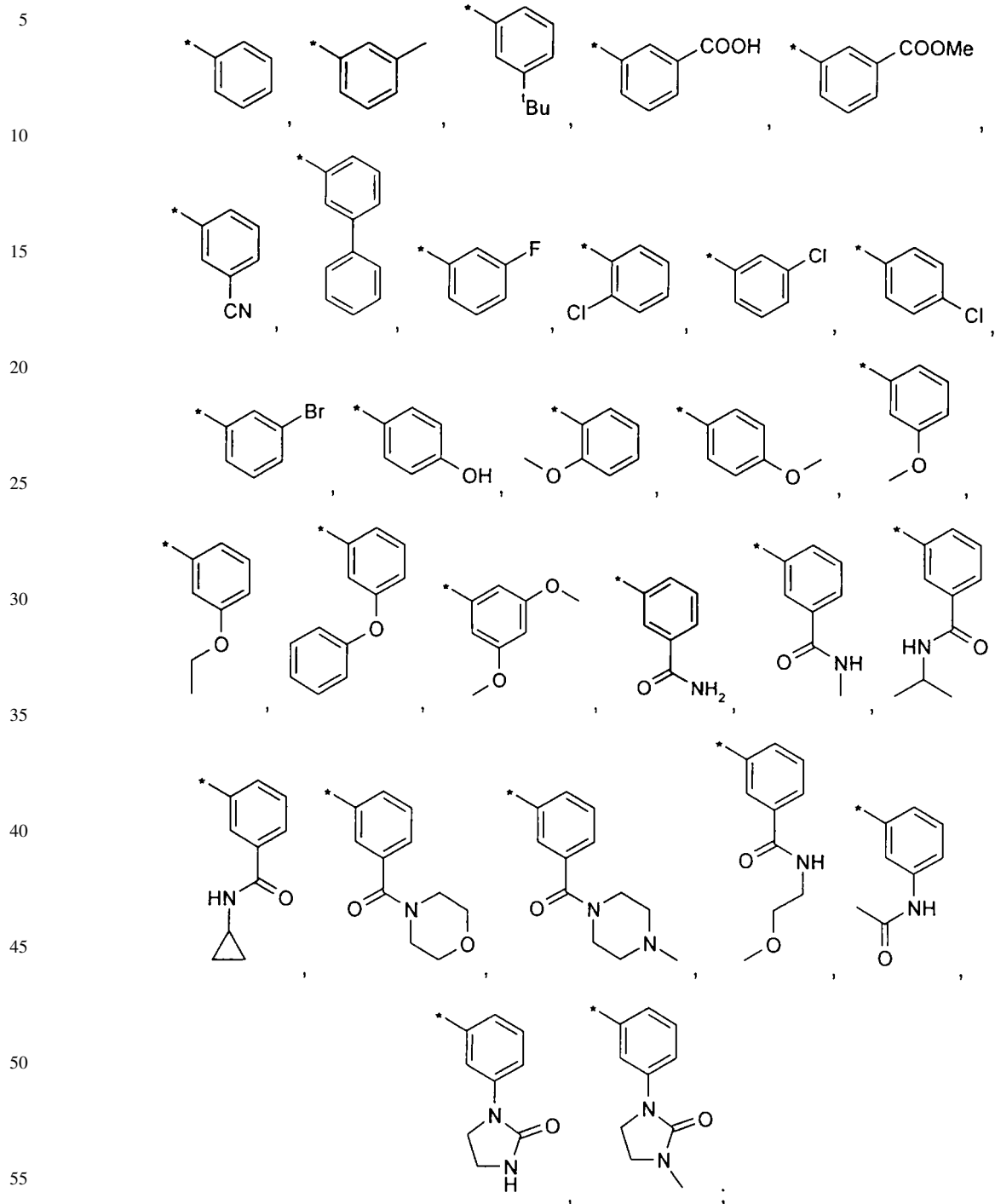
Se prefieren especialmente los compuestos anteriores de la fórmula 1, en donde X, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado mencionado con anterioridad y en donde significan

60 R² arilo C₆₋₁₀, eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por metilo, *terc-butilo*, CN, F, Cl, Br, OH, OMe, OEt, O-fenilo, COOH, COOMe, COR^{2,10} y NHCOMe

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

ES 2 328 400 T3

Se prefieren especialmente los compuestos anteriores de la fórmula 1, en donde X, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado mencionado con anterioridad y R² es



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

Se prefieren especialmente los compuestos anteriores de la fórmula 1, en donde X, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado mencionado con anterioridad y

R² significa H;

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

ES 2 328 400 T3

Se prefieren especialmente los compuestos anteriores de la fórmula 1, en donde X, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado mencionado con anterioridad y en donde significan

5 R² un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆; con preferencia alquilo C₁₋₆; con preferencia especial propilo, que eventualmente puede estar sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por haloalquilo C₁₋₆, CN, OR^{2.1}, NR^{2.1}R^{2.2}, COOR^{2.1}, NHCOR^{2.1}, SR^{2.1}, SOR^{2.1}, SO₂R^{2.1}, y CONR^{2.1}R^{2.2}, con preferencia con un radical seleccionado del grupo haloalquilo C₁₋₄, CN, OR^{2.1}, NR^{2.1}R^{2.2}, COOR^{2.1} y CONR^{2.1}R^{2.2} o que eventualmente puede estar sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀ y un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico aromático que eventualmente puede estar sustituido, a su vez, con alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ u oxo; con preferencia con metilo u oxo;

en los que

15 R^{2.1} H o seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆, con preferencia H o alquilo C₁₋₄;

R^{2.2} H o seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₄-alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆, con preferencia H o alquilo C₁₋₄;

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

25 Se prefieren especialmente los compuestos anteriores de la fórmula 1, en donde X, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado mencionado con anterioridad y

R² significa un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆; con preferencia alquilo C₁₋₆; con preferencia especial propilo, eventualmente sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por haloalquilo C₁₋₆, CN, OR^{2.1}, NR^{2.1}R^{2.2}, NHCOR^{2.1}, SR^{2.1}, SOR^{2.1}, SO₂R^{2.1}, SO₂NR^{2.1}R^{2.2}, COOR^{2.1} y CONR^{2.1}R^{2.2} o eventualmente sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀ y un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico, eventualmente sustituido con alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ u oxo;

35 R^{2.1} significa H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆;

R^{2.2} significa H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆;

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

40 Se prefieren especialmente los compuestos anteriores de la fórmula 1, en donde X, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado mencionado con anterioridad y

45 R² significa alquilo C₁₋₆, que eventualmente puede estar sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por haloalquilo C₁₋₄, CN, OR^{2.1}, NR^{2.1}R^{2.2}, COOR^{2.1} y CONR^{2.1}R^{2.2} o que eventualmente puede estar sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀ y un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico aromático que puede estar eventualmente sustituido, a su vez, con metilo u oxo;

en los que

50 R^{2.1} significa H o alquilo C₁₋₄;

R^{2.2} significa H o alquilo C₁₋₄;

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

60 Se prefieren especialmente los compuestos anteriores de la fórmula 1, en donde X, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado mencionado con anterioridad y

R² significa alquilo C₁₋₆; con preferencia propilo; con preferencia especial, *n*-propilo, eventualmente sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por CF₃, CN, OH, NMe₂, OMe, COOH y CONMe₂ o eventualmente sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, imidazolilo y piridinilo, eventualmente sustituido con metilo u oxo;

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

ES 2 328 400 T3

Se prefieren especialmente los compuestos anteriores de la fórmula 1, en donde X, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado mencionado con anterioridad y en donde significan

R² un radical seleccionado del grupo compuesto por etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo,

5

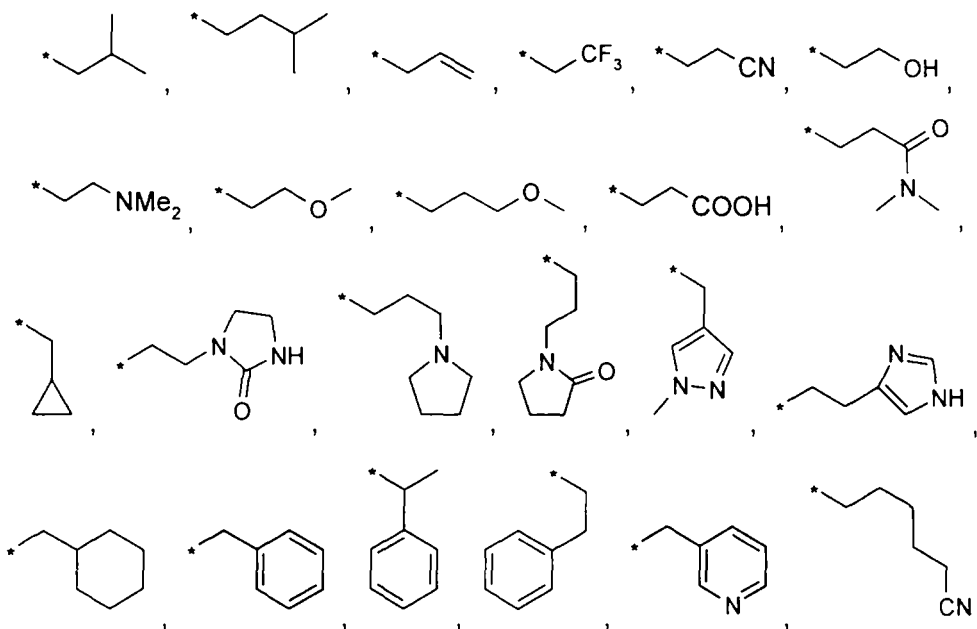
10

15

20

25

30



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

Se prefieren especialmente los compuestos anteriores de la fórmula 1, en donde X, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado mencionado con anterioridad y en donde significan

35

R² arilo C₆₋₁₀, que eventualmente puede estar sustituido en posición meta con uno o varios radicales seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por alquilo C₁₋₄, CN, halógeno, OR^{2,8}, COOR^{2,8}, COR^{2,10} y NHCOMe

40

en donde significan

R^{2,8} alquilo C₁₋₄ o arilo C₆₋₁₀;

45

R^{2,10} NHR^{2,10,1}, morfolinilo, metil-piperazinilo;

R^{2,10,1} H, ciclopropilo o alquilo C₁₋₄, en donde el alquilo C₁₋₄ puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo O-alquilo C₁₋₄, OH y arilo C₆₋₁₀; o

50

R² NH(R^{2,10,1}), ciclohexilo

o NR¹R² un anillo C₅₋₆ heterocíclico seleccionado del grupo compuesto por pirrolidina y piperazina, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por alquilo C₁₋₄, OH y C₁₋₄-alcohol

55

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

Se prefieren especialmente los compuestos anteriores de la fórmula 1, en donde X, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado mencionado con anterioridad y en donde

60

R³ significa fenilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₆-NR^{3,1}R^{3,2}, CN, halógeno, OR^{3,1}, COOR^{3,1}, CONR^{3,1}R^{3,2}, NR^{3,1}R^{3,2}, NHCOR^{3,1}, NO₂, SR^{3,1}, SOR^{3,1}, SO₂R^{3,1}, SO₂NR^{3,1}R^{3,2} y alquilen C₁₋₆-NHCOR^{3,1};

65

en donde significan

ES 2 328 400 T3

R^{3,1} H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆;

R^{3,2} H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆;

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

Se prefieren especialmente los compuestos anteriores de la fórmula 1, en donde X, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado mencionado con anterioridad y en donde

10 R³ significa fenilo que puede estar eventualmente sustituido en posición para con un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₆-NR^{3,1}R^{3,2}, CN, halógeno, OR^{3,1}, COOR^{3,1}, CONR^{3,1}R^{3,2}, NR^{3,1}R^{3,2}, NHCOR^{3,1}, NO₂, SR^{3,1}, SOR^{3,1}, SO₂R^{3,1}, SO₂NR^{3,1}R^{3,2} y alquilen C₁₋₆-NHCOR^{3,1},

15 en los que significan

R^{3,1} H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆;

20 R^{3,2} H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆;

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

25 Se prefieren especialmente los compuestos anteriores de la fórmula 1, en donde X, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado mencionado con anterioridad y

30 R³ significa fenilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₄-NR^{3,1}R^{3,2}, CN, COOR^{3,1}, CONR^{3,1}R^{3,2}, CF₃, OR^{3,1}, halógeno, NHCOR^{3,1}, NO₂, SO₂NR^{3,1}R^{3,2} y alquilen C₁₋₄-NHCOR^{3,1};

en los que significan

35 R^{3,1} H o alquilo C₁₋₄;

R^{3,2} H o alquilo C₁₋₄;

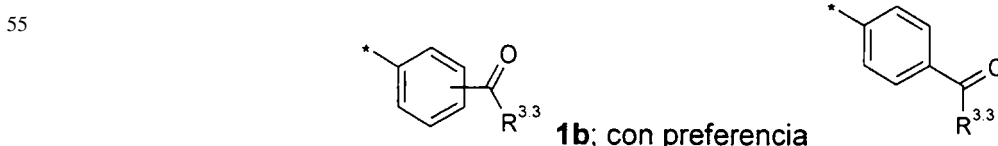
así como sus sales, diastereómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente tolerables.

40 Se prefieren especialmente los compuestos anteriores de la fórmula 1, en donde X, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado mencionado con anterioridad y

45 R³ significa fenilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno, dos o tres radicales seleccionados del grupo compuesto por metilo, CH₂NH₂, CN, COOH, CONH₂, CF₃, OH, F, Cl, Br, OMe, NHCOMe, NO₂, SONMe₂ y CH₂NHCOMe;

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

50 Se prefieren particularmente los compuestos anteriores de la fórmula 1, en donde R³ significa un grupo de la fórmula 1b



en los que

65 R^{3,3} significa un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, oxo, COR^{3,3,1}, COR^{3,3,2}, alquilen C₁₋₆-R^{3,3,2}, CH₂CO-pirrolidina y un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico, en donde puede haber un átomo de azufre contenido en el anillo C₃₋₁₀ heterocíclico también como óxido o dióxido;

ES 2 328 400 T3

en donde significan

$R^{3,3,1}$ alquilo C_{1-6} ;

5 $R^{3,3,2}$ NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ o $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$;

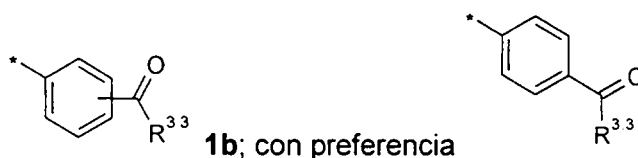
o $R^{3,3}$ un anillo bicíclico o un anillo espiro heterocíclico;

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

10

Se prefieren especialmente los compuestos anteriores de la fórmula 1, en donde X, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen el significado mencionado con anterioridad y en donde R^3 significa un grupo de la fórmula 1b

15



20

en donde significan

25

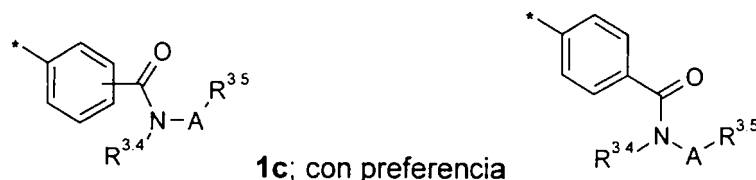
$R^{3,3}$ un radical seleccionado del grupo compuesto por piperidinilo, piperazinilo y azepanilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por metilo, oxo, $COCH_3$, $CONH_2$, CH_2Net_2 , $CH_2CH_2NMe_2$, CH_2CO -pirrolidina, piridinilo, isotiazolidinil-1,1-dióxido y tiazolidinil-1,1-dióxido;

30

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

Se prefieren especialmente los compuestos anteriores de la fórmula 1, en donde X, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen el significado mencionado con anterioridad y en donde R^3 significa un grupo de la fórmula 1c;

35



40

en los que significan

45

A enlace o alquilo C_{1-6} , que puede estar eventualmente sustituido con oxo o NMe_2 ;

$R^{3,4}$ H o alquilo C_{1-6} ;

50

$R^{3,5}$ un radical seleccionado del grupo compuesto por

50

alquilo C_{1-6} , que eventualmente puede estar sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} y un heterociclo C_{5-10} , que también puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo de halógeno, OH, oxo, alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , un anillo C_{3-10} heterocíclico y un anillo bicíclico, en donde estos radicales pueden estar en cada caso eventualmente sustituidos con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por oxo, alquilo C_{1-6} , OH, arilo C_{6-10} , un radical heterocíclico, alquilen $C_{1-6}-R^{3,5,1}$, O-alquilen $C_{1-6}-R^{3,5,1}$ y NH-alquilen $C_{1-6}-R^{3,5,1}$, o

55

$R^{3,5}$ un radical seleccionado del grupo compuesto por anillo heterocíclico o bicíclico, eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por oxo, alquilo C_{1-6} , OH, arilo, un anillo heterocíclico, alquilen $C_{1-6}-R^{3,5,1}$, O-alquilen $C_{1-6}-R^{3,5,1}$, NH-alquilen $C_{1-6}-R^{3,5,1}$;

60

en donde significan

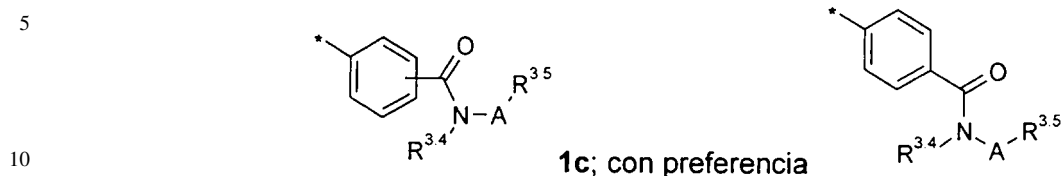
65

$R^{3,5,1}$ un radical seleccionado del grupo compuesto por arilo C_{6-10} y anillo C_{3-10} heterocíclico que eventualmente puede estar sustituido con alquilo C_{1-6} ;

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

ES 2 328 400 T3

Se prefieren especialmente los compuestos anteriores de la fórmula 1, en donde X, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado mencionado con anterioridad y en donde R³ significa un grupo de la fórmula 1c;



en los que significan

15 A enlace o alquilo C₁₋₄, que puede estar eventualmente sustituido con oxo o NMe₂;

R^{3,4} H o metilo;

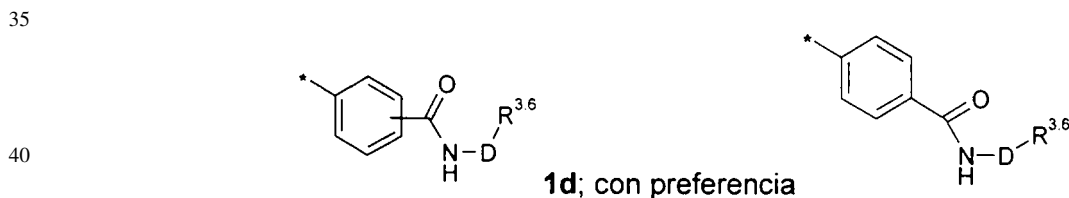
20 R^{3,5} un radical seleccionado del grupo compuesto por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, ciclohexilo, imidazolilo, pirazolilo, fenilo, piridinilo, bencimidazolilo, imidazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, pirrolidin-3-ona, 1-aza-biciclo[2.2.2]octano, eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por metilo, etilo, OH, fenilo, piridinilo, pirazolilo, pirrolidinilo, (CH₂)₀-R^{3,5,1}, O-(CH₂)₀-R^{3,5,1}, NH-(CH₂)₀-R^{3,5,1};

25 o 0, 1 ó 2

R^{3,5,1} un radical seleccionado del grupo compuesto por fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo e imidazolidin-2-ona, eventualmente sustituido con metilo;

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

Se prefieren especialmente los compuestos anteriores de la fórmula 1, en donde X, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado mencionado con anterioridad y en donde R³ significa un grupo de la fórmula 1d;



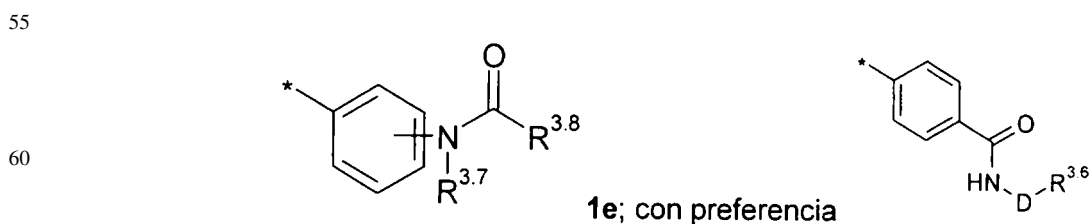
en los que significan

45 D alquinilo C₂₋₄;

R^{3,6} piridinilo;

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

Se prefieren especialmente los compuestos anteriores de la fórmula 1, en donde X, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado mencionado con anterioridad y en donde R³ significa un grupo de la fórmula 1e;



en los que significan

65 R^{3,7} H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

ES 2 328 400 T3

R^{3,8} H o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico y un anillo bicíclico, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo de halógeno, alquilo C₁₋₆, OH, haloalquilo C₁₋₆ y O-alquilo C₁₋₆,

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

Asimismo son objeto de la presente invención los siguientes productos intermedios de la síntesis para los com-
10 puestos según la invención:

- compuestos de acuerdo con la fórmula VIII.1
- compuestos de acuerdo con las fórmulas IV y V.1
- 15 - compuestos de acuerdo con la fórmula I.1
- compuestos de acuerdo con las fórmulas IV.2, VI.2, VII.2 y VIII.2
- 20 - compuestos de acuerdo con las fórmulas V.3, VII.3 y VIII.3
- compuestos de acuerdo con las fórmulas V.4, VII.4 y IX.4
- compuestos de acuerdo con las fórmulas V.5, VI.5, VII.5, VIII.5 y IX.5
- 25 - compuestos de acuerdo con las fórmulas V.6, VII.6, VIII.6 y IX.6
- compuestos de acuerdo con las fórmulas V.7, VII.7, VIII.7, XI.7 y XII.7
- 30 - compuestos de acuerdo con las fórmulas I.8 y II.8
- compuestos de acuerdo con las fórmulas II.9 y III.9
- compuestos de acuerdo con las fórmulas V.10, VI.10, VIII.10 y X.10
- 35 - compuestos de acuerdo con las fórmulas III.11 y V.11
- compuestos de acuerdo con las fórmulas III.12 y V.12
- 40 - compuestos de acuerdo con las fórmulas II.13, III.13, IV.13 y V.13
- compuestos de acuerdo con las fórmulas IV.14, V.14, VII.14, VIII.14, IX.14 y X.14,

en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y X tienen los significados antes definidos y en donde R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² son,
45 en cada caso de modo independiente entre sí, un radical seleccionado del grupo compuesto por H, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclo C₃₋₁₀ aromático o no aromático, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ y heterociclo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por OH, oxo, alquilo C₁₋₆, fenilcicloalquilo C₃₋₇, heterociclo C₃₋₇ y halógeno,

50 y en donde R¹³ está seleccionado del grupo compuesto por OH, halógeno, O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, fenilo y cicloalquilo C₃₋₇ y heterociclo C₃₋₇.

Objeto preferido de la presente invención los siguientes productos intermediarios de la síntesis para los compuestos
55 según la invención:

- compuestos de acuerdo con la fórmula I.1
- 60 - compuestos de acuerdo con las fórmulas VI.2, VII.2 y VIII.2
- compuestos de acuerdo con las fórmulas VII.3 y VIII.3
- compuestos de acuerdo con las fórmulas VII.4 y IX.4
- 65 - compuestos de acuerdo con las fórmulas VI.5, VII.5, VIII.5 y IX.5
- compuestos de acuerdo con las fórmulas VII.6, VIII.6 y IX.6

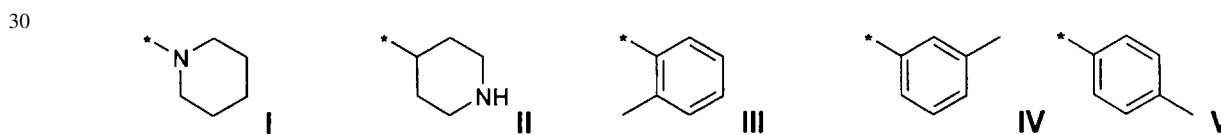
ES 2 328 400 T3

- compuestos de acuerdo con las fórmulas VII.7, VIII.7, XI.7 y XII.7
- compuestos de acuerdo con las fórmulas I.8 y II.8
- 5 - compuestos de acuerdo con las fórmulas II.9 y III.9
- compuestos de acuerdo con la fórmula X.10
- compuestos de acuerdo con las fórmulas III.11 y V.11
- 10 - compuestos de acuerdo con las fórmulas III.12 y V.12
- compuestos de acuerdo con las fórmulas II.13, III.13, IV.13 y V.13
- 15 - compuestos de acuerdo con las fórmulas VII.14, VIII.14, IX.14 y X.14.

Términos y definiciones utilizados

20 En la medida que no se indique de otro modo, todos los sustituyentes son independientes uno de otro. Si en un grupo debieran estar, p. ej., varios grupos alquilo C₁₋₆ como sustituyentes, entonces, en el caso de tres sustituyentes, alquilo C₁₋₆ podría significar, independientemente uno de otro, una vez metilo, una vez n-propilo y una vez terc-butilo.

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



Si en la fórmula estructural del sustituyente no se encuentra ningún asterisco (*), entonces se puede separar en el sustituyente todo átomo de hidrógeno y la valencia que queda libre con ello puede servir como lugar de unión al radical de una molécula. De esta manera, por ejemplo VI puede tener el significado de 2-tolilo, 3-tolilo, 4-tolilo y bencilo.

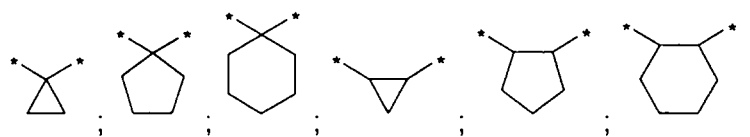


Por el término “alquilo C₁₋₆” (también en la medida en que sea componente de otros radicales) se entienden grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, ramificados y no ramificados, y por el término “alquilo C₁₋₄” se entienden grupos alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, ramificados y no ramificados. Se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

Por el término “alquileo C₁₋₆” (también en la medida en que sea componente de otros radicales) se entienden grupos alquileo ramificados y no ramificados con 1 a 6 átomos de carbono y por el término “alquileo C₁₋₄” se entienden grupos alquileo ramificados y no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono. Se prefieren grupos alquileo con 1 a 4 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: metileno, etileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno, pentileno, 1,1-dimetilpropileno, 2,2-dimetilpropileno, 1,2-dimetilpropileno, 1,3-dimetilpropileno o hexileno. Siempre que no se describa otra cosa, las definiciones propileno, butileno, pentileno y hexileno comprenden todas las formas isoméricas imaginables de los correspondientes radicales de igual cantidad de carbonos. De esta manera, por ejemplo propilo comprende también 1-metiletileno y butileno comprende 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1, 2-dimetiletileno.

ES 2 328 400 T3

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



Por el término “alquenilo C_{2-6} ” (también siempre que sean componente de otros radicales) se entienden grupos alquenilo ramificados y no ramificados con 2 a 6 átomos de carbono y por el término “alquenilo C_{2-4} ”, grupos alquenilo ramificados y no ramificados con 2 a 4 átomos de carbono, siempre que al menos presenten un enlace doble. Se prefieren grupos alquenilo con 2 a 4 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: etenilo o vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo. Siempre que no se describa de otra manera, las definiciones propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo comprenden todas las formas isoméricas posibles de los restos respectivos. De esta manera, propenilo comprende, por ejemplo, 1-propenilo y 2-propenilo, butenilo comprende 1-, 2- y 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, etc.

Por el término “alquenileno C_{2-6} ” (también en la medida en que sea componente de otros radicales) se entienden grupos alquenileno ramificados y no ramificados con 2 a 6 átomos de carbono y por el término “alquenileno C_{2-4} ” se entienden grupos alquenileno ramificados y no ramificados con 2 a 4 átomos de carbono. Se prefieren grupos alquenileno con 2 a 4 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: etenileno, propenileno, 1-metiletlenileno, butenileno, 1-metilpropenileno, 1,1-dimetiletlenileno, 1,2-dimetiletlenileno, pentenileno, 1,1-dimetilpropenileno, 2,2-dimetilpropenileno, 1,2-dimetilpropenileno, 1,3-dimetilpropenileno o hexenileno. Siempre que no se describa otra cosa, las definiciones propenileno, butenileno, pentenileno y hexenileno comprenden todas las formas isoméricas imaginables de los correspondientes radicales de igual cantidad de carbonos. De esta manera, por ejemplo propenilo también comprende 1-metiletlenileno y butenileno comprende 1-metilpropenileno, 1,1-dimetiletlenileno, 1,2-dimetiletlenileno.

Por el término “alquinilo C_{2-6} ” (también siempre que sean componente de otros restos) se entienden grupos alquinilo ramificados y no ramificados con 2 a 6 átomos de carbono y por el término “alquinilo C_{2-4} ”, grupos alquinilo ramificados y no ramificados con 2 a 4 átomos de carbono, siempre que presenten al menos un triple enlace. Se prefieren grupos alquinilo con 2 a 4 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo o hexinilo. Siempre que no se describa de otra manera, las definiciones propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo comprenden todas las formas isoméricas imaginables de cada uno de los radicales. De esta manera, propinilo comprende, por ejemplo, 1-propinilo y 2-propinilo, butinilo comprende 1-, 2- y 3-butinilo, 1-metil-1-propinilo, 1-metil-2-propinilo, etc.

Por el término “alquinileno C_{2-6} ” (también en la medida en que sea componente de otros radicales) se entienden grupos alquinileno ramificados y no ramificados con 2 a 6 átomos de carbono y por el término “alquinileno C_{2-4} ” se entienden grupos alquinileno ramificados y no ramificados con 2 a 4 átomos de carbono. Se prefieren los grupos alquinileno con 2 a 4 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: etinileno, propinileno, 1-metiletinileno, butinileno, 1-metilpropinileno, 1,1-dimetiletinileno, 1,2-dimetiletinileno, pentinileno, 1,1-dimetilpropinileno, 2,2-dimetilpropinileno, 1,2-dimetilpropinileno, 1,3-dimetilpropinileno o hexinileno. Siempre que no se describa otra cosa, las definiciones propinileno, butinileno, pentinileno y hexinileno comprenden todas las formas isoméricas imaginables de los correspondientes radicales de igual cantidad de carbonos. De esta manera, por ejemplo propinilo también comprende 1-metiletinileno y butinileno comprende 1-metilpropinileno, 1,1-dimetiletinileno, 1,2-dimetiletinileno.

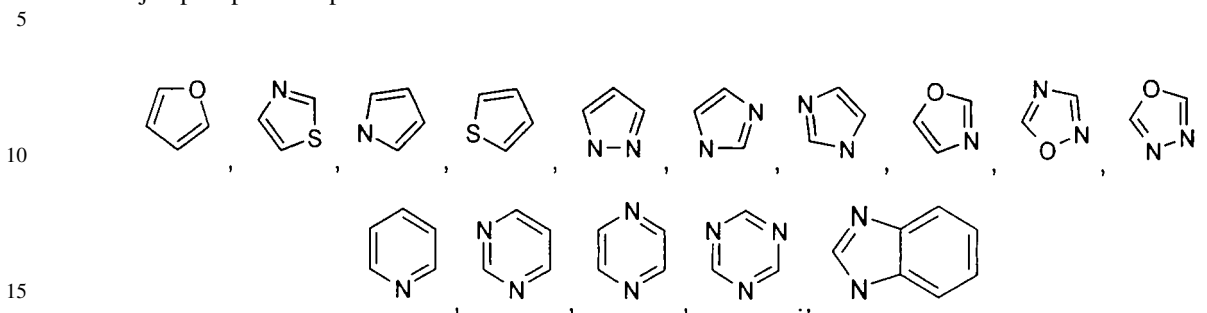
Por el término “arilo” (también siempre que sean componente de otros radicales) se entienden sistemas cíclicos aromáticos con 6 ó 10 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: fenilo o naftilo, un radical arilo preferido es el fenilo. Siempre que no se describa de otra manera, los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

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

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

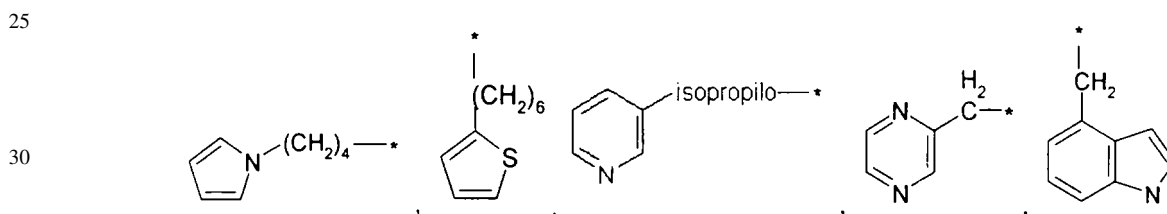
ES 2 328 400 T3

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



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

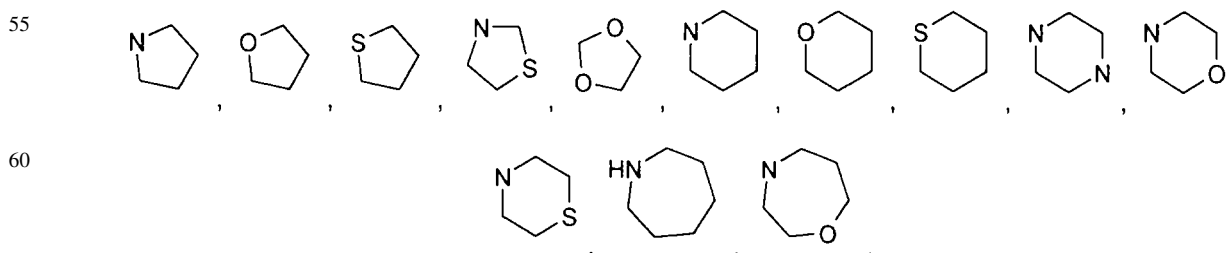
Para los heteroaril-alquilenos C_{1-6} se mencionan los siguientes ejemplos:



35 Por el término “haloalquilo C_{1-6} ” (también siempre que sean componente de otros restos) se entienden grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 6 átomos de carbono, que están sustituidos con uno o varios átomos de halógeno. Por el término “alquilo C_{1-4} ” se entienden grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono que están sustituidos con uno o varios átomos de halógeno. Se prefieren grupos alquilo con 1 a 4 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 .

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

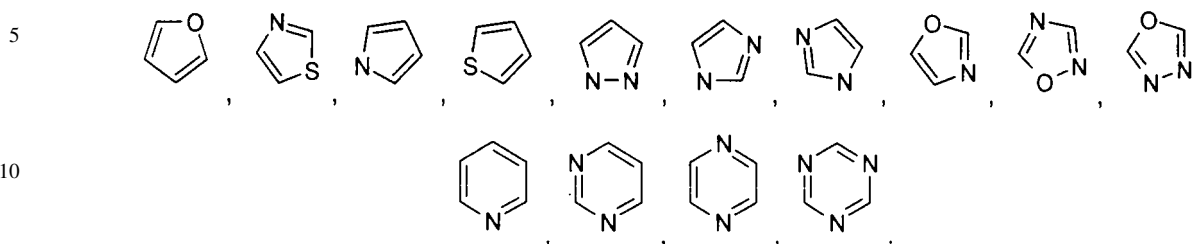
45 Por la expresión “anillos heterocíclicos” o también “heterociclo” se entienden anillos heterocíclicos saturados o insaturados de cinco, seis o siete miembros que pueden contener uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados del grupo oxígeno, azufre y nitrógeno, en este caso, el anillo puede estar unido a través de un átomo de carbono o, de estar presente, a través de un átomo de nitrógeno, con la molécula. A pesar de estar comprendido por la expresión “anillos heterocíclicos” o “heterociclo”, la expresión “anillos heterocíclicos no aromáticos” define anillos insaturados de cinco, seis o siete miembros. Como ejemplos se mencionan:



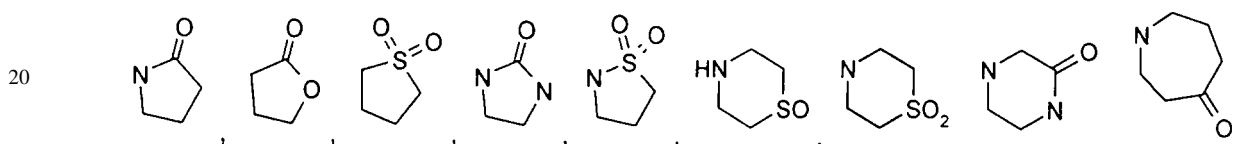
A pesar de estar comprendidos por la expresión “anillos heterocíclicos” o “heterociclo”, la expresión “anillos heterocíclicos aromáticos” o “heteroarilo” define compuestos aromáticos heterocíclicos de cinco o seis miembros o anillos heteroarilo bicíclicos de 5-10 miembros que pueden contener uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados del

ES 2 328 400 T3

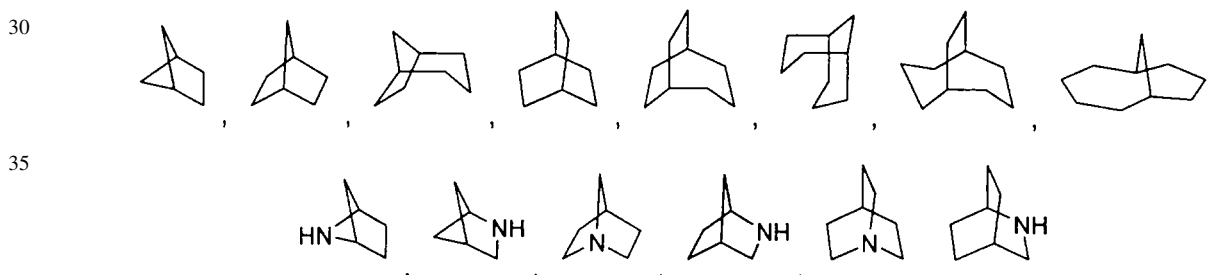
grupo oxígeno, azufre y nitrógeno, y que contienen tantos enlaces dobles que se forma un sistema aromático. Como ejemplos para compuestos aromáticos heterocíclicos de cinco o seis miembros se mencionan:



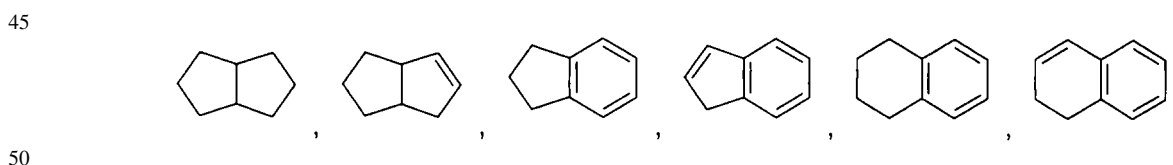
15 Siempre que no se mencione otra cosa, un anillo heterocíclico (o “heterociclo”) puede estar provisto de un grupo ceto. Como ejemplo se mencionan.



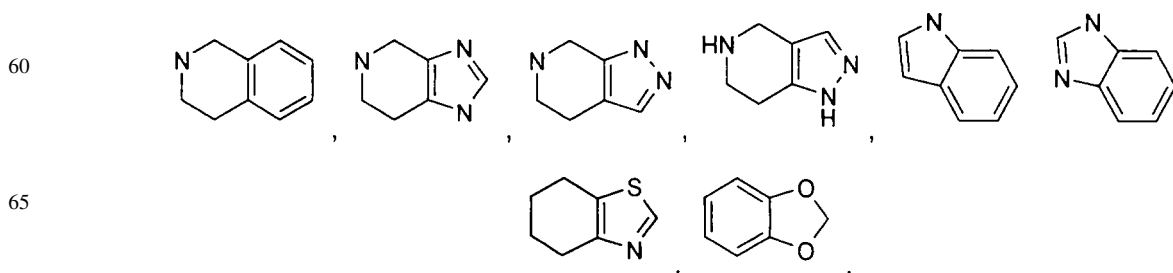
25 Por la expresión “anillos bicíclicos” se entienden anillos bicíclicos de ocho, nueve o diez miembros que pueden contener eventualmente uno o varios heteroátomos, seleccionados del grupo oxígeno, azufre y nitrógeno. En este caso, el anillo puede estar unido con la molécula a través de un átomo de carbono del anillo o, de estar presente, a través de un átomo de nitrógeno del anillo. A modo de ejemplo se mencionan



40 A pesar de estas comprendido por la expresión “anillos bicíclicos”, la expresión “anillos bicíclicos condensados” define anillos bicíclicos en los que el puente que separa los anillos significa un enlace simple directo. Como ejemplo de un anillo bicíclico condensado se mencionan:

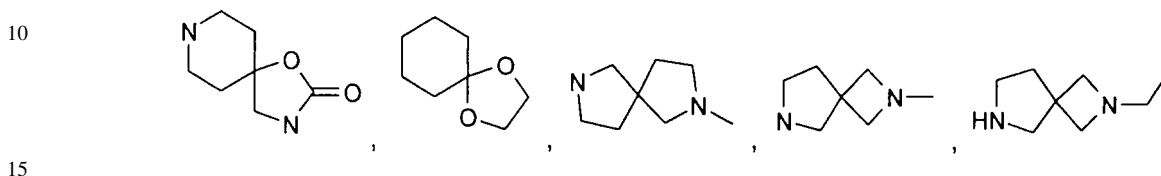


55 A pesar de estar comprendido por la expresión “anillos bicíclicos”, la expresión “heteroanillos bicíclicos condensados” define heteroanillos bicíclicos de 5-10 miembros que contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, azufre y nitrógeno y en los que el puente que separa los anillos significa un enlace simple directo. A modo de ejemplo se mencionan pirrolizina, indol, indolizina, isoindol, indazol, purina, quinolina, isoquinolina, bencimidazol, benzofurano, benzopirano, benzotiazol, benzotiazol, benzoisotiazol, piridopirimidina, pteridina, pirimidopirimidina,



ES 2 328 400 T3

Por la expresión “anillos espiro heterocíclicos” (espiro) se entienden anillos espirocíclicos de 5-10 miembros que pueden contener eventualmente uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados del grupo oxígeno, azufre y nitrógeno, en este caso el anillo puede estar unido con la molécula a través de un átomo de carbono o, de estar presente, a través de un átomo de nitrógeno. Siempre que no se mencione otra cosa, un anillo espirocíclico puede estar provisto de un grupo oxo, metilo o etilo. Como ejemplo se mencionan:



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

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

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

Dado el caso, los compuestos de fórmula general (1) pueden convertirse con un ácido inorgánico u orgánico en sus sales, especialmente para aplicación farmacéutica, en sus sales de adición de ácidos farmacológicamente inocuos. Para esto se consideran como ácidos, por ejemplo, ácido succínico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido málico o ácido cítrico. También pueden utilizarse mezclas de los ácidos previamente mencionados.

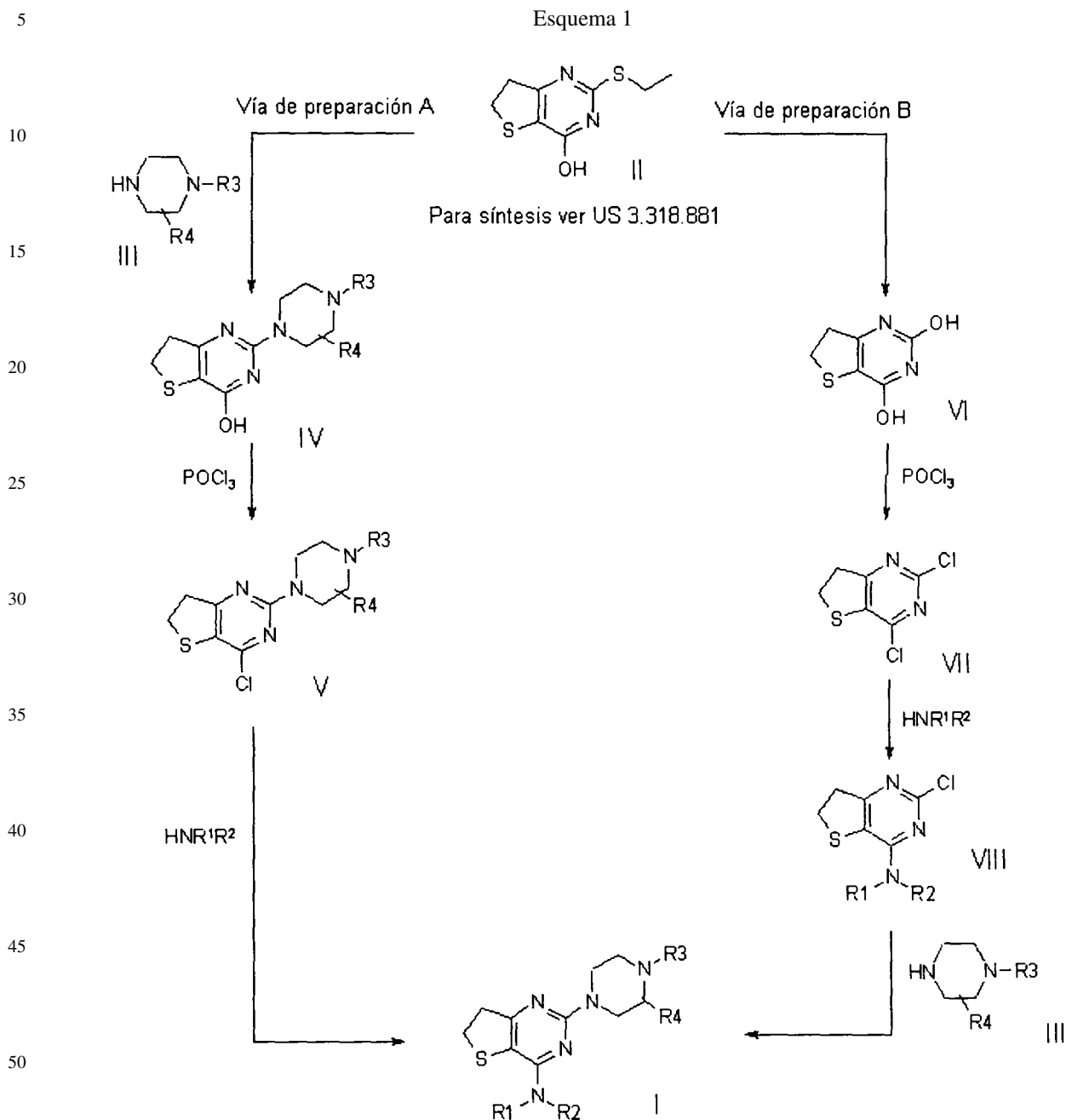
Objeto de la invención son los compuestos respectivos, dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de tautómeros, así como en forma de bases libres o de las sales de adición de ácidos correspondientes con ácidos farmacológicamente inocuos, como por ejemplo sales de adición de ácidos con haluros de hidrógeno, por ejemplo cloruro o bromuro de hidrógeno, o ácidos orgánicos, como por ejemplo ácido oxálico, fumárico, diglicólico o metanosulfónico.

Los compuestos según la invención pueden presentarse como racematos, pero también pueden obtenerse como enantiómeros puros, es decir, en forma (R) o (S). Se prefieren los compuestos que se presentan como racematos y/o como forma (S).

Objeto de la invención son los compuestos respectivos, dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de tautómeros, así como en forma de bases libres o de las sales de adición de ácidos correspondientes con ácidos farmacológicamente inocuos, como por ejemplo sales de adición de ácidos con haluros de hidrógeno, por ejemplo cloruro o bromuro de hidrógeno, o ácidos orgánicos, como por ejemplo ácido oxálico, fumárico, diglicólico o metanosulfónico.

Protocolos de síntesis

Ejemplos



55 *Síntesis de [2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-propil-amina por medio de la vía de síntesis A (I) (Esquema 1)*

60 *2-(4-Fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ol (IV):* Se disponen 6,4 g (39 mmol) de N-fenil-piperazina (III) en 2,2 ml de ácido acético glacial, se calienta hasta 125°C, luego se añaden 3,2 g (15 mmol) de 2-etilsulfanil-6,7-dihidro-tieno[3,2-d] pirimidin-4-ol (II), y se calienta hasta 175°C. Al cabo de 1,5 horas se agita el sólido producido con agua, se filtra por succión, se lava con etanol y se seca. Se obtienen 4,3 g de producto (91%) en forma de polvo.

65 *4-Cloro-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina (V):* Se combinan 4,3 g (13,7 mmol) de 2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ol (IV) y 25 ml de oxiclورو de fósforo y se agita durante 5 horas a 120°C. El oxiclورو de fósforo se evapora, el residuo se mezcla con agua helada y diclorometano. La fase orgánica se separa y se evapora hasta sequedad. El residuo se tritura con agua, se filtra por succión y se seca. Se obtienen 5,6 g del producto (100%) en forma de polvo.

ES 2 328 400 T3

[2-(4-Fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-propil-amina (I) (Ejemplo 27): Se mezclan 0,83 g (2,5 mmol) de 4-cloro-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina (V) con 8,3 ml de n-propilamina, se hacen reaccionar 0,2 horas a 130°C en el microondas. A continuación, la mezcla de reacción se vierte en agua, se extrae con diclorometano. La fase orgánica se evapora, el residuo se cristaliza. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se evapora hasta sequedad. Las sustancias sólidas se combinan y se agitan con metanol. Se obtienen 0,68 g del producto (76%) en forma de polvo.

Síntesis de [2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-propil-amina por medio de la vía de síntesis B (Esquema 1)

6,7-Dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2,4-diol (VI): Se disponen 3,5 g (16,33 mmol) de 2-etilsulfanil-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ol (II) en 70 ml de ácido clorhídrico 1 N, se hace reaccionar durante 0,75 horas a 150°C en el microondas (14 x 0,250 g en 5 ml de ácido clorhídrico). Luego se deja reposar la mezcla de reacción durante 7 horas a temperatura ambiente. Se filtra por succión, se lava con agua y se seca. Se obtienen 2,6 g del producto VI (95%) en forma de polvo.

2,4-Dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina (VII): Se suspenden 2,4 g (14,1 mmol) de 6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2,4-diol (VI) en 14 ml de oxicluro de fósforo, se mezclan con 4,5 ml (28,2 mmol) de dietilnilina y se agita durante 22 horas a 80°C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua helada, el precipitado producido se filtra por succión y se lava con agua. El precipitado se disuelve en diclorometano, el agua existente se separa por medio de un separador de fases. La fase orgánica se evapora hasta sequedad. Se obtienen 2,5 g del producto VII (85%).

(2-Cloro-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-propil-amina (VIII): Se disponen 10,4 g (50,2 mmol) de 2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina (VII), 8,2 ml (100 mmol) de N-propilamina y 17,5 ml (100 mmol) de N-etildiisopropilamina en 100 ml de tetrahidrofurano y se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. La suspensión se filtra, el filtrado se evapora. El residuo se mezcla con 100 ml de agua y se trata en baño de ultrasonido. La sustancia sólida se filtra por succión, se seca y se agita con 50 ml de éter de petróleo. Se obtienen 10,0 g del producto VIII (86%) en forma de polvo.

[2-(4-Fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-propil-amina (Ejemplo 27) (I): Se disponen 9,7 g (42,3 mmol) de 2-cloro-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-propil-amina (VIII) y 25,7 ml (169,2 mmol) de 1-fenilpiperazina (III) en 200 ml de dioxano (realización en 10 porciones), luego se hace reaccionar durante 1 hora a 160°C en el microondas. La mezcla de reacción se evapora, el residuo se mezcla con 250 ml de agua. A continuación, se filtra por succión, se lava con agua y se seca. El residuo se agita con acetonitrilo, luego se recrystaliza en isopropanol. Se obtienen 8,3 g del producto (I) (55%) en forma de polvo (punto de ebullición 121°C). ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 7,22 (2H, t); 6,97 (2H, d); 6,79 (1H, t); 6,43 (2H, t); 3,81-3,69 (4H, m); 3,37-3,19 (4H, m); 3,19-3,09 (4H, m); 2,99 (2H, t); 1,62-1,47 (2H, m); 0,87 (3H, t).

Los siguientes ejemplos se preparan por medio de la vía de síntesis A (Esquema 1) análogamente a los descritos con anterioridad (se describe en cada caso sólo la última etapa de síntesis, es decir, la reacción de V con una amina para formar el producto I):

Ciclohexil-[2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-amina (Ejemplo 16) (I): Se disponen 0,300 g (0,90 mmol) de 4-cloro-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina (V) en 4 ml de ciclohexilamina, luego se hace reaccionar durante 0,1 horas a 130°C en el microondas. A continuación, la mezcla de reacción se evapora, el residuo se agita con agua y se filtra por succión. Se obtienen 0,120 g del producto I (34%) en forma de polvo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO): 7,22 (2H, t); 6,97 (2H, d); 6,79 (1H, t); 6,08 (1H, d); 3,93-3,81 (1H, m); 3,80-3,69 (4H, m); 3,22 (2H, t); 3,18-3,11 (4H, m); 2,98 (2H, t); 1,92-1,79 (2H, m); 1,79-1,66 (2H, m); 1,66-1,55 (1H, m); 1,37-1,21 (4H, m); 1,18-1,04 (1H, m).

(3-Cloro-fenil)-[2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-amina (Ejemplo 10) (I): Se reúnen 0,320 g (0,96 mmol) de 4-cloro-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina (V) 1,0 ml (9,5 mmol) de 3-cloro-fenilamina y 0,33 ml (1,92 mmol) de diisopropiletilamina, se hacen reaccionar durante 0,5 horas a 130°C en el microondas. A continuación, la mezcla de reacción se mezcla con acetato de etilo y se extrae en medio ácido. La fase orgánica se seca y se evapora hasta sequedad. El residuo se mezcla con acetonitrilo, agua y ácido trifluoroacético. La fase que contiene el producto I se purifica por medio de una columna RP con HPLC (columna: Microsorb, RP-C18, 300 Å, 10 µm, 21,4*250 mm, eluyente: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico(A), agua + 0,13% de ácido fórmico (B))

ES 2 328 400 T3

	gradiente: minutos	% eluyente A	% eluyente B
	0	10	90
5	4,9	10	90
	27	100	0
	32	100	0
10	32,5	10	90
	37,5	10	90

15 Las correspondientes fracciones se combinan y liofilizan. Se obtienen 0,101 g del producto en forma de polvo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,63 (1H, s); 7,87 (1H, t); 7,60 (1H, dd); 7,31 (1H, t); 7,26-7,20 (2H, m); 7,05-7,01 (1H, m); 6,99 (2H, d); 7,80 (1H, t); 3,81-3,76 (4H, m); 3,22-3,15 (4H, m); 3,10 (2H, t).

20 *(3-Metoxi-fenil)-[2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-amina (Ejemplo 11) (I)*: Se reúnen 0,320 g (0,96 mmol) de 4-cloro-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina (V), 1,5 ml (13,1 mmol) de 3-metoxi-fenilamina y 0,33 ml (1,92 mmol) de diisopropiletilamina, se hacen reaccionar 0,5 horas a 130°C en el microondas. A continuación, la mezcla de reacción se purifica cromatográficamente a través de una columna RP con HPLC (columna: Microsorb, RP-C18, 300 Å, 10 µm, 21,4*250 mm, eluyente: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico(A), agua + 0,13% de ácido fórmico (B))

	gradiente: minutos	% eluyente A	% eluyente B
	0	10	90
30	4,9	10	90
	27	100	0
35	32	100	0
	32,5	10	90
40	37,5	10	90

Se obtienen 0,095 g del producto (23%) en forma de polvo (punto de ebullición 133-135°C).

45 ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,37 (1H, s); 7,36 (1H, t); 7,26-7,14 (4H, m); 6,98 (2H, d); 6,80 (1H, t); 6,57 (1H, dd); 3,82-3,76 (4H, m); 3,75 (3H, s); 3,32-3,24 (2H, m); 3,21-3,15 (4H, m); 3,09 (2H, t).

50 *Fenil-[2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-amina (Ejemplo 18) (I)*: Se reúnen 0,300 g (0,90 mmol) de 4-cloro-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina (V) y 3 ml de fenilamina, luego se hacen reaccionar 0,3 horas a 130°C en el microondas. A continuación, la mezcla de reacción se combina con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca y se evapora hasta sequedad. El residuo se tritura con éter dietílico y se filtra por succión. Se obtienen 0,18 g del producto I (51%) (punto de ebullición 174-175°C).

55 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 8,59 (1H, s); 7,63 (2H, d); 7,31 (2H, t); 7,22 (2H, t); 7,03 (1H, t); 6,99 (2H, d); 6,80 (1H, t); 3,83-3,73 (4H, m); 3,31 (2H, t); 3,23 (4H, m); 3,12 (2H, t).

Los siguientes ejemplos se preparan por medio de la vía de síntesis B (Esquema 1) análogamente a lo anterior (sólo se describe en cada caso la última etapa de síntesis (reacción de VIII con III para dar el producto I):

60 *{2-[4-(4-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-propil-amina (I) (Ejemplo 37)*: Se disponen 0,250 g (1,1 mmol) de 2-cloro-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il-propilamina (VIII), 0,700 g (3,6 mmol) de 1-(4-clorofenil)-piperazina (III) y 0,400 ml (2,3 mmol) de diisopropiletilamina en 4 ml de dioxano, luego se hace reaccionar durante 1,5 horas a 160°C en el microondas. La mezcla de reacción se combina con agua bajo enfriamiento con hielo, se trata en baño de ultrasonido. El precipitado producido se filtra por succión, se lava con agua y éter de petróleo y se seca. Se obtienen 0,300 g del producto I (72%) en forma de polvo.

65 ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 7,24 (2H, d); 6,98 (2H, d); 6,42 (1H, t); 3,79-3,70 (4H, m); 3,23 (2H, t); 3,19-3,11 (4H, m); 2,98 (2H, t); 1,61-1,47 (2H, m); 0,87 (4, 3H).

ES 2 328 400 T3

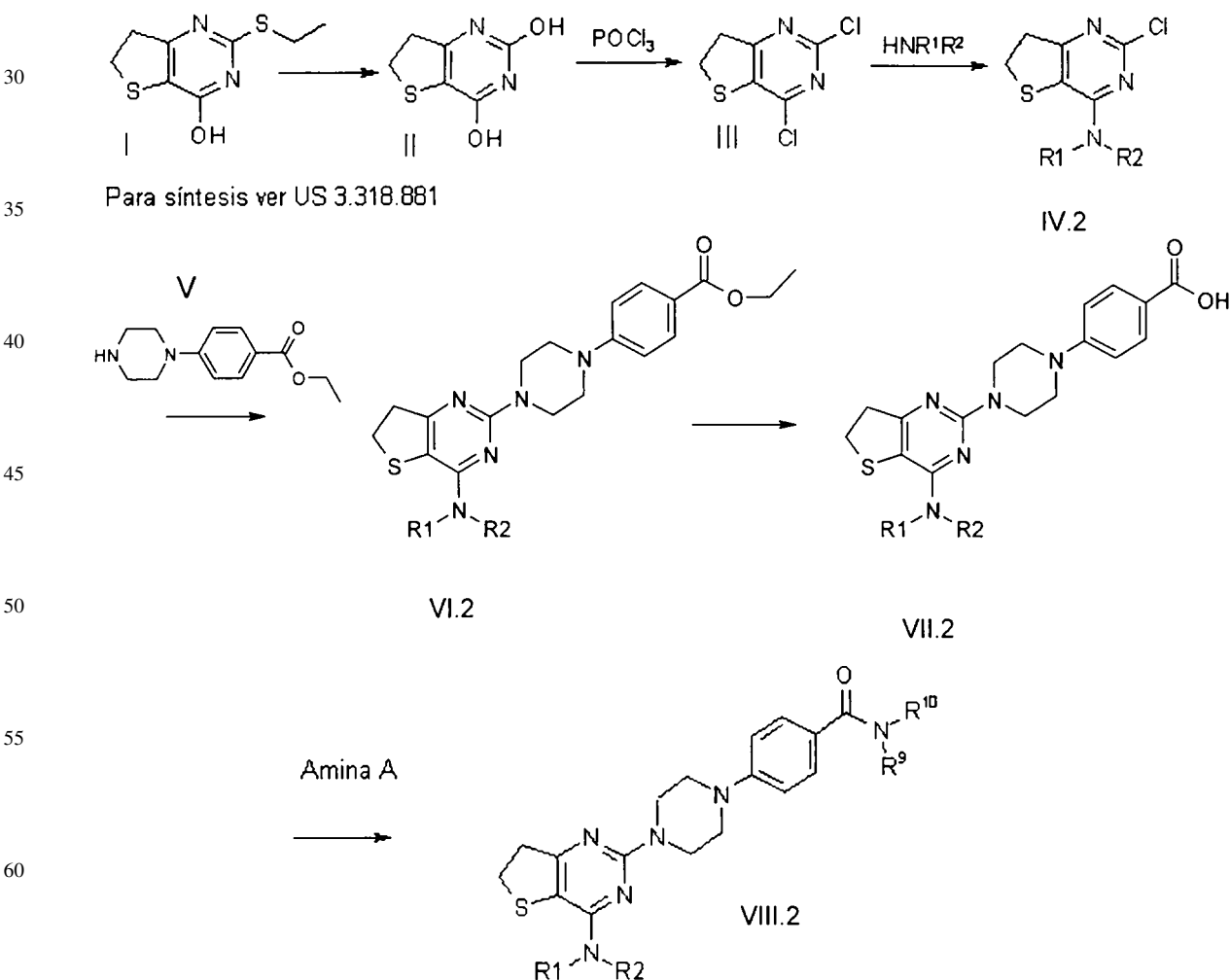
5 *[2-[4-(4-Hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-propil-amina (I) (Ejemplo 39):* Se disponen 0,400 g (1,7 mmol) de 2-cloro-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-propilamina (VIII), 1,55 g (8,7 mmol) de 1-(4-hidroxifenil)-piperazina (III) y 0,610 ml (3,5 mmol) de diisopropiletilamina en 4 ml de dimetilformamida, se hacen reaccionar durante 2 horas a 160°C en el microondas. A continuación, la mezcla de reacción se combina con agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca y se evapora hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía a través de un cartucho con 10 g de gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo 1:1. Se obtienen 0,370 g del producto I (57%) en forma de polvo.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,80 (1H, s); 6,82 (2H, d); 6,66 (2H, d); 6,39 (1H, t); 3,76-3,69 (4H, m); 3,23 (2H, t); 3,02-2,92 (6H, m); 1,60-1,48 (2H, m); 0,86 (3H, t).

15 *((1R,2R)-2-benciloxi-ciclopentil)-[2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-amina (quiral) (Ejemplo 112) (I):* Se disponen 0,450 g (1,2 mmol) de ((1R,2R)-2-benciloxi-ciclopentil)-(2-cloro-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-amina (quiral) (VIII) y 0,760 ml (5,0 mmol) de 1-fenil-piperazina (III) en 5 ml de dioxano, luego se hace reaccionar durante 1 hora a 160°C en el microondas. La mezcla de reacción se evapora, el residuo se mezcla con agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se separa por medio de un separador de fases y se evapora hasta sequedad. El producto crudo I se purifica por cromatografía a través de un cartucho con 100 g de gel de sílice con mezcla de solventes éter de petróleo/acetato de etilo 8/2. Se obtienen 0,540 g del producto I (89%) (punto de ebullición 100-105°C).

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 7,36-7,18 (7H, m); 6,91 (2H, d); 6,79 (1H, t); 6,39 (1H, d); 4,59-4,40 (3H, m); 3,95-3,89 (1H, m); 3,79-3,69 (4H, m); 3,23 (2H, t); 3,11-3,03 (4H, m); 2,99 (2H, t); 2,11-2,00 (1H, m); 1,93-1,79 (1H, m); 1,77-1,50 (4H, m).

Esquema 2



ES 2 328 400 T3

Síntesis de ácido 4-[4-(4-ciclohexilamino-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-benzoico (de acuerdo con el Esquema 2)

5 *Éster etílico del ácido 4-[4-(4-ciclohexilamino-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-benzoico (VI):* Se disponen 2,1 g (7,8 mmol) de (2-cloro-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-ciclohexil-amina (IV), 3,1 g (13,2 mmol) de éster etílico del ácido 4-piperazin-1-il-benzoico (V) y 2,9 ml (16,5 mmol) de diisopropiletilamina en 20 ml de dioxano, luego se hace reaccionar durante 4 horas bei 160°C en el microondas. La sustancia producida se filtra por succión, se evapora la lejía madre. El residuo se extrae con agua y acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secan y se evaporan hasta sequedad. El producto crudo VI se cristaliza con éter de petróleo/acetato de etilo 9:1. Se obtienen 2,3 g del producto (62%).

15 *Ácido 4-[4-(4-ciclohexilamino-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-benzoico (VII) (Ejemplo 106):* Se disponen 2,3 g (4,8 mmol) de éster etílico del ácido 4-[4-(4-ciclohexilamino-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-benzoico (VI) y 26 ml (26 mmol) de hidróxido de sodio en 15 ml de tetrahidrofurano y 15 ml de metanol, se agita durante 2 horas a reflujo. A continuación, la mezcla de reacción se evapora, el residuo se acidifica con ácido clorhídrico 2 N. El precipitado producido se filtra por succión, se lava con agua y se seca. Se obtienen 2,1 g del producto VII (100%) en forma de polvo.

20 *Protocolo estándar para la síntesis de amidas:* Una solución de 0,01 mmol del ácido (VII) en 500 µl de dimetilformamida se mezcla con 1,388 µl (0,01 mmol) de trietilamina y 3,21 mg (0,01 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio [TBTU] y se agita durante 15 min. a temperatura ambiente. A esta mezcla de reacción se añade una solución de 0,01 mmol de la amina (amina A) en 500 µl de dimetilformamida y se agita durante 12 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentra hasta sequedad y se purifica por HPLC preparativa (aquí se genera el producto VIII).

25

Los siguientes ejemplos se pueden preparar de forma análoga a la vía de síntesis indicada (de acuerdo con el Esquema 2) (se describen en cada caso sólo las reacciones de los ácidos VII con la amina A en el producto VIII):

30 *4-[4-(4-Propilamino-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-N-(4-pirrolidin-1-ilmetil-bencil)-benzamida (VIII) (Ejemplo 90):* Se disponen 0,350 g (0,9 mmol) de ácido 4-[4-(4-propilamino-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-benzoico (VII) en 8 ml de dimetilsulfóxido, se añaden 0,15 ml (0,9 mmol) de diisopropiletilamina y 0,340 g (0,9 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU). Se agita durante 0,1 horas a temperatura ambiente, luego se añaden 0,170 g (0,9 mmol) de 4-pirrolidin-1-ilmetil-bencilamina (amina A) y se añaden otros 0,9 mmol de diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente, luego se filtra por succión a través de alox y se lava con dimetilsulfóxido. La lejía madre se evapora, el residuo se enfría en baño de hielo y se mezcla con agua. El precipitado producido se filtra por succión y se seca. A continuación, se trata con aproximadamente 50 ml de éter de petróleo en baño de ultrasonido, luego se filtra el precipitado por succión. Se obtienen 0,374 g del producto VIII (75%) (punto de ebullición 157-158°C).

40

¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,71 (1H, t); 7,79 (2H, d); 7,23 (4H, s); 6,99 (2H, d); 6,43 (1H, t); 4,43 (2H, d); 3,79-3,71 (4H, m); 3,52 (2H, s); 3,23 (2H, t); 2,99 (2H, t); 2,44-2,34 (4H, m); 1,72-1,63 (4H, m); 1,61-1,48 (2H, m); 0,87 (3H, t).

45

N-(1-Metil-piperidin-4-il)-4-[4-(4-propilamino-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-benzamida (VIII) (Ejemplo 87): Se disponen 0,500 g (1,3 mmol) de ácido 4-[4-(4-propilamino-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-benzoico (VII) en 12 ml de dimetilsulfóxido, se añaden 0,716 g (1,9 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) en 6 ml de dimetilsulfóxido. Se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se añaden 0,143 g (1,3 mmol) de 1-metil-piperidin-4-ilamina (amina A) en 6 ml de dimetilsulfóxido, luego otros 2,5 mmol de diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente, luego se filtra por succión a través de alox. El alox se lava luego con dimetilsulfóxido. La lejía madre se evapora hasta sequedad. El residuo se agita con agua, se filtra por succión y se seca. Se obtienen 0,470 g del producto VIII (76%) en forma de polvo (punto de ebullición 229-233°C).

55

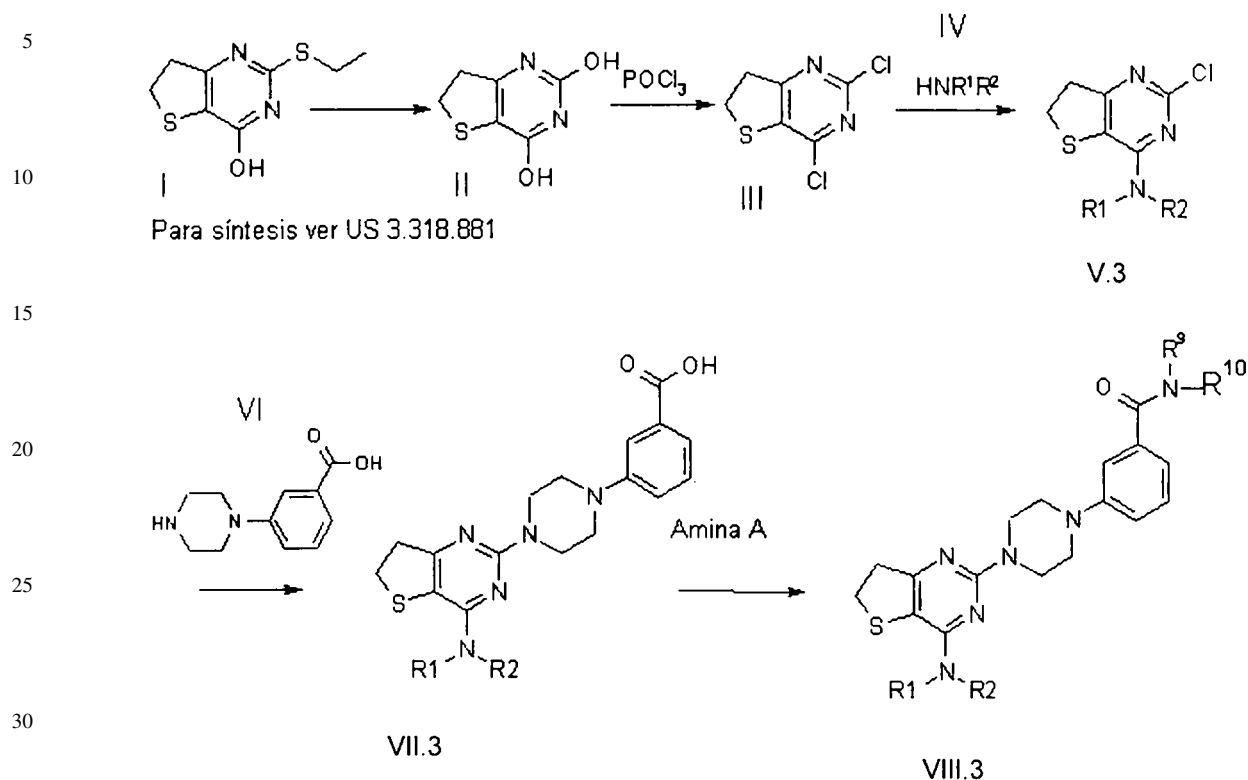
¹H RMN (400 MHz, DMSO): 7,90 (1H, d); 7,75 (2H, d); 6,97 (2H, d); 6,43 (1H, d); 3,82-3,66 (5H, m); 3,23 (2H, t); 2,99 (2H, t); 2,80-2,70 (2H, m); 2,15 (3H, s); 1,92 (2H, t); 1,77-1,68 (2H, m); 1,64-1,49 (4H, m); 0,87 (3H, t).

60

65

ES 2 328 400 T3

Esquema 3



35 *Síntesis de ácido 3-[4-(4-propilamino-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-benzoico (Esquema 3) (sólo se describen en cada caso las reacciones de V con VI y con la amina A para dar el producto VIII)*

40 *Ácido 3-[4-(4-propilamino-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-benzoico (VIII) (Ejemplo 66):* Se disponen 0,900 g (3,9 mmol) de (2-cloro-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-propilamina (V) y 1,5 g (4,7 mmol) de triflato de ácido 3-piperazin-1-il-benzoico (VI) en 20 ml de dioxano, 5 ml (36,7 mmol) de diisopropiletilamina (amina A). La suspensión se agita durante 24 horas a 180°C en un recipiente de vidrio a presión, luego se evapora. El residuo se disuelve en acetonitrilo y agua, luego se purifica sobre una columna RP con HPLC (columna: XTerra, MS-C18, 5 µm, 19*100 mm, eluyente: agua + 0,1% ácido trifluoroacético (A), acetonitrilo + 0,1% de ácido trifluoroacético (B))

45

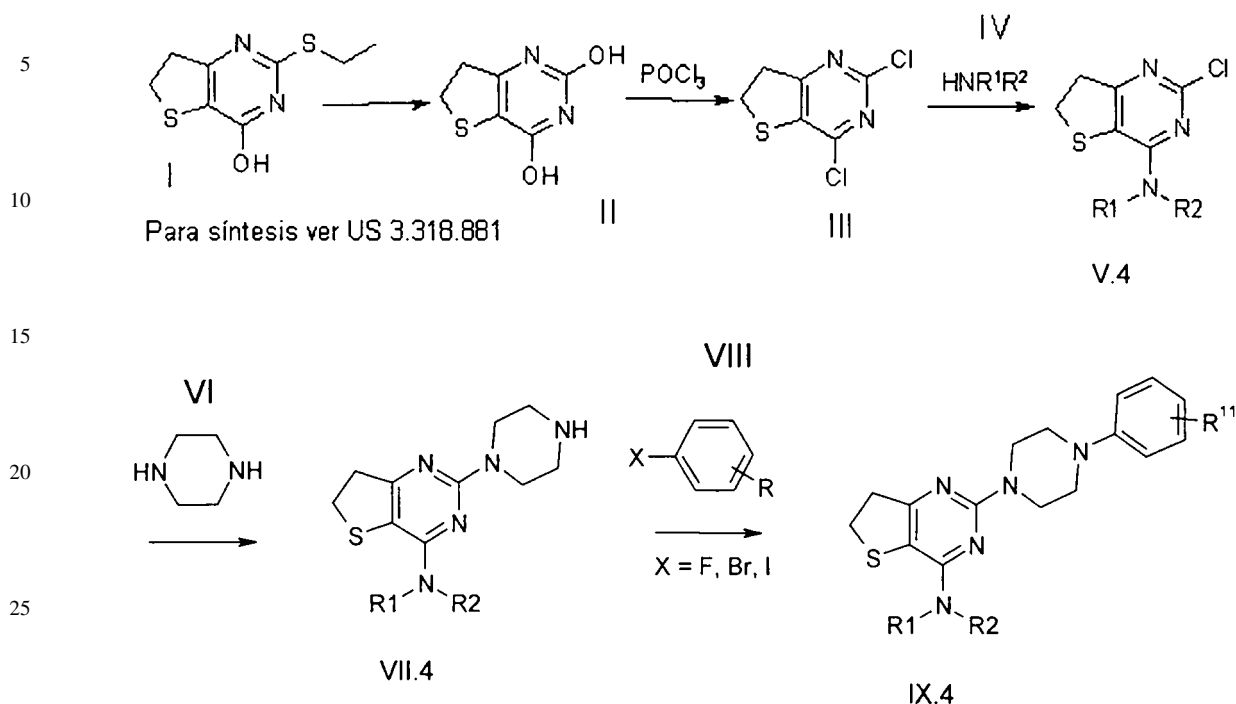
gradiente: minutos	% eluyente A	% eluyente B
0	90	10
2	90	10
11,5	0	100
13	0	100
13,5	90	10

60 Las correspondientes fracciones se combinan y liofilizan. Se obtienen 0,43 g del producto VIII (27%).

65

ES 2 328 400 T3

Esquema 4



Síntesis de 4-[4-(4-propilamino-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-benzonitrilo (IX) (Esquema 4) (sólo se describen las reacciones de V con VI en VII y las de VII y VIII en IX)

(2-Piperazin-1-il-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-propil-amina (VII): Se disponen 1,0 g (4,4 mmol) de (2-cloro-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-propilamina (V) y 1,9 g (21,8 mmol) de piperazina (VI) en 10 ml de dioxano, luego se hace reaccionar durante 0,7 horas a 150°C en el microondas. A continuación, la mezcla de reacción se extrae con agua y acetato de etilo, la fase orgánica se seca y se evapora hasta sequedad. El residuo se tritura con éter dietílico y se filtra por succión. Se obtienen 0,97 g del producto VII (80%) en forma de polvo.

4-[4-(4-Propilamino-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-benzonitrilo (IX) (Ejemplo 76): Se disponen 0,150 g (0,5 mmol) de (2-piperazin-1-il-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-propilamina (VII), 0,082 g (0,45 mmol) de 4-bromo-benzonitrilo (VIII), 0,011 g (0,05 mmol) de acetato de paladio, 0,041 g (0,07 mmol) de Xantphos y 0,204 g (0,6 mmol) de carbonato de cesio en 1 ml de tolueno, luego se agita durante 24 horas a 80°C. A continuación, la mezcla de reacción se combina con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca y se evapora hasta sequedad. El residuo se purifica por medio de una columna RP con HPLC (columna: Microsorb, RP-C18, 300 Å, 10 µm, 21,4*250 mm, eluyente: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico (A), agua + 0,13% de ácido fórmico (B))

gradiente: minutos	% eluyente A	% eluyente B
0	10	90
4,9	10	90
27	100	0
32	100	0
32,5	10	90
37,5	10	90

Las correspondientes fracciones se combinan y liofilizan. Se obtienen 0,08 g del producto IX (47%) en forma de polvo.

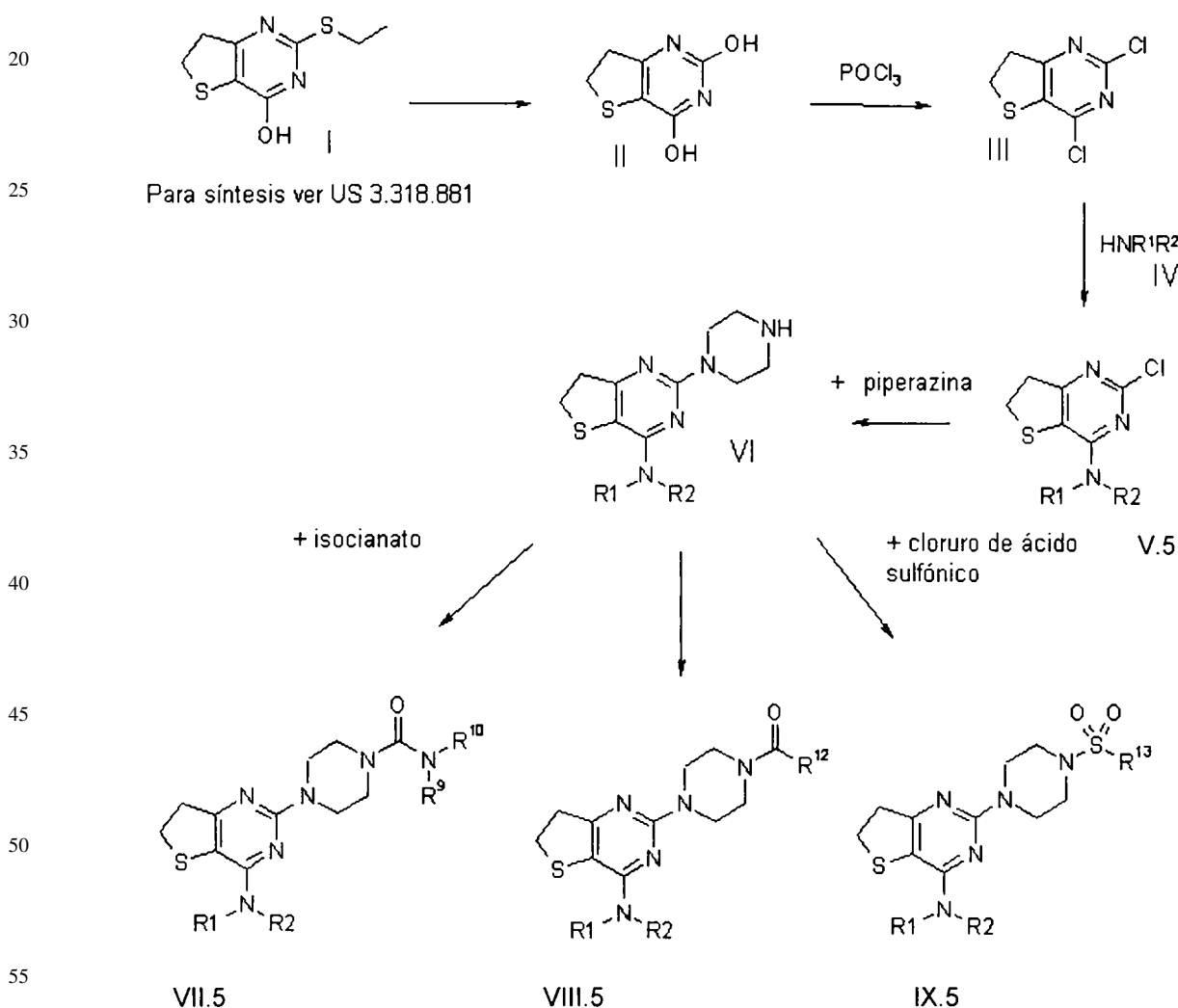
¹H RMN (400 MHz, DMSO): 7,59 (2H, d); 7,04 (2H, d); 6,44 (1H, t); 3,78-3,71 (4H, m); 3,43-3,36 (4H, m); 3,23 (2H, t); 2,99 (2H, t); 1,60-1,49 (2H, m); 0,86 (3H, t).

ES 2 328 400 T3

5 {2-[4-(4-Nitro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-propilamina (IX) (Ejemplo 71): Se disponen 0,100 g (0,358 mmol) de (2-piperazin-1-il-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-propilamina (VII) (comp. anterior disposición), 0,038 ml (0,358 mmol) de 1-fluoro-4-nitro-benceno (VIII) y 0,148 g (1,07 mmol) de carbonato de potasio en 4 ml de tetrahidrofurano, luego se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y 8 horas a 65°C y se deja reposar durante otras 16 horas a temperatura ambiente. A continuación, la solución se mezcla con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca y se evapora hasta sequedad. El residuo se mezcla con agua y acetonitrilo, produciéndose un precipitado. Éste se filtra por succión, se lava y se seca. Se obtienen 0,023 g del producto IX (16%) en forma de polvo.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,07 (2H, d); 7,04 (2H, d); 6,49-6,43 (1H, m); 3,81-3,73 (4H, m); 3,58-3,50 (4H, m); 3,24 (2H, t); 2,99 (2H, t); 1,61-1,49 (2H, m); 0,87 (3H, t).

Esquema 5



60 Disposiciones estándar para la síntesis de amidas, ureas y sulfonamidas a partir de (2-piperazin-1-il-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-propilamina (Esquema 5)

Protocolo estándar para la síntesis de amidas (VIII): ver arriba

65 Protocolo estándar para la síntesis de sulfonamidas (IX): Una solución de 0,063 mmol de la amina (VI) en 1 ml de diclorometano se mezcla con 30 μ l de diisopropilamina y 0,065 mmol de cloruro de ácido sulfónico disuelto en 1 ml de diclorometano, se mezcla y se agita durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentra hasta sequedad y se purifica por HPLC preparativa.

ES 2 328 400 T3

5 *Protocolo estándar para la síntesis de ureas (VII):* Una solución de 0,063 mmol de la amina (VI) en 1 ml de tetrahidrofurano se mezcla con 30 μ l de diisopropilamina y 0,065 mmol de isocianato, disuelto en 1 ml de tetrahidrofurano, y se agita durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentra hasta sequedad y se purifica por HPLC preparativa.

10 *Condiciones estándar para la purificación por HPLC preparativa:* Columna: XTerra, MS-C18, 5 μ m, 19*100 mm, eluyente: agua + 0,1% ácido trifluoroacético (A), acetonitrilo + 0,1% de ácido trifluoroacético (B)

	gradiente: minutos	% eluyente A	% eluyente B
	0	90	10
15	2	90	10
	11,5	0	100
	13	0	100
20	13,5	90	10

25 Las correspondientes fracciones se combinan y liofilizan. Los siguientes ejemplos se preparan por medio de la misma vía de síntesis de acuerdo con el Esquema 5:

30 *Fenilamida del ácido 4-(4-ciclohexilamino-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (VII) (Ejemplo 102):* Se disponen 0,330 g (1,0 mmol) de ciclohexil-(2-piperazin-1-il-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-amina (VI) y 0,115 ml (1,0 mmol) de éster fenílico del ácido isocianico en 12,5 ml de tetrahidrofurano, luego se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se evapora. El residuo se agita con agua, se filtra por succión, se lava con agua y éter de petróleo, luego se seca. El producto crudo se purifica por cromatografía a través de un cartucho de 25 g de gel de sílice con mezcla de solventes éter de petróleo/acetato de etilo 1/1. Se obtienen 0,240 g del producto VII (53%) en forma de polvo (punto de ebullición 207-210°C).

35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO): 8,51 (1H, s); 7,47 (2H, d); 7,23 (2H, t); 6,92 (1H, t); 6,11 (1H, d); 3,91-3,78 (1H, m); 3,69-3,59 (4H, m); 3,53-3,44 (4H, m); 3,22 (2H, t); 2,98 (2H, t); 1,92-1,78 (2H, m); 1,79-1,67 (2H, m); 1,65-1,56 (1H, m); 1,37-1,21 (4H, m); 1,18-1,04 (1H, m).

40

(Esquema pasa a página siguiente)

45

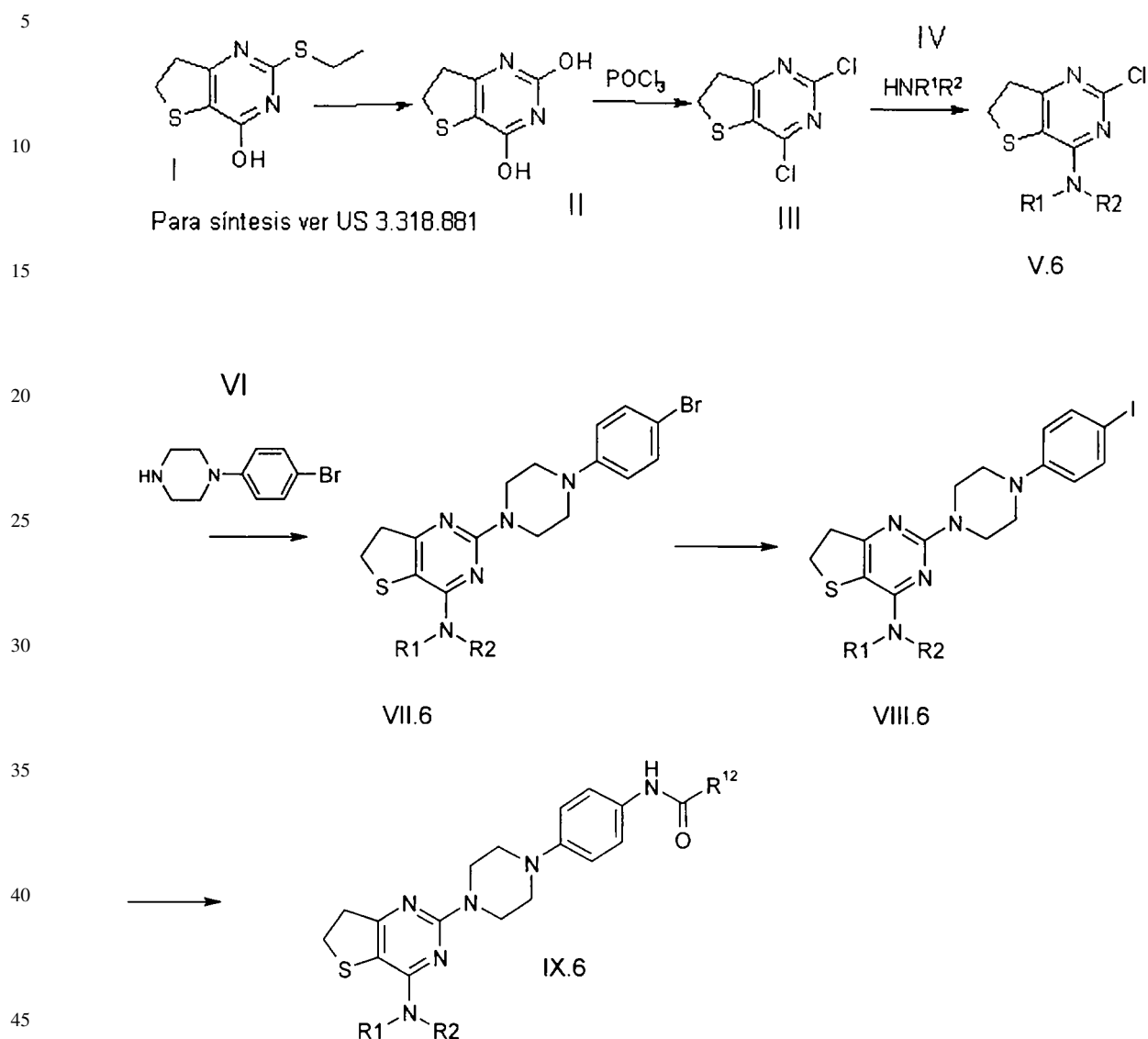
50

55

60

65

Esquema 6



50 *Síntesis de N-[4-[4-(4-propilamino-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-isonicotinamida (IX) (de acuerdo con el Esquema 6)*

55 *{2-[4-(4-Bromo-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-propil-amina (VII):* Se disponen 1,0 g (4,4 mmol) de (2-cloro-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-propilamina (V), 4,2 g (17,4 mmol) de 1-(4-bromo-fenil)-piperazina (VI) y 2,0 ml (11,5 mmol) de diisopropiletilamina en 12 ml de dioxano, se hacen reaccionar durante 2,5 horas a 160°C en el microondas. A continuación, la mezcla de reacción se combina con agua y diclorometano y se extrae. La fase orgánica se lava con agua, se seca y se evapora hasta sequedad. El residuo se filtra sobre gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (8/2). Se evaporan las correspondientes fracciones. Se obtienen 1,9 g del producto VII (100%).

65 *{2-[4-(4-Yodo-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-propil-amina (VIII):* Se disponen 1,55 g (3,6 mmol) de {2-[4-(4-bromo-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-propilamina (VII), 1,1 g (7,2 mmol) de yoduro de sodio y 0,036 g (0,19 mmol) de yoduro de cobre, se añaden bajo una atmósfera de argón 0,060 ml (0,38 mmol) de trans-N,N-dimetil-1,2-ciclohexandiamina y 7 ml de dioxano anhidro y desgaseado. La mezcla de reacción se calienta durante 1,5 horas a 140°C en el microondas, luego se diluye con dioxano y se filtra por succión a través de alox. El dioxano se evapora. Se obtienen 1,70 g del producto VIII (81%) en forma de polvo.

ES 2 328 400 T3

N-{4-[4-(4-Propilamino-6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-isonicotinamida (IX) (Ejemplo 237): Se disponen 0,170 g (0,4 mmol) de {2-[4-(4-yodo-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il}-propilamina (VIII), 0,054 g (0,4 mmol) de isonicotinamida, 0,100 g (0,7 mmol) de carbonato de potasio y 0,004 g (0,02 mmol) de yoduro de cobre, se añaden bajo una atmósfera de argón 1 ml de dioxano anhidro/desgaseado y 0,006 ml (0,04 mmol) de trans-N,N-dimetil-1,2-ciclohexandiamina. La mezcla de reacción se hace reaccionar durante 2 horas a 140°C en el microondas, luego se filtra sobre gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (1/1) y después acetato de etilo/metanol (8/2) y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía (columna: Microsorb, RP-C18, 300 Å, 10 µm, 21,4*250 mm, eluyente: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico(A), agua + 0,13% de ácido fórmico (B))

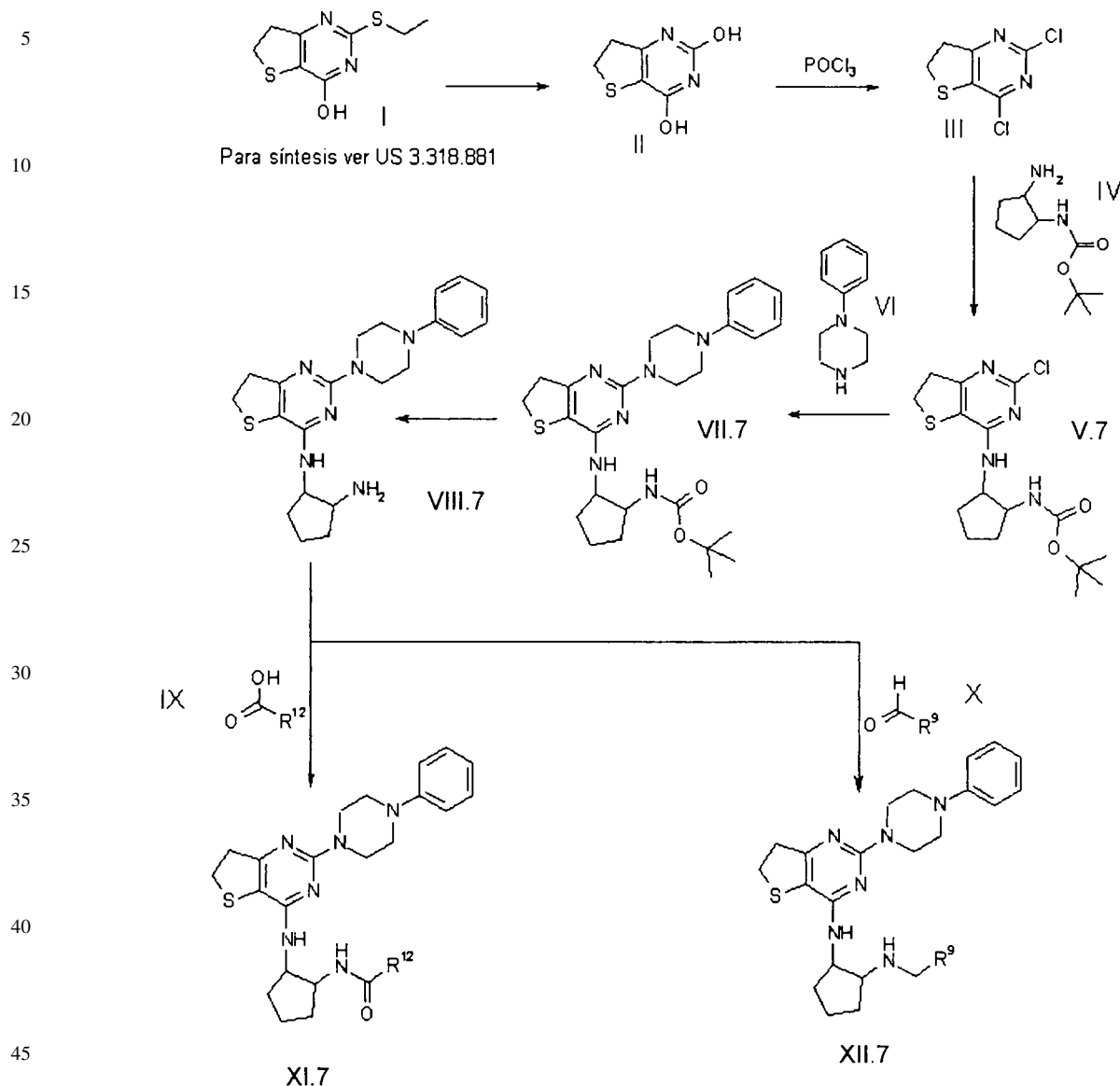
gradiente: minutos	% eluyente A	% eluyente B
0	10	90
4,9	10	90
10,5	30	70
20	30	70
21	100	0
25	100	0
26,5	10	90
31,5	10	90

Se obtienen 0,08 g del producto IX (50%) en forma de polvo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO): 10,29 (1H, s); 8,77 (2H, d); 7,85 (2H, d); 7,64 (2H, d); 7,01 (2H, d); 3,86-3,75 (4H, m); 3,23-3,07 (6H, m); 1,64-1,50 (2H, m); 0,88 (3H, t).

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 7



Síntesis de triflato de [(1S,2S)-2-[2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclopentil]-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico (XI) (quiral) (de acuerdo con el Esquema 7)

Éster terc-butílico del ácido [(1S,2S)-2-(2-cloro-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-ciclopentil]-carbámico (V) (quiral): Se disponen 0,600 g (2,9 mmol) de 2,4-dicloro-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina (III), 0,580 g (2,9 mmol) de éster terc-butílico del ácido (2-amino-ciclopentil)-carbámico (IV) y 2,5 ml (14,5 mmol) de diisopropiletamina en 30 ml de tetrahidrofurano, se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y 72 horas a 80°C. La mezcla de reacción se evapora y se sigue haciendo reaccionar cruda.

Éster terc-butílico del ácido [(1S,2S)-2-[2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclopentil]-carbámico (VII) (quiral): Se disponen 1,08 g (2,9 mmol) de éster terc-butílico del ácido [(1S,2S)-2-(2-cloro-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-ciclopentil]-carbámico (V) (quiral) y 9,9 mmol de 1-fenil-piperazina (VI) en 14 ml de dioxano, luego se calienta durante 2,3 horas a 160°C. La mezcla de reacción se evapora, el residuo se purifica luego a través de una columna RP con HPLC (columna: XTerra, MS-C18, 5 µm, 19*100 mm, eluyente: agua + 0,1% ácido trifluoroacético (A), acetonitrilo + 0,1% de ácido trifluoroacético (B))

ES 2 328 400 T3

	gradiente: minutos	% eluyente A	% eluyente B
	0	90	10
5	2	90	10
	11,5	0	100
	13	0	100
10	13,5	90	10

15 Las correspondientes fracciones se combinan y liofilizan. Se obtienen 0,97 g del producto VII (67%).

20 *Ditriplato de (1S,2S)-N-[2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-ciclopentan-1,2-diamina (VIII) (quiral)*: Se disuelven 0,960 g (1,9 mmol) de éster terc-butílico del ácido {(1S,2S)-2-[2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclopentil}-carbámico (VII) (quiral) en 40 ml de ácido trifluoroacético al 25% en diclorometano, se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se evapora, el residuo se mezcla con acetonitrilo y agua y se liofiliza. Se obtienen 1,2 g del producto VIII (100%) en forma de polvo.

25 *Triflato de {(1S,2S)-2-[2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclopentil}-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico (quiral) (XI) (Ejemplo 277)*:

30 Se disponen 0,004 g (0,03 mmol) de ácido isoxazol-5-carboxílico (IX), 0,012 g (0,03 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y 0,017 ml (0,10 mmol) de diisopropiletilamina en 1 ml de dimetilformamida, se agita durante 0,1 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añaden 0,020 g (0,03 mmol) de ditriplato de N-[2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-ciclopentan-1,2-diamina (VIII) (quiral) en 1 ml de dimetilformamida. Se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se purifica directamente a través de una columna RP con HPLC (columna: XTerra, MS-C18, 5 µm, 19*100 mm, eluyente: agua + 0,1% ácido trifluoroacético (A), acetonitrilo + 0,1% de ácido trifluoroacético (B))

	gradiente: minutos	% eluyente A	% eluyente B
	0	90	10
40	2	90	10
	11,5	0	100
	13	0	100
45	13,5	90	10

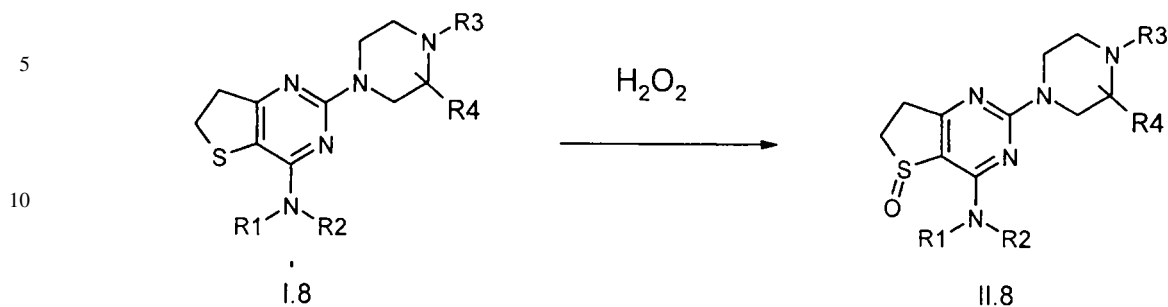
50 Las correspondientes fracciones se combinan y liofilizan. Se obtienen 0,003 g del producto XI (18%).

Síntesis de Triflato de (1S,2S)-N-(1-metil-1H-pirrol-2-ilmetil)-N'-[2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-ciclopentan-1,2-diamina (quiral) (Ejemplo 310) (XII) (de acuerdo con el Esquema 7)

55 Se disponen 0,015 g (0,02 mmol) de N-[2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-ciclopentan-1,2-diaminditriplato (VIII) (quiral), 0,015 ml (0,14 mmol) de 1-metil-1H-pirrol-2-carbaldehído (X), 0,005 ml (0,09 mmol) de ácido acético glacial y tamiz molecular en 2 ml de dimetilformamida, se agita durante 0,5 horas a temperatura ambiente. A continuación, primero se añaden 0,070 g (0,23 mmol) de resina de poliamina, luego al cabo de otras 0,5 horas se añaden 0,030 g (0,14 mmol) de triacetoxiborhidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente, se filtra y se purifica a través de una columna RP con HPLC (columna: XTerra, MS-C18, 5 µm, 19*100 mm, eluyente: agua + 0,1% de ácido trifluoroacético (A), acetonitrilo + 0,1% de ácido trifluoroacético (B)). Las correspondientes fracciones se combinan y liofilizan. Se obtienen 0,009 g del producto XII (59%).

65 ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 7,28-7,21 (2H, m); 7,00-6,95 (2H, m); 6,85-6,78 (2H, m); 6,21-6,18 (1H, m); 6,01-5,98 (1H, m); 4,74-4,67 (1H, m); 4,19-4,12 (2H, m); 3,81-3,74 (4H, m); 3,74-3,64 (1H, m); 3,59 (3H, t); 3,20-3,13 (4H, m); 3,11-3,03 (3H, m); 2,19-2,03 (3H, m); 1,78-1,70 (4H, m); 1,67-1,54 (1H, m).

Esquema 8



Síntesis de ciclohexil-[5-oxo-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-amina (Ejemplo 297) (II) (de acuerdo con el Esquema 8)

Se disuelven 0,120 g (0,3 mmol) de ciclohexil-[2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-amina (I) en 4 ml de ácido acético, se añaden 0,27 ml de solución al 35% de peróxido de hidrógeno. Se agita durante 16 horas a temperatura ambiente, luego se añade agua. La mezcla de reacción se alcaliniza y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca y se evapora hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía, el producto se tritura con éter dietílico y se filtra por succión. Se obtienen 0,060 g del producto VIII (48%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO): 7,40 (1H, d); 7,23 (2H, t); 6,98 (2H, d); 6,80 (1H, t); 4,01-3,86 (5H, m); 3,48-3,37 (1H, m); 3,28-3,13 (5H, m); 3,00-2,82 (2H, m); 1,92-1,81 (2H, m); 1,80-1,69 (2H, m); 1,67-1,57 (1H, m); 1,43-1,21 (4H, m); 1,20-1,05 (1H, m).

Los enantiómeros se separan por medio de HPLC quiral analítica (columna: Chiralpak Diacel AD-H, 5 μM, 250*4,6 mm, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, eluyente: hexano/iPrOH (90/10)); Rt = 14,6 min: enantiómero 1 (Ejemplo 367) [α]_D²⁰ + 183 (CH₂Cl₂); Rt = 16,4 min: enantiómero 2 (Ejemplo 368), [α]²⁰ -189 (CH₂Cl₂).

Síntesis de [5-oxo-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-propil-amina (Ejemplo 298) (II) (de acuerdo con el Esquema 8)

Se disuelven 0,240 g (0,68 mmol) de [2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-propilamina (I) en 5 ml de ácido acético, 0,60 ml de solución al 35% de peróxido de hidrógeno bajo enfriamiento. Se agita durante 16 horas a temperatura ambiente, luego se añade agua. La mezcla de reacción se alcaliniza y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca y se evapora hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía, el producto se tritura con éter dietílico y se filtra por succión. Se obtienen 0,130 g del producto II (52%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO): 7,69 (1H, t); 7,23 (2H, t); 6,98 (2H, d); 6,80 (1H, t); 3,95-3,87 (4H, m); 3,49-3,19 (4H, m); 3,22-3,13 (4H, m); 3,01-2,82 (2H, m); 1,64-1,52 (2H, m); 0,88 (3H, t).

Síntesis de [5-oxo-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-fenilamina (II) (Ejemplo 299) (de acuerdo con el Esquema 8)

Se disuelven 0,190 g (0,49 mmol) de fenil-[2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-amina (I) en 5 ml de ácido acético, se añaden 0,43 ml de solución al 35% de peróxido de hidrógeno bajo enfriamiento. Se agita durante 16 horas a temperatura ambiente, luego se añade agua. La mezcla de reacción se alcaliniza y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca y se evapora hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía, el producto se tritura con éter dietílico y se filtra por succión.

Se obtienen 0,100 g del producto II (51%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO): 9,54 (1H, s); 7,66 (2H, d); 7,35 (2H, t); 7,23 (2H, t); 7,09 (1H, t); 6,98 (2H, d); 6,80 (1H, t); 3,96-3,85 (4H, m); 3,60-3,47 (1H, m); 3,32-3,15 (4H, m); 3,12-3,02 (1H, m); 3,01-2,92 (1H, m).

Los siguientes ejemplos se preparan de modo análogo a lo descrito con anterioridad de acuerdo con el Esquema 8:

(3-Metoxi-fenil)-[5-oxo-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-amin (Ejemplo 302) (II de acuerdo con el Esquema 8)

Se obtienen 0,072 g del producto II (17%) en forma de polvo (punto de ebullición 217-220°C).

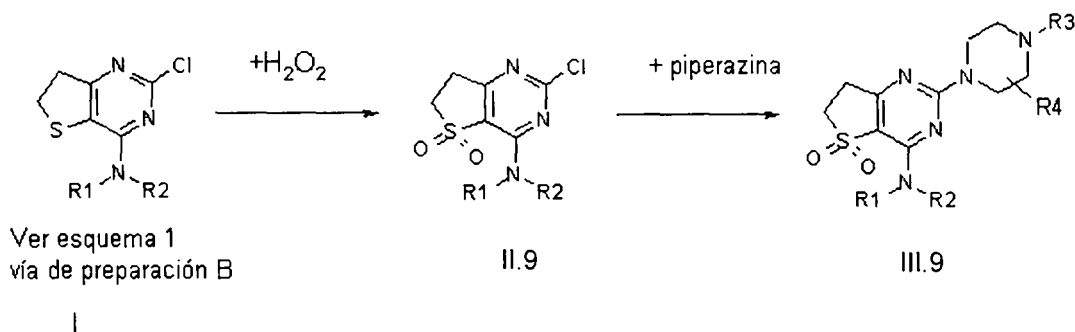
ES 2 328 400 T3

(3-Cloro-fenil)-[5-oxo-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-5λ⁶-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-amina (Ejemplo 300) (II de acuerdo con el Esquema 8)

Se obtienen 4,50 g del producto II (73%) en forma de polvo (punto de ebullición 230-231°C).

Los enantiómeros se separan por medio de HPLC quiral semipreparativa (columna: Chiralpak Diacel AD-H, 5 μM, 200*25 mm, velocidad de flujo: 12 ml/min, eluyente: TBME/EtOH (75/25)): Rt = 16 min: enantiómero 1 (Ejemplo 370), [α]_D²⁰ + 221,3 (c 2,06, CH₂Cl₂); Rt = 19 min: enantiómero 2 (Ejemplo 371), [α]_D²⁰ - 207,9 (c 2,24, CH₂Cl₂).

Esquema 9



Síntesis de {2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5,5-dioxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁶-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-propil-amina (Ejemplo 377) (III de acuerdo con el Esquema 9)

(2-Cloro-5,5-dioxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁶-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-propil-amina (II): Se disponen 0,805 g (3,50 mmol) de (2-cloro-5,5-dioxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁶-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-propilamina (I) (ver Esquema 1, vía de preparación B) a temperatura ambiente en 14 ml de ácido trifluoroacético, luego se mezclan con 0,82 ml (8,40 mmol) de peróxido de hidrógeno (35% en agua). La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y 2 horas a 45°C. Tras añadir 0,5 eq de peróxido de hidrógeno se agita durante otras 0,5 horas a 45°C, luego se agita en agua helada y se alcaliniza con solución amoniacal. El precipitado que se produce se filtra por succión, se lava y se seca. Se obtienen 0,720 g del producto II (79%) en forma de polvo.

{2-[4-(4-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5,5-dioxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁶-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-propil-amina (III): Se disponen 0,262 g (1,00 mmol) de (2-cloro-5,5-dioxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁶-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-propilamina (II) y 0,433 g (2,20 mmol) de 1-(4-cloro-fenil)-piperazina en 4,50 ml de dioxano, luego se calientan en el microondas durante 0,75 horas a 150°C. A continuación, la mezcla de reacción se evapora, el residuo se trata con agua. Se filtra por succión, se lava con agua y se seca. El producto aún impuro se purifica por medio de cromatografía (columna: 10 g cartucho Chromabond SiOH, disolvente: éter de petróleo/éter 1:1). Las correspondientes fracciones se combinan y se evaporan. Se obtienen 0,295 g del producto III (70%) en forma de polvo (punto de ebullición 243-245°C).

Los siguientes ejemplos se describen de modo análogo a lo anterior de acuerdo con el Esquema 9:

(3-Cloro-fenil)-[5,5-dioxo-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-5λ⁶-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-amina (Ejemplo 375) (III de acuerdo con el Esquema 9)

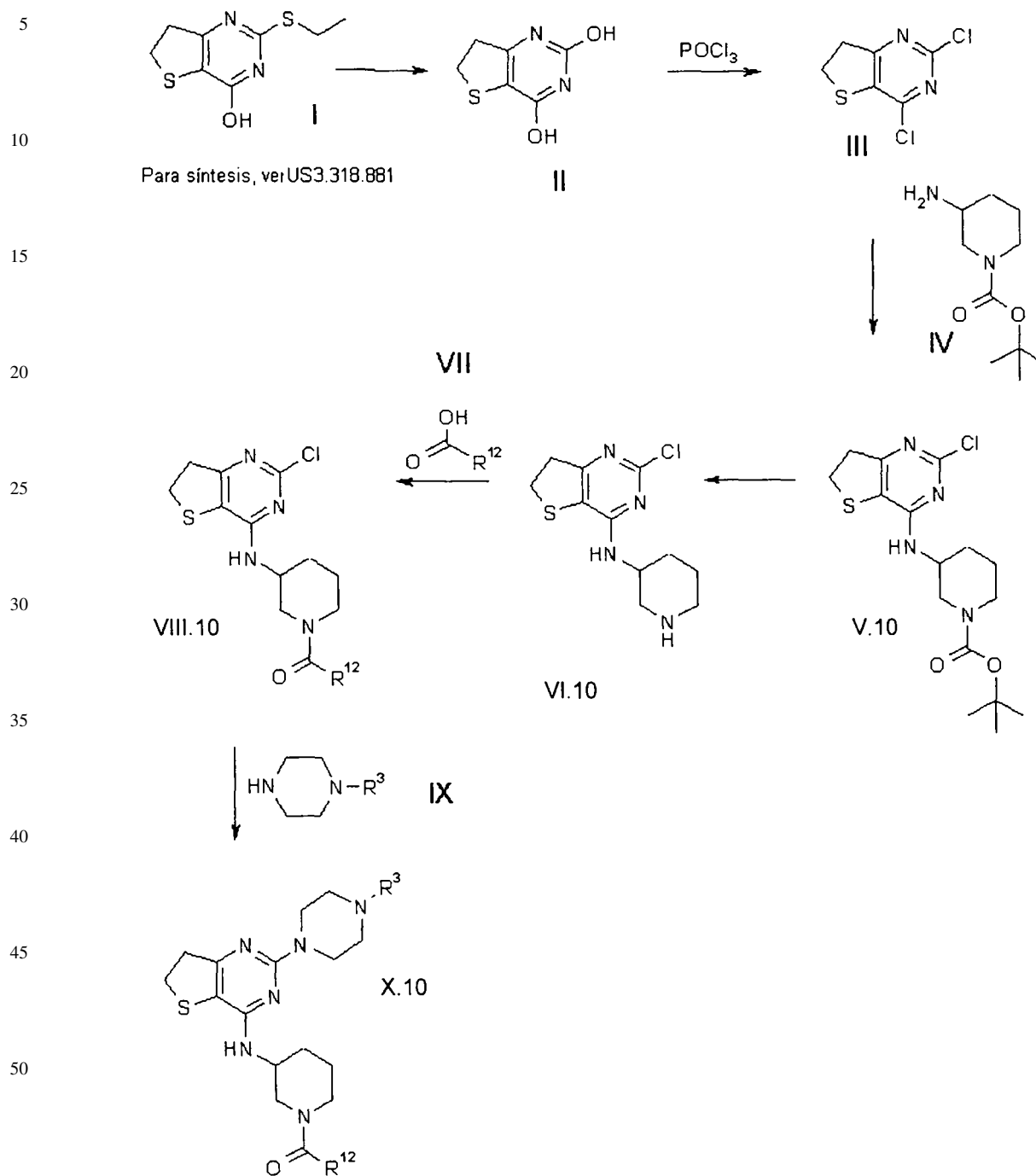
Se obtienen 0,163 g del producto III (36%) en forma de polvo (punto de ebullición 234°C).

(3-Cloro-fenil)-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5,5-dioxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁶-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-amina (Ejemplo 376) (III de acuerdo con el Esquema 9)

Se obtienen 0,173 g del producto III (35%) en forma de polvo (punto de ebullición 246°C).

ES 2 328 400 T3

Esquema 10



Síntesis de (1-metil-1H-pirrol-2-il)-{3-[2-(4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-metanona (X de acuerdo con el Esquema 10)

60

Éster *tert*-butílico del ácido 3-(2-cloro-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-carboxílico (V): Se disponen 2,07 g (10,0 mmol) de 2,4-dicloro-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina (III), 2,0 g (10,0 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido 3-amino-piperidin-1-carboxílico (IV) y 3,4 ml (19,3 mmol) de diisopropiletilamina en 40 ml de tetrahidrofurano, luego se agita durante 40 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se filtra por succión, se evapora la lejía madre. El residuo se mezcla con agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se separa por medio de un separador de fases y se evapora hasta sequedad. El producto crudo se purifica por cromatografía a través de un cartucho de gel de sílice Biotage 40 M con éter de petróleo/acetato de etilo 9:1. Se obtienen 1,77 g del producto V (48%).

65

ES 2 328 400 T3

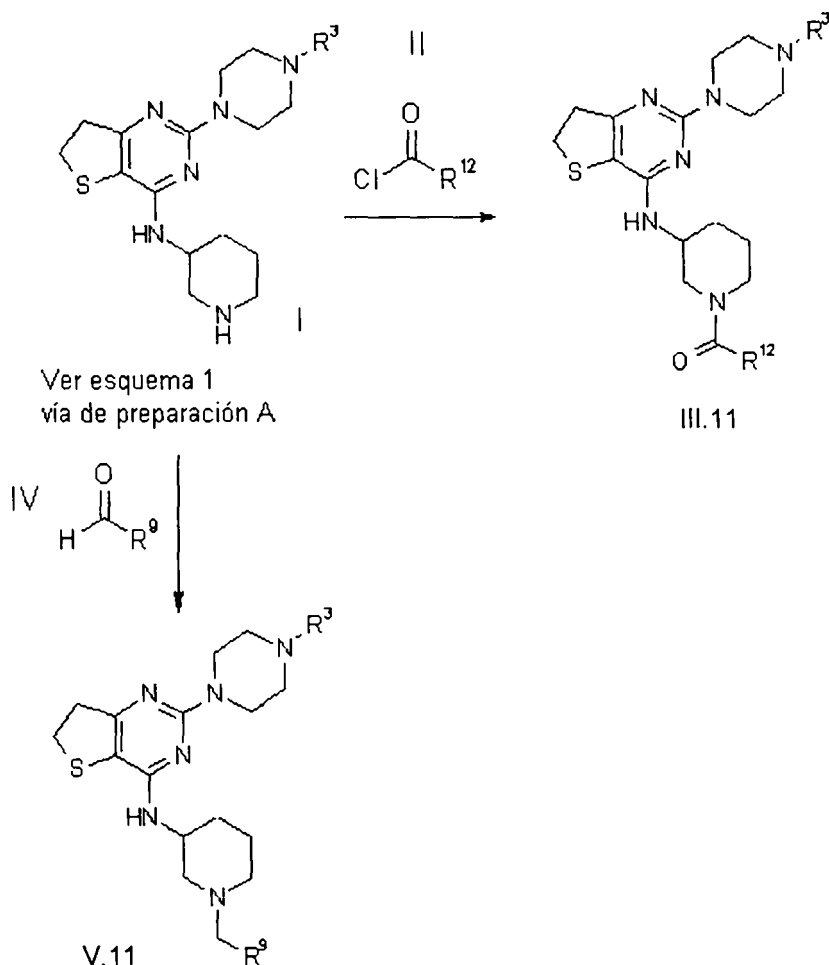
Hidrocloreto de (2-cloro-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-piperidin-3-il-amina (VI): Se disponen 1,77 g (4,8 mmol) de éster terc-butílico del ácido 3-(2-cloro-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-carboxílico (V) en 21,5 ml de una solución al 4% de ácido clorhídrico en dioxano, se añade metanol. La solución se agita durante 0,5 horas a temperatura ambiente, en este caso se produce un precipitado. Éste se filtra por succión, se lava con éter dietílico y se seca. Se obtienen 1,33 g del producto (91%).

(1-Metil-1H-pirrol-2-il)-[3-(2-cloro-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-il]-metanona (VIII): Se disponen (3,7 mmol) de ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (VII), 1,4 g (9,7 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y 0,640 ml (3,7 mmol) de diisopropiletilamina en 10 ml de dimetilsulfóxido, luego se agita durante 0,1 horas a temperatura ambiente. Se añaden 0,814 g (3,0 mmol) de hidrocloreto de (2-cloro-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-piperidin-3-il-amina (VI) y 3,7 mmol de diisopropiletilamina, luego se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se filtra por succión sobre alox, se evapora la lejía madre. El residuo se mezcla con lejía de sosa 1 N y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se separa por medio de un separador de fases y se evapora hasta sequedad. El producto crudo se purifica por cromatografía a través de un cartucho de gel de sílice Biotage 40s con éter de petróleo/acetato de etilo 1:1. Se obtienen 0,970 g del producto VIII (85%).

(1-Metil-1H-pirrol-2-il)-[3-[2-(4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-il]-metanona (X de acuerdo con el Esquema 10) (Ejemplo 230): Se disponen 0,250 g (0,7 mmol) de (1-metil-1H-pirrol-2-il)-[3-(2-cloro-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-il]-metanona (VIII), 0,503 g (1,9 mmol) de dihidrocloreto de 1-(4-cloro-fenil)-piperazina (IX) y 0,430 ml (2,5 mmol) de diisopropiletilamina en 3,5 ml de dioxano, luego se hacen reaccionar durante 2,25 horas a 160°C en el microondas. A continuación, la mezcla de reacción se combina con agua. El precipitado producido se filtra por succión, se lava con agua y se seca. Se obtienen 0,167 g del producto X (47%) en forma de un polvo de color beige.

¹H RMN (400 MHz, DMSO): 7,25 (2H, d); 6,97 (2H, d); 6,84 (1H, t); 6,34-6,31 (1H, m), 5,96 (1H, m); 4,46-4,34 (1H, m); 4,22-4,12 (1H, m); 4,04-4,92 (1H, m); 3,73-3,64 (4H, m); 3,67 (3H, s); 3,24 (2H, t); 3,16-3,09 (4H, m); 3,05-2,84 (4H, m); 1,97-1,88 (1H, m); 1,82-1,65 (2H, m); 1,55-1,43 (1H, m).

Esquema 11



ES 2 328 400 T3

Síntesis de triflato de (3-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-piperidin-1-il)-morfolin-4-il-metanona (Ejemplo 357) (III de acuerdo con el Esquema 11)

Se agitan 0,135 g (0,31 mmol) de {2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-piperidin-3-il-amina (I) (ver Esquema 1), 0,037 ml (0,31 mmol) de cloruro de morfolin-4-carbonilo (II), 0,119 g (0,31 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y 0,218 ml (1,25 mmol) de diisopropiletilamina en 6 ml de dimetilformamida durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora, el residuo se purifica por cromatografía (RP-HPLC). Se obtienen 0,040 g del producto III (19%) después de liofilizar.

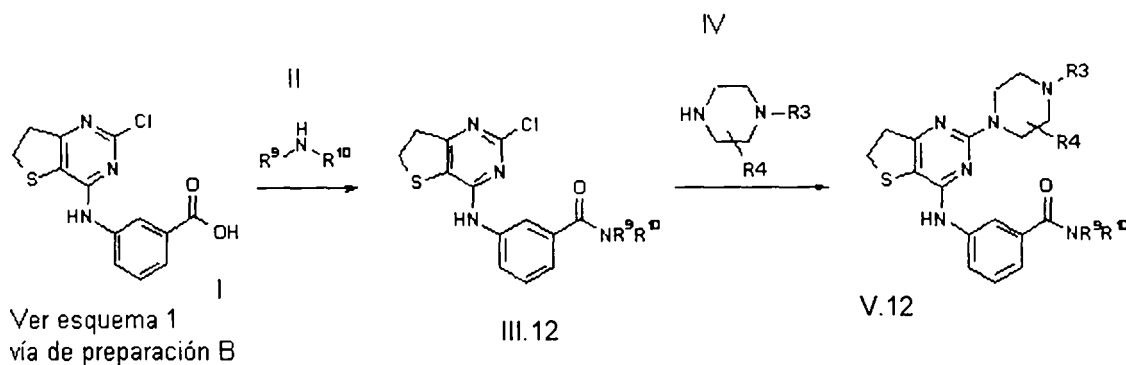
¹H RMN (400 MHz, DMSO): 7,26 (2H, d); 7,00 (2H, d); 4,13-3,95 (m); 3,87-3,76 (m); 3,68-3,60 (m); 3,59-3,43 (m); 3,43-3,34 (m); 3,31-3,09 (m); 2,88-2,77 (m); 1,95-1,83 (1H, m); 1,78-1,60 (2H, m); 1,57-1,40 (m).

Ditriplato de [2-(4-fenil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-(1-piridin-3-ilmetil-piperidin-3-il)-amina (Ejemplo 363) (V de acuerdo con el Esquema 11)

Se agitan 0,015 g (0,024 mmol) de {2-[4-(4-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-piperidin-3-il-amina (I) (ver Esquema 1), 0,015 ml (0,158 mmol) de piridin-3-aldehído (IV) y 0,005 ml (0,087 mmol) de ácido acético glacial en 2 ml de DMF durante 0,5 horas a temperatura ambiente sobre tamiz molecular. Se añaden 0,026 mg (0,123 mmol) de triacetoxiborhidruro de sodio y la mezcla de reacción se sigue agitando durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purifica por cromatografía (RP-HPLC). Se obtienen 0,009 g del producto V (50%) después de liofilizar.

¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,76-8,70 (1H, m); 8,65-8,58 (1H, m); 8,02-7,94 (1H, m); 7,56-7,49 (1H, m); 7,33-7,21 (3H, m); 7,04-6,97 (2H, m); 6,89-6,81 (1H, m); 4,57-3,78 (m); 3,75-3,40 (m); 3,37-3,28 (2H, m); 3,20-3,03 (m); 2,99-2,79 (1H, m); 2,78-2,59 (1H, m); 2,07-1,71 (3H, m); 1,69-1,52 (1H, m).

Esquema 12



Síntesis de (4-metil-piperazin-1-il)-(3-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-fenil)-metanona (V de acuerdo con el Esquema 12)

Ácido 3-(2-cloro-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (I): Se disponen 0,200 g (0,93 mmol) de 2,4-dicloro-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina, 0,127 g (0,93 mmol) de ácido 3-amino-benzoico y 0,323 ml (1,85 mmol) de diisopropiletilamina en 4 ml de tetrahidrofurano, se agita durante 48 horas a temperatura ambiente y 48 horas a 70°C. A continuación, la mezcla de reacción se combina con agua, se acidifica con ácido clorhídrico 1 N. El precipitado producido se filtra por succión y se seca. Se obtienen 0,110 g del producto I (39%).

(4-Metil-piperazin-1-il)-[3-(2-Cloro-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-metanona (III): Se disponen 0,600 g (1,95 mmol) de ácido 3-(2-cloro-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (I), 0,741 g (1,95 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y 0,680 ml (3,90 mmol) de diisopropiletilamina en 10 ml de dimetilsulfóxido, luego se agita durante 0,5 horas a temperatura ambiente. Se añaden 0,220 ml (1,95 mmol) de metilpiperazina (II), luego se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se evapora, el residuo se mezcla con agua. El precipitado producido se filtra por succión y se seca. El producto crudo se purifica por cromatografía a través de un cartucho de 50 g de gel de sílice con acetato de etilo/metanol 8:2. Se obtienen 0,250 g del producto III (33%).

ES 2 328 400 T3

(4-Metil-piperazin-1-il)-(3-{2-[4-(4-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino}-fenil)-metanona (V) (Ejemplo 236): Se disponen 0,100 g (0,26 mmol) de (4-metil-piperazin-1-il)-[3-(2-Cloro-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-metanona (III), 0,207 g (0,77 mmol) de 1-(4-cloro-fenil)-piperazina (IV) y 0,180 ml (1,02 mmol) de diisopropiletilamina en 3,5 ml de dioxano, luego se hacen reaccionar durante un total de 2 horas a 160°C en el microondas. A continuación, la mezcla de reacción se combina con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca y se evapora hasta sequedad. El residuo se purifica por medio de una columna RP con HPLC (columna: Microsorb, RP-C18, 300 Å, 10 µm, 21,4*250 mm, eluyente: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico (A), agua + 0,13% de ácido fórmico (B))

10

	gradiente: minutos	% eluyente A	% eluyente B
15	0	10	90
	4,9	10	90
	27	100	0
20	32	100	0
	32,5	10	90
25	37,5	10	90

Las correspondientes fracciones se combinan y liofilizan. Se obtienen 0,014 g del producto V (10%).

30

¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,60 (1H, s); 7,76-7,70 (2H, m); 7,37 (1H, t); 7,25 (2H, d); 7,03 (1H, d); 6,98 (2H, d); 3,81-3,72 (5H, m); 3,72-3,37 (3H, m); 3,21-3,14 (4H, m); 3,10 (3H, t); 2,97-2,62 (4H, m).

35

(Esquema pasa a página siguiente)

40

45

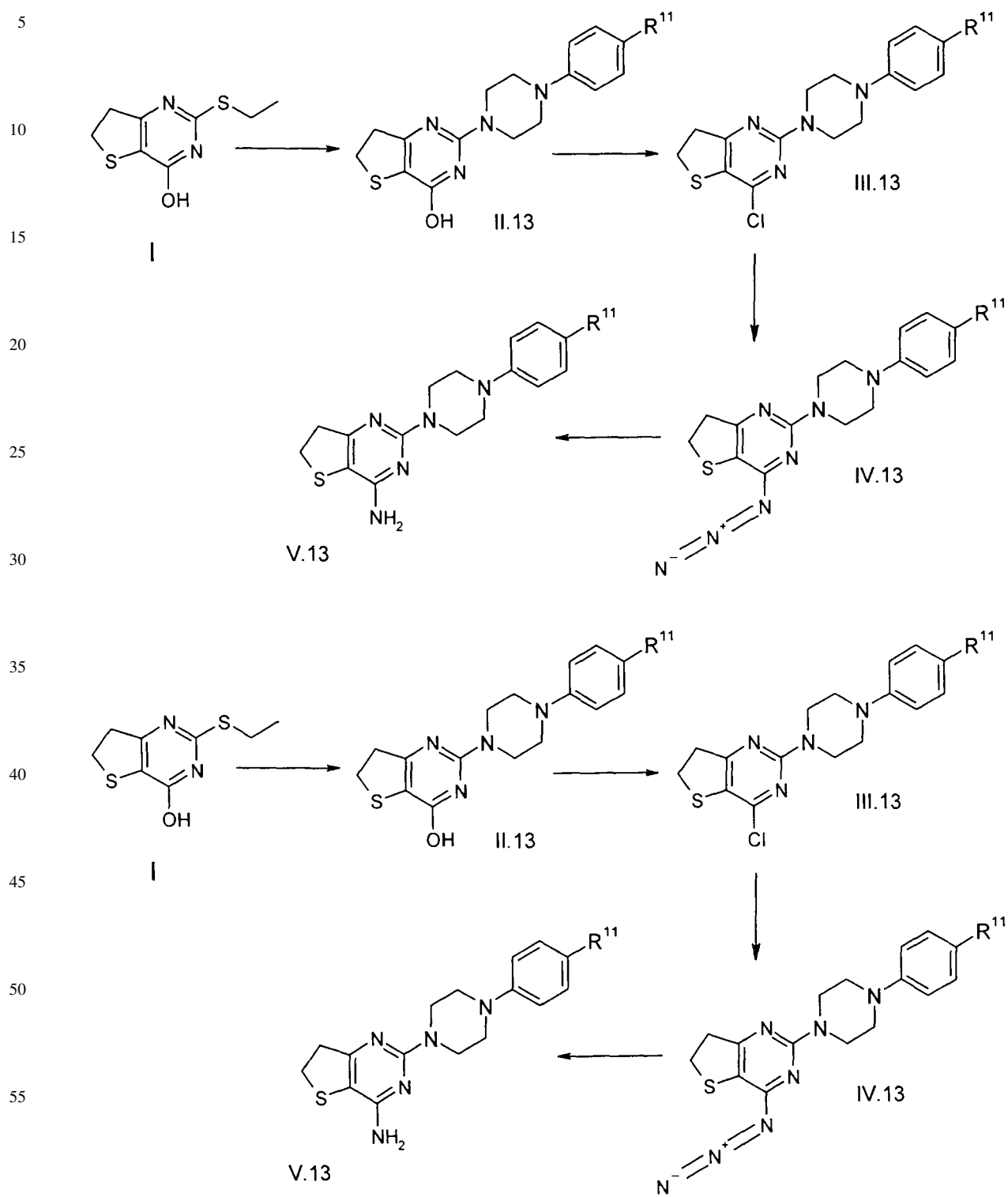
50

55

60

65

Esquema 13



Síntesis de 4-[4-(4-amino-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-fenol (V de acuerdo con el Esquema 13)

2-[4-(4-Hidroxifenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ol (II): Se disponen 1,70 g (9,54 mmol) de 4-piperazin-1-il-fenol en 0,55 ml (9,62 mmol) de ácido acético glacial y se calientan en el bloque de calentamiento hasta 180°C. Se añaden 0,800 g (3,73 mmol) de 2-etilsulfanil-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ol (I), luego se deja

ES 2 328 400 T3

reposar durante 1,5 horas a 180°C y durante 16 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se combina con agua y se trata en baño de ultrasonido. El precipitado se filtra por succión, se lava y se seca. Se obtienen 1,1 g del producto II en forma de polvo.

5 *4-[4-(4-Cloro-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-fenol (III)*: Se disponen 1,11 g (3,36 mmol) de 2-[4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ol (II) en 5 ml de oxiclورو de fósforo, luego se agita durante 4 horas a 120°C. Luego se destila el oxiclورو de fósforo excedente, el residuo se mezcla con agua. El precipitado producido se filtra por succión, se lava con mucha agua y se seca. Se obtienen 1,18 g del producto III en forma de un polvo marrón.

10 *4-[4-(4-Azido-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-fenol (IV)*: Se disponen 1,18 g (2,75 mmol) de 4-[4-(4-cloro-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-fenol (III) en 25 ml de dimetilformamida, se añaden 1,20 g (18,46 mmol) de azida sódica. La mezcla de reacción se agita durante 4,5 horas a 100°C. La lejía madre se evapora, el residuo se enfría en baño de hielo y se mezcla con agua. El precipitado que se produce se filtra por succión, se lava y se seca. Se obtienen 0,800 g del producto IV y se sigue utilizando como producto crudo.

20 *4-[4-(4-Amino-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-fenol (V) (Ejemplo 218)*: Se disponen 0,800 g (1,80 mmol) de 4-[4-(4-azido-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-fenol (IV) en 10 ml de tetrahidrofurano, se añaden 0,500 g de tamiz molecular. 3,80 ml (3,80 mmol.) Se añade gota a gota lentamente hidruro de litio y aluminio (solución 1 M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añaden 0,55 ml de lejía de sosa 1 N y 0,50 ml de agua, se hierve durante 0,3 horas, luego se vuelve a enfriar. Se filtra, el filtrado se seca y se evapora hasta sequedad. El residuo se extrae con acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N, la fase acuosa se alcaliniza y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 0,280 g del producto V en forma de una espuma de color marrón claro.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,80 (1H, s); 6,82 (2H, d); 6,66 (2H, d); 6,26 (2H, s); 3,77-3,66 (4H, m); 3,21 (2H, t); 2,98 (2H, t); 2,98-2,90 (4H, m).

30 *Síntesis de 2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamina (V de acuerdo con el Esquema 13)*

35 *2-[4-(4-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ol (II)*: Se disponen 1,9 g (9,66 mmol) de 1-(4-clorofenil)piperazina en 0,55 ml (9,62 mmol) de ácido acético glacial y se calientan en un bloque de calentamiento hasta 180°C. Se añaden 0,800 g (3,73 mmol) de 2-etilsulfanil-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ol (I), luego se deja reposar durante 1,5 horas a 180°C y durante 16 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se combina con agua y se trata en baño de ultrasonido. El precipitado se filtra por succión, se lava y se seca. Se obtienen 1,25 g del producto II y se siguen usando crudos.

40 *4-Cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina (III)*: Se disponen 1,25 g (3,05 mmol) de 2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ol (II) en 4,50 ml de oxiclورو de fósforo, luego se agita durante 4 horas a 120°C. Luego se destila el oxiclورو de fósforo excedente, el residuo se mezcla con agua. El precipitado producido se filtra por succión, se lava con mucha agua y se seca, luego se agita con metanol. Se obtienen 0,960 g del producto III (85%).

45 *4-Azido-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina (IV)*: Se disponen 0,950 g (2,59 mmol) de 4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina (III) en 20 ml de dimetilformamida, se añaden 0,900 g (13,84 mmol) de azida sódica. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a 100°C. La lejía madre se evapora, el residuo se enfría en baño de hielo y se mezcla con agua. El precipitado que se produce se filtra por succión, se lava y se seca. Se obtienen 0,920 g del producto IV (76%) y se sigue utilizando en forma cruda.

50 *2-[4-(4-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamina (Ejemplo 219) (V)*: Se disponen 0,820 g (1,76 mmol) de 4-azido-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina (IV) en 10 ml de tetrahidrofurano, se añaden lentamente gota a gota 3,80 ml (3,80 mmol) de hidruro de litio y aluminio (solución 1 molar en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añaden 0,55 ml de lejía de sosa 1 N y 0,50 ml de agua, se hierve durante 0,3 horas, luego se vuelve a enfriar. Se filtra, el filtrado se seca y se evapora hasta sequedad. El residuo se extrae con acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N. El producto se precipita, se filtra por succión, luego se extrae con acetato de etilo y lejía de sosa 1 N. La fase orgánica se lava con agua, se seca y se evapora hasta sequedad. El residuo se agita con éter de petróleo. Se obtienen 0,513 g del producto V (84%) en forma de sustancia sólida (punto de ebullición 176-178°C).

60 ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 7,24 (2H, d); 6,98 (2H, d); 6,30 (2H, s); 3,77-3,68 (4H, m); 3,22 (2H, t); 3,17-3,09 (4H, m); 2,99 (2H, t).

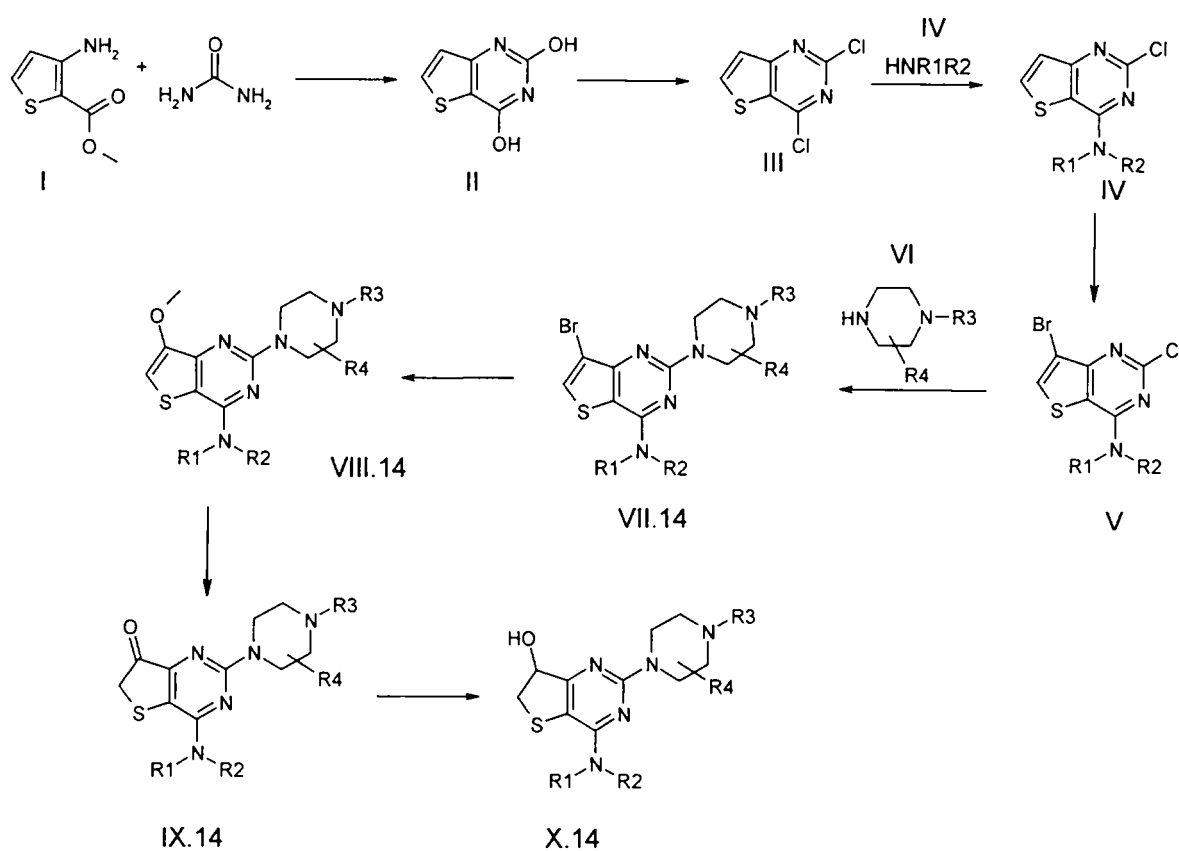
65

Síntesis de éster mono-{4-[4-(4-propilamino-6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-fenílico} del ácido sulfúrico (V de acuerdo con el Esquema 13) (Ejemplo 291)

Se disuelven 0,100 g (0,269 mmol) de {2-[4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il}-propil-amina a temperatura ambiente en 3 ml de piridina, se añaden 0,009 g (0,0540 mmol) de yoduro de potasio. Luego se añaden gota a gota 0,089 ml (1,34 mmol) de ácido clorosulfónico bajo enfriamiento con hielo. Después de la adición, la mezcla de reacción se solidifica, se añaden 3 ml de tetrahidrofurano. A continuación, se mezcla con agua y diclorometano, el precipitado producido se filtra por succión y se seca. Se obtienen 0,049 g del producto (33%) en forma de polvo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO+DCI): 9,01-8,92 (1H, m); 8,21-8,10 (1H, m); 7,90-7,80 (1H, m); 7,79-7,70 (1H, m); 7,40-7,31 (1H, m); 7,02-6,92 (1H, m); 4,49-4,27 (4H, m); 3,82-3,64 (4H, m); 3,57-3,30 (6H, m); 1,65-1,50 (2H, m); 0,96-0,77 (3H, m).

Esquema 14



Síntesis de triflato de 2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-4-propilamino-6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidin-7-ol ((Ejemplo 378) (X de acuerdo con el Esquema 14)

Tieno[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diol (II): Se mezclan 10,0 g (64,0 mmol) de éster metílico del ácido 3-aminotiofen-2-carboxílico (I) y 19,0 g (31,60 mmol) de urea y se funde durante 2 horas a 200°C. Tras enfriar, la mezcla de reacción se disuelve en lejía de sosa 1 molar y se decolora con carbón activado. Se filtra, el filtrado se enfría y se acidifica con ácido clorhídrico 4 molar. El precipitado producido se filtra por succión y se seca. Se obtienen 8,03 g del producto II (75%) en forma de polvo.

2,4-Dicloro-tieno[3,2-*d*]pirimidina (III): Se disponen 7,97 g (47,0 mmol) de tieno[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diol (II) en 50 ml (54,5 mmol) de oxiclóruro de fósforo, luego se agita a reflujo durante 14 horas. A continuación, se evapora, el residuo se mezcla con agua helada. El precipitado producido se filtra por succión y se seca. Se obtienen 9,00 g del producto III (93%) en forma de polvo.

(2-Cloro-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-propil-amina (IV): Se agitan 3,95 g (19,26 mmol) de 2,4-dicloro-tieno[3,2-*d*]pirimidina (III), 1,90 ml (23,11 mmol) de propilamina y 6,71 ml (38,52 mmol) de diisopropiletilamina en 40 ml

ES 2 328 400 T3

de tetrahidrofurano durante 16 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se evapora, el residuo se mezcla con agua. El precipitado producido se filtra por succión y se seca. Se obtienen 4,03 g del producto IV (92%) en forma de polvo.

5 (7-Bromo-2-cloro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-propil-amina (V): Se disuelven 8,34 g (36,63 mmol) de (2-cloro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-propil-amina (IV) en 60 ml de acetonitrilo, se añaden 7,89 g (44,32 mmol) de N-bromo-succinimida. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y durante 6 horas a 50°C. A continuación, se evapora, el residuo se mezcla con agua. El precipitado que se produce se filtra por succión, se lava y se seca. Se obtienen 7,25 g del producto V (61%) en forma de polvo.

10 {7-Bromo-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-propil-amina (VII): Se disponen 2,00 g (6,20 mmol) de (7-bromo-2-cloro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-propil-amina (V), 4,64 g (23,59 mmol) de 1-(4-cloro-fenil)-piperazina (VI) y 2,13 ml (12,39 mmol) de diisopropiletilamina en 15 ml de dioxano, se calienta en el microondas durante 0,75 horas a 100°C. Como sólo se convierte el 50%, la mezcla de reacción se calienta otras 1,5 horas en el microondas a 160°C. A continuación, el precipitado producido se filtra por succión, se lava con agua y se agita con éter de petróleo. Después de volver a filtrar por succión, se obtienen 3,19 g del producto VII (100%).

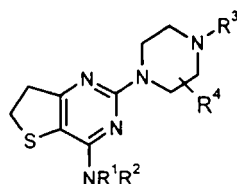
15 {2-[4-(4-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-7-metoxi-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-propil-amina (VIII): Se disponen 2,00 g (4,28 mmol) de {7-bromo-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-propil-amina (VII) en 15 ml de metanol y se enfría un poco. Primero se agregan 0,995 g (18,42 mmol) de metóxido de sodio, luego 0,187 g (2,36 mmol) de óxido de cobre (II) y 0,040 g (0,27 mmol) de yoduro de sodio. La mezcla de reacción se calienta en el microondas durante 0,75 horas a 160°C. A continuación, se filtra por succión sobre gel de sílice, se evapora la lejíja madre. El residuo se disuelve, la parte insoluble se filtra por succión. La ulterior purificación se produce a través de HPLC preparativa. En este caso se obtienen 0,23 g del producto VIII (20%).

25 Triflato de 2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-4-propilamino-tieno[3,2-d]pirimidin-7-ol (IX): Se disuelven 0,430 g (1,03 mmol) de {2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-7-metoxi-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}-propil-amina (VIII) en 4 ml de diclorometano y se enfría un poco. Se añaden gota a gota en una atmósfera de nitrógeno 1,13 ml (1,13 mmol) de solución de tribromuro de boro (1 molar en heptano). La mezcla de reacción se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. Tras añadir 0,50 ml de solución de tribromuro de boro, se agita otras 24 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añade solución saturada de carbonato de potasio y se agita durante 0,4 horas. Tras añadir diclorometano, la fase orgánica se separa por medio del separador de fases y se evapora hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía (HPLC), se liofiliza las correspondientes fracciones. Se obtienen 0,150 g del producto IX (28%).

35 Triflato de 2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-4-propilamino-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-7-ol (X): Se disuelven 0,050 g (0,12 mmol) de triflato de 2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-4-propilamino-tieno[3,2-d]pirimidin-7-ol (IX) en 1 ml de metanol, se añaden 0,020 g (0,53 mmol) borhidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente, luego se evapora. El residuo se purifica por medio de una columna RP con HPLC (columna: Microsorb, RP-C18). Las correspondientes fracciones se combinan y liofilizan. Se obtienen 0,013 g del producto X (20%) en forma de polvo.

45 ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 7,26 (2H, d); 7,00 (2H, d); 5,15-5,09 (1H, m); 3,86-3,79 (4H, m), 3,63-3,55 (2H, m); 3,42-3,33 (2H, m); 3,28-3,22 (4H, m); 3,18-3,11 (1H, m); 1,63-1,52 (2H, m); 0,88 (3H, t).

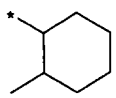
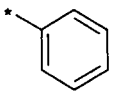
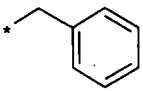
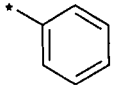
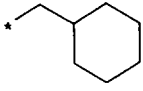
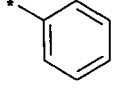
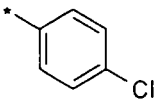
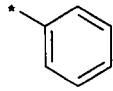
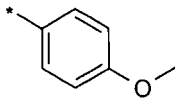
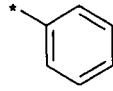
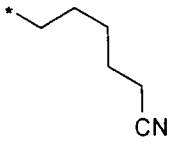
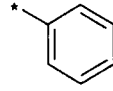

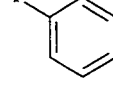
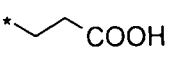
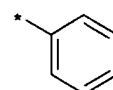
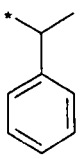
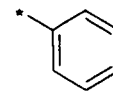
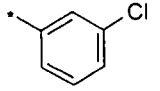
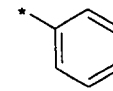
50 Los siguientes ejemplos pueden prepararse de forma análoga a las disposiciones de síntesis mostradas con anterioridad de acuerdo con el Esquema 1 a 14 (según la identificación). Los compuestos son apropiados como inhibidores de PDE4 y poseen valores IC₅₀ menores o igual que 1 μmol.



(en donde R⁴ = H)

65

ES 2 328 400 T3

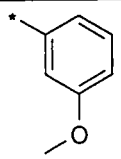
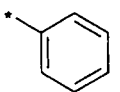
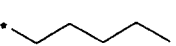
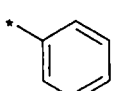
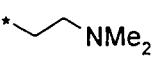
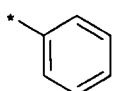
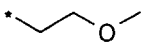
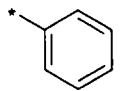
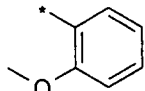
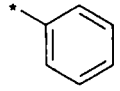
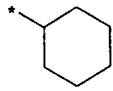
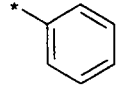
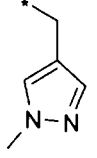
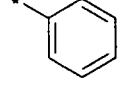
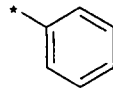
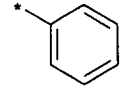
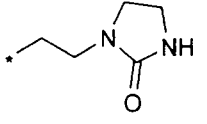
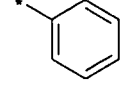
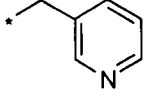
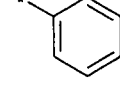

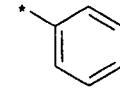
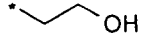
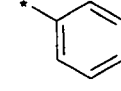
Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
5 1.	H			Esquema 1
10 2.	H			Esquema 1
15 3.	H			Esquema 1
20 4.	H			Esquema 1
25 5.	H			Esquema 1
30 6.	H			Esquema 1
35 7.	H			Esquema 1
40 8.	H			Esquema 1
45 9.	H			Esquema 1
50 10.	H			Esquema 1

55

60


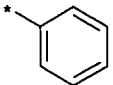

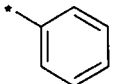
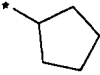
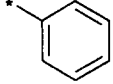
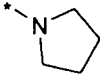
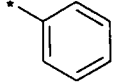
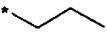
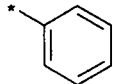
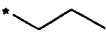
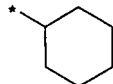
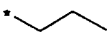
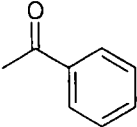
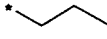
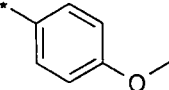
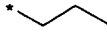
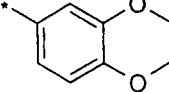
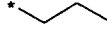
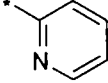
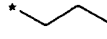
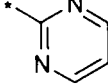
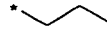
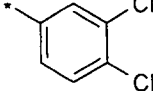

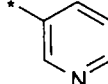
65

ES 2 328 400 T3


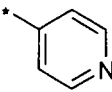
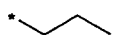
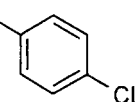

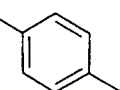

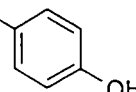

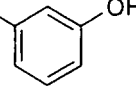

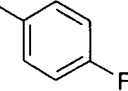
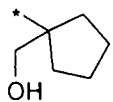
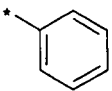
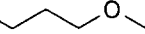
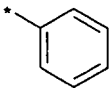
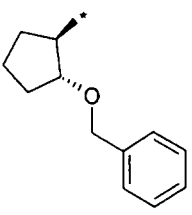
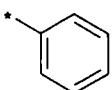
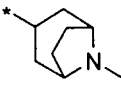
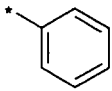
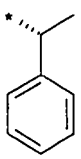
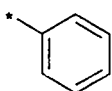
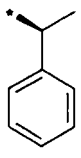
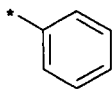
Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
5 11.	H			Esquema 1
10 12.	H			Esquema 1
15 13.	H			Esquema 1
20 14.	H			Esquema 1
25 15.	H			Esquema 1
30 16.	H			Esquema 1
35 17.	H			Esquema 1
40 18.	H			Esquema 1
45 19.	H			Esquema 1
50 20.	H			Esquema 1
55 21.	H			Esquema 1
60 22.	H			Esquema 1

65

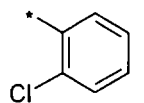
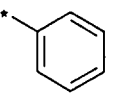
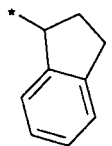
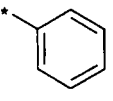
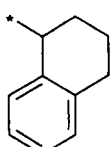
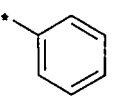
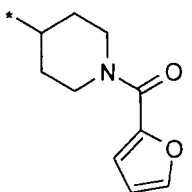
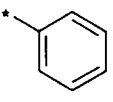
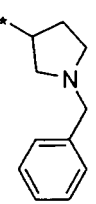
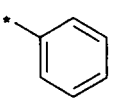
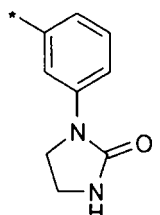
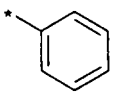
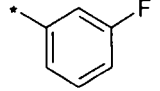
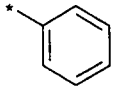
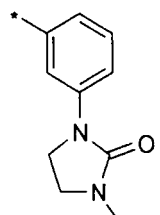
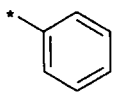
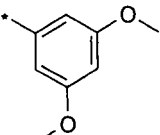
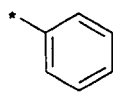
ES 2 328 400 T3

Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
5 23.	H			Esquema 1
10 24.	H			Esquema 1
15 25.	H			Esquema 1
20 26.	H			Esquema 1
25 27.	H			Esquema 1
30 28.	H			Esquema 1
35 29.	H			Esquema 1
40 30.	H			Esquema 1
45 31.	H			Esquema 1
50 32.	H			Esquema 1
55 33.	H			Esquema 1
60 34.	H			Esquema 1
65 35.	H			Esquema 1

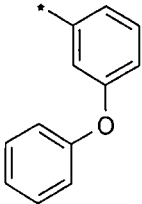
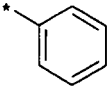
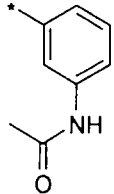
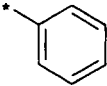
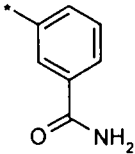
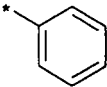
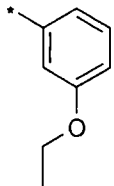
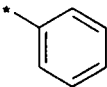
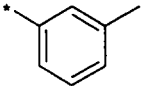
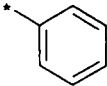
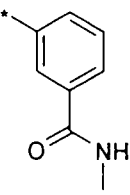
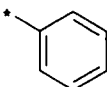
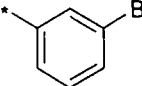
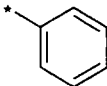
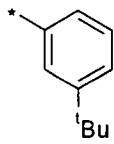
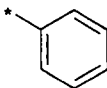
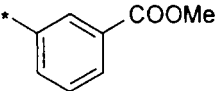
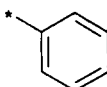
ES 2 328 400 T3

Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
5 36.	H			Esquema 1
10 37.	H			Esquema 1
15 38.	H			Esquema 1
20 39.	H			Esquema 1
25 40.	H			Esquema 1
30 41.	H			Esquema 1
35 42.	H			Esquema 1
40 43.	H			Esquema 1
45 44.	H			Esquema 1
50 45.	H			Esquema 1
55 46.	H			Esquema 1
60 47.	H			Esquema 1


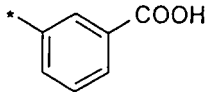
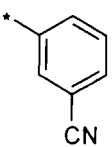
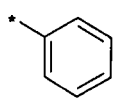
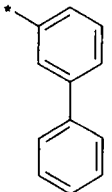
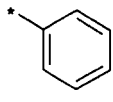
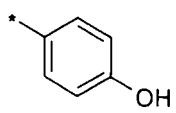
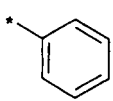
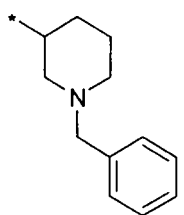
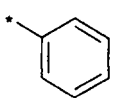

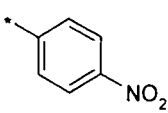

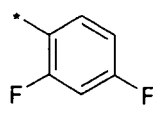

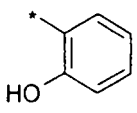
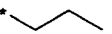
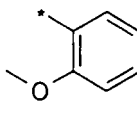

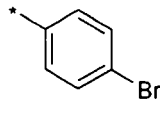
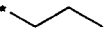
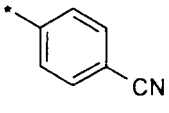
ES 2 328 400 T3

Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
48.	H			Esquema 1
49.	H			Esquema 1
50.	H			Esquema 1
51.	H			Esquema 1
52.	H			Esquema 1
53.	H			Esquema 1
54.	H			Esquema 1
55.	H			Esquema 1
56.	H			Esquema 1


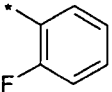

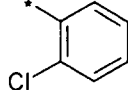

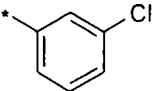

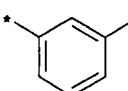

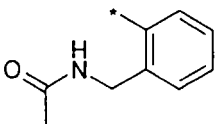

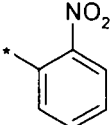

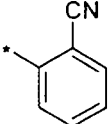
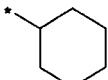
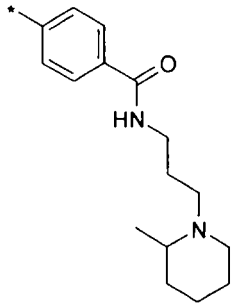
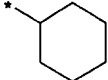
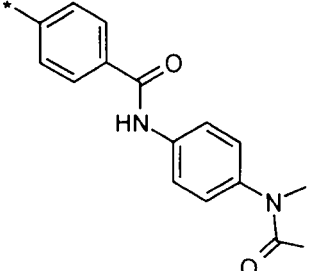
ES 2 328 400 T3

Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
57.	H			Esquema 1
58.	H			Esquema 1
59.	H			Esquema 1
60.	H			Esquema 1
61.	H			Esquema 1
62.	H			Esquema 1
63.	H			Esquema 1
64.	H			Esquema 1
65.	H			Esquema 1


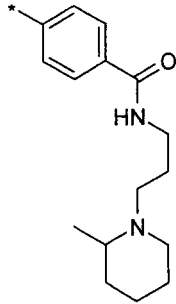

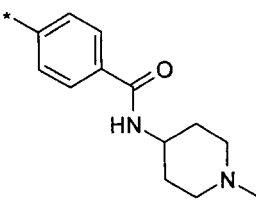
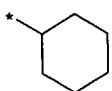
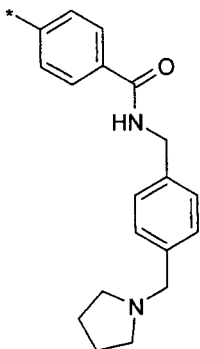
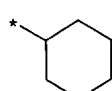
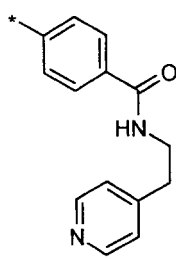

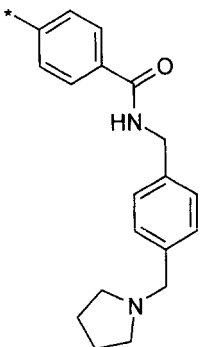
ES 2 328 400 T3

Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
5 66.	H			Esquema 1
10 67.	H			Esquema 1
15 68.	H			Esquema 1
20 69.	H			Esquema 1
25 70.	H			Esquema 1
30 71.	H			Esquema 1
35 72.	H			Esquema 1
40 73.	H			Esquema 1
45 74.	H			Esquema 1
50 75.	H			Esquema 1
55 76.	H			Esquema 1
60 65				

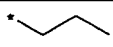
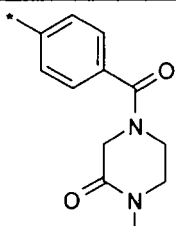
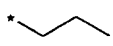
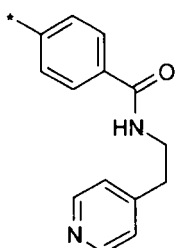
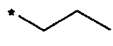
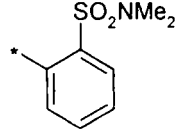
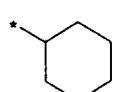
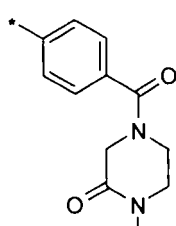
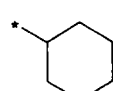
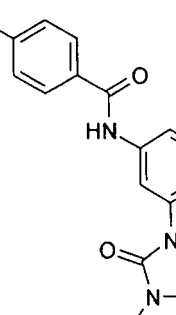
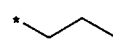
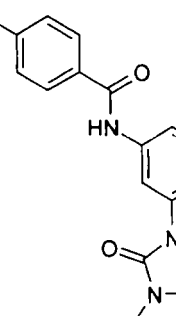
ES 2 328 400 T3

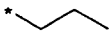
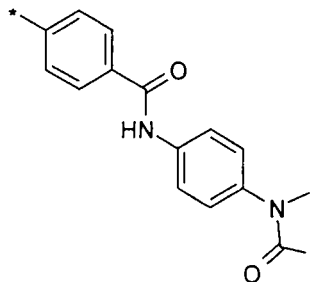

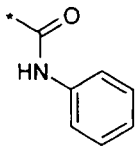
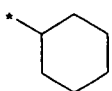
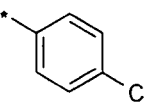

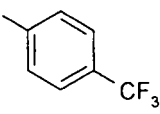
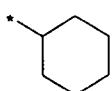
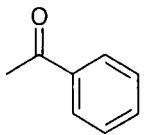
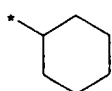
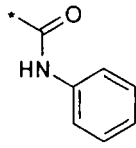
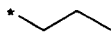
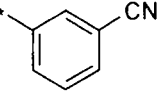
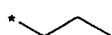
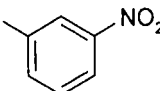

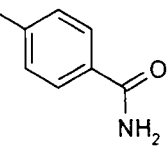

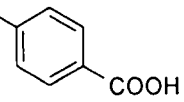
Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
5 77.	H			Esquema 1
10 78.	H			Esquema 1
15 79.	H			Esquema 1
20 80.	H			Esquema 1
25 81.	H			Esquema 1
30 82.	H			Esquema 1
35 83.	H			Esquema 1
40 84.	H			Esquema 2
50 85.	H			Esquema 2

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

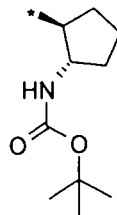
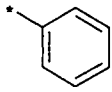
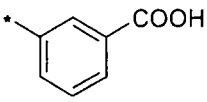
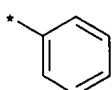
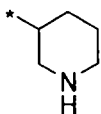
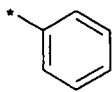
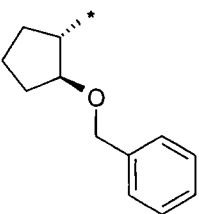
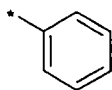
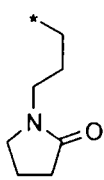
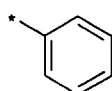
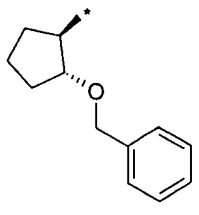
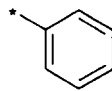
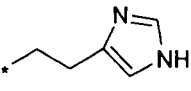
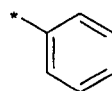
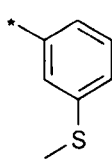
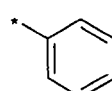
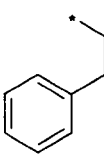
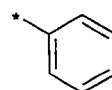
N°	R ¹	R ²	R ³	Preparación
86.	H			Esquema 2
87.	H			Esquema 2
88.	H			Esquema 2
89.	H			Esquema 2
90.	H			Esquema 2

ES 2 328 400 T3

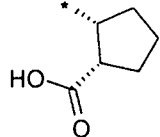
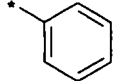
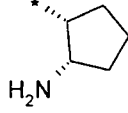
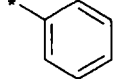
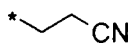
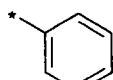
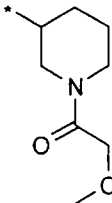
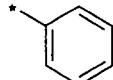
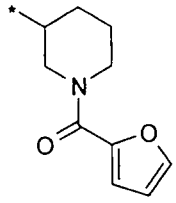
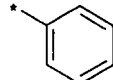
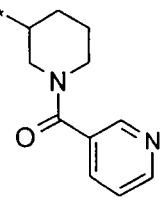
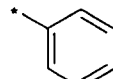
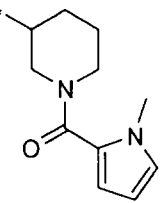
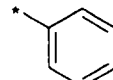
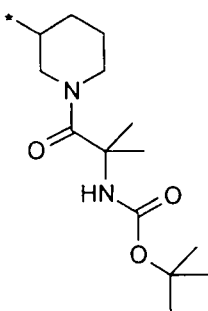
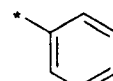
Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
5 91.	H	* 	* 	Esquema 2
10 92.	H	* 	* 	Esquema 2
15 93.	H	* 	* 	Esquema 1
20 94.	H	* 	* 	Esquema 2
25 95.	H	* 	* 	Esquema 2
30 96.	H	* 	* 	Esquema 2

Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
97.	H			Esquema 2
98.	H			Esquema 5
99.	H			Esquema 1
100.	H			Esquema 1
101.	H			Esquema 5
102.	H			Esquema 5
103.	H			Esquema 1
104.	H			Esquema 1
105.	H			Esquema 1
106.	H			Esquema 1

ES 2 328 400 T3


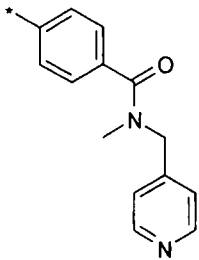

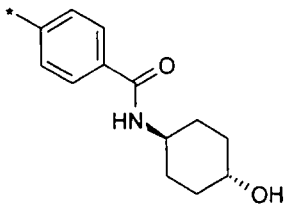

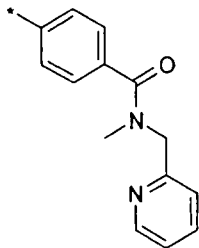

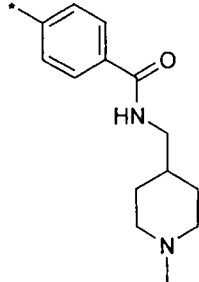

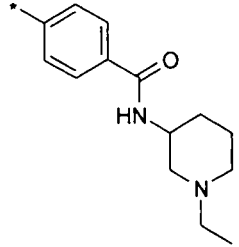

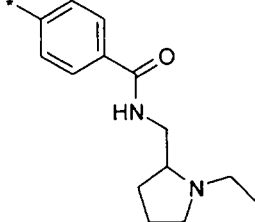
Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
107.	H			Esquema 7
108.	H			Esquema 1
109.	H			Esquema 11
110.	H			Esquema 1
111.	H			Esquema 1
112.	H			Esquema 1
113.	H			Esquema 1
114.	H			Esquema 1
115.	H			Esquema 1


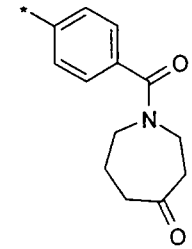

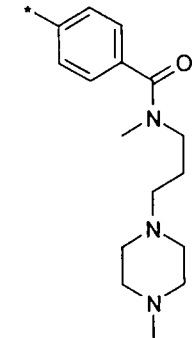

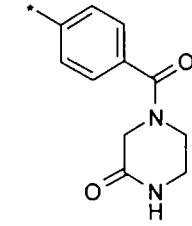

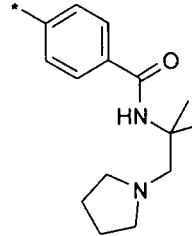

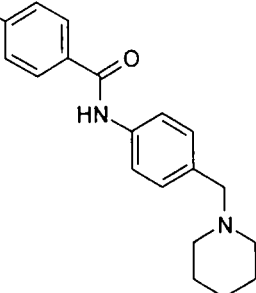
ES 2 328 400 T3


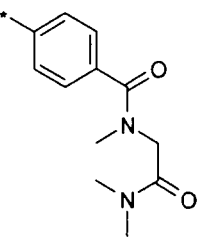

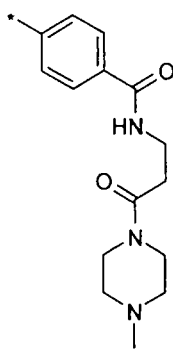

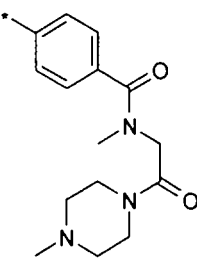

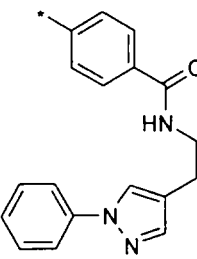

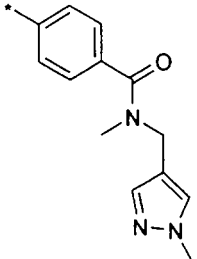
N°	R ¹	R ²	R ³	Preparación
116.	H			Esquema 1
117.	H			Esquema 1
118.	H			Esquema 1
119.	H			Esquema 10
120.	H			Esquema 10
121.	H			Esquema 10
122.	H			Esquema 10
123.	H			Esquema 10

ES 2 328 400 T3


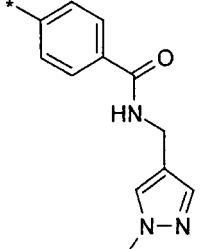

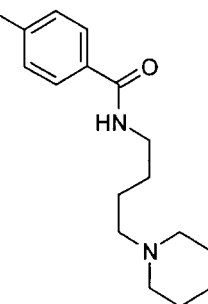

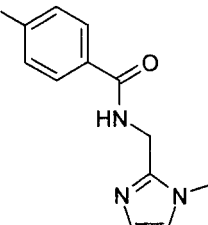

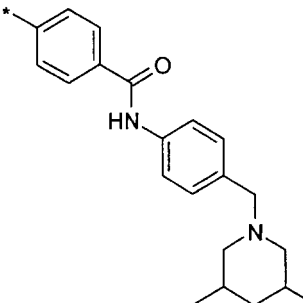

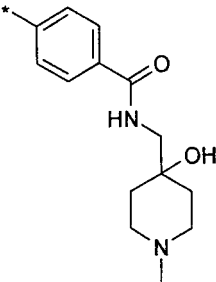
Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
124.	H			Esquema 12
125.	H			Esquema 12
126.	H			Esquema 12
127.	H			Esquema 10
128.	H			Esquema 12
129.	H			Esquema 12

Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
130.	H			Esquema 2
131.	H			Esquema 2
132.	H			Esquema 2
133.	H			Esquema 2
134.	H			Esquema 2
135.	H			Esquema 2


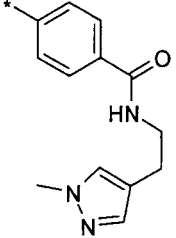

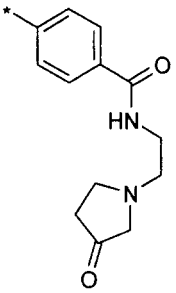

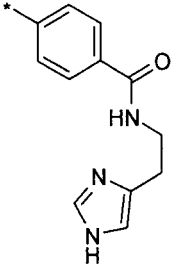

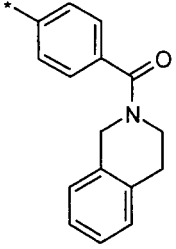

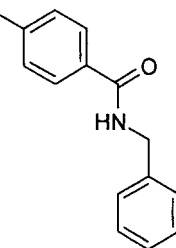

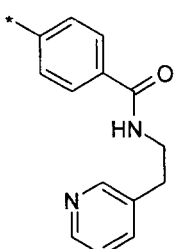
N°	R ¹	R ²	R ³	Preparación
136.	H			Esquema 2
137.	H			Esquema 2
138.	H			Esquema 2
139.	H			Esquema 2
140.	H			Esquema 2

Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
141.	H	* 	* 	Esquema 2
142.	H	* 	* 	Esquema 2
143.	H	* 	* 	Esquema 2
144.	H	* 	* 	Esquema 2
145.	H	* 	* 	Esquema 2


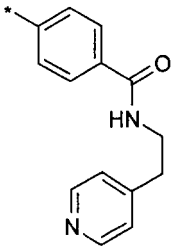

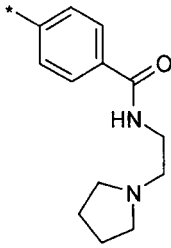

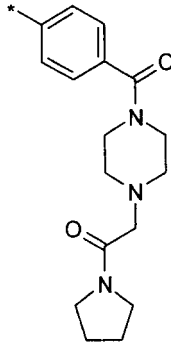

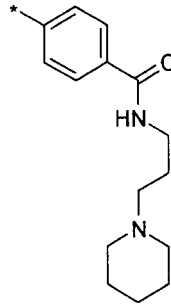

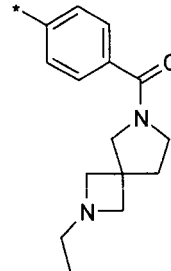
ES 2 328 400 T3


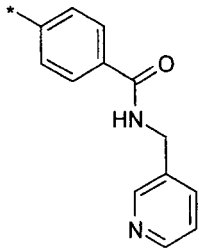

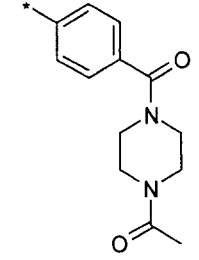

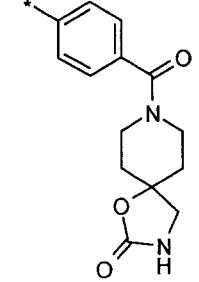

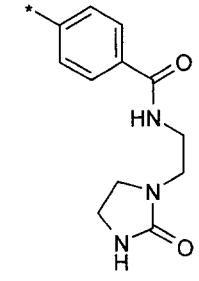

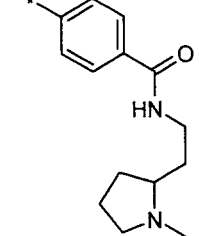
N°	R ¹	R ²	R ³	Preparación
146.	H			Esquema 2
147.	H			Esquema 2
148.	H			Esquema 2
149.	H			Esquema 2
150.	H			Esquema 2


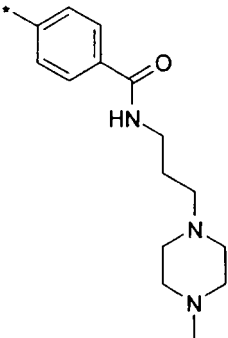

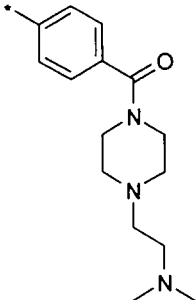

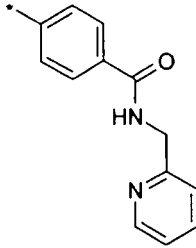

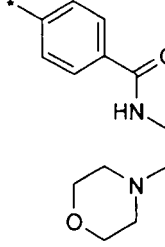

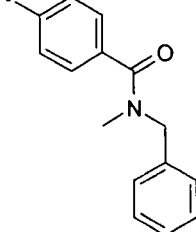
ES 2 328 400 T3


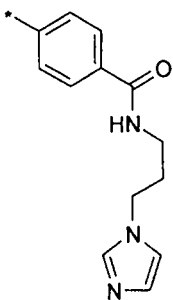

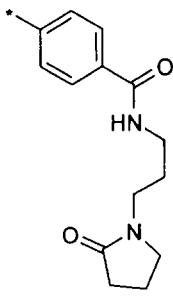

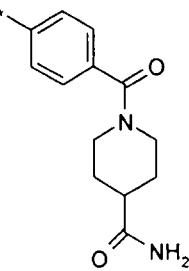
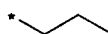
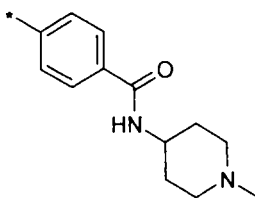

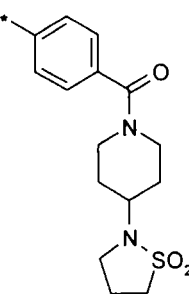
Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
5 151.	H	* 	* 	Esquema 2
10 152.	H	* 	* 	Esquema 2
15 20 25 153.	H	* 	* 	Esquema 2
30 35 40 154.	H	* 	* 	Esquema 2
45 50 55 155.	H	* 	* 	Esquema 2
60 65 156.	H	* 	* 	Esquema 2

ES 2 328 400 T3

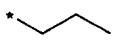
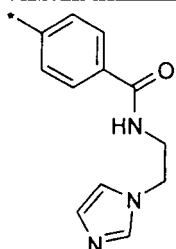
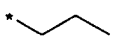
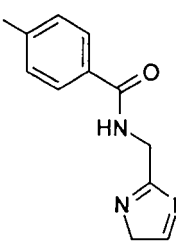
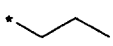
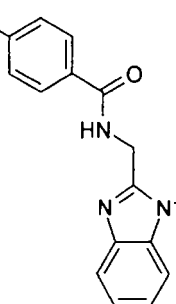
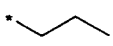
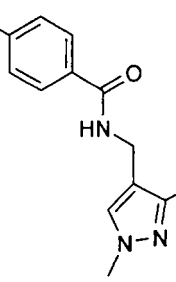
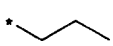
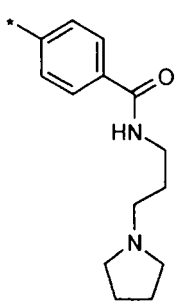
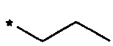
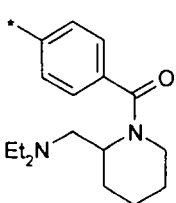
Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
157.	H			Esquema 2
158.	H			Esquema 2
159.	H			Esquema 2
160.	H			Esquema 2
161.	H			Esquema 2


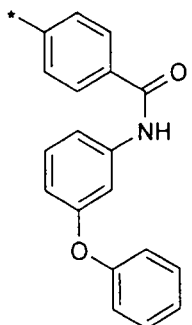
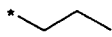
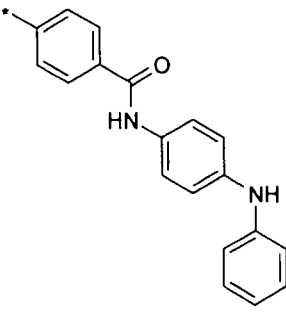
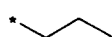
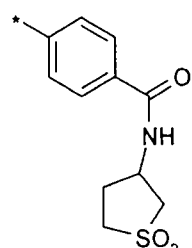
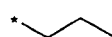
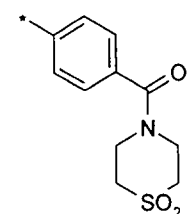
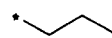
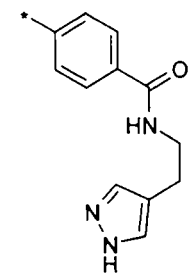
N°	R ¹	R ²	R ³	Preparación
162.	H			Esquema 2
163.	H			Esquema 2
164.	H			Esquema 2
165.	H			Esquema 2
166.	H			Esquema 2

Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
167.	H			Esquema 2
168.	H			Esquema 2
169.	H			Esquema 2
170.	H			Esquema 2
171.	H			Esquema 2

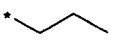
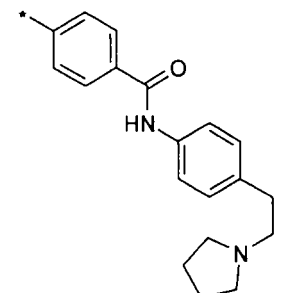
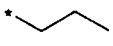
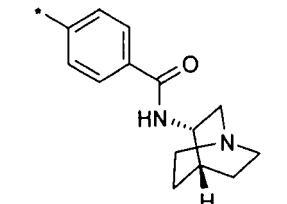
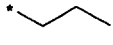
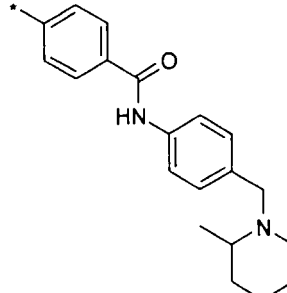
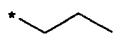
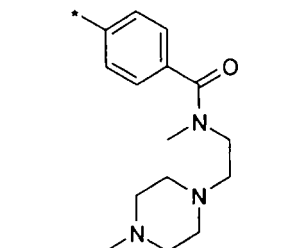
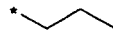
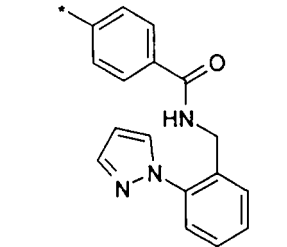
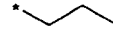
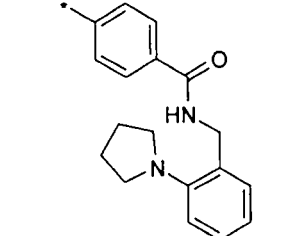
N°	R ¹	R ²	R ³	Preparación
172.	H			Esquema 2
173.	H			Esquema 2
174.	H			Esquema 2
175.	H			Esquema 2
176.	H			Esquema 2


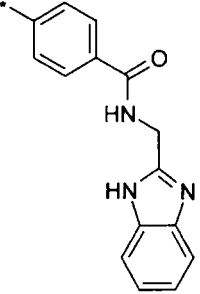

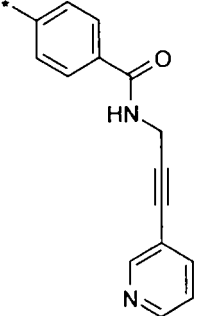

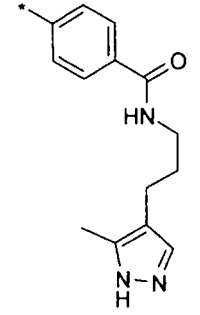

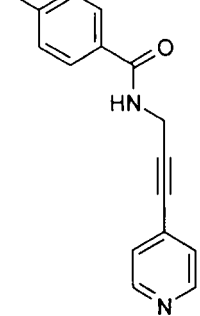

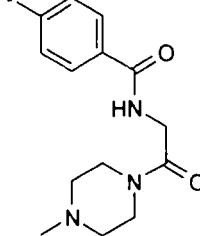
ES 2 328 400 T3

Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
5 10 15 20 25 30 35	177.	H	 	Esquema 2
15 20 25 30 35	178.	H	 	Esquema 2
25 30 35 40 45	179.	H	 	Esquema 2
40 45 50 55	180.	H	 	Esquema 2
50 55 60 65	181.	H	 	Esquema 2
60 65	182.	H	 	Esquema 2


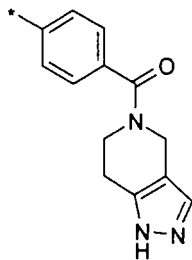

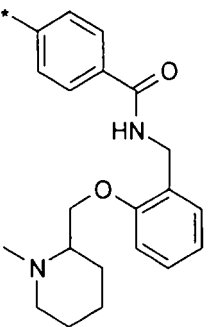

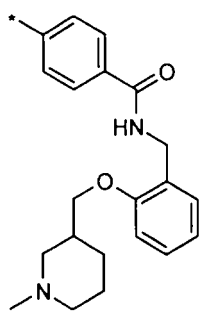
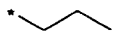
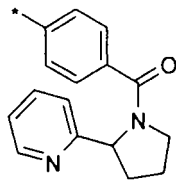
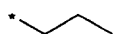
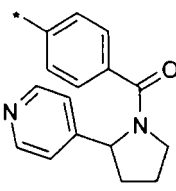

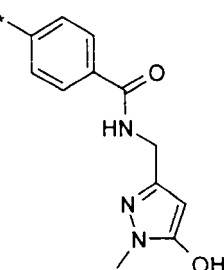
Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
183.	H	* 	* 	Esquema 2
184.	H	* 	* 	Esquema 2
185.	H	* 	* 	Esquema 2
186.	H	* 	* 	Esquema 2
187.	H	* 	* 	Esquema 2


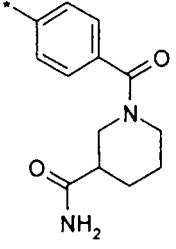

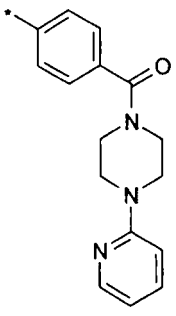

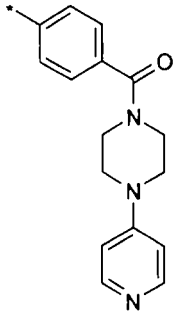

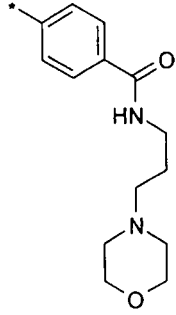

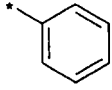
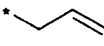
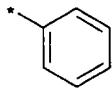

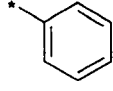
ES 2 328 400 T3

Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
188.	H			Esquema 2
189.	H			Esquema 2
190.	H			Esquema 2
191.	H			Esquema 2
192.	H			Esquema 2
193.	H			Esquema 2

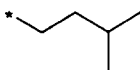
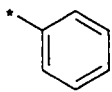
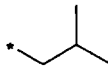
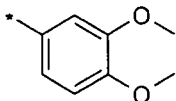

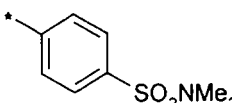

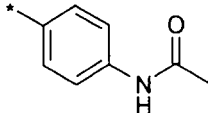
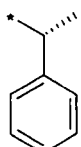
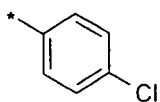

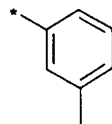
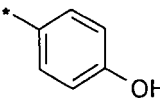
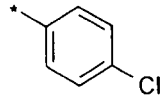
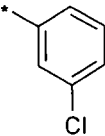
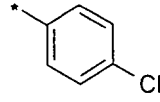

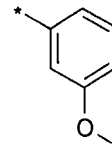
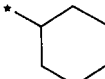
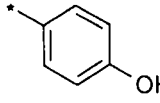
Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
194.	H			Esquema 2
195.	H			Esquema 2
196.	H			Esquema 2
197.	H			Esquema 2
198.	H			Esquema 2

ES 2 328 400 T3

Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
199.	H			Esquema 2
200.	H			Esquema 2
201.	H			Esquema 2
202.	H			Esquema 2
203.	H			Esquema 2
204.	H			Esquema 2

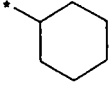
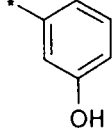
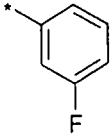
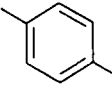
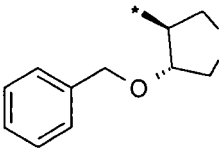
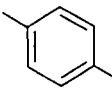
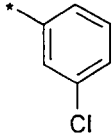
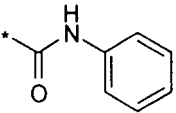
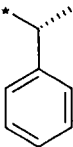
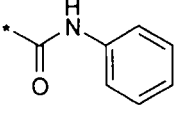
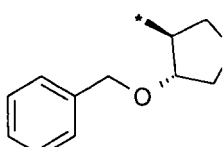
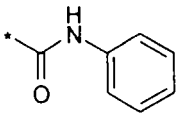
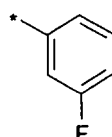
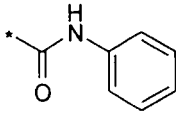
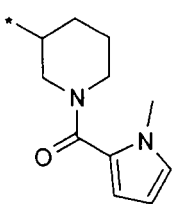
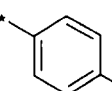
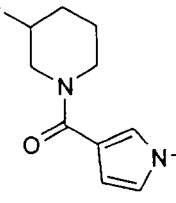
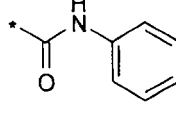
Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
205.	H			Esquema 2
206.	H			Esquema 2
207.	H			Esquema 2
208.	H			Esquema 2
209.	H			Esquema 1
210.	H			Esquema 1
211.	H			Esquema 1

ES 2 328 400 T3


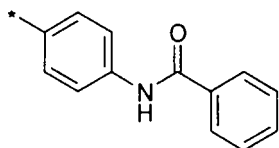

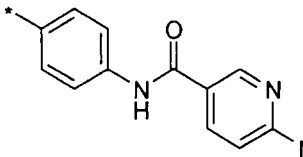

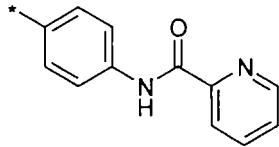
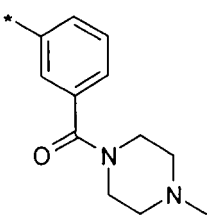
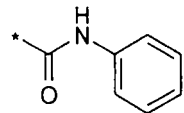
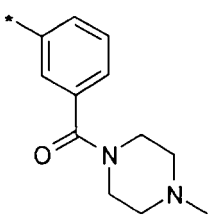
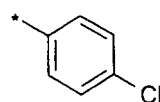

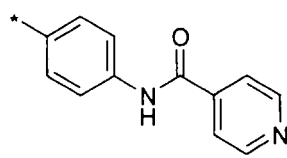
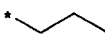
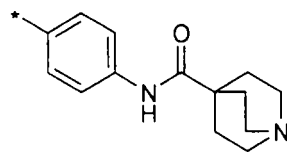

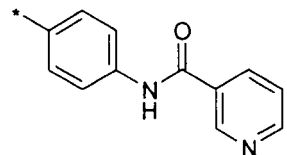
	Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
5	212.	H			Esquema 1
10	213.	H			Esquema 1
15	214.	H			Esquema 1
20	215.	H			Esquema 4
25	216.	H			Esquema 1
30	217.	H			Esquema 1
35	218.	H	H		Esquema 1
40	219.	H	H		Esquema 1
45	220.	H			Esquema 1
50	221.	H			Esquema 1
55	222.	H			Esquema 1

65

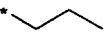
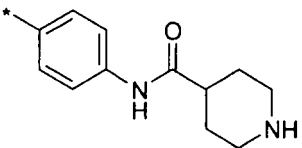
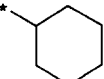
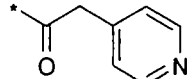
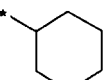
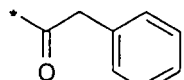
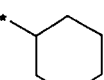
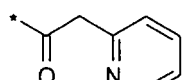
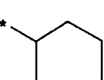
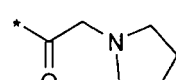
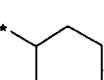
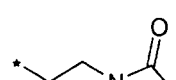
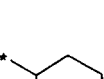
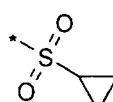
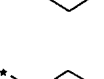
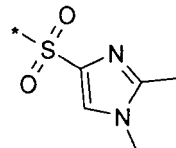
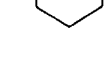
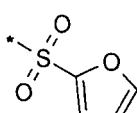
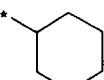
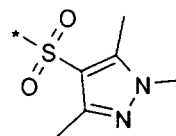
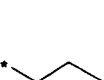
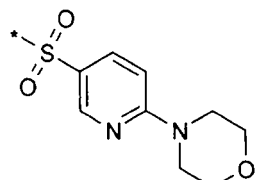
ES 2 328 400 T3

Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
223.	H			Esquema 1
224.	H			Esquema 1
225.	H			Esquema 1
226.	H			Esquema 5
227.	H			Esquema 5
228.	H			Esquema 5
229.	H			Esquema 5
230.	H			Esquema 10
231.	H			Esquema 5

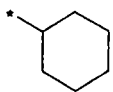
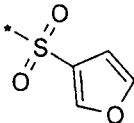
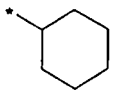
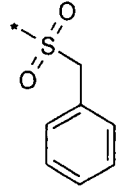
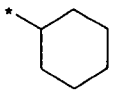
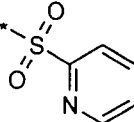
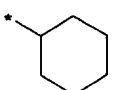
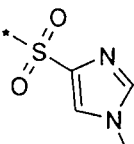
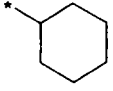
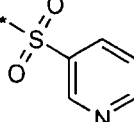
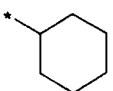
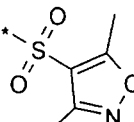
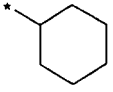
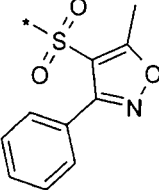
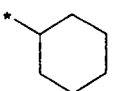
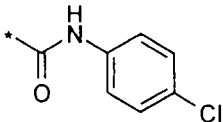
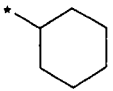
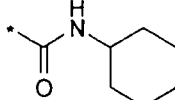
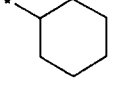
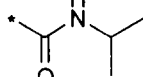
ES 2 328 400 T3

Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
232.	H			Esquema 5
233.	H			Esquema 5
234.	H			Esquema 5
235.	H			Esquema 5
236.	H			Esquema 12
237.	H			Esquema 4
238.	H			Esquema 4
239.	H			Esquema 4

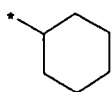
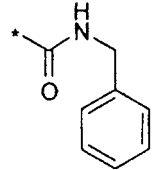
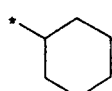
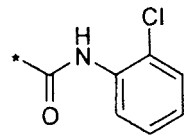
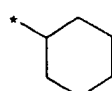
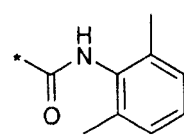
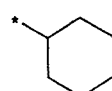
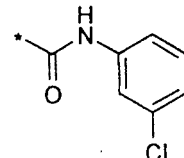
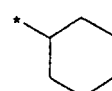
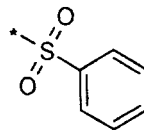
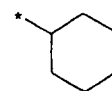
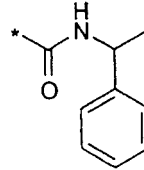
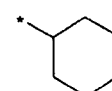
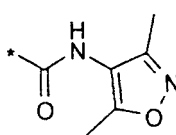
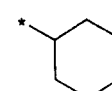
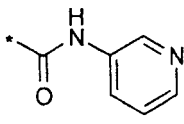
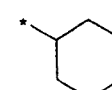
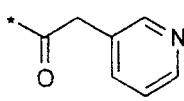
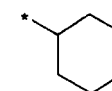
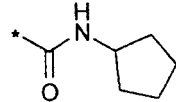
ES 2 328 400 T3

Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
5 240.	H	* 	* 	Esquema 4
10 241.	H	* 	* 	Esquema 5
15 242.	H	* 	* 	Esquema 5
20 243.	H	* 	* 	Esquema 5
25 244.	H	* 	* 	Esquema 5
30 245.	H	* 	* 	Esquema 5
35 246.	H	* 	* 	Esquema 5
40 247.	H	* 	* 	Esquema 5
45 248.	H	* 	* 	Esquema 5
50 249.	H	* 	* 	Esquema 5
55 250.	H	* 	* 	Esquema 5
60				
65				

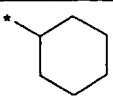
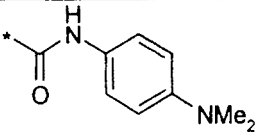
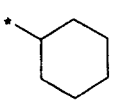
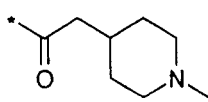
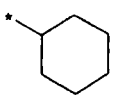
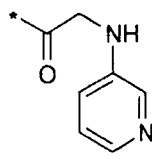
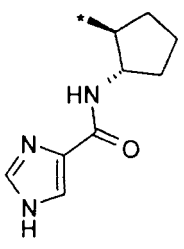
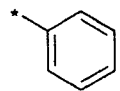
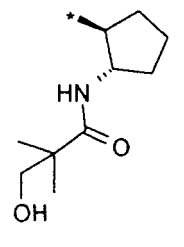
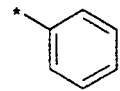
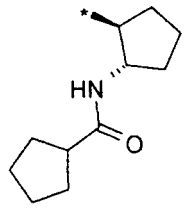
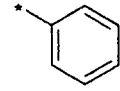
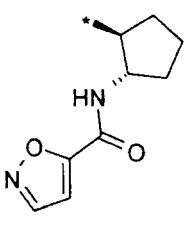
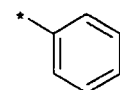
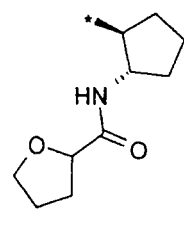
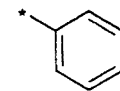
ES 2 328 400 T3

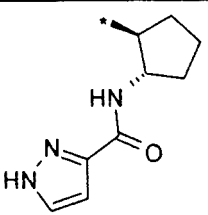
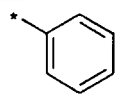
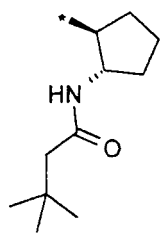
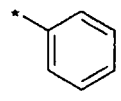
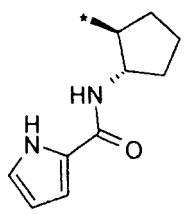
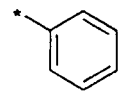
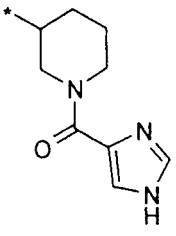
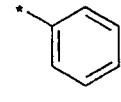
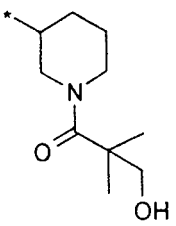
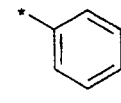
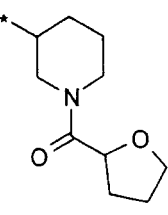
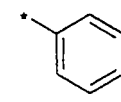
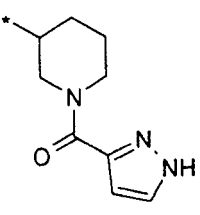
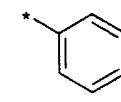
	Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
5	251.	H			Esquema 5
10	252.	H			Esquema 5
15					
20	253.	H			Esquema 5
25	254.	H			Esquema 5
30	255.	H			Esquema 5
35					
40	256.	H			Esquema 5
45	257.	H			Esquema 5
50					
55	258.	H			Esquema 5
60	259.	H			Esquema 5
65	260.	H			Esquema 5

ES 2 328 400 T3

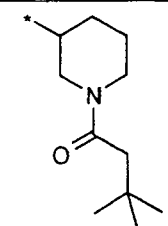
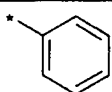
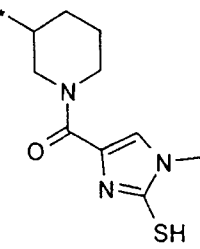
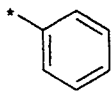
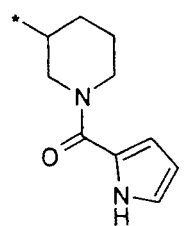
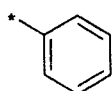
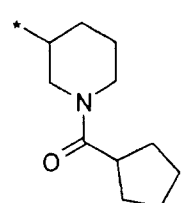
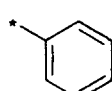
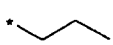
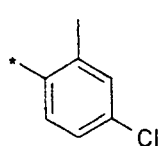
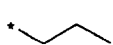
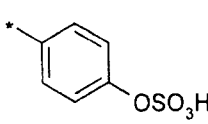
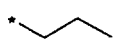
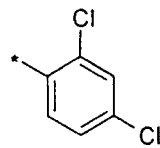
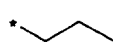
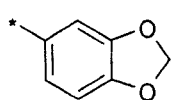
N°	R ¹	R ²	R ³	Preparación
261.	H			Esquema 5
262.	H			Esquema 5
263.	H			Esquema 5
264.	H			Esquema 5
265.	H			Esquema 5
266.	H			Esquema 5
267.	H			Esquema 5
268.	H			Esquema 5
269.	H			Esquema 5
270.	H			Esquema 5

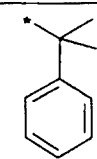
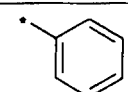
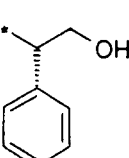
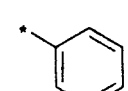
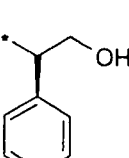
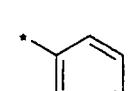
ES 2 328 400 T3

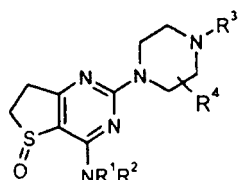
Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
5	H	* 	* 	Esquema 5
10	H	* 	* 	Esquema 5
15	H	* 	* 	Esquema 5
20	274.	* 	* 	Esquema 7
25	275.	* 	* 	Esquema 7
30	276.	* 	* 	Esquema 7
35	277.	* 	* 	Esquema 7
40	278.	* 	* 	Esquema 7
45	50			
55	60			
65				

N°	R ¹	R ²	R ³	Preparación
279.	H			Esquema 7
280.	H			Esquema 7
281.	H			Esquema 7
282.	H			Esquema 10
283.	H			Esquema 10
284.	H			Esquema 10
285.	H			Esquema 10

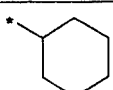
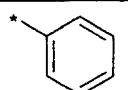

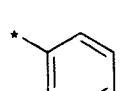
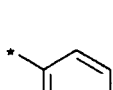
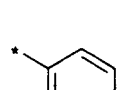
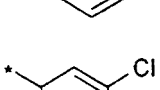
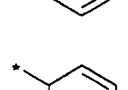
ES 2 328 400 T3


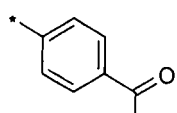
Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
286.	H			Esquema 10
287.	H			Esquema 10
288.	H			Esquema 10
289.	H			Esquema 10
290.	H			Esquema 1
291.	H			Esquema 1
292.	H			Esquema 1
293.	H			Esquema 1

Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
294.	H			Esquema 1
295.	H			Esquema 1
296.	H			Esquema 1



(en donde R⁴ = H)

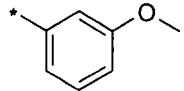
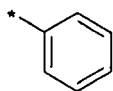
Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
297.	H			Esquema 8
298.	H			Esquema 8
299.	H			Esquema 8
300.	H			Esquema 8

301. H   Esquema 8

5

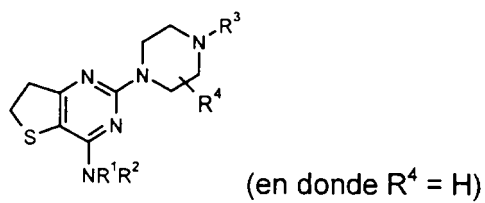
10

15

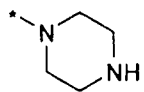
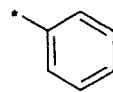
302. H   Esquema 8

20

25



30

Nº	NR ¹ R ²	R ³	Preparación
303.			Esquema 1

35

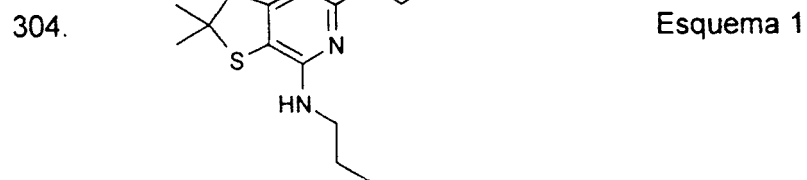
40

Otros ejemplos serían:

45

Nº	Estructura	Preparación
----	------------	-------------

50



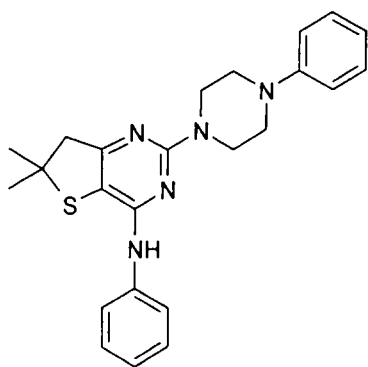
55

60

65

5

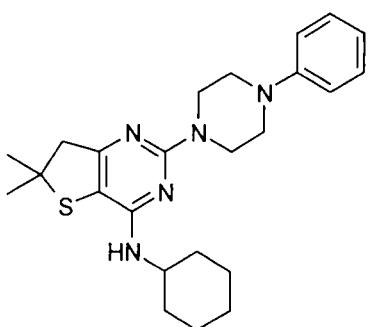
305.



10

15

306.



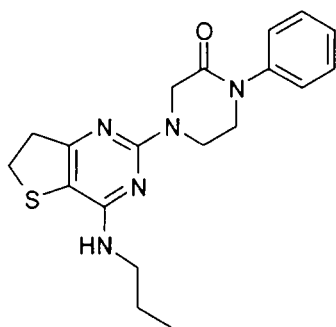
20

25

Esquema 1

30

307.



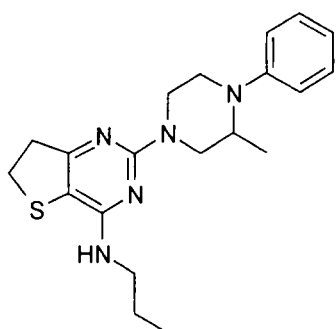
35

40

Esquema 1

45

308.



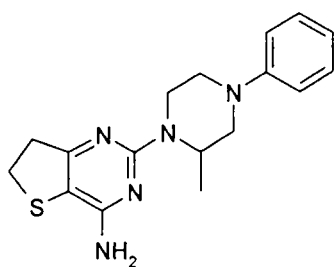
50

55

Esquema 1

60

309.

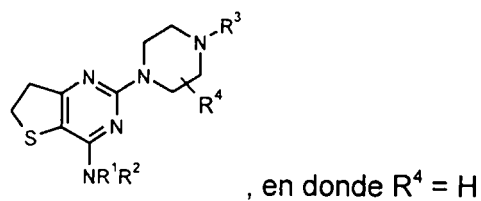


65

Esquema 1

Ejemplo A1

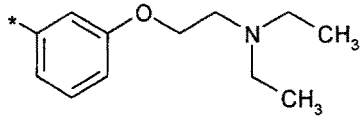
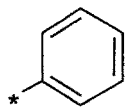
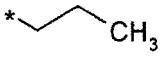
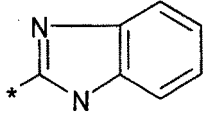
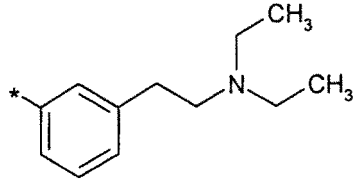
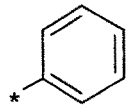
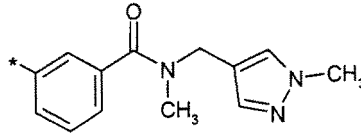
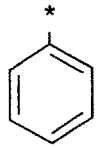
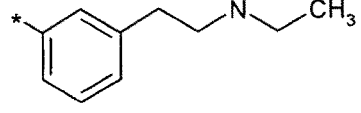
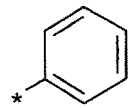
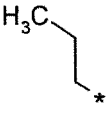
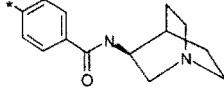
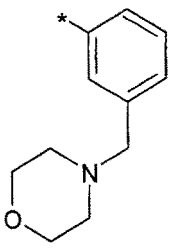
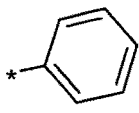
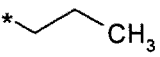
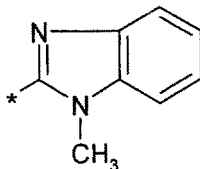
5



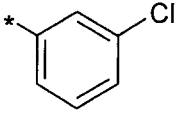
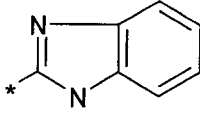
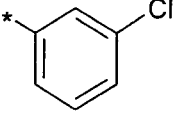
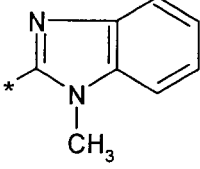
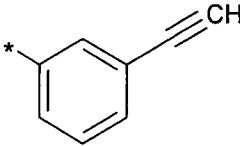
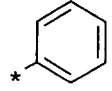
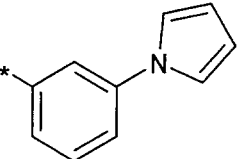
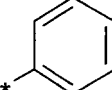
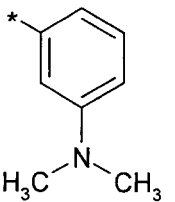
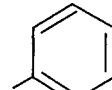
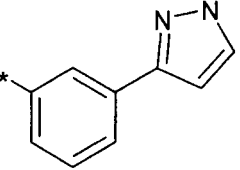
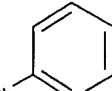
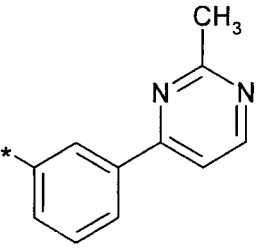
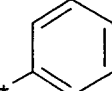
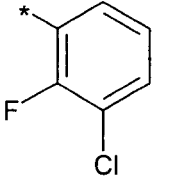
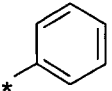
10

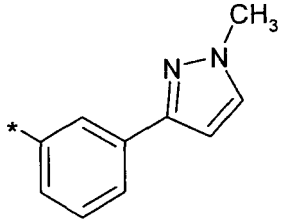
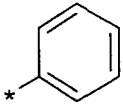
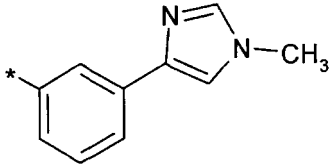
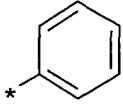
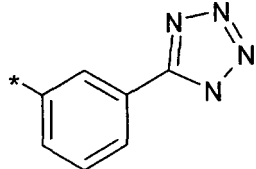
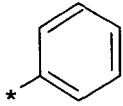
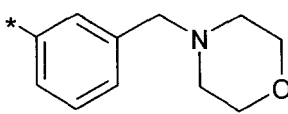
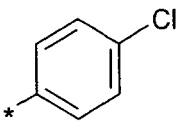
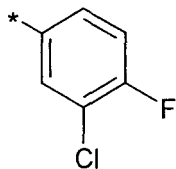
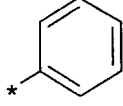
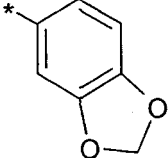
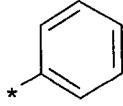
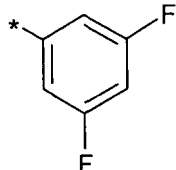
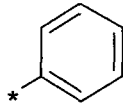
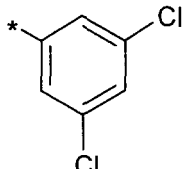
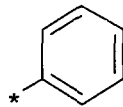
15

Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
20				
310.	H			Esquema 7
25		quiral		
311.	H			Esquema 12
35				
312.	H			Esquema 1
40		quiral		
313.	H			Esquema 1
50				
314.	H			Esquema 1
55		quiral		
315.	H			Esquema 1
60				
65				

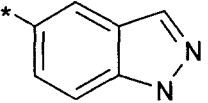
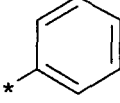
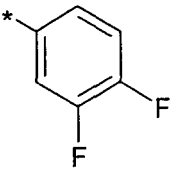
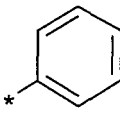
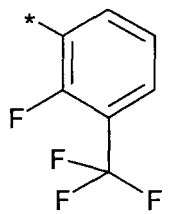
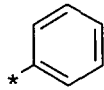
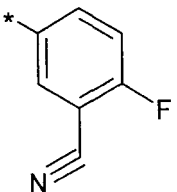
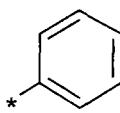
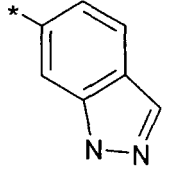
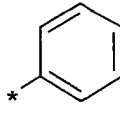

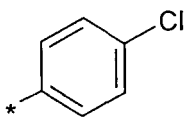
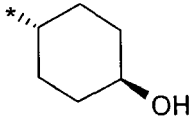
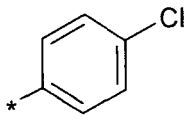
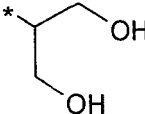
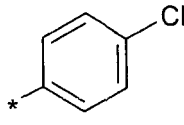
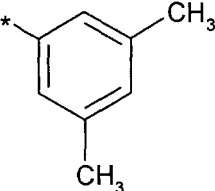
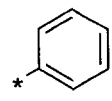
Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
5 316.	H			Esquema 1
10 317.	H			Esquema 1
15 20 318.	H			Esquema 1
25 30 319.	H			Esquema 12
35 320.	H			Esquema 1
40 45 321.	H		 quiral	Esquema 2
50 55 322.	H			Esquema 1
60 65 323.	H			Esquema 1

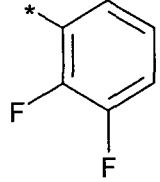
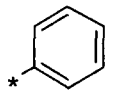
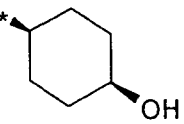
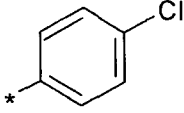
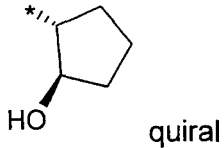
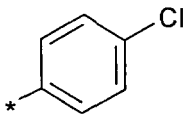
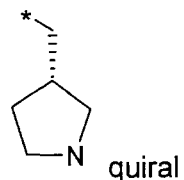
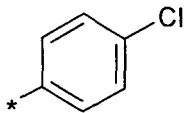
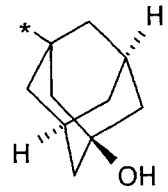
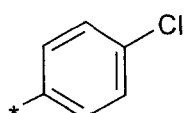
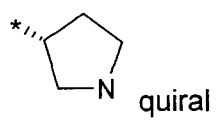
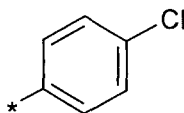
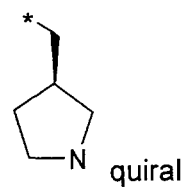
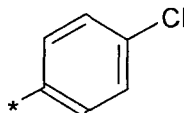
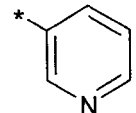
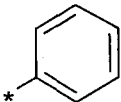
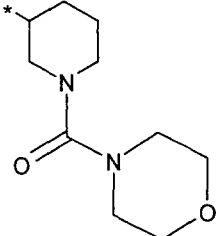
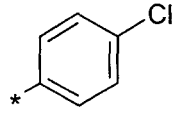
ES 2 328 400 T3

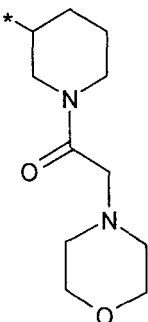
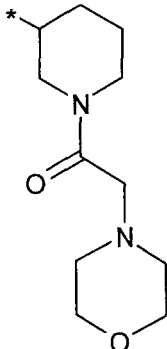
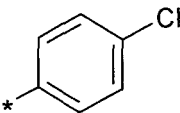
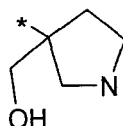
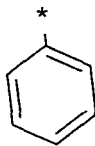
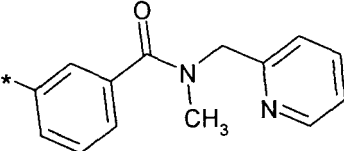
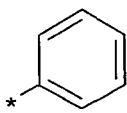
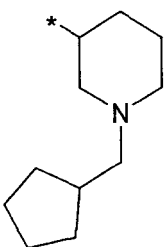
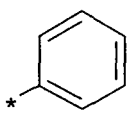
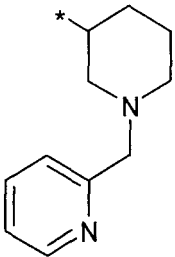
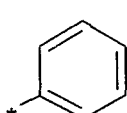
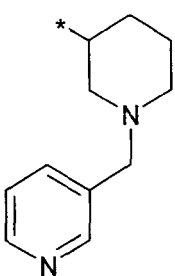
Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
5 324.	H			Esquema 1
10 325.	H			Esquema 1
15 326.	H			Esquema 1
20 327.	H			Esquema 1
25 328.	H			Esquema 1
30 329.	H			Esquema 1
35 330.	H			Esquema 1
40 331.	H			Esquema 1

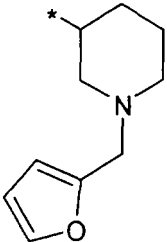
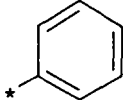
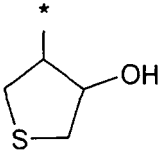
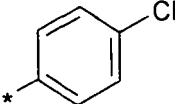
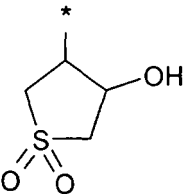
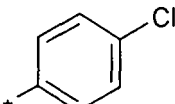
Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
332.	H			Esquema 1
333.	H			Esquema 1
334.	H			Esquema 1
335.	H			Esquema 1
336.	H			Esquema 1
337.	H			Esquema 1
338.	H			Esquema 1
339.	H			Esquema 1

ES 2 328 400 T3

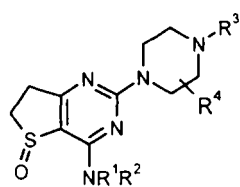
N°	R ¹	R ²	R ³	Preparación
5 340.	H			Esquema 1
10 341.	H			Esquema 1
15 342.	H			Esquema 1
20 343.	H			Esquema 1
25 344.	H			Esquema 1
30 345.	H			Esquema 1
35 346.	H			Esquema 1
40 347.	H			Esquema 1
45 348.	H			Esquema 1

Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
349.	H			Esquema 1
350.	H			Esquema 1
351.	H			Esquema 1
352.	H			Esquema 1
353.	H			Esquema 1
354.	H			Esquema 1
355.	H			Esquema 1
356.	H			Esquema 1
357.	H			Esquema 11

Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
5				
10	358.	H		Esquema 11
15				
20	359.	H		Esquema 1
25				
30	360.	H		Esquema 12
35				
40	361.	H		Esquema 11
45				
50	362.	H		Esquema 11
55				
60	363.	H		Esquema 11
65				

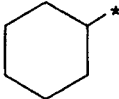
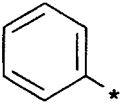
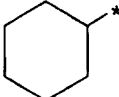
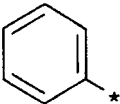
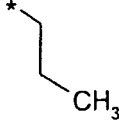

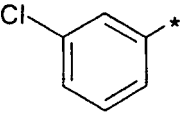
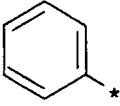
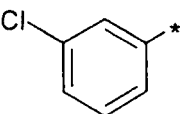
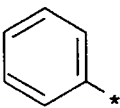
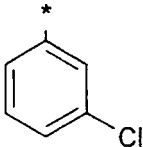

N°	R ¹	R ²	R ³	Preparación
364.	H			Esquema 11
365.	H			Esquema 1
366.	H			Esquema 1

Ejemplo B1

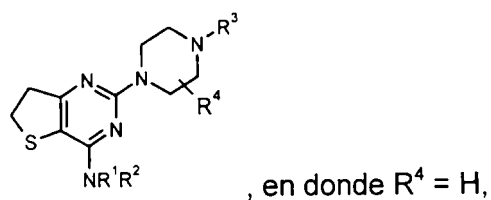


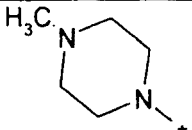
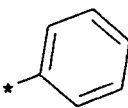
, en donde R⁴ = H

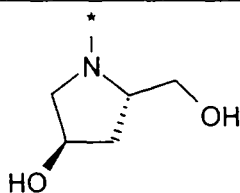
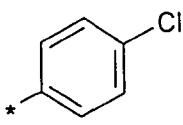
ES 2 328 400 T3

Nº	R ¹	R ²	R ³	Preparación
5 367.	H			Esquema 1
10 368.	H			Esquema 1 Enantiómero 2 del race- mato 297
15 369.	H			Esquema 1
20 370.	H			Esquema 1 Enantiómero 1 del race- mato 300
25 371.	H			Esquema 1 Enantiómero 2 del race- mato 300
30 372.	H			Esquema 1

Ejemplo C1

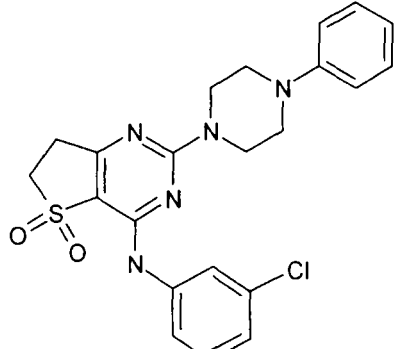
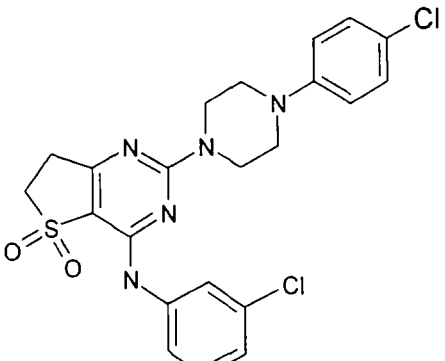
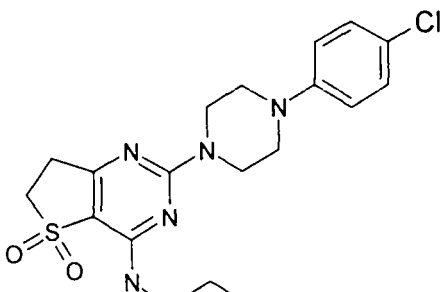


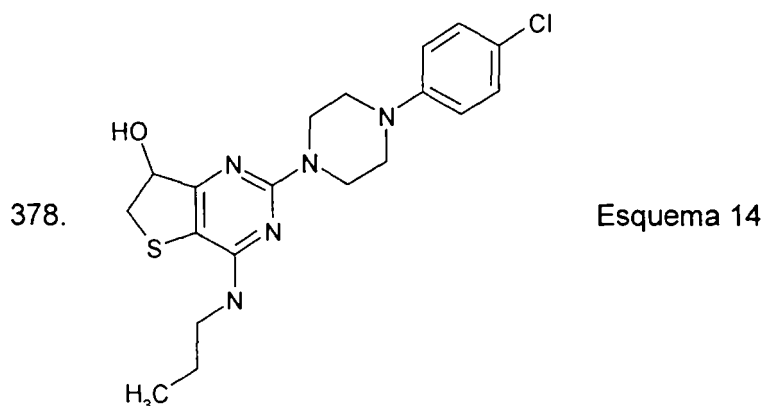
Nº	NR ¹ R ²	R ³	Preparación
65 373.			Esquema 1

Nº	NR ¹ R ²	R ³	Preparación
374.	 <p data-bbox="670 481 766 521">quiral</p>		Esquema 1

Otros ejemplos serían:

Ejemplo D1

Nº	Estructura	Preparación
375.		Esquema 9
376.		Esquema 9
377.		Esquema 9



Sectores de indicación

20 Como se encontró, los compuestos de la fórmula general I se distinguen por múltiples posibilidades de aplicación en el sector terapéutico. Deben destacarse según la invención aquellas posibilidades de aplicación para las cuales se pueden aplicar preferentemente los compuestos de la fórmula 1 según la invención en virtud de su eficacia farmacéutica como inhibidor de PDE-4. A modo de ejemplo se mencionan enfermedades o trastornos gastrointestinales o de las vías respiratorias, enfermedades inflamatorias de las articulaciones, la piel o los ojos, enfermedades cancerígenas, así como enfermedades del sistema nervioso periférico o central.

30 En este caso se menciona, con preferencia, la prevención y el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias o pulmonares, que están acompañadas de una incrementada producción de mucosa, inflamaciones y/o enfermedades obstructivas de las vías respiratorias. Para ello se mencionan, a título ilustrativo, bronquitis aguda, alérgica o crónica, bronquitis obstructiva crónica (EPOC), tos, enfisema pulmonar, rinitis o sinusitis alérgica o no alérgica, rinitis o sinusitis crónica, asma, alveolitis, enfermedad del granjero, vías respiratorias hiperreactivas, bronquitis infecciosa o neumonitis, asma pediátrico, bronquiectasias, fibrosis pulmonar, ARDS (síndrome de apnea agudo en el adulto), edema bronquial, edema pulmonar, bronquitis, neumonía o neumonía intersticial desencadenada por diversas causas, tales como aspiración, inhalación de gases tóxicos o bronquitis, neumonía o neumonía intersticial desencadenada por insuficiencia cardíaca, irradiación, quimioterapia, fibrosis quística o mucoviscidosis, déficit de antitripsina alfa 1.

40 Asimismo se menciona con preferencia el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal. Aquí se mencionan, a modo de ejemplo, alteraciones inflamatorias agudas o crónicas en caso de inflamación de la vejiga biliar, morbus Crohn, colitis ulcerosa, seudopólipos inflamatorios, pólipos juveniles, colitis quística profunda, neumatosis cistoides intestinales, enfermedades de los conductos biliares y la vejiga biliar, por ejemplo cálculos biliares y conglomerados, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las articulaciones como artritis reumatoidea o enfermedades inflamatorias de la piel y los ojos.

45 Asimismo se menciona con preferencia el tratamiento de enfermedades cancerígenas. Como ejemplo se mencionan todas las formas de leucemias agudas y crónicas, leucemia linfática aguda y mieloide aguda, leucemia linfática crónica y mieloide crónica, así como tumores óseos como osteosarcoma y todas las formas de gliomas como oligodendroglioma y glioblastoma.

50 Además, se mencionan con preferencia la prevención y el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso periférico o central. Como ejemplos se mencionan depresión, depresión bipolar o maníaca, estados de angustia aguda y crónica, esquizofrenia, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, esclerosis múltiple aguda y crónica o estados de dolor agudo y crónico, así como lesiones del cerebro provocadas por apoplejía, hipoxia o trauma cerebral.

55 La presente invención se refiere con preferencia especial al uso de compuestos de la fórmula 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de los órganos respiratorios superiores y inferiores, incluyendo los pulmones, como por ejemplo rinitis alérgica, rinitis crónica, bronquiectasias, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, alveolitis fibrosante, EPOC, bronquitis crónica, sinusitis crónica, asma, morbus Crohn, colitis ulcerosa, en especial EPOC, bronquitis crónica y asma.

60 Se prefiere máximamente el uso de los compuestos de la fórmula 1 para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y obstructivas como EPOC, bronquitis crónica, sinusitis crónica, asma, morbus Crohn, colitis ulcerosa, en especial EPOC, bronquitis crónica y asma.

65 Asimismo se prefiere el uso de los compuestos de la fórmula 1 para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso periférico o central tales como depresión, depresión bipolar o maníaca, estados de angustia aguda y crónica, esquizofrenia, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, esclerosis múltiple aguda y crónica o estados de dolor agudo y crónico, así como lesiones del cerebro provocadas por apoplejía, hipoxia o trauma cerebral.

Un aspecto destacado de la presente invención es el bajo perfil de efectos colaterales. Aquí se entiende, en el marco de la invención, poder administrar una dosis de una composición farmacéutica sin provocar en el paciente vómitos, con preferencia náuseas, con preferencia especial malestar. Máxima preferencia tiene la administración de una cantidad de sustancia terapéuticamente activa sin que provoque emesis o náuseas, en cada estadio del curso de la enfermedad.

5

Combinaciones

Los compuestos de la fórmula 1 pueden aplicarse solos o en combinación con otros principios activos de la fórmula 1 según la invención. Eventualmente, los compuestos de la fórmula 1 también se pueden aplicar con otros principios farmacológicamente activos. En este caso, se prefieren aquellos principios activos que están seleccionados, por ejemplo, del grupo compuesto por betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, otros inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, agonistas de dopamina, antihistamínicos H1, antagonistas de PAF e inhibidores de la PI3-quinasa o dos o tres combinaciones de ellos como, por ejemplo, combinaciones de

- 15 • betamiméticos con corticosteroides, inhibidores de PDE4, inhibidores de EGFR o antagonistas de LTD4,
- anticolinérgicos con betamiméticos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, inhibidores de EGFR o antagonistas de LTD4,
- 20 • corticosteroides con inhibidores de PDE4, inhibidores de EGFR o antagonistas de LTD4
- inhibidores de PDE4 con inhibidores de EGFR o antagonistas de LTD4
- inhibidores de EGFR con antagonistas de LTD4
- 25 • inhibidores de MRP4.

También es parte de la invención la combinación de tres principios activos de cada una de las clases de compuestos antes mencionados.

30

Como betamiméticos se aplican en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por albuterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, arformoterol, zinterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrina, salmeterol, salmefamol, soterenol, sulfonterol, tiaramida, terbutalina, tolubuterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencil-sulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-{{2-{{3-(2-feniletoksi)propil}sulfonil}etil}-amino}etil]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-{{4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino}etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-ter.-butilamino]etanol, 6-hidroxi-8-{{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{{1-hidroxi-2-[2-(éster del ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{{1-hidroxi-2-[2-(ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico, 8-{{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1-(4-etoxi-carbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(ter.-butilamino)etanol, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

55

Se prefieren los betamiméticos seleccionados del grupo compuesto por bambuterol, bitolterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, pirbuterol, procaterol, reproterol, salmeterol, sulfonterol, terbutalina, tolubuterol, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencensulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-{{2-{{3-(2-feniletoksi)propil}sulfonil}etil}-amino}etil]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-{{4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino}etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-

65

ES 2 328 400 T3

2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-ter.-butilamino) etanol, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(éster de ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico, 8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(ter.-butilamino) etanol, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Los betamiméticos de especial preferencia están seleccionados del grupo compuesto por fenoterol, formoterol, salmeterol, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencensulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-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, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(éster de ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico, 8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

De estos betamiméticos se prefieren con preferencia por la invención formoterol, salmeterol, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencensulfonamida, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(éster de ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico, 8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Según la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos de los betamiméticos seleccionados del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato y hidro-p-toluenosulfonato, con preferencia hidrocloreto, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato y hidrometansulfonato. De las sales por adición de ácidos precedentemente mencionadas se prefieren en especial según la invención las sales del ácido clorhídrico, del ácido metansulfónico, del ácido benzoico y del ácido acético.

Como anticolinérgicos se utilizan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por sales de tiotropio, sales de oxitropio, sales de flutropio, sales de ipratropio, sales de glucopirronio, sales de tropio, metobromuro de éster tropenólico de ácido 2,2-difenilpropiónico, metobromuro de éster escopínico de ácido 2,2-difenilpropiónico, metobromuro de éster escopínico de ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético, metobromuro de éster tropenólico de ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético, metobromuro de éster tropenólico de ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencílico, metobromuro de éster escopínico de ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencílico, metobromuro de éster tropenólico de ácido 4,4'-difluorobencílico, metobromuro de éster escopínico de ácido 4,4'-difluorobencílico, metobromuro de éster tropenólico de ácido 3,3'-difluorobencílico, metobromuro de éster escopínico de ácido 3,3'-difluorobencílico, metobromuro de éster tropenólico de ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico, metobromuro de éster tropenólico de ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico, metobromuro de éster escopínico de ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico, metobromuro de éster escopínico de ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico, metobromuro de éster tropenólico de ácido 9-metil-

ES 2 328 400 T3

fluoren-9-carboxílico, metobromuro de éster escopínico de ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico, metobromuro de éster ciclopropiltropínico de ácido bencílico, metobromuro de éster ciclopropiltropínico de ácido 2,2-difenilpropiónico, metobromuro de éster ciclopropiltropínico de ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster ciclopropiltropínico de ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico, metobromuro de éster ciclopropiltropínico de ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster ciclopropiltropínico de ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico, metobromuro de éster ciclopropiltropínico de éster metílico de ácido 4,4'-difluorobencílico, metobromuro de éster tropenólico de ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster escopínico de ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster tropenólico de ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster escopínico de ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster tropenólico de ácido 9-etil-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster tropenólico de ácido 9-difluorometil-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster escopínico de ácido 9-hidroximetil-xanten-9-carboxílico, eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos.

En las sales previamente mencionadas, los cationes tiotropio, oxitropio, flutropio, ipratropio, glucopirronio y tropio representan los componentes farmacológicamente activos. Como aniones, las sales antes mencionadas pueden contener, con preferencia, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato o p-toluensulfonato, prefiriéndose cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metansulfonato o p-toluensulfonato como contraiones. De todas las sales se prefieren en especial los cloruros, bromuros, yoduro y metansulfonato.

Es particularmente importante el bromuro de tiotropio. En el sentido del bromuro de tiotropio, las combinaciones farmacológicas lo contienen preferentemente en forma de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino, conocido del documento WO 02/30928. Si se utiliza el bromuro de tiotropio en las combinaciones farmacológicas según la invención de forma anhidra, así se emplea preferentemente el bromuro de tiotropio cristalino anhidro que se conoce del documento WO 03/000265.

Como corticosteroides se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por prednisolona, prednisona, butixocortpropionato, flunisolida, beclometasona, triamcinolona, dudesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, dexametasona, betametasona, deflazacort, RPR-106541, NS-126, (S)-fluorometiléster del ácido 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico y (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-il)éster del ácido 6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales y derivados, de sus solvatos y/o hidratos.

Se prefiere especialmente el esteroide seleccionado del grupo compuesto por flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, dexametasona, NS-126, (S)-fluorometiléster del ácido 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico y (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-il)éster del ácido 6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales y derivados, de sus solvatos y/o hidratos.

Se prefiere especialmente el esteroide seleccionado del grupo compuesto por budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida y (S)-fluorometiléster del ácido 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales y derivados, de sus solvatos y/o hidratos.

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

Como otros inhibidores de PDE4 se aplican en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (Cilomilast), tofomilast, pumafentrina, lirimilast, arofilina, atizoram, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), NCS-613, CDP-840, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, V-11294A, Cl-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-pirrolidón, 3-(ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil-isotioureido]bencil)-2-pirrolidona, ácido cis[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico], 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopentilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopentilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol], (R)-(+)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato, (S)-(-)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato, 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(terc-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

Se prefiere en especial el inhibidor de PDE4 seleccionado del grupo compuesto por enprofilina, roflumilast, ariflo (Cilomilast), arofilina, atizoram, AWD-12-281 (GW-842470), T-440, T-2585, PD-168787, V-11294A, Cl-1018, CDC-801, D-22888, YM-58997, Z-15370, N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxiben-

ES 2 328 400 T3

zamida, ácido cis[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico], 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol], 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(terc-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

Se prefiere especialmente el inhibidor de PDE4 seleccionado del grupo compuesto por roflumilast, ariflo (Cilomilast), arofilina, AWD-12-281 (GW-842470), 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol], atizoram, Z-15370, 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(terc-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

Por sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles, para cuya formación están eventualmente en condiciones los inhibidores de PDE4 antes mencionados, se mencionan por ejemplo sales seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluensulfonato, con preferencia hidrocloreto, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometansulfonato.

Como antagonistas de LTD4 se tienen en cuenta aquí preferentemente compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por montelukast, pranlukast, zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707, L-733321, ácido 1-(((1(R)-3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)fenil)tio)metilciclopropan-acético, ácido 1-(((1(R)-3-(2-(2,3-diclorootieno[3,2-b]piridin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)propil)tio)metil)-ciclopropanacético y ácido [2-[[2-(4-terc-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acético eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, así como eventualmente en forma de sus sales y derivados, de sus solvatos y/o hidratos.

Se prefiere el antagonista de LTD4 seleccionado del grupo compuesto por montelukast, pranlukast, zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707 y L-733321, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, así como eventualmente en forma de sus sales y derivados, de sus solvatos y/o hidratos.

Se prefiere especialmente el antagonista de LTD4 seleccionado del grupo compuesto por montelukast, pranlukast, zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001 y MEN-91507 (LM-1507) eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, así como eventualmente en forma de sus sales y derivados, de sus solvatos y/o hidratos.

Por sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, para cuya formación están eventualmente en condiciones los antagonistas de LTD4, se entienden por ejemplo sales seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluensulfonato, con preferencia hidrocloreto, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometansulfonato. Por sales o derivados para cuya formación están eventualmente en condiciones los antagonistas de LTD4, se entienden por ejemplo: sales alcalinas, tales como, por ejemplo, sales de sodio o de potasio, sales alcalinotérricas, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógeno-fosfatos, palmitatos, pivalatos o también furoatos.

Como inhibidores de EGFR se tienen en cuenta aquí, por ejemplo, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-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)-(tetrahydrofuran-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-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-

{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-etoxi-quinolina, 4-[[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]amino]-6-(5-[[2-metansulfonil-etil]amino]metil)-furan-2-il)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-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(ter.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-hidroxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metansulfonilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(tetrahidropiran-4-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[1-(ter.-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-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-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-(3-metoxipropil-amino)-carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-

ES 2 328 400 T3

cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-[N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, cetuximab, trastuzumab, ABX-EGF y Mab ICR-62, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, de sus solvatos y/o hidratos.

10 Los inhibidores preferidos de EGFR están seleccionados del grupo compuesto por 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-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)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-(R)-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-6-[[vinilcarbonil]amino]-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-etoxi-quinolona, 4-[[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]amino]-6-(5-[[2-metansulfonil-etil]amino]metil)-furan-2-il)quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(ter-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-[(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-hidroxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metansulfonilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(tetrahidropiran-4-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-

7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(ter.-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-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[N-(2-metoxi-acetil)-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(3-metoxipropil-amino)-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-[N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, y cetuximab, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, de sus solvatos y/o hidratos.

Con preferencia particular, se utilizan en el marco de la presente invención aquellos inhibidores de EGFR que están seleccionados del grupo compuesto por 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-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-[(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-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina, 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-etoxi-quinolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-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-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-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,

ES 2 328 400 T3

nazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-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-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina y 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, sus solvatos y/o hidratos.

Se prefieren en especial según la invención como inhibidores de EGFR aquellos compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-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-metoxietil)-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-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metansulfonilamino-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-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-chinazolín y 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-chinazolín eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, de sus solvatos y/o hidratos.

Por sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente tolerables para cuya formación los inhibidores de EGFR están eventualmente en condiciones, se entienden por ejemplo sales seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluensulfonato, con preferencia hidrocloreto, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometansulfonato.

Como agonistas de dopamina se utilizan en este caso, por ejemplo, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurida y viozano. Una referencia a los agonistas de dopamina antes mencionados incluye en el marco de la presente invención una referencia a sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, eventualmente existentes, y eventualmente sus hidratos. Por sales por adición de ácidos fisiológicamente tolerables que pueden formarse de los agonistas de dopamina antes mencionados, se entienden por ejemplo sales farmacéuticamente tolerables que están seleccionadas de las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido maleico.

Como antihistamínicos H1 se utilizan en este caso con preferencia compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, cetotifeno, emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipina, cexclorofeniramina, feniramina, doxilamina, clorofenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, desloratidina y meclozina. Una referencia a los antihistamínicos H1 antes mencionados incluye en el marco de la presente invención una referencia a sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, eventualmente existentes.

Como antagonistas de PAF se utilizan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por 4-(2-clorofenil)-9-metil-2-[3(4-morfolinil)-3-propanon-1-il]-6H-tieno-[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina, 6-(2-clorofenil)-8,9-dihidro-1-metil-8-[(4-morfolinil)carbonil]-4H,7H-ciclo-penta-[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina.

5 Como inhibidores de MRP4 pasan a emplearse en este caso, preferiblemente, compuestos que se eligen del grupo consistente en *N*-acetil-dinitrofenil-cisteínas, cGMP, colatos, diclofenac, dehidroepiandrosterona 3-glucurónido, dehidroepiandrosterona 3-sulfato, dilazep, dinitrofenil-S-glutación, estradiol 17- β -glucurónido, estradiol 3,17-disulfato, estradiol 3-glucurónido, estradiol 3-sulfato, flurbiprofeno, folato, N5-formil-tetrahidrofolato, glicocolato, sulfato de ácido glicolítico, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, ketoprofeno, sulfato de ácido litocólico, metotrexato, MK571 (ácido (E)-3-[[[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-[3-dimetilamino]-3-oxopropil]tio]metil]tio]propanoico), α -naftil- β -D-glucurónido, nitrobenzil-mercaptapurina-ribósido, probenecid, PSC833, sildenafil, sulfinpirazona, tauroquenodesoxicolato, taurocolato, taurodesoxicolato, taurolitocolato, sulfato de ácido taurolitocólico, topotecan, trequinsina y zaprinast, dipiridamol, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus sales por adición de ácidos e hidratos farmacológicamente compatibles.

Preferiblemente, la invención se refiere al uso de inhibidores de MRP4 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias que contienen los inhibidores de PDE4B y los inhibidores de MRP4 de acuerdo con la invención, en donde los inhibidores de MPR4 se seleccionan preferiblemente del grupo consistente en *N*-acetil-dinitrofenil-cisteínas, dehidroepiandrosterona 3-sulfato, dilazep, dinitrofenil-S-glutación, estradiol 3,17-disulfato, flurbiprofeno, glicocolato, sulfato de ácido glicolítico, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, sulfato de ácido litocólico, MK571, PSC833, sildenafil, tauroquenodesoxicolato, taurocolato, taurolitocolato, sulfato de ácido taurolitocólico, trequinsina y zaprinast, dipiridamol, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus sales por adición de ácidos e hidratos farmacológicamente compatibles.

Más preferiblemente, la invención se refiere al uso de inhibidores de MRP4 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias que contienen los inhibidores de PDE4B y los inhibidores de MRP4 de acuerdo con la invención, en donde los inhibidores de MPR4 se seleccionan preferiblemente del grupo consistente en dehidroepiandrosterona 3-sulfato, estradiol 3,17-disulfato, flurbiprofeno, indometacina, indoprofeno, MK571, taurocolato, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus sales por adición de ácidos e hidratos farmacológicamente compatibles. La separación de enantiómeros a partir de los racematos puede llevarse a cabo mediante procedimientos conocidos a partir del estado de la técnica (p. ej., por cromatografía en fases quirales, etc.).

Por sales de adición de ácidos con ácidos farmacológicamente compatibles se quieren dar a entender, p. ej., sales seleccionadas del grupo consistente en hidroclouros, hidrobromuros, hidroyoduros, hidrosulfatos, hidrofosfatos, hidrometanosulfonatos, hidronitratos, hidromaleatos, hidroacetatos, hidrobenczoatos, hidrocitratos, hidrofumaratos, hidrotartratos, hidrooxalatos, hidrosuccinatos, hidrobenczoatos e hidro-*p*-toluenosulfonatos, preferiblemente hidroclouros, hidrobromuros, hidrosulfatos, hidrofosfatos, hidrofumaratos e hidrometanosulfonatos.

Otro objeto de la invención son preparados farmacéuticos que contienen combinaciones triples de los inhibidores de PDE4B de acuerdo con la invención, de inhibidores de MRP4 y de otra sustancia activa tal como, p. ej., un anticolinérgico, un esteroide, un antagonista de LTD4 o un betamimético, así como su preparación y su uso para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.

Formas de administración

Formas de administración adecuadas son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, soluciones, zumos, emulsiones o polvos o aerosoles de inhalación. En este caso, la proporción del o de los compuestos farmacéuticamente activos debe encontrarse en cada caso en el intervalo de 0,1-90% en peso, preferentemente 0,5-50% en peso de la composición total, es decir en cantidades que sean suficientes para alcanzar el intervalo de dosificación abajo indicado.

La administración oral puede efectuarse en forma de un comprimido, en forma de polvo, en forma de polvo en una cápsula (p. ej. cápsula de gelatina dura), en forma de solución o suspensión. En el caso de una administración por inhalación, la combinación de sustancias activas puede efectuarse en forma de polvo, en forma de solución acuosa o acuosa-etanólica o mediante una formulación de gases propulsores.

Por lo tanto, se prefieren formulaciones farmacéuticas caracterizadas por el contenido en uno o varios compuestos de la fórmula 1 conforme a las formas de realización preferidas anteriores.

Se prefiere especialmente administrar los compuestos de la fórmula 1 por vía oral, siendo especialmente preferido efectuar la administración una o dos veces al día. Los comprimidos correspondientes pueden obtenerse, por ejemplo, por mezcla de la o las sustancias activas con coadyuvantes conocidos, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como almidón de maíz o ácido alginico, agentes aglutinantes, tales como almidón o gelatina, agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para conseguir el efecto de depósito, tales como carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos pueden consistir también en varias capas.

ES 2 328 400 T3

De modo correspondiente, se pueden preparar grageas por revestimiento de núcleos preparados de modo análogo a los comprimidos con agentes utilizados usualmente en revestimientos de grageas, por ejemplo colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto retardado o para evitar incompatibilidades, el núcleo también puede estar compuesto por varias capas. De igual manera, la envuelta de la gragea, para conseguir un efecto de depósito, puede consistir en varias capas, pudiendo utilizarse los coadyuvantes mencionados antes en el caso de los comprimidos.

Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, p. ej., sustancias aromatizantes, tales como vainillina o extracto de naranja. Además, pueden contener coadyuvantes de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa de sodio, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como *p*-hidroxibenzoatos.

Las cápsulas con contenido en una o varias sustancias activas pueden prepararse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con soportes inertes, tales como lactosa o sorbita, y envasándolas en cápsulas de gelatina.

Los supositorios apropiados se pueden preparar, por ejemplo, por mezcladura con los excipientes previstos para ese fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

Como coadyuvantes se pueden mencionar, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente inocuos, tales como parafinas (p. ej. fracciones del petróleo), aceites de origen vegetal (p. ej. aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono- o polifuncionales (p. ej. etanol o glicerina), sustancias de soporte, tales como, p. ej., harinas de piedra naturales (p. ej. caolines, arcillas, talco, greda), harinas de piedra sintéticas (p. ej. ácido silícico muy disperso y silicatos), azúcares (p. ej. azúcar de caña, lactosa y glucosa), agentes emulsionantes (p. ej. lignina, lejías al sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y agentes deslizantes (p. ej. estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato de sodio).

En el caso de la aplicación oral, los comprimidos también pueden contener, naturalmente, además de los excipientes mencionados, aditivos como, por ejemplo, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, junto con otros agregados tales como almidón, preferentemente almidón de patata, gelatina y similares. Además, se pueden utilizar también lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para formar los comprimidos. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas, a excepción de los coadyuvantes arriba mencionados, pueden mezclarse con diferentes mejoradores del sabor o sustancias colorantes.

Se prefiere asimismo administrar los compuestos de la fórmula 1 por inhalación, siendo especialmente preferido efectuar la administración una o dos veces al día. Para ello, los compuestos de la fórmula 1 se ponen a disposición en formas de administración inhalables. Como formas de administración inhalables entran en consideración polvos de inhalación, aerosoles de dosificación con contenido en gases propelentes o soluciones de inhalación exentas de gases propelentes, los cuales se presentan eventualmente en mezcla con coadyuvantes habituales, fisiológicamente compatibles.

En el marco de la presente invención, por la expresión soluciones de inhalación exentas de gases propulsores quedan abarcados también concentrados o soluciones de inhalación estériles, listas para ser usadas. Las formas farmacéuticas que pueden utilizarse en el marco de la presente invención se describen detalladamente en la siguiente parte de la descripción.

Polvos de inhalación

Si los compuestos de la fórmula 1 están contenidos en mezcla con coadyuvantes fisiológicamente inocuos, para la preparación de los polvos de inhalación de acuerdo con la invención pueden pasar a emplearse los siguientes coadyuvantes fisiológicamente inocuos: monosacáridos (por ejemplo glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo lactosa, sacarosa, maltosa), oligo- y polisacáridos (por ejemplo dextranos), polialcoholes (por ejemplo sorbitol, manitol, xilitol), sales (por ejemplo cloruro sódico, carbonato cálcico) o mezclas de estos coadyuvantes entre sí. En especial se utilizan mono- o disacáridos, prefiriéndose el uso de lactosa o glucosa, especial pero no exclusivamente en forma de sus hidratos. En el sentido de la invención, la lactosa llega a ser especialmente preferida, utilizándose de manera sumamente preferida la lactosa monohidrato como coadyuvante. Del estado de la técnica se conocen procedimientos para la preparación de los polvos para inhalación según la invención por trituración y micronización, así como por posterior mezcla de los componentes.

Aerosoles de inhalación con contenido en gases propelentes

Los aerosoles de inhalación con contenido en gases propelentes empleables de acuerdo con la invención pueden contener 1 disuelto en el gas propelente o en forma dispersada. A partir del estado de la técnica se conocen los gases propulsores que pueden utilizarse para la fabricación de aerosoles de inhalación. Gases propelentes adecuados se eligen del grupo consistente en hidrocarburos, tales como n-propano, n-butano o isobutano, e hidrocarburos halogenados, tales como, preferentemente, derivados fluorados del metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propelentes previamente mencionados pueden ser utilizados aquí solos o en mezclas de ellos. Gases propelentes

ES 2 328 400 T3

particularmente preferidos son derivados de alcano fluorados, seleccionados de TG134a (1, 1, 1, 2-tetrafluoroetano), TG227 (1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-heptafluoropropano) y mezclas de los mismos. Los aerosoles de inhalación con contenido en gases propelentes, empleables en el marco del uso de acuerdo con la invención, pueden contener, además, otros componentes, tales como co-disolventes, estabilizadores, agentes tensioactivos (surfactantes), antioxidantes, agentes lubricantes, así como agentes para el ajuste del valor del pH. Todos estos componentes son conocidos del estado de la técnica.

Soluciones de inhalación exentas de gases propelentes

El uso de acuerdo con la invención de compuestos de la fórmula 1 se efectúa preferentemente para la preparación de soluciones de inhalación y suspensiones de inhalación exentas de gases propelentes. Para esto se consideran como disolventes disoluciones acuosas o alcohólicas, preferentemente etanólicas. El disolvente puede ser exclusivamente agua o es una mezcla de agua y etanol. Las soluciones o suspensiones se ajustan con ácidos adecuados a un valor del pH de 2 a 7, preferentemente de 2 a 5. Para ajustar este valor de pH pueden usarse ácidos seleccionados de ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos inorgánicos particularmente apropiados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos particularmente apropiados son: ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico y otros. Ácidos inorgánicos preferidos son ácido clorhídrico, ácido sulfúrico. También pueden usarse los ácidos que ya forman una sal por adición de ácidos con uno de los principios activos. Entre los ácidos orgánicos se prefieren ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Eventualmente, también se pueden emplear mezclas de los ácidos mencionados, en especial en casos de ácidos que, además de sus propiedades de acidificación, también poseen otras propiedades, por ejemplo como saborizantes, antioxidantes o formadores de complejos, tales como, por ejemplo, ácido cítrico o ácido ascórbico. Según la invención, se usa con preferencia especial ácido clorhídrico para ajustar el valor del pH.

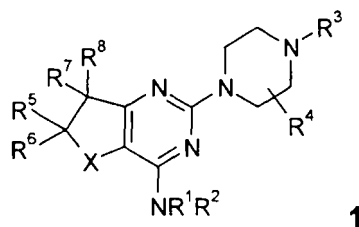
A las soluciones de inhalación exentas de gases propelentes, empleables en el marco del uso de acuerdo con la invención pueden añadirse co-disolventes y/u otros coadyuvantes. Co-disolventes preferidos son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes -en especial alcohol isopropílico, glicoles -en especial propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, éter glicólico, glicerol, alcoholes de polioxietileno y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno.

Por coadyuvantes y aditivos se entiende en este contexto toda sustancia farmacológicamente tolerable que no es un principio activo, pero que se puede formular junto con el o los principios activos en el disolvente farmacológicamente apropiado, a fin de mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de principios activos. Con preferencia, estas sustancias no despliegan efecto farmacológico alguno o, en el contexto con la terapia buscada, no despliegan un efecto farmacológico digno de mencionar o al menos no indeseable. Entre los coadyuvantes y aditivos se cuentan, por ejemplo, agentes tensioactivos tales como, por ejemplo, lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitano, tales como polisorbatos, polivinilpirrolidona, otros estabilizantes, formadores de complejos, antioxidantes y/o conservantes, que garantizan o prolongan la duración de uso de la formulación farmacológica lista para usar, saborizantes, vitaminas y/u otros aditivos conocidos en el estado de la técnica. Entre los aditivos se cuentan también sales farmacológicamente inocuas tales como, por ejemplo, cloruro de sodio, como agentes isotónicos. Entre los coadyuvantes preferidos se cuentan antioxidantes, tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, siempre que no se haya usado ya para ajustar el valor del pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas y provitaminas similares que aparecen en el organismo humano. Se pueden emplear sustancias conservantes con el fin de proteger a la formulación frente a una contaminación de gérmenes. Como conservantes son apropiados los conocidos del estado de la técnica, en especial cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio o ácido benzoico o bien benzoatos tales como benzoato de sodio en la concentración conocida del estado de la técnica.

Para las formas de tratamiento arriba descritas se ponen a disposición envases listos para ser usados de un medicamento para el tratamiento de enfermedades respiratorias que contienen un prospecto explicativo, los cuales contienen, por ejemplo, las palabras enfermedad respiratoria, EPOC o asma, una pteridina y uno o varios participantes en la combinación seleccionados del grupo arriba descrito.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula 1,



en los que significan

X O, S, SO o SO₂;

R¹ H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀ o aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₆, heteroarilo C₅₋₁₀-alquileo C₁₋₆;

R² H o un radical eventualmente mono- o polisustituido seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, un cicloalquilo C₃₋₁₀ mono- o bicíclico eventualmente puentado una o varias veces, arilo C₆₋₁₀, un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico aromático o no aromático, un anillo bicíclico y un arilo C₆₋₁₀ condensado con un heterociclo C₃₋₁₀;

o NR¹R² significan juntos un anillo heterocíclico que está eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados de alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcohol C₁₋₆ lineal o ramificado y oxo;

R³ un radical mono- o polisustituido seleccionado del grupo compuesto por un anillo C₆₋₁₀ heterocíclico, cicloalquilo C₃₋₇, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₆, heteroaril C₅₋₁₀-alquileo C₁₋₆, un anillo bicíclico condensado que eventualmente puede contener 1-4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente entre sí, de N, O, S,

o R³ significa fenilo eventualmente sustituido;

o R³ significa un grupo COR^{3,7}, COCH₂R^{3,8}, CONHR^{3,8} o SO₂R^{3,8};

en donde

R^{3,7} H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ o arilo C₆₋₁₀;

R^{3,8} alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o un radical seleccionado del grupo compuesto por arilo C₆₋₁₀, un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico y un anillo bicíclico que eventualmente está sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halógeno, NR^{3,8,1}R^{3,8,2}, arilo C₆₋₁₀ y un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico;

en donde significan

R^{3,8,1} H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆;

R^{3,8,2} H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆;

R⁴ H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄ u oxo;

R⁵ H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ o alquinilo C₂₋₄;

R⁶ H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ o alquinilo C₂₋₄;

R⁷ H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, arilo C₆₋₁₀ u OH;

R⁸ H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, arilo C₆₋₁₀ u OH;

o R⁷ y R⁸ forman juntos oxo;

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

ES 2 328 400 T3

2. Compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, en donde significan

X O, S, SO o SO₂;

5 R¹ H, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₆, heteroaril C₅₋₁₀-alquileo C₁₋₆,

R² H o alquilo C₁₋₆, que puede estar sustituido eventualmente con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por haloalquilo C₁₋₆, CN, OR^{2.1}, NR^{2.1}R^{2.2}, COOR^{2.1}, CONR^{2.1}R^{2.2}, cicloalquilo C₃₋₇ eventualmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o con oxo, heterociclo aromático o no aromático eventualmente sustituido con alquilo C₁₋₄, con oxo, con OH o con halógeno, arilo C₆₋₁₀ eventualmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o con oxo y arilo C₆₋₁₀ condensado con un heterociclo C₅₋₆, en donde este sistema de anillos condensado puede estar sustituido eventualmente con alquilo C₁₋₄ o con oxo,

en donde

15 R^{2.1} H o alquilo C₁₋₆; que eventualmente está sustituido con un cicloalquilo C₃₋₇, heterociclo C₃₋₁₀ o arilo C₆₋₁₀ eventualmente sustituidos,

R^{2.2} H o alquilo C₁₋₆;

20 o R² un radical seleccionado de cicloalquilo C₃₋₁₀ eventualmente puenteado una o varias veces o un cicloalquilo C₃₋₁₀ que eventualmente puede estar condensado con un anillo arilo C₆₋₁₀ que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, OH, CH₂OR^{2.3}, COOR^{2.3}, COR^{2.3}, CONR^{2.3}R^{2.4}, O-alquilo C₁₋₆, O-aralquilo C₇₋₁₁, NR^{2.3}R^{2.4} y NHCOR^{2.5},

25 en donde significan

R^{2.3} H o un heterociclo o un alquilo C₁₋₆, que eventualmente puede estar sustituido con un radical seleccionado de cicloalquilo C₃₋₇, heterociclo C₃₋₁₀ y arilo C₆₋₁₀, en donde este radical puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales del grupo alquilo C₁₋₆, halógeno, OH y O-alquilo C₁₋₆;

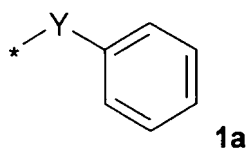
en donde significan

R^{2.4} H o alquilo C₁₋₆;

35 R^{2.5} un radical seleccionado del grupo compuesto por cicloalquilo C₃₋₇, un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico y alquilo C₁₋₆, que puede estar eventualmente sustituido con OH;

o R² es un grupo de la fórmula 1a,

40



45

50 Y es alquileo C₁₋₆, eventualmente sustituido con uno o dos R^{2.7}

en donde R^{2.7} están seleccionados, de modo independiente entre sí, de alquilo C₁₋₆, COOH, CONH₂, OR^{2.1} y COOR^{2.1}; o R^{2.7} forma junto con uno o dos átomos de carbono de Y un anillo carbocíclico con 3 átomos de carbono,

55

o R² arilo C₆₋₁₀, que puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, CN, halógeno, OR^{2.8}, COOR^{2.8}, COR^{2.10}, NHCOR^{2.8}, CONR^{2.3}R^{2.4}, un radical alquileo C₁₋₄ sustituido con NR^{2.1}R^{2.2}, NR^{2.1}R^{2.2},

60

o R² arilo C₆₋₁₀, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₆, heteroaril C₅₋₁₀-alquileo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, un cicloalquil C₃₋₇-alquileo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ y un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico, en donde estos radicales pueden estar eventualmente sustituidos con uno o varios radicales seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, COOR^{2.8}, CN, halógeno, OR^{2.8}, NHCOR^{2.8}, oxo, un heterociclo C₃₋₁₀, un cicloalquil C₃₋₇-alquileo C₁₋₄, un heterociclo C₅₋₁₀-alquileo C₁₋₄ y un NR^{2.1}R^{2.2}-alquileo C₁₋₄,

65

ES 2 328 400 T3

en donde significan

$R^{2,8}$ H, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , un radical $NR^{2,1}R^{2,2}$ -alquileo C_{1-4} ;

5 $R^{2,10}$ $NHR^{2,10,1}$ o un anillo C_{3-10} heterocíclico que eventualmente puede estar sustituido con alquilo C_{1-4} ;

$R^{2,10,1}$ H, cicloalquilo C_{3-7} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alquilo C_{1-6} o alquil C_{1-6} -O-alquilo C_{1-4}

o R^2 significa alquilo C_{6-10} , en el que está condensado un heterociclo C_{3-10} aromático o no aromático;

10 o R^2 significa un anillo C_{3-10} heterocíclico aromático o no aromático que puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por halógeno, OH, oxo-, CN, alquilo C_{1-6} , alcohol C_{1-6} , aril C_{6-10} -alquileo C_{1-6} , heteroaril C_{5-10} -alquileo C_{1-6} , $COR^{2,11}$, cicloalquil C_{3-7} -alquileo C_{1-4} y heterociclo C_{3-10} -alquileo C_{1-4} ;

15 en donde significan

$R^{2,11}$ un radical seleccionado del grupo compuesto por heterociclo C_{3-10} -alquileo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} y un anillo C_{3-10} heterocíclico aromático o no aromático,

20 que eventualmente puede estar sustituido con alquilo C_{1-6} , que a su vez puede estar eventualmente sustituido con OH, CH_2OH , OMe, NH_2 , un heterociclo C_{3-10} o $NHCOO^tBu$;

o R^2 un radical seleccionado del grupo compuesto por alqueno C_{2-6} o un anillo bicíclico que puede estar eventualmente sustituido con metilo;

o NR^1R^2 un anillo heterocíclico que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo alquilo C_{1-4} , OH y alcohol C_{1-4} ;

30 R^3 un radical seleccionado del grupo compuesto por un anillo C_{3-10} heterocíclico, un cicloalquilo C_{3-7} , un sistema de anillos bicíclicos, condensados, aromáticos o no aromáticos que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de S, N, O, aril C_{6-10} -alquileo C_{1-6} , heteroaril C_{5-10} -alquileo C_{1-6} y CH_2 -benzo[1,3]dioxolilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados de OH, halógeno, alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y $CO-R^{3,1}$,

35 o R^3 fenilo que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-6} - $NR^{3,1}R^{3,2}$, CN, $COOR^{3,1}$, $CONR^{3,1}R^{3,2}$, $NR^{3,1}R^{3,2}$, $NHCOR^{3,1}$, CF_3 , $OR^{3,1}$, halógeno, $NHCOR^{3,1}$, NO_2 , $SO_2NR^{3,1}R^{3,2}$ alquilo C_{1-6} - $NHCOR^{3,1}$;

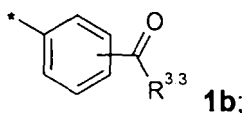
40 en donde significan

$R^{3,1}$ H, alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} , heterociclo C_{3-10} mono- o bicíclico eventualmente puentado o radical heterociclo C_{3-10} -alquileo C_{1-4} ;

45 $R^{3,2}$ H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} ;

o R^3 un grupo de la fórmula 1b

50



55 en los que

$R^{3,3}$ un radical seleccionado del grupo compuesto por un anillo C_{3-10} heterocíclico que puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , oxo, $COR^{3,3,1}$, $COR^{3,3,2}$, alquilo C_{1-6} - $R^{3,3,2}$, CH_2CO -pirrolidina y un anillo C_{3-10} heterocíclico, en donde un átomo de azufre contenido en el anillo heterocíclico puede estar presente eventualmente como óxido o dióxido;

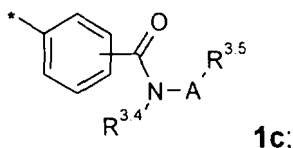
en donde significan

65 $R^{3,3,1}$ alquilo C_{1-6} ;

$R^{3,3,2}$ NH_2 , NH (alquilo C_{1-6}), N (alquilo C_{1-6})₂;

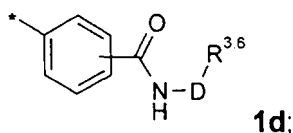
ES 2 328 400 T3

- o $R^{3,3}$ anillo bicíclico o anillo espiro heterocíclico;
- o R^3 un grupo de la fórmula 1c;



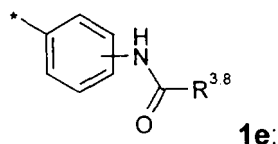
en donde significan

- A enlace o alquilo C_{1-6} , que puede estar eventualmente sustituido con oxo o NMe_2 ;
 - $R^{3,4}$ H o alquilo C_{1-6} ;
 - $R^{3,5}$ un radical seleccionado del grupo compuesto por
 - alquilo C_{1-6} , que puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados de cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} y un heterociclo C_{3-10} , en donde este radical puede estar eventualmente sustituido con un radical seleccionado del grupo OH, oxo, alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,
 - o un radical seleccionado de un anillo heterocíclico C_{3-10} y un anillo bicíclico que puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por oxo, alquilo C_{1-6} , OH, arilo C_{6-10} , un anillo C_{3-10} heterocíclico, alquilen $C_{1-6}-R^{3,5,1}$, O-alquilen $C_{1-6}-R^{3,5,1}$ y NH-alquilen $C_{1-6}-R^{3,5,1}$,
 - $R^{3,5,1}$ un radical seleccionado del grupo compuesto por arilo C_{6-10} , anillo C_{3-10} heterocíclico que eventualmente puede estar sustituido con alquilo C_{1-6} ;
- o R^3 significa un grupo de la fórmula 1d;



en donde significan

- D alquilenilo C_{2-4} ; un radical cicloalquilo C_{3-10} bicíclico puenteado que puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados de alquilo C_{1-6} , halógeno, OH, haloalquilo C_{1-6} y O-alquilo C_{1-6} ,
 - $R^{3,6}$ piridinilo;
- o R^3 significa un radical seleccionado del grupo de $COR^{3,7}$, $COCH_2R^{3,8}$, $CONHR^{3,8}$, $SO_2R^{3,8}$ y un heterociclo condensado con un radical arilo C_{6-10} que eventualmente puede estar sustituido con metilo,
 - o R^3 un grupo de la fórmula 1e;



$R^{3,7}$ H, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} ;

$R^{3,8}$ radical seleccionado del grupo de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o un radical seleccionado del grupo compuesto por arilo C_{6-10} , anillo heterocíclico C_{3-10} y un anillo bicíclico que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , halógeno, $NR^{3,8,1}R^{3,8,2}$, arilo C_{6-10} y un anillo heterocíclico C_{3-10} ;

ES 2 328 400 T3

$R^{3.8.1}$ H o alquilo C_{1-6} ;

$R^{3.8.2}$ H o alquilo C_{1-6} ;

5 R^4 H, alquilo C_{1-4} u oxo;

R^5 H o alquilo C_{1-4} ;

R^6 H o alquilo C_{1-4} ;

10

R^7 H, alquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} u OH;

R^8 H, alquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} u OH;

15 o R^7 y R^8 forman juntos oxo;

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

20 3. Compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde significan

X O, S, SO o SO_2 ;

R^1 H, metilo, etilo o propilo;

25

R^2 H o alquilo C_{1-6} , que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por CF_3 , CN, OH, NMe₂, OMe, COOH y CONMe₂,

o R^2 alquilo C_{1-6} , que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados de ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, imidazolilo y piridinilo, que eventualmente puede estar sustituido con metilo u oxo;

30

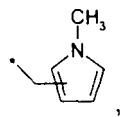
o R^2 cicloalquilo C_{3-7} , que eventualmente puede estar sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por metilo, OR^{2.3}, CH₂OR^{2.3}, COOH, CONR^{2.3}R^{2.4}, CONH¹Bu, O-bencilo, NR^{2.3}R^{2.4} y NHCOR^{2.5},

35

en donde significan

40

$R^{2.3}$ H o metilo,



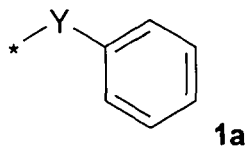
$R^{2.4}$ H o metilo;

45

$R^{2.5}$ CH₂C(CH₃)₃, CH₂C(CH₃)₂(CH₂OH), ciclopentilo, tetrahydrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo o isoxazolilo;

o R^2 un grupo de la fórmula 1a,

50



55

Y alquilenos C_{1-4} , eventualmente sustituido con uno o dos $R^{2.7}$

60

$R^{2.7}$ de modo independiente entre sí, alquilo C_{1-4} , COOH, CONH₂; o $R^{2.7}$ forma junto con uno o dos átomos de carbono de Y un anillo carbocíclico con 3 átomos de carbono,

65

o R^2 arilo C_{6-10} , que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por metilo, *tert*-butilo, CN, F, Cl, Br, OH, OMe, OEt, O-fenilo, COOH, COOMe, COR^{2.10}, NHCOME y alquilenos C_{1-4} sustituido con morfolina,

ES 2 328 400 T3

en donde significan

$R^{2,10}$ NH_2 , $NHMe$, NH^iPr , NH -ciclopropilo, $NHCH_2CH_2OMe$ o un anillo C_{3-10} heterocíclico no aromático que puede contener uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno y nitrógeno;

- 5 o R^2 arilo C_{6-10} , que eventualmente puede estar sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por fenilo y un anillo C_{3-10} heterocíclico, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales del grupo compuesto por metilo, *tert-butilo*, $COOH$, $COOMe$, CN , F , Cl , Br , OH , OMe , OEt y $NHCOMe$, oxo;
- 10 o R^2 un anillo C_{3-10} heterocíclico no aromático eventualmente sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por bencilo y $COR^{2,11}$;

en donde

15 $R^{2,11}$ un radical seleccionado del grupo compuesto por ciclopentilo, tetrahydrofurano, furano, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno o dos grupos metilo, o con uno o varios radicales del grupo $CH_2C(CH_3)_3$, $C(CH_3)_2(CH_2OH)$, CH_2OMe , $C(CH_3)_2NH_2$ y $C(CH_3)_2NHC(O)Bu$;

20 o R^2 un radical seleccionado del grupo compuesto por alqueno C_{2-6} , indanilo, 1, 2, 3, 4-tetrahydro-naftalilo y 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

o NR^1R^2 un radical seleccionado del grupo compuesto por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, que eventualmente puede estar sustituido con metilo;

25 R^3 H o un radical seleccionado del grupo compuesto por piridinilo, pirimidinilo, bencilo y CH_2 -benzo[1,3]dioxolilo;

o R^3 fenilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno, dos o tres radicales seleccionados del grupo compuesto por metilo, CH_2NH_2 , CN , $COOH$, $CONH_2$, CF_3 , OH , F , Cl , Br , OMe , $NHCOMe$, $NR^{3,1}COR^{3,2}$, $CONR^{3,1}R^{3,2}$, NO_2 , $SONMe_2$ y $CH_2NHCOMe$;

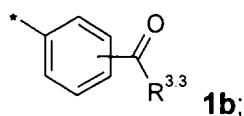
en donde significan

35 $R^{3,1}$ H , alquilo C_{1-6} o un heterociclo C_{3-10} mono- o bicíclico eventualmente puenteado;

$R^{3,2}$ H o alquilo C_{1-6} ;

o R^3 un grupo de la fórmula 1b

40



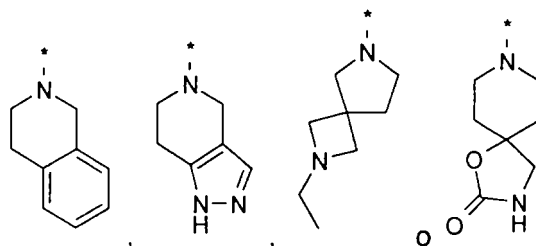
45

en el que

50 $R^{3,3}$ significa un radical seleccionado del grupo compuesto por piperidinilo, piperazinilo, azepanilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por metilo, oxo, $COCH_3$, $CONH_2$, CH_2Net_2 , $CH_2CH_2NMe_2$, CH_2CO -pirrolidina, piridinilo, isotiazolidinil-1,1-dióxido y tiazolidinil-1,1-dióxido;

55 o $R^{3,3}$ significa un radical de la fórmula

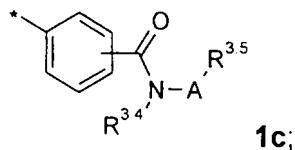
60



65

ES 2 328 400 T3

o R³ significa un grupo de la fórmula 1c;



en el que significan

A enlace o alquilo C₁₋₄, que puede estar eventualmente sustituido con oxo o NMe₂;

R^{3,4} H o metilo;

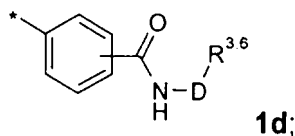
R^{3,5} un radical seleccionado del grupo compuesto por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, ciclohexilo, imidazolilo, pirazolilo, fenilo, piridinilo, bencimidazolilo, imidazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, pirrolidin-3-ona, tetrahidro-tiofen-1,1-dióxido y 1-aza-biciclo[2.2.2]octano, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por metilo, etilo, OH, fenilo, piridinilo, pirazolilo, pirrolidinilo, (CH₂)₆-R^{3,5,1}, O-(CH₂)₆-R^{3,5,1} y NH-(CH₂)₆-R^{3,5,1};

en donde significan

o 0, 1 ó 2

R^{3,5,1} un radical seleccionado del grupo compuesto por fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo e imidazolidin-2-ona, que eventualmente puede estar sustituido con metilo;

o R³ significa un grupo de la fórmula 1d;

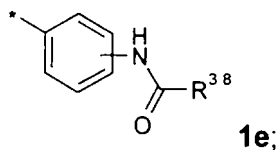


en el que significan

D alquínulo C₂₋₄;

R^{3,6} piridinilo;

o R³ significa un grupo COR^{3,7}, COCH₂R^{3,8}, CONHR^{3,8}, SO₂R^{3,8} o un grupo de la fórmula 1e;



en el que significan

R^{3,7} H, metilo o fenilo;

R^{3,8} un radical seleccionado de *iso*-propilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, pirrolidin-2-ona, furanilo y azabicyclo[2.2.2]octanilo o un radical seleccionado del grupo compuesto por piperidinilo, pirazolilo, imidiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, fenilo, bencilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por metilo, cloro, NH₂, NMe₂, fenilo y morfolinilo;

R⁴ H, metilo u oxo;

R⁵ H o metilo;

R⁶ H o metilo;

ES 2 328 400 T3

R⁷ H, metilo u OH; con preferencia H o metilo;

R⁸ H, metilo u OH; con preferencia H o metilo;

5 o R⁷ y R⁸ forman juntos oxo;

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

10 4. Compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde significa

R¹ H;

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

15

5. Compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde significa

X SO;

20

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

6. Compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde significan

25

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ H;

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

30

7. Compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde significa

R⁴ H;

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

8. Compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en donde significan

40 R² arilo C₆₋₁₀, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, CN, halógeno, OR^{2,8}, COOR^{2,8}, COR^{2,10}, NR^{2,8}R^{2,9}, NHCOR^{2,8}, SR^{2,8}, SOR^{2,8}, SO₂R^{2,8} y SO₂NR^{2,8}R^{2,9} o

45 R² arilo C₆₋₁₀, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₆, heteroaril C₅₋₁₀-alquileo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ y un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico, que eventualmente puede estar sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, COOR^{2,8}, CN, halógeno, OR^{2,8}, NHCOR^{2,8}, oxo, un cicloalquil C₃₋₇-alquileo C₁₋₄, un heterociclo-alquileo C₁₋₄ y un NR^{2,1}R^{2,2}-alquileo C₁₋₄,

50 en donde significan

R^{2,8} H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, un NR^{2,1}R^{2,2}-alquileo C₁₋₄ o arilo C₆₋₁₀;

R^{2,9} H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆;

55

R^{2,10} NHR^{2,10,1}, alquilen C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₄, o un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico, que eventualmente puede estar sustituido con alquilo C₁₋₄;

R^{2,10,1} H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

60

o R² significa arilo C₆₋₁₀, en el que está condensado un heterociclo C₃₋₁₀ aromático o no aromático;

o R² significa arilo C₆₋₁₀, que eventualmente puede estar sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por arilo C₆₋₁₀ y un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales del grupo alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, CN, halógeno, OR^{2,8}, COOR^{2,8}, COR^{2,10}, NR^{2,8}R^{2,9}, NHCOR^{2,8}, SR^{2,8}, SOR^{2,8}, SO₂R^{2,8}, SO₂NR^{2,8}R^{2,9} y oxo;

65

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

ES 2 328 400 T3

9. Compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en donde significan

5 R^2 arilo C_{6-10} , que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por alquilo C_{1-4} , CN, halógeno, $OR^{2,8}$, $COOR^{2,8}$, $COR^{2,10}$ y NHCOMe

$R^{2,8}$ alquilo C_{1-4} o arilo C_{6-10} ;

$R^{2,10}$ NHR^{2,10,1}, morfolinilo, metil-piperazinilo;

10 $R^{2,10,1}$ H, ciclopropilo o alquilo C_{1-4} , que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados de O-alquilo C_{1-4} , OH o arilo C_{6-10} ;

o R^2 arilo C_{6-10} , que eventualmente puede estar sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por fenilo y un anillo C_{3-10} heterocíclico, que eventualmente puede estar sustituido con alquilo C_{1-4} , $COOR^{2,8}$, CN, halógeno, $OR^{2,8}$, NHCOMe y oxo;

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

20 10. Compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en donde significan

R^2 un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , que puede estar eventualmente sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por haloalquilo C_{1-6} , CN, $OR^{2,1}$, $NR^{2,1}R^{2,2}$, $NHCOOR^{2,1}$, $SR^{2,1}$, $SOR^{2,1}$, $SO_2R^{2,1}$, $SO_2NR^{2,1}R^{2,2}$, $COOR^{2,1}$ y $CONR^{2,1}R^{2,2}$, que eventualmente puede estar sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} y un anillo C_{3-10} heterocíclico que eventualmente puede estar sustituido, a su vez, con uno o varios radicales seleccionados del grupo de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} u oxo;

en donde significan

30 $R^{2,1}$ H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} ;

$R^{2,2}$ H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} ;

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

11. Compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 y 10, en donde significan

40 R^2 alquilo C_{1-6} , que eventualmente puede estar sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por haloalquilo C_{1-4} , CN, $OR^{2,1}$, $NR^{2,1}R^{2,2}$, $COOR^{2,1}$ y $CONR^{2,1}R^{2,2}$ o que eventualmente puede estar sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} y un anillo C_{3-10} heterocíclico aromático que puede estar eventualmente sustituido, a su vez, con metilo u oxo;

45 en los que significan

$R^{2,1}$ H o alquilo C_{1-4} ;

$R^{2,2}$ H o alquilo C_{1-4} ;

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

12. Compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, en donde significan

55 R^2 arilo C_{6-10} , que eventualmente puede estar sustituido en posición meta con uno o varios radicales seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por alquilo C_{1-4} , CN, halógeno, $OR^{2,8}$, $COOR^{2,8}$, $COR^{2,10}$ y NHCOMe

60 en donde significan

$R^{2,8}$ alquilo C_{1-4} o arilo C_{6-10} ;

$R^{2,10}$ NHR^{2,10,1}, morfolinilo, metil-piperazinilo;

65 $R^{2,10,1}$ H, ciclopropilo o alquilo C_{1-4} , en donde el alquilo C_{1-4} puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo O-alquilo C_{1-4} , OH y arilo C_{6-10} ;

ES 2 328 400 T3

R² NH(R^{2,10,1}), ciclohexilo

- o NR¹R² un anillo C₅₋₆ heterocíclico seleccionado del grupo compuesto por pirrolidina y piperazina, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por alquilo C₁₋₄, OH y alcanoil C₁₋₄,

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

13. Compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 y 12, en donde significan

R³ fenilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₆-NR^{3,1}R^{3,2}, CN, halógeno, OR^{3,1}, COOR^{3,1}, CONR^{3,1}R^{3,2}, NR^{3,1}R^{3,2}, NHCOR^{3,1}, NO₂, SR^{3,1}, SOR^{3,1}, SO₂R^{3,1}, SO₂NR^{3,1}R^{3,2} y alquilen C₁₋₆-NHCOR^{3,1};

en los que significan

R^{3,1} H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆;

R^{3,2} H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆;

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

14. Compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 y 12 a 13, en donde significan

R³ fenilo que puede estar eventualmente sustituido en posición para con un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₆-NR^{3,1}R^{3,2}, CN, halógeno, OR^{3,1}, COOR^{3,1}, CONR^{3,1}R^{3,2}, NR^{3,1}R^{3,2}, NHCOR^{3,1}, NO₂, SR^{3,1}, SOR^{3,1}, SO₂R^{3,1}, SO₂NR^{3,1}R^{3,2} y alquilen C₁₋₆-NHCOR^{3,1},

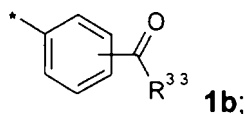
en los que significan

R^{3,1} H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆;

R^{3,2} H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆;

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

15. Compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 y 12 a 14, en donde R³ es un grupo de la fórmula 1b



en los que significa

R^{3,3} un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, oxo, COR^{3,3,1}, COR^{3,3,2}, alquilen C₁₋₆-R^{3,3,2}, CH₂CO-pirrolidina y un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico, en donde puede haber un átomo de azufre contenido en el anillo C₃₋₁₀ heterocíclico también como óxido o dióxido;

en donde significan

R^{3,3,1} alquilo C₁₋₆;

R^{3,3,2} NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) o N(alquilo C₁₋₆)₂;

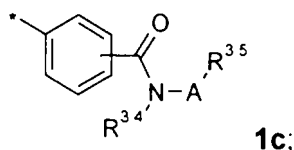
- o R^{3,3} un anillo bicíclico o un anillo espiro heterocíclico;

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

ES 2 328 400 T3

16. Compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 y 12 a 15, en donde R³ es un grupo de la fórmula 1c;

5



10

en los que significan

A enlace o alquilo C₁₋₆, que puede estar eventualmente sustituido con oxo o NMe₂;

15

R^{3,4} H o alquilo C₁₋₆;

R^{3,5} un radical seleccionado del grupo compuesto por

20

alquilo C₁₋₆, que eventualmente puede estar sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀ y un heterociclo C₅₋₁₀, que también puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo de halógeno, OH, oxo, alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico y un anillo bicíclico, en donde estos radicales pueden estar en cada caso eventualmente sustituidos con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por oxo, alquilo C₁₋₆, OH, arilo C₆₋₁₀, un anillo heterocíclico, alquilen C₁₋₆-R^{3,5,1}, O-alquilen C₁₋₆-R^{3,5,1} y NH-alquilen C₁₋₆-R^{3,5,1},

25

en donde significan

R^{3,5,1} un radical seleccionado del grupo compuesto por arilo C₆₋₁₀ y anillo C₃₋₁₀ heterocíclico que eventualmente puede estar sustituido con alquilo C₁₋₆;

30

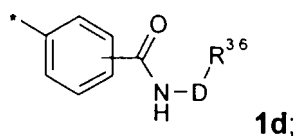
así como sus sales, diastereómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente tolerables.

35

17. Compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 y 12 a 16, en donde

R³ es un grupo de la fórmula 1d;

40



45

en donde significan

D alquilo C₂₋₄;

50

R^{3,6} piridinilo;

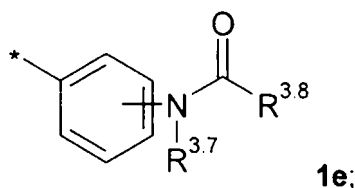
así como sus sales, diastereómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente tolerables.

55

18. Compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 y 12 a 17, en donde

R³ es un grupo de la fórmula 1e;

60



65

ES 2 328 400 T3

en donde significan

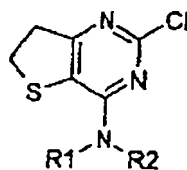
R^{3,7} H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

5 R^{3,8} H, OH, halógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, un anillo C₃₋₁₀ heterocíclico y un anillo bicíclico, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo de halógeno, alquilo C₁₋₆, OH, haloalquilo C₁₋₆ y O-alquilo C₁₋₆,

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

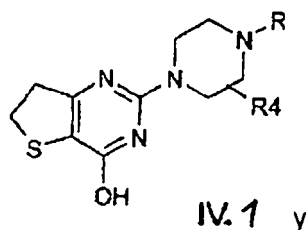
19. Productos intermediarios seleccionados del grupo compuesto por:

15 - compuestos de acuerdo con la fórmula VIII.1

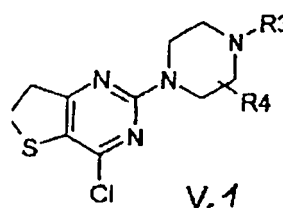


VIII.1

- compuestos de acuerdo con la fórmula IV.1 y V.1

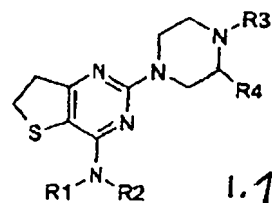


IV.1 y



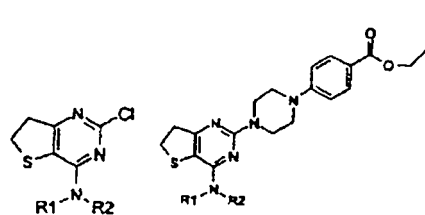
V.1

- compuestos de acuerdo con la fórmula I.1

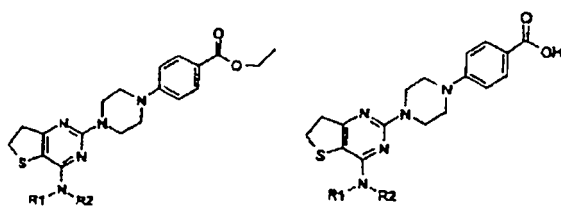


I.1

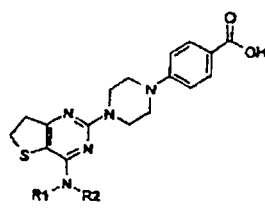
- compuestos de acuerdo con las fórmula IV.2, VI.2, VII.2 y VIII.2



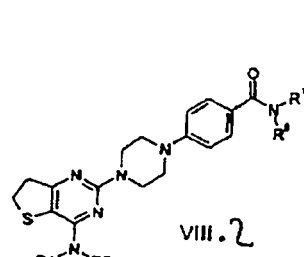
IV.2 ,



VI.2 ,



VII.2 ,



VIII.2

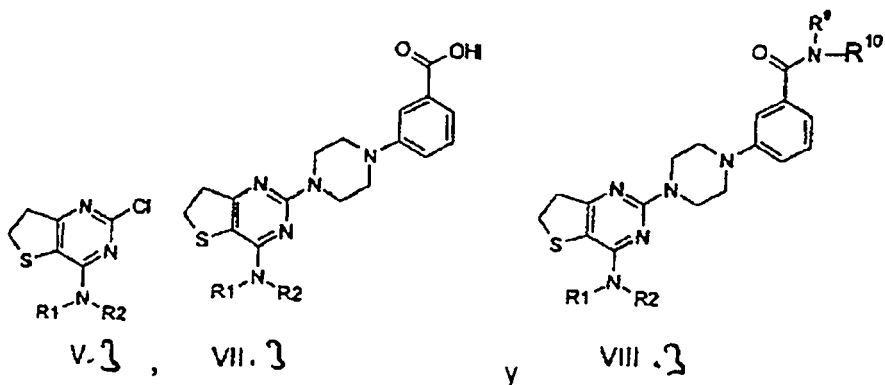
ES 2 328 400 T3

- compuestos de acuerdo con la fórmula V.3, VII.3 y VIII.3

5

10

15



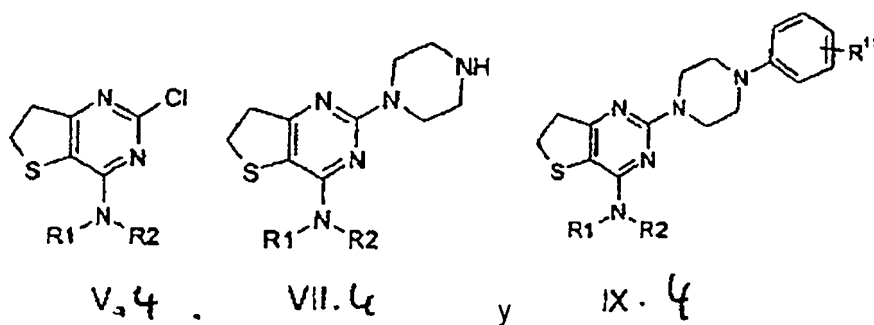
20

- compuestos de acuerdo con la fórmula V.4, VII.4 y IX.4

25

30

35

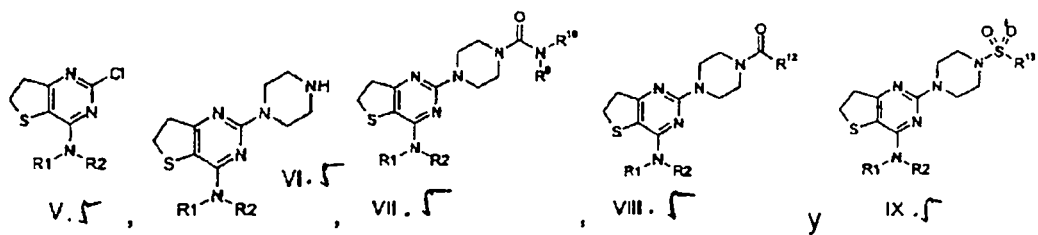


40

- compuestos de acuerdo con la fórmula V.5, VI.5, VII.5, VIII.5 y IX.5

45

50

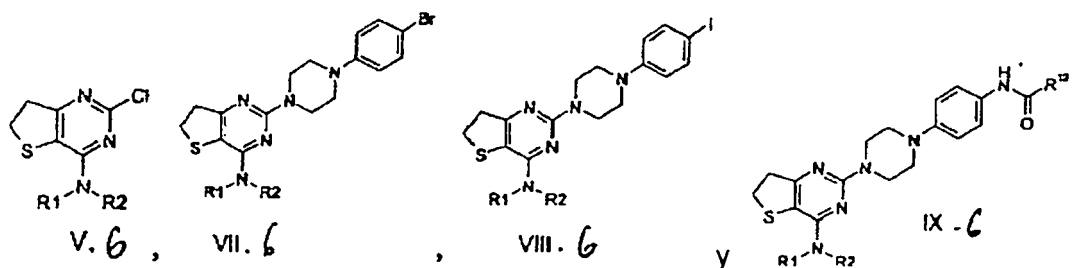


55

- compuestos de acuerdo con la fórmula V.6, VII.6, VIII.6 y IX.6

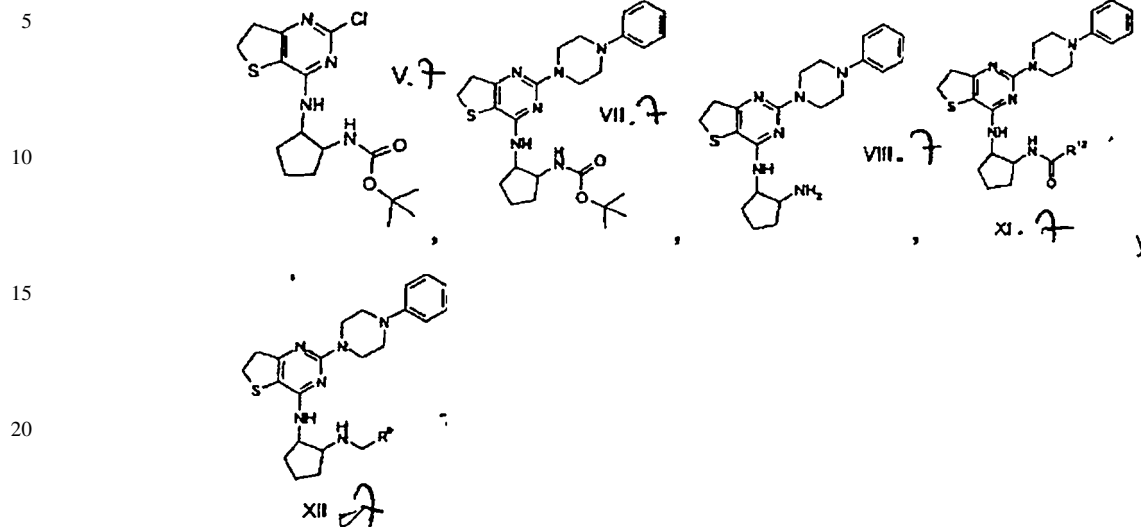
60

65

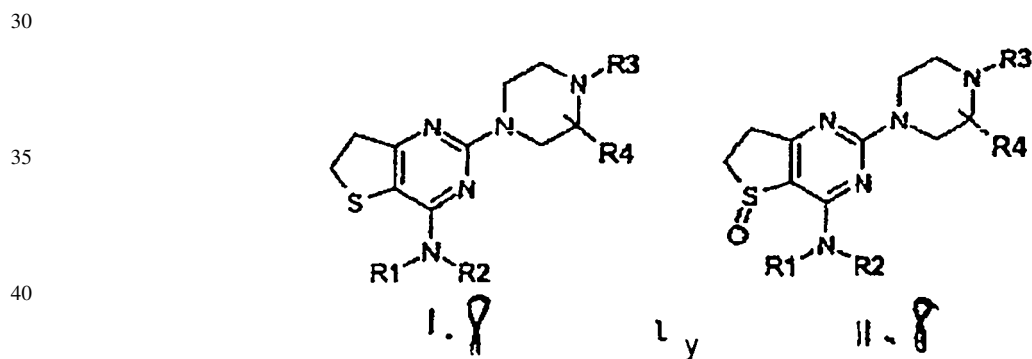


ES 2 328 400 T3

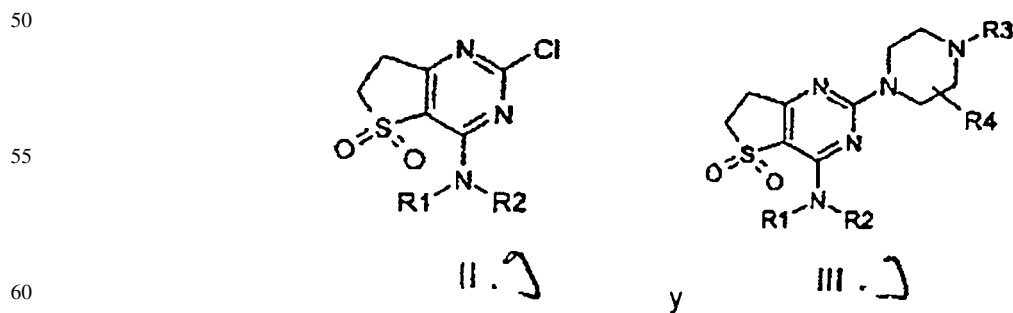
- compuestos de acuerdo con la fórmula V.7, VII.7, VIII.7, XI.7 y XII.7



- compuestos de acuerdo con la fórmula I.8 y II.8

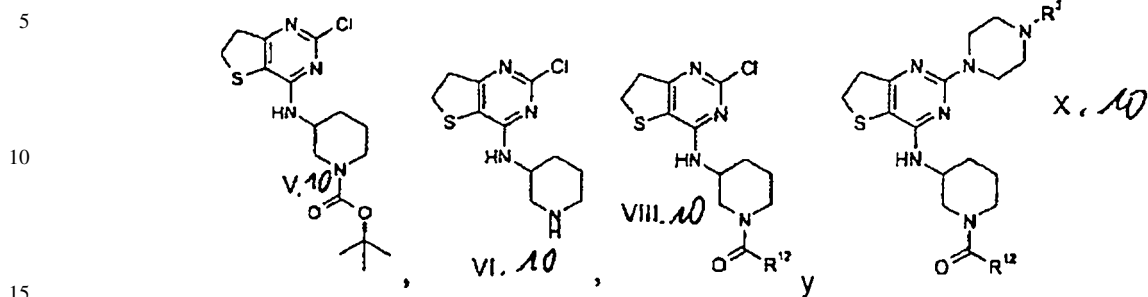


- compuestos de acuerdo con la fórmula II.9 y III.9

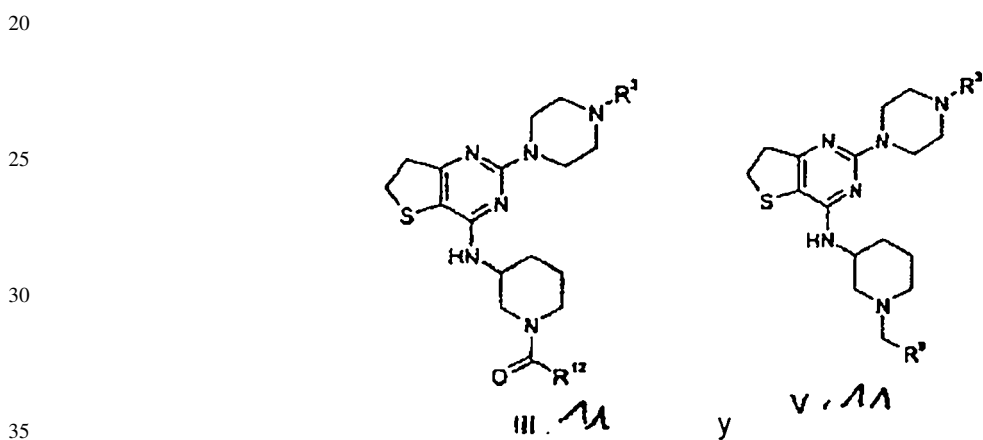


ES 2 328 400 T3

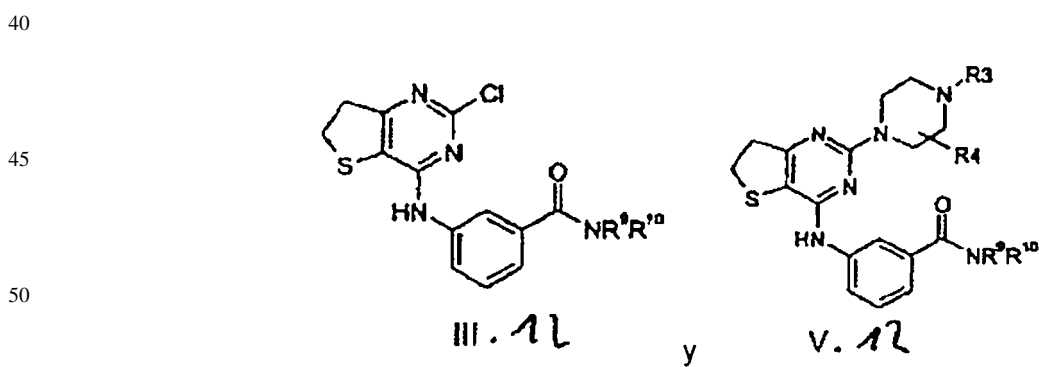
- compuestos de acuerdo con la fórmula V.10, VI.10, VIII.10 y X.10



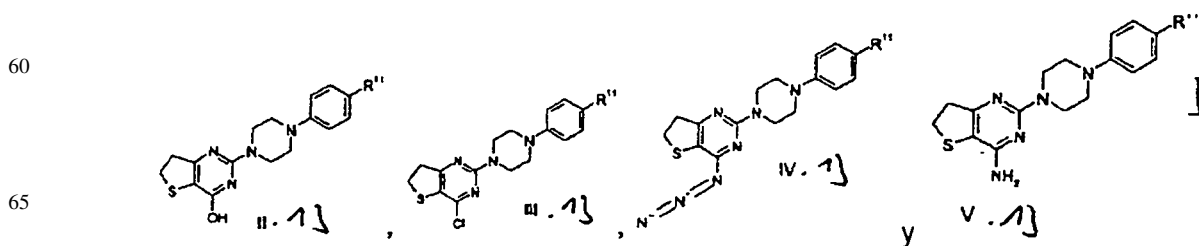
- compuestos de acuerdo con la fórmula III.11 y V.11



- compuestos de acuerdo con la fórmula III.12 y V.12

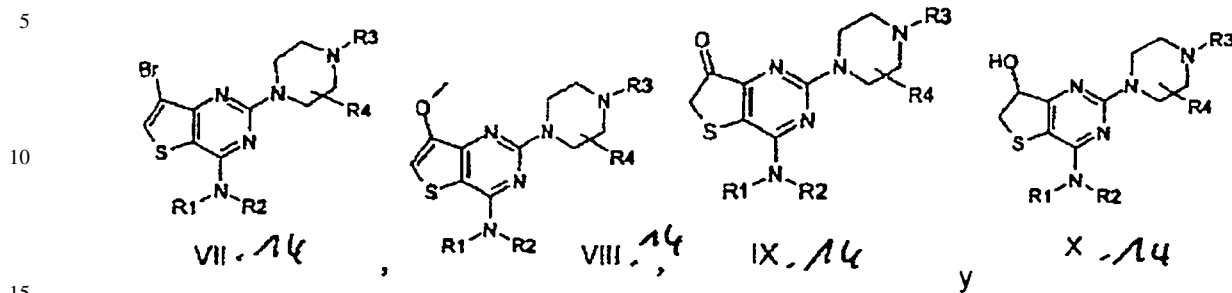


- compuestos de acuerdo con la fórmula II.13, III.13, IV.13 y V.13



ES 2 328 400 T3

- compuestos de acuerdo con la fórmula IV.14, V.14, VII.14, VIII.14, IX.14 y X.14



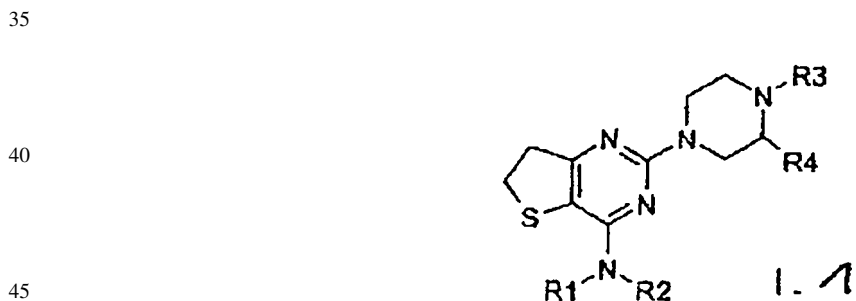
en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y X tienen los significados definidos en las reivindicaciones 1 a 18,

20 y en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y X tienen los significados antes definidos y en donde R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² son, en cada caso de modo independiente entre sí, un radical seleccionado del grupo compuesto por H, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclo C₃₋₁₀ aromático o no aromático, aril C₆₋₁₀-alquilenos C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilenos C₁₋₆ y heterociclo C₃₋₁₀-alquilenos C₁₋₆, que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por OH, oxo, alquilo C₁₋₆, fenilcicloalquilo C₃₋₇, heterociclo C₃₋₇ y halógeno,

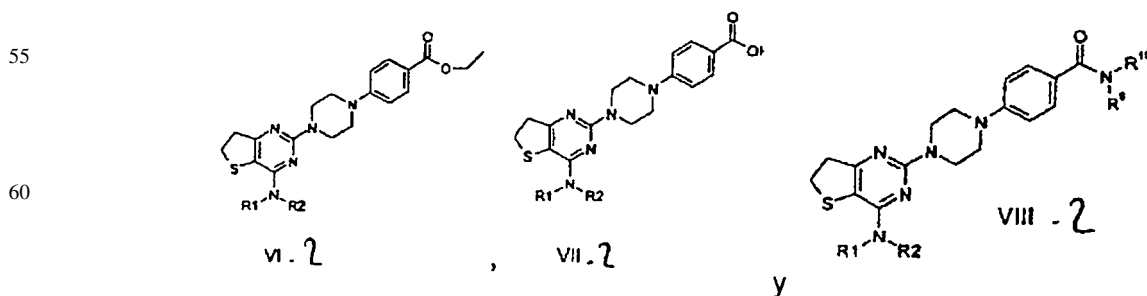
25 y en donde R¹³ está seleccionado del grupo compuesto por OH, halógeno, O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, fenilo y cicloalquilo C₃₋₇ y heterociclo C₃₋₇.

30 20. Productos intermedios de acuerdo con la reivindicación 19 seleccionados del grupo compuesto por:

- compuestos de acuerdo con la fórmula I.1

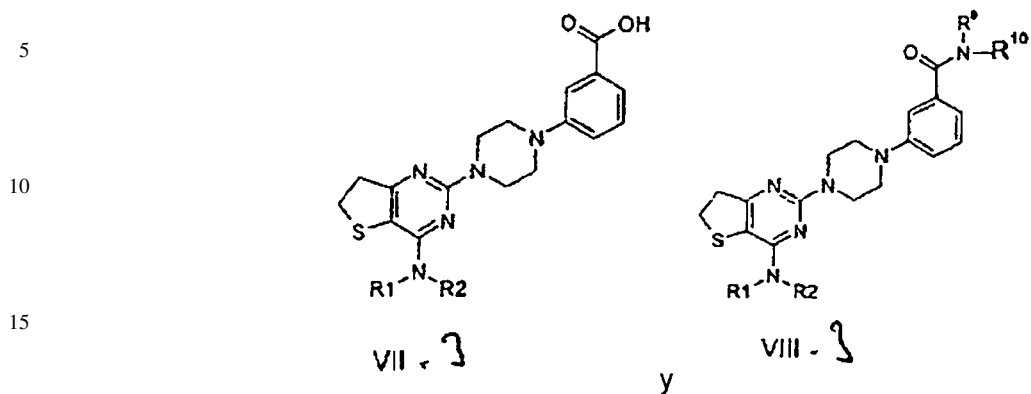


50 - compuestos de acuerdo con la fórmula VI.2, VII.2 y VIII.2

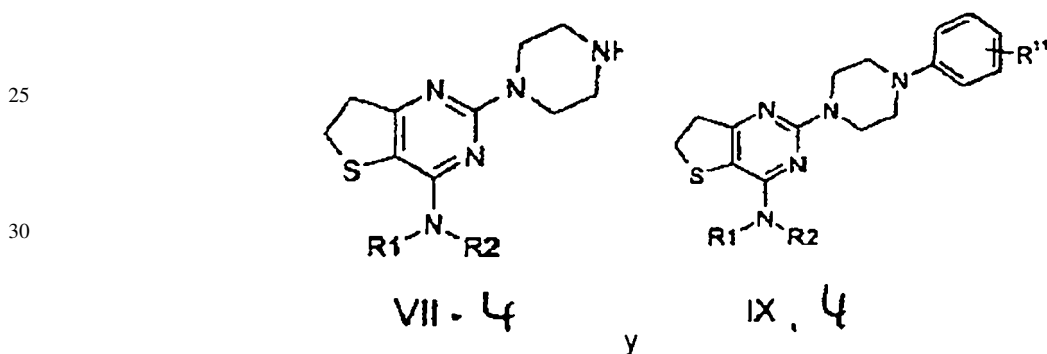


ES 2 328 400 T3

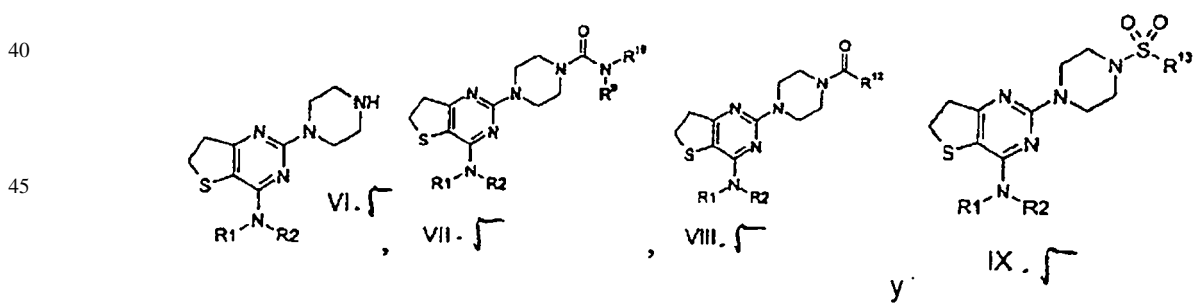
- compuestos de acuerdo con la fórmula VII.3 y VIII.3



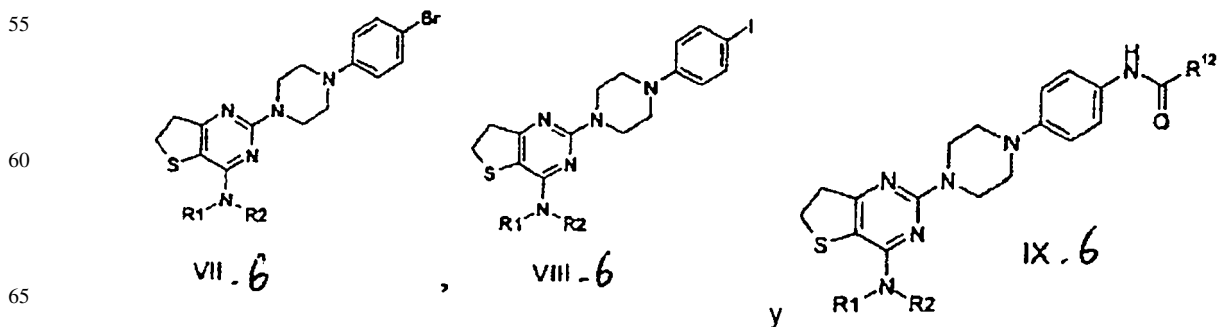
- compuestos de acuerdo con la fórmula VII.4 y IX.4



- compuestos de acuerdo con la fórmula VI.5, VII.5, VIII.5 y IX.5

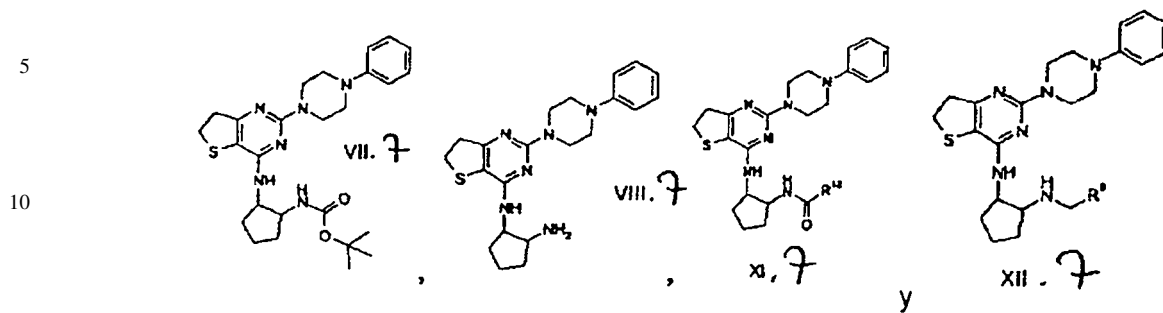


- compuestos de acuerdo con la fórmula VII.6, VIII.6 y IX.6

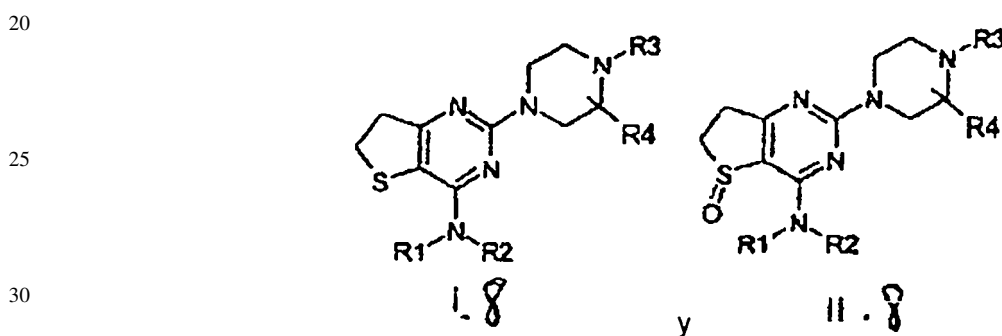


ES 2 328 400 T3

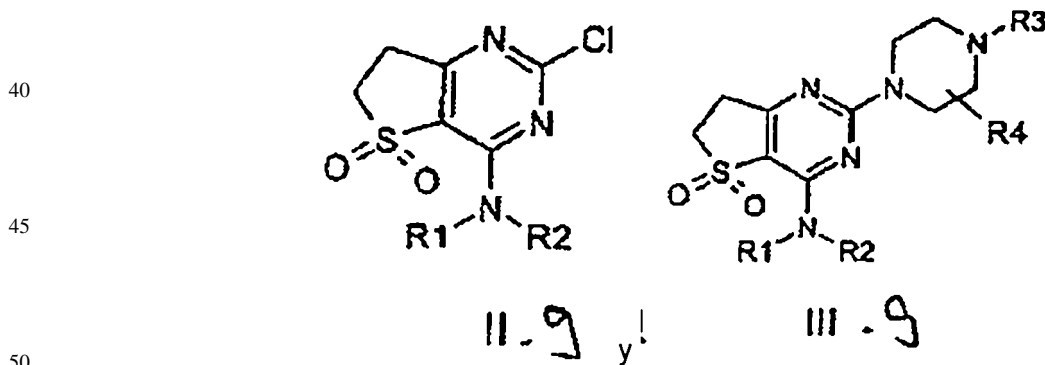
- compuestos de acuerdo con la fórmula VII.7, VIII.7, XI.7 y XII.7



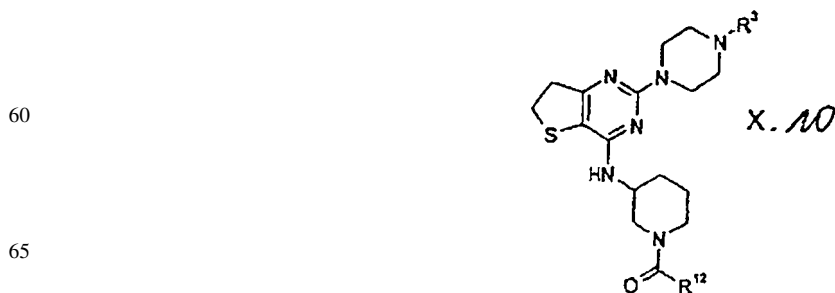
- compuestos de acuerdo con la fórmula I.8 y II.8



- compuestos de acuerdo con la fórmula II.9 y III.9



- compuestos de acuerdo con la fórmula X.10



ES 2 328 400 T3

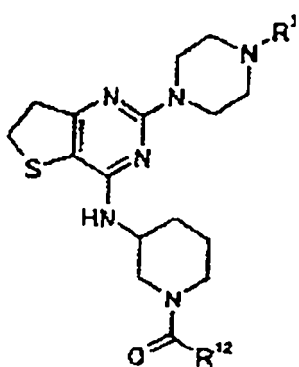
- compuestos de acuerdo con la fórmula III.11 y V.11

5

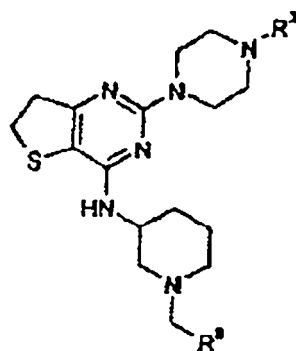
10

15

20



III.11 y



V.11

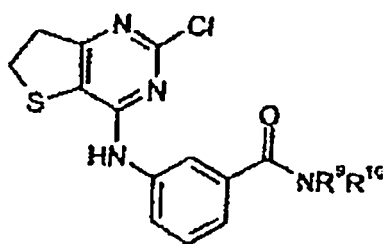
- compuestos de acuerdo con la fórmula III.12 y V.12

25

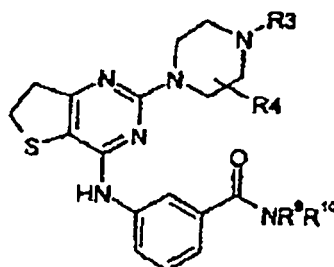
30

35

40



III.12



V.12

y

- compuestos de acuerdo con la fórmula II.13, III.13, IV.13 y V.13

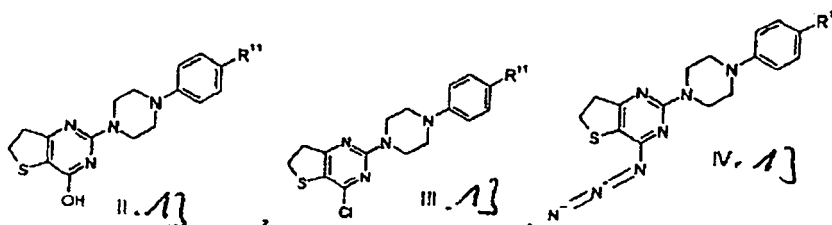
45

50

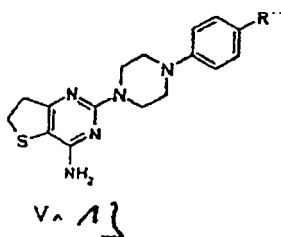
55

60

65



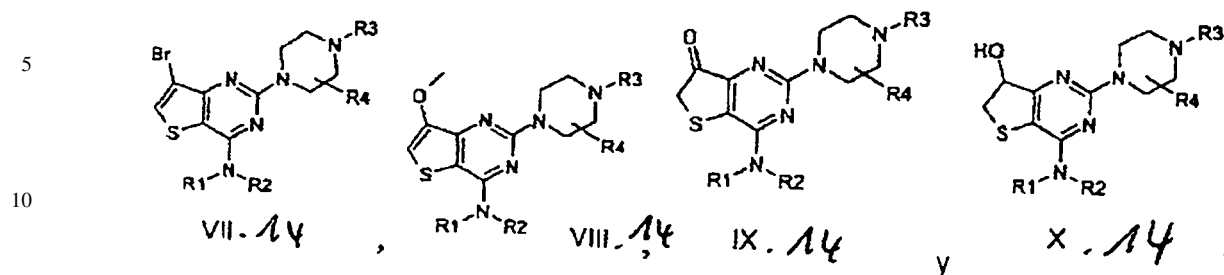
y



V.13

ES 2 328 400 T3

- compuestos de acuerdo con la fórmula VII.14, VIII.14, IX.14 y X.14



15 21. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 18 como medicamentos.

22. Uso de compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 18 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que se pueden tratar por inhibición de la enzima PDE4.

20 23. Uso de compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 18 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos o enfermedades gastrointestinales o de las vías respiratorias, como también enfermedades inflamatorias de las articulaciones, la piel o los ojos, enfermedades cancerígenas, así como enfermedades del sistema nervioso periférico o central.

25 24. Uso de compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 18 para la preparación de un medicamento para la prevención y el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias o los pulmones que están acompañadas de una incrementada producción de mucosa, inflamaciones y/o enfermedades obstructivas de las vías respiratorias.

30 25. Uso de compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 18 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y obstructivas como EPOC, sinusitis crónica, asma, morbus Crohn, colitis ulcerosa.

26. Uso de compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 18 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal.

35 27. Uso de compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 18 para la preparación de un medicamento para la prevención y el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso periférico o central tales como depresión, depresión bipolar o maníaca, estados de angustia aguda y crónica, esquizofrenia, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, esclerosis múltiple aguda y crónica o estados de dolor agudo y crónico, así como lesiones del cerebro provocadas por apoplejía, hipoxia o trauma cerebral.

28. Formulaciones farmacéuticas **caracterizadas** por el contenido de uno o varios compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 18.

45 29. Formulación farmacéutica, **caracterizada** por un contenido de un compuesto de fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 18.

50

55

60

65