



Organización y
Digitalización CSA Ltda

CSA836308

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-095332-00000-0000

Fecha: 2010-08-04 17:17:31

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

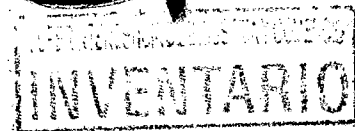
Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 172

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-95332

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

HETEROCICLOS ESPIROCICLICOS, MEDICAMENTOS QUE

CONTIENEN A ESTOS COMPUESTOS, SU USO Y

PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-095332- -00000-0000

Fecha: 2010-08-04 17:17:31 Dep: 2020 DIR.NUEVASOR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 172

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania Domicilio: Ingelheim am Rhein, Alemania	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
--	---	---

3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T.P <u>23.555</u>
---	--	--

4 INVENTOR (ES) (72)	1. Frank HIMMELSBACH Boehringer Ingelheim GMBH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Alemania 3. Ralf LOTZ Boehringer Ingelheim GMBH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Alemania	2. Birgit JUNG Boehringer Ingelheim GMBH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Alemania
--	---	--

5 PCT (86)	Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2009/000805</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2009/098061 A1</u>	Fecha: <u>5 de febrero de 2009</u> Fecha: <u>13 de agosto de 2009</u>
----------------------------------	--	--

6 Título (54)	<u>HETEROCICLOS ESPIROCÍCLICOS, MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN A ESTOS COMPUESTOS, SU USO Y PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN (8146)</u>
-------------------------------------	--

7 Clasificación Internacional (51)	<u>C07D 403/012 A61P 11/00</u> <u>A61K 31/517</u>
--	--

8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>EP</u>	<u>7 de febrero de 2008</u>	<u>EP08101353.4</u>

9 Comprobante de pago No.:	<u>10-59.076</u>	Fecha: <u>21 de julio de 2010</u>
--	------------------	-----------------------------------

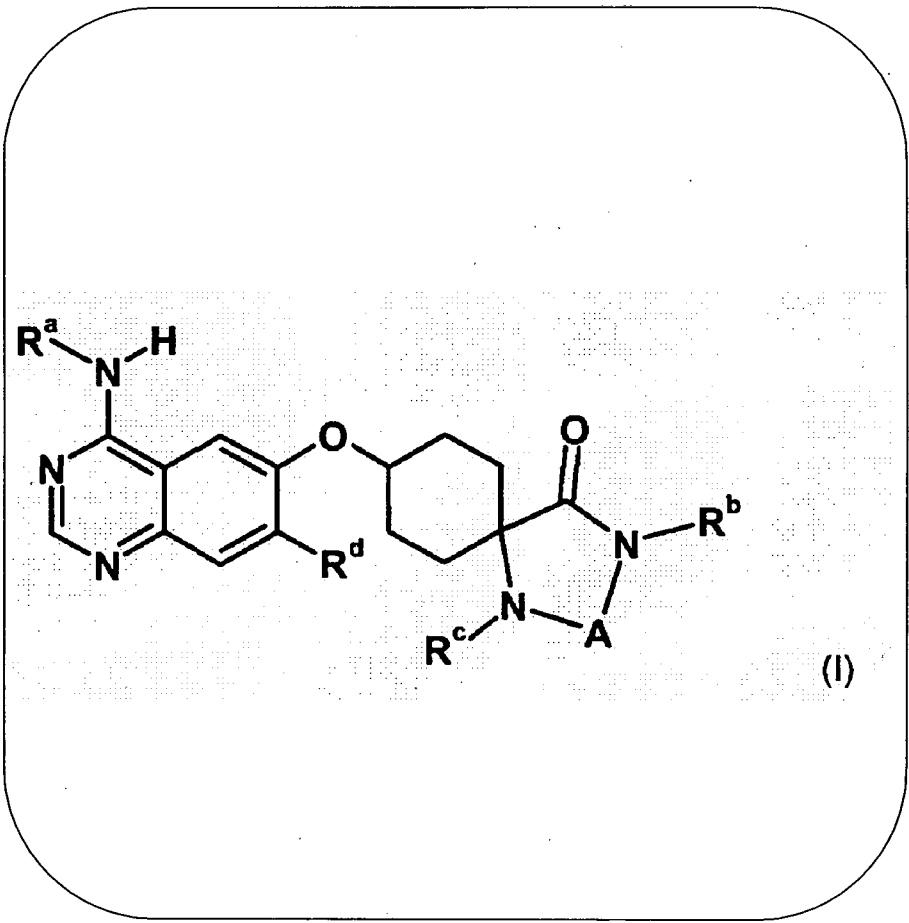
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/098061 A1

Descripción:

Páginas 74 en el idioma original

Páginas 68 en español

Reivindicaciones: Número (s) 10

Figuras: Número (s)

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz. -----

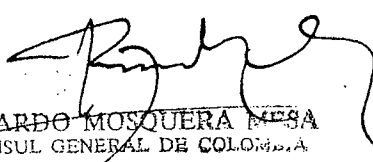
Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen ----- está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN y Dr. GERHARD HUBER -----

quien(es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

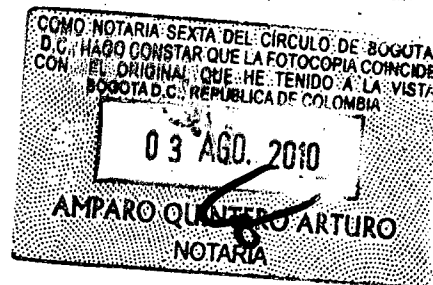
Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación	US \$	6.-
Fondo Rotatorio	US \$	100.-
Tasa consular	US \$	1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
BOGOTÁ
15/08/2010
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
1400 ENE - 4 A 11:44
DEFINICIONES
BOGOTÁ D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CUMPLIÓ
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
03 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

1-045133-027

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

9255
0569

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of/domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o al tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

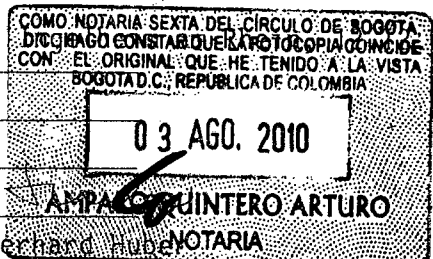
BOEHRINGER INGELHEIM
in/en INTERNATIONAL GMBH

Dr. Dieter Laudien

Signature

Dr. Gerhard Huber

Firma



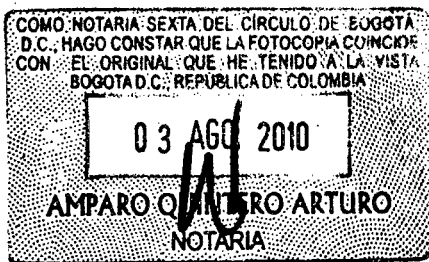
995

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate* on the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

7

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen, .

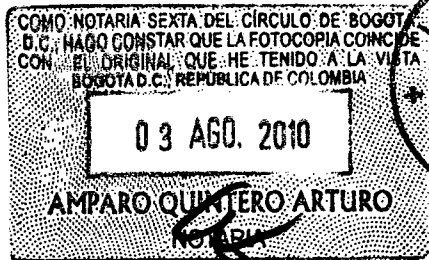
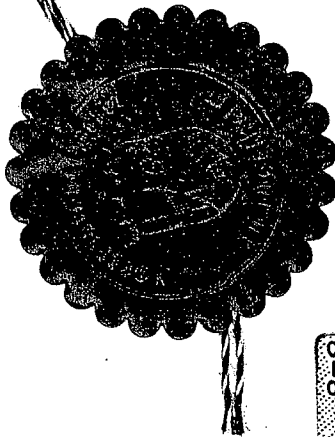
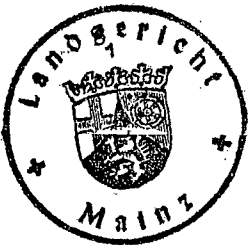
- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

[Handwritten Signature]
Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~stempels~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wart: DM. 5.000,-)
JVKostO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 861



Mainz, den dreizehnen Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

[Handwritten Signature]
(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Amtsinspektor

995

8

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

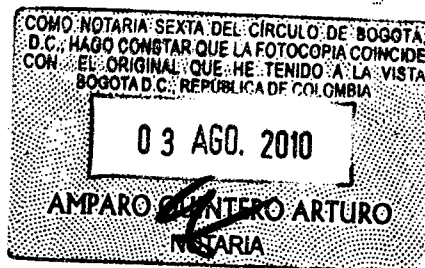
Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen

a quienes conozco en persona.



Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

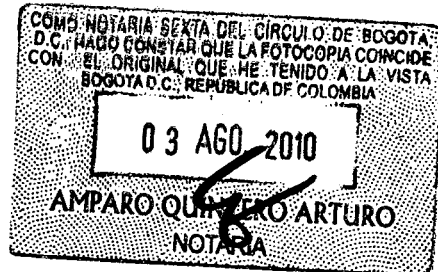
Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco



El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización

(Valor: DM 5.000,-)

JVKostO del 26 de julio 1957

Gacetas Oficial I Pag. 861

DM 20,--

Mainz, 13 de diciembre de 1995

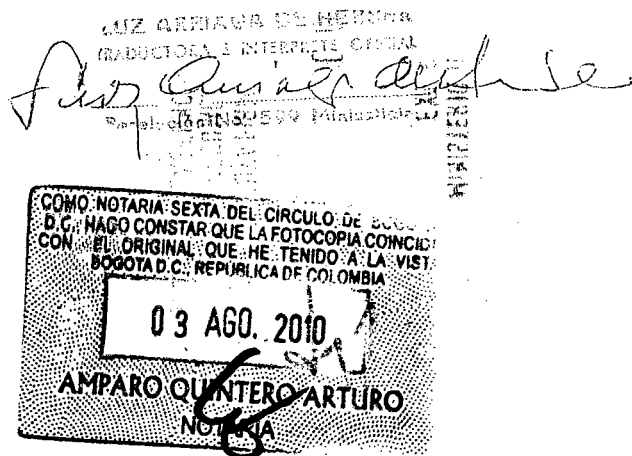
Fdo.: firma ilegible

Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 129 del 13 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

Jay Alvarado
Jal Horber

C. C. _____
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

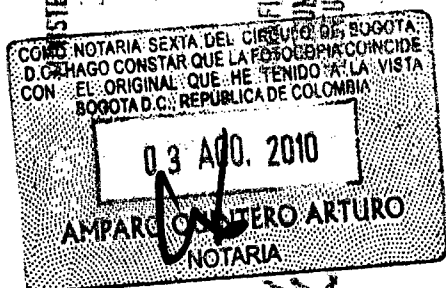
1996 ENE 10 A 11:33

JEFE DE REGISTRACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

001911
Prigona

SECRETARIA DE
RECEPCION Y
DISTRIBUCION



CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

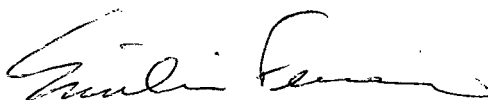
Poderdante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el : 12/12/1995

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

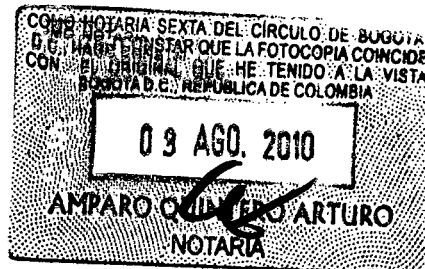
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

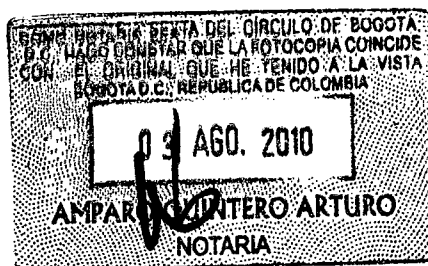
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C.
 Ante el **03 NOV 2009**
 NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
 BOGOTÁ D.C.
 Compareció (eron) *Amirio Flarego*
Juiz Clemencia de
Amirio
 Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
CC 74380147 y 74380147
CC 35456347 y 35456347
 Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Emilia Varg...
Juiz Clemencia Gótz...



30

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. August 2009 (13.08.2009)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/098061 A1

PCT

- (51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 403/12 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/000805

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. Februar 2009 (05.02.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
EP08101353.4 7. Februar 2008 (07.02.2008) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HIMMELSBACH, Frank** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GMBH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **JUNG, Birgit** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GMBH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **LOTZ, Ralf** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GMBH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).
- (74) Anwalt: **HAMMANN, Heinz**; c/o Boehringer Ingelheim GMBH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

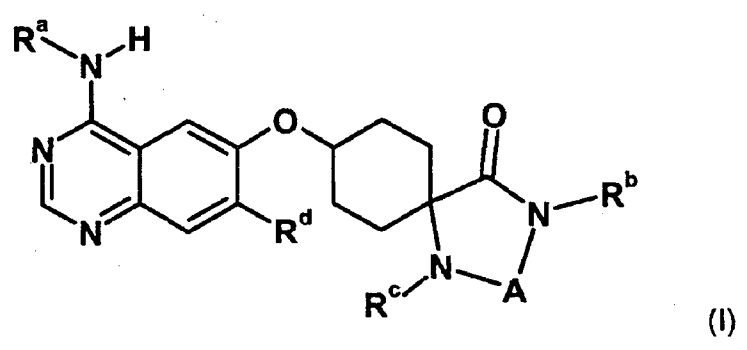
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

- (54) Title: SPIROCYCLIC HETEROCYCLES, MEDICAMENTS CONTAINING SAID COMPOUNDS, USE THEREOF AND METHOD FOR THEIR PRODUCTION
- (54) Bezeichnung: SPIROCYCLISCHE HETEROCYCLLEN, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL, DEREN VERWENDUNG UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG



(I)

(57) Abstract: The invention relates to spirocyclic heterocycles of general formula (I), to their tautomers, stereoisomers, mixtures and salts, in particular their physiologically compatible salts, comprising inorganic or organic acids with valuable pharmacological characteristics, in particular an inhibitory action on signal transduction that is mediated by tyrosine kinases. The invention also relates to the use of said heterocycles for treating diseases, in particular tumorous diseases, and benign prostatic hyperplasia (BPH) and for treating diseases of the lungs and respiratory tract. The invention further relates to the production of said heterocycles.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft spirocyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel (I) deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinase vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen sowie der benignen Prostatahyperplasie (BPH), von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege, und deren Herstellung

WO 2009/098061 A1

13

WO 2009/098061 A1



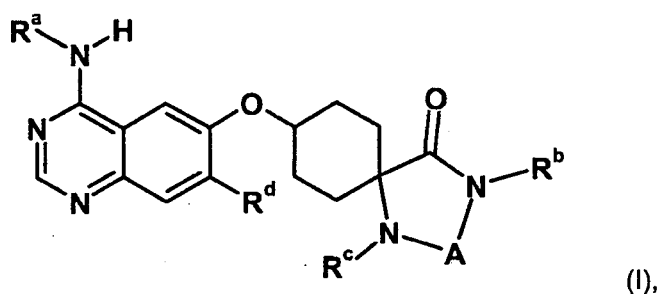
— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent
zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

Spirocyclische Heterocyclen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind spirocyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



- 10 deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen sowie der benignen Prostatahyperplasie (BPH), von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.
- 15

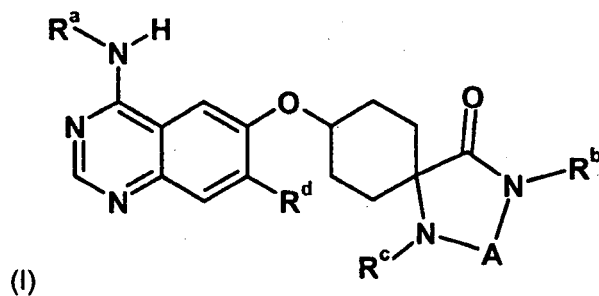
Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, neue Verbindungen bereitzustellen, die aufgrund ihrer pharmazeutischen Wirksamkeit als Tyrosin-Kinase Hemmer zur Anwendung auf therapeutischem Gebiet, d.h. zur Behandlung von pathophysiologischen Prozessen, die durch Überfunktion von Tyrosinkinasen hervorgerufen werden, gelangen können.

20

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

- 25 Überraschenderweise wurde gefunden, dass die vorstehend genannte Aufgabe durch Verbindungen der Formel (I), worin die Reste R^a bis R^d und A die nachstehend genannten Bedeutungen haben, gelöst wird.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



worin

5 **R^a** eine Phenyl- oder 1-Phenylethyl-Gruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste **R¹** bis **R³** substituiert ist, wobei

R¹ und **R²** gleich oder verschieden, Wasserstoff oder
einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
10 F, Cl, Br, I, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, NO₂, NH₂ und OH,

oder

einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkyl-O-, C₂₋₃-Alkenyl, C₂₋₃-Alkynyl,
15 Phenyl, Phenyl-O-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl- und Phenyl-C₁₋₃-alkyl-O-,
Heteroaryl, Heteroaryl-O-, Heteroaryl-C₁₋₃-alkyl- und Heteroaryl-C₁₋₃-
alkyl-O, wobei die vorstehend genannten Phenylgruppen durch Reste
R⁵, mono- oder di- substituiert sind,

und

20 **R³** Wasserstoff,
oder
einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
F, Cl, Br und CH₃,

25 **R^b** Wasserstoff, oder einen Rest, gegebenenfalls substituiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl- und C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-,

30 **R^c** Wasserstoff, oder einen Rest, gegebenenfalls substituiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₆-Alkyl-CO-, C₃₋₆-

Cycloalkyl-CO-, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-CO-, C₁₋₆-Alkyl-SO₂-, C₃₋₆-Cycloalkyl-SO₂-,
C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-SO₂-, Phenyl-CO- und Phenyl-SO₂-,

R^d Wasserstoff oder

5 einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

F, Cl, Br, I, OH, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkyl-O-, mit 1 bis 3 Fluoratomen substituiertes
C₁₋₂-Alkyl-O-, C₃₋₇-Cycloalkyl-O-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl-O-, Tetrahydrofuran-3-yl-O-,
Tetrahydropyran-3-yl-O-, Tetrahydro-pyran-4-yl-O-, Tetrahydrofuranyl-C₁₋₄-alkyl-O- und
Tetrahydropyranyl-C₁₋₄-alkyl-O-,

10 oder

R^d-C₁₋₄-alkyl-, wobei die Verknüpfung der Reste R^d über jedes C-Atom des Alkylrestes
erfolgen kann,

oder

15 R^d-C₂₋₄-alkyl-O-, wobei der Rest R^d durch mindestens 2 C-Atome von dem
Sauerstoffatom getrennt ist,

oder

einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

20 Pyrrolidin-2-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, Pyrrolidin-3-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, Piperidin-2-yl-C₁₋₄-alkyl-O-,
Piperidin-3-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, Piperidin-4-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, Azepan-2-yl-C₁₋₄-alkyl-O-,
Azepan-3-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, Azepan-4-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, Morpholin-2-yl-C₁₋₄-alkyl-O-,
Morpholin-3-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-pyrrolidin-2-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-
pyrrolidin-3-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-2-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-
piperidin-3-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-
azepan-2-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-azepan-3-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-azepan-
25 4-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-morpholin-2-yl-C₁₋₄-alkyl-O- und 4-(C₁₋₃-Alkyl)-morpholin-
3-yl-C₁₋₄-alkyl-O-,

wobei

30 **R^d** einen Rest, gleich oder verschieden, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
OH, C₁₋₃-Alkyl-O-, C₃₋₆-Cycloalkyl-O-, NH₂, C₁₋₃-Alkyl-NH-, (C₁₋₃-Alkyl)₂N-, (2-
Methoxyethyl)₂N-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Azepan-1-yl-, Morpholin-4-yl-,
1,4-Oxazepan-4-yl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-, 3-Oxa-8-aza-
bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-
35 (C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-, 1,4-Diazepan-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-1,4-diazepan-1-yl-,
HCO-NH-, C₁₋₄-Alkyl-CO-NH-, C₁₋₃-Alkyl-O-C₁₋₃-alkyl-CO-NH-, C₁₋₄-Alkyl-O-CO-

NH-, H₂NCONH-, C₁₋₃-Alkyl-NH-CO-NH-, (C₁₋₃-Alkyl)₂N-CONH-, Pyrrolidin-1-yl-CO-NH-, Piperidin-1-yl-CO-NH-, Piperazin-1-yl-CO-NH-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-CO-NH-, Morpholin-4-yl-CO-NH- und C₁₋₄-Alkyl-SO₂-NH-,

5 wobei die bei der Definition des Restes R^d vorstehend genannten Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Azepan-1-yl-, Piperazinyl-, 1,4-Diazepan-1-yl-, Morpholinyl- und 1,4-Oxazepan-4-yl-Gruppen jeweils zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können, und

10 wobei die vorstehend genannten Phenylgruppen durch Reste R⁵ mono- oder di- substituiert sind, wobei

R⁵ Wasserstoff, oder
einen Rest, gleich oder verschieden, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
F, Cl, Br, I, OH, CN, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-O-, CHF₂, CF₃, -O-CHF₂ und
15 -O-CF₃,

und

soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

20 A -CO- oder -C₁-C₃-alkylen-,
wobei der -C₁-C₃-alkylen- Rest durch einen Rest R⁶ 1-, 2-, 3- oder 4-fach substituiert sein kann,

und

R⁶ gleich oder verschieden, Wasserstoff, oder
25 einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus OH, C₁-C₄-Alkyl und -O-C₁-C₄-Alkyl

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch
30 unbedenklichen Säureadditionssalze, Solvate und Hydrate,
bedeuten.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

35 R^a einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 3-Chlor-2-fluor-phenyl-, 3-Chlor-4-fluor-phenyl-, 5-Chlor-2-fluor-phenyl-, 2-Fluor-3-methyl-phenyl-, 2-Fluor-5-methyl-

phenyl-, 4-Fluor-3-methyl-phenyl- und 3-Chlor-2-methyl-phenyl-,

R^b und R^c gleich oder verschieden,
Wasserstoff oder C_{1-3} -Alkyl,

R^d C_{1-3} -Alkyl-O-,

soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

A $-CH_2CH_2-$, wobei der $-CH_2CH_2-$ Rest durch eine 1 oder 2 Methylgruppen substituiert sein kann,

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, Solvate und Hydrate, bedeuten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel (I) zur Verwendung als Arzneimittel.

Bevorzugt ist die Verwendung der Verbindungen der Formel (I), wobei es sich um entzündliche oder allergische Erkrankungen der Atemwege handelt.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung der Verbindungen der Formel (I), wobei es sich um eine Erkrankung handelt, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus chronischer Bronchitis, akuter Bronchitis, Bronchitis aufgrund bakterieller oder viraler Infektion oder Pilzen oder Helminthen, allergischer Bronchitis, toxischer Bronchitis, chronisch obstruktiver Bronchitis (COPD), Asthma (intrinsisch oder allergisch), pедиатrischem Asthma, Bronchiektasien, allergischer Alveolitis, allergischer oder nicht-allergischer Rhinitis, chronischer Sinusitis, zystischer Fibrose oder Mukoviszidose, alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Husten, Lungenemphysem, interstitieller Lungenerkrankungen, Alveolitis, hyperreaktiver Atemwege, Nasenpolypen, Lungenödemen, Pneumonitis aufgrund unterschiedlicher Genese wie Strahlen-induziert oder durch Aspiration oder infektiöse, Kollagenosen wie Lupus eryth, systemische Sklerodermie, Sarkoidose und M. Boeck, sowie zur Behandlungen von Exazerbationen bei Asthma und COPD, die viral, bakteriell oder durch andere Ursachen ausgelöst wurden, zur Behandlung von viralen oder bakteriellen Infektionen der Atemwege oder Lunge.

Weiterhin bevorzugt ist die Verwendung der Verbindungen der Formel (I), wobei es sich um

entzündliche oder allergische Krankheitszustände handelt, bei denen Autoimmun-Reaktionen beteiligt sind.

Weiterhin bevorzugt ist die Verwendung der Verbindungen der Formel (I), wobei es sich um eine Erkrankung in Form von benignen oder malignen Tumoren handelt.

5 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine pharmazeutische Formulierung enthaltend eine Verbindung der Formel (I).

Bevorzugt ist eine oral applizierbare pharmazeutische Formulierung enthaltend eine Verbindung der Formel (I).

10 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder mehrerer Verbindungen der Formel (I) als weiteren Wirkstoff einen oder mehrere Verbindungen enthalten, die ausgewählt sind aus den Klassen der Betamimetika, Anticholinergika, Corticosteroiden, weitere PDE4-Inhibitoren, LTD4-Antagonisten, EGFR-Hemmern, Dopamin-Agonisten, H1-Antihistaminika, PAF-Antagonisten und PI3-Kinase Inhibitoren oder zwei- oder dreifach Kombinationen davon.

15

Verwendete Begriffe und Definitionen

20 Unter dem Begriff "gegebenenfalls substituiert" wird im Rahmen der Erfindung die genannte Gruppe verstanden, die gegebenenfalls mit einem niedermolekularen Rest substituiert ist. Als niedermolekulare Reste werden als chemisch sinnvoll anzusehende Gruppen verstanden, bestehend aus 1-25 Atomen. Bevorzugt haben solche Gruppen keinen negativen Effekt auf die pharmakologische Wirksamkeit der Verbindungen.

Beispielsweise können die Gruppen umfassen:

- 25
- Gerade oder verzweigte Kohlenstoffketten, gegebenenfalls unterbrochen durch Heteroatome, gegebenenfalls substituiert mit Ringen, Heteroatomen oder anderen gängigen funktionellen Gruppen.
 - Aromatische oder nicht-aromatische Ringsysteme bestehend aus Kohlenstoffatomen und gegebenenfalls Heteroatomen, die wiederum substituiert sein können mit funktionellen
 - 30 Gruppen.
 - Mehrere aromatische oder nicht-aromatische Ringsysteme bestehend aus Kohlenstoffatomen und gegebenenfalls Heteroatomen, die durch eine oder mehrere Kohlenstoffketten, gegebenenfalls unterbrochen durch Heteroatome, gegebenenfalls substituiert mit Heteroatomen oder anderen gängigen funktionellen Gruppen verknüpft sein
 - 35 können.

Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome, beispielsweise ein, zwei, drei, vier oder fünf Wasserstoffatome, durch Deuterium ausgetauscht sind.

5

Sofern in der Strukturformel eines Substituenten ein einseitig offener Bindestrich "-" verwendet wird, ist dieser Bindestrich als Verknüpfungspunkt zum Rest des Moleküls zu verstehen. Der Substituent tritt an die Stelle der entsprechenden Reste R^a , R^b , etc.. Sofern in der Bezeichnung oder Strukturformel eines Substituenten kein einseitig offener Bindestrich verwendet wird, ergibt sich der Verknüpfungspunkt zum Rest des Moleküls eindeutig aus der Bezeichnung oder Strukturformel selbst.

10

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können Säuregruppen besitzen, hauptsächlich Carboxylgruppen, und/oder basische Gruppen wie z.B. Aminofunktionen. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können deshalb als innere Salze, als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Sulfonsäure oder organischen Säuren (wie beispielsweise Maleinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Essigsäure) oder als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxiden oder Carbonaten, Zink- oder Ammoniumhydroxiden oder organischen Aminen wie z.B. Diethylamin, Triethylamin, Triethanolamin u.a. vorliegen. Zur Darstellung der Alkali- und Erdalkalimetallsalze der Verbindung der Formel (I), kommen vorzugsweise die Alkali- und Erdalkalihydroxide und -hydride in Betracht, wobei die Hydroxide und Hydride der Alkalimetalle, besonders des Natriums und Kaliums bevorzugt, Natrium- und Kaliumhydroxid besonders bevorzugt sind. (siehe auch Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19)

15

20

25

Wie vorstehend genannt, können die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, in ihre pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze mit einer anorganischen oder organischen Säure, überführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Bernsteinsäure, Bromwasserstoffsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Methansulfonsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Weinsäure oder Zitronensäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden.

30

Gegenstand der Erfindung sind die jeweiligen Verbindungen gegebenenfalls in Form der einzelnen Diastereomeren, Mischungen der einzelnen Diastereomeren und/oder der einzelnen

35

Enantiomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren - wie beispielsweise Säureadditionssalze mit Halogenwasserstoffsäuren - beispielsweise Chlor- oder Bromwasserstoffsäure - oder
5 organischen Säuren - wie beispielsweise Weinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure oder Methansulfonsäure.

"Schutzgruppen" im Sinne der vorliegenden Erfindung sind als Sammelbezeichnung für solche organische Reste zu verstehen, mit denen bestimmte funktionelle Gruppen eines mehrere
10 aktive Zentren enthaltenden Moleküls vorübergehend gegen den Angriff von Reagenzien geschützt werden können, so dass Reaktionen nur an den gewünschten (ungeschützten) Stellen stattfinden. Die Schutzgruppen sollen unter milden Bedingungen selektiv einzuführen sein. Sie müssen für die Dauer des Schutzes unter allen Bedingungen der durchzuführenden Reaktionen und Reinigungsoperationen stabil sein; Racemisierungen und Epimerisierungen
15 müssen unterdrückt werden. Schutzgruppen sollen wieder unter milden Bedingungen selektiv und idealerweise mit hoher Ausbeute abspaltbar sein. Die Wahl einer geeigneten Schutzgruppe, die Bedingungen zur Umsetzung (Lösungsmittel, Temperatur, Dauer, etc.) aber auch die Möglichkeiten eine Schutzgruppe wieder zu entfernen sind im Stand der Technik bekannt (z.B. Philip Kocienski, Protecting Groups, 3rd ed. 2004, THIEME, Stuttgart, ISBN:
20 3131370033).

Unter einem "organischen Lösungsmittel" wird im Rahmen der Erfindung ein organischer, niedermolekularer Stoff verstanden, der andere organische Stoffe auf physikalischem Wege zur Lösung bringen kann. Voraussetzung für die Eignung als Lösungsmittel ist, dass sich beim
25 Lösungsvorgang weder der lösende noch der gelöste Stoff chemisch verändern, dass also die Komponenten der Lösung durch physikalische Trennverfahren wie Destillation, Kristallisation, Sublimation, Verdunstung, Adsorption in der Originalgestalt wieder gewonnen werden können. Aus verschiedenen Gründen können nicht nur die reinen Lösungsmittel, sondern Gemische, die die Lösungseigenschaften vereinigen verwendet werden. Beispielsweise seien genannt:

- 30 • Alkohole, bevorzugt Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol, Octanol, Cyclohexanol;
- Glykole, bevorzugt Ethylenglykol, Diethylenglykol;
- Ether / Glykolether, bevorzugt Diethylether, tert-Butylmethylether, Dibutylether, Anisol, 1,4-Dioxan, Tetrahydrofuran, Mono-, Di-, Tri-, Polyethylenglykolether;
- Ketone, bevorzugt Aceton, Butanon, Cyclohexanon;
- 35 • Ester, bevorzugt Essigsäureester, Glykolester;
- Amide u.a. Stickstoff-Verbindungen, bevorzugt N,N-Dimethylformamid, Pyridin, N-

Methylpyrrolidon, Acetonitril;

- Schwefel-Verbindungen, bevorzugt Schwefelkohlenstoff, Dimethylsulfoxid, Sulfolan;
- Nitro-Verbindungen bevorzugt Nitrobenzol;
- Halogenkohlenwasserstoffe, bevorzugt Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlormethan, Tri-,
5 Tetrachlorethen, 1,2-Dichlorethan, Chlorfluorkohlenstoffe;
- aliphatische oder alicyclische Kohlenwasserstoffe, bevorzugt Benzine, Petrolether, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Decalin, Terpen-L.; oder
- aromatische Kohlenwasserstoffe, bevorzugt Benzol, Toluol, *o*-Xylol, *m*-Xylol, *p*-Xylol;
oder entsprechende Gemische davon.

10 Die Bezeichnung diastereomerenrein beschreibt im Rahmen der vorliegenden Erfindung Verbindungen der Formel (I), die in einer Diastereomerenreinheit von wenigstens 85%de, bevorzugt von wenigstens 90%de, besonders bevorzugt von > 95%de vorliegen. Die Bezeichnung de (diastereomeric excess) ist im Stand der Technik bekannt und beschreibt den
15 optischen Reinheitsgrad diastereomerer Verbindungen.

Die Bezeichnung enantiomerenrein beschreibt im Rahmen der vorliegenden Erfindung Verbindungen der Formel (I), die in einer Enantiomerenreinheit von wenigstens 85%ee, bevorzugt von wenigstens 90%ee, besonders bevorzugt von > 95%ee vorliegen. Die
20 Bezeichnung ee (enantiomeric excess) ist im Stand der Technik bekannt und beschreibt den optischen Reinheitsgrad chiraler Verbindungen.

Unter dem Begriff "C₁₋₆-Alkyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen verstanden und unter
25 dem Begriff "C₁₋₄-Alkyl" verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen verstanden. Bevorzugt sind Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt Alkylgruppen mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise werden hierfür genannt: Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, *iso*-Propyl, *n*-Butyl, *iso*-Butyl, *sec*-Butyl, *tert*-Butyl, *n*-Pentyl, *iso*-Pentyl, *neo*-Pentyl oder Hexyl. Gegebenenfalls werden für die vorstehend genannten
30 Gruppen auch die Abkürzungen Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc. verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyl, Butyl, Pentyl und Hexyl alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfasst beispielsweise Propyl *n*-Propyl und *iso*-Propyl, Butyl umfasst *iso*-Butyl, *sec*-Butyl und *tert*-Butyl etc.

35 Unter dem Begriff "C₁₋₃-Alkylen" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkylengruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen verstanden.

23

Bevorzugt sind Alkylengruppen mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise werden hierfür genannt: Methylen, Ethylen, Propylen, 1-Methylethylen, Butylen, 1-Methylpropylen, 1,1-Dimethylethylen und 1,2-Dimethylethylen. Sofern nicht anders beschrieben, umfasst die Definition Alkylen alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste gleicher Kohlenstoffanzahl. So umfasst beispielsweise Propylen auch 1-Methylethylen.

Unter dem Begriff "C₃₋₇-Cycloalkyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden cyclische Alkylgruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Soweit nicht anders beschrieben, können die cyclischen Alkylgruppen substituiert sein mit einem oder mehreren Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl, Hydroxy und Fluor.

Unter dem Begriff "Aryl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden aromatische Ringsysteme mit 6, 10 oder 14 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür genannt: Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl oder Phenanthrenyl, bevorzugter Arylrest ist Phenyl. Soweit nicht anders beschrieben, können die Aromaten substituiert sein mit einem oder mehreren Resten R⁵.

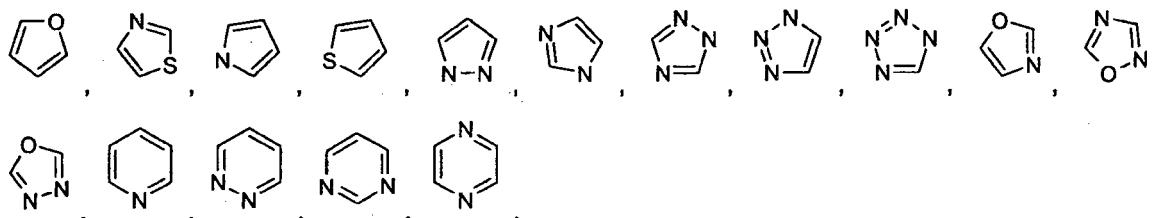
Insbesondere bevorzugt ist unter dem Begriff "Aryl" jeweils eine Phenylgruppe zu verstehen, die durch R⁵ mono- oder disubstituiert ist, wobei die Substituenten R⁵ gleich oder verschieden sein können und

R⁵ Wasserstoff, oder
einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
F, Cl, Br, I, OH, CN, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-O-, CHF₂, CF₃, -O-CHF₂ und
-O-CF₃,
bedeutet.

Unter dem Begriff "Heteroaryl" werden 5-10-gliedrige mono- oder bicyclische Heteroarylringe, in denen bis zu drei C-Atome durch ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ersetzt sein können bezeichnet, wobei diese so viele konjugierte Doppelbindungen enthalten, dass ein aromatisches System gebildet wird. Jeder der vorstehend genannten Heterocyclen kann gegebenenfalls ferner an einen Benzolring anelliert sein. Die Heteroarylringe können, soweit nicht anders beschrieben, beispielsweise einen oder mehrere Substituenten tragen.

Der Ring kann über ein Kohlenstoffatom oder falls vorhanden über ein Stickstoffatom mit dem Molekül verknüpft sein. Als Beispiele für fünf- oder sechsgliedrige heterocyclische Aromaten,

werden genannt:



5

Als Beispiel für 5-10-gliedrige bicyclische Heteroarylringe werden genannt Pyrrolizin, Indol, Indolizin, Isoindol, Indazol, Purin, Chinolin, Isochinolin, Chinoxalin, Benzimidazol, Benzofuran, Benzothiophen, Benzothiazol, Benzoisothiazol, Pyridopyrimidin, Pteridin, Pyrimidopyrimidin.

Insbesondere bevorzugt ist unter dem Begriff "Heteroaryl"

- 10 eine Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinyl-gruppe zu verstehen, wobei diese jeweils durch den Rest R^5 mono- oder disubstituiert sind, wobei die Substituenten R^5 gleich oder verschieden sein können und R^5 wie vorstehend erwähnt definiert ist.

"Halogen" steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für Fluor, Chlor, Brom oder Iod. Sofern
15 nicht gegenteilig angegeben, gelten Fluor, Chlor und Brom als bevorzugte Halogene.

Der Substituent R^a kann eine Phenyl- oder 1-Phenylethyl-Gruppe, vorzugsweise eine Phenyl-Gruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R^1 bis R^3 substituiert ist, bedeuten.

- 20 Insbesondere bevorzugt bedeutet der Substituent R^a einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 3-Chlor-2-fluor-phenyl-, 3-Chlor-4-fluor-phenyl-, 5-Chlor-2-fluor-phenyl-, 2-Fluor-3-methyl-phenyl-, 2-Fluor-5-methyl-phenyl-, 4-Fluor-3-methyl-phenyl- und 3-Chlor-2-methyl-phenyl-. Ganz besonders bevorzugt bedeutet der Substituent R^a eine 3-Chlor-2-fluor-phenyl-Gruppe.

- 25 Der Substituent R^b kann Wasserstoff, oder einen Rest, gegebenenfalls substituiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl- und C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, vorzugsweise Wasserstoff und C_{1-3} -Alkyl, insbesondere bevorzugt Wasserstoff und Methyl, bedeuten.

- 30 Der Substituent R^c kann Wasserstoff, oder einen Rest, gegebenenfalls substituiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl-, C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, C_{1-6} -Alkyl-CO-, C_{3-6} -Cycloalkyl-CO-, C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-CO-, C_{1-6} -Alkyl-SO₂-, C_{3-6} -Cycloalkyl-SO₂-, C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-SO₂-, Phenyl-CO- und Phenyl-SO₂-, vorzugsweise Wasserstoff und C_1 .

3-Alkyl, insbesondere bevorzugt Wasserstoff und Methyl, bedeuten.

Der Substituent R^d kann Wasserstoff oder

einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

5 F, Cl, Br, I, OH, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkyl-O-, mit 1 bis 3 Fluoratomen substituiertes C_{1-2} -Alkyl-O-, C_{3-7} -Cycloalkyl-O-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl-O-, Tetrahydrofuran-3-yl-O-, Tetrahydropyran-3-yl-O-, Tetrahydropyran-4-yl-O-, Tetrahydrofuran-yl- C_{1-4} -alkyl-O- und Tetrahydropyran-yl- C_{1-4} -alkyl-O-,

oder

10 R^d - C_{1-4} -alkyl-, wobei die Verknüpfung der Reste R^d über jedes C-Atom des Alkylrestes erfolgen kann,

oder

R^d - C_{2-4} -alkyl-O-, wobei der Rest R^d durch mindestens 2 C-Atome von dem Sauerstoffatom getrennt ist,

15 oder

einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

Pyrrolidin-2-yl- C_{1-4} -alkyl-O-, Pyrrolidin-3-yl- C_{1-4} -alkyl-O-, Piperidin-2-yl- C_{1-4} -alkyl-O-, Piperidin-3-yl- C_{1-4} -alkyl-O-, Piperidin-4-yl- C_{1-4} -alkyl-O-, Azepan-2-yl- C_{1-4} -alkyl-O-, Azepan-3-yl- C_{1-4} -alkyl-O-, Azepan-4-yl- C_{1-4} -alkyl-O-, Morpholin-2-yl- C_{1-4} -alkyl-O-,
20 Morpholin-3-yl- C_{1-4} -alkyl-O-, 1-(C_{1-3} -Alkyl)-pyrrolidin-2-yl- C_{1-4} -alkyl-O-, 1-(C_{1-3} -Alkyl)-pyrrolidin-3-yl- C_{1-4} -alkyl-O-, 1-(C_{1-3} -Alkyl)-piperidin-2-yl- C_{1-4} -alkyl-O-, 1-(C_{1-3} -Alkyl)-piperidin-3-yl- C_{1-4} -alkyl-O-, 1-(C_{1-3} -Alkyl)-piperidin-4-yl- C_{1-4} -alkyl-O-, 1-(C_{1-3} -Alkyl)-azepan-2-yl- C_{1-4} -alkyl-O-, 1-(C_{1-3} -Alkyl)-azepan-3-yl- C_{1-4} -alkyl-O-, 1-(C_{1-3} -Alkyl)-azepan-4-yl- C_{1-4} -alkyl-O-, 4-(C_{1-3} -Alkyl)-morpholin-2-yl- C_{1-4} -alkyl-O- und 4-(C_{1-3} -Alkyl)-morpholin-
25 3-yl- C_{1-4} -alkyl-O-,

vorzugsweise C_{1-3} -Alkyl-O-, insbesondere bevorzugt CH_3 -O-,

wobei die bei der Definition des Restes R^d vorstehend genannten Pyrrolidin-yl-, Piperidin-yl-, Azepan-1-yl-, Piperazin-yl-, 1,4-Diazepan-1-yl-, Morpholin-yl- und 1,4-Oxazepan-4-yl-Gruppen

30 jeweils zusätzlich durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein können,

und

wobei die vorstehend genannten Phenylgruppen durch Reste R^5 mono- oder di- substituiert sind,

bedeuten.

35

Der Substituent R^1 kann Wasserstoff oder

einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
F, Cl, Br, I, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, NO₂, NH₂ und OH,
oder

einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

- 5 C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkyl-O-, C₂₋₃-Alkenyl, C₂₋₃-Alkynyl,
Phenyl, Phenyl-O-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-O-, Heteroaryl, Heteroaryl-O-,
Heteroaryl-C₁₋₃-alkyl- und Heteroaryl-C₁₋₃-alkyl-O,
wobei die vorstehend genannten Phenylgruppen durch Reste R⁵, mono- oder di-
substituiert sind,

- 10 vorzugsweise Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Methyl, insbesondere bevorzugt
Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl bedeuten.

Der Substituent R² kann Wasserstoff oder

- 15 einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
F, Cl, Br, I, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, NO₂, NH₂ und OH,
oder

einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

- 20 C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkyl-O-, C₂₋₃-Alkenyl, C₂₋₃-Alkynyl,
Phenyl, Phenyl-O-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-O-, Heteroaryl, Heteroaryl-O-,
Heteroaryl-C₁₋₃-alkyl- und Heteroaryl-C₁₋₃-alkyl-O, wobei die vorstehend genannten
Phenylgruppen durch Reste R⁵ mono- oder di- substituiert sind,

vorzugsweise Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl, insbesondere bevorzugt Wasserstoff, Fluor
oder Chlor bedeuten.

- 25 Der Substituent R³ kann Wasserstoff, oder

einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br und CH₃,
vorzugsweise Wasserstoff bedeuten.

Der Substituent R⁴ kann einen Rest, gleich oder verschieden, ausgewählt aus der Gruppe
30 bestehend aus

- OH, C₁₋₃-Alkyl-O-, C₃₋₆-Cycloalkyl-O-, NH₂, C₁₋₃-Alkyl-NH-, (C₁₋₃-Alkyl)₂N-, (2-Methoxyethyl)₂N-,
Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Azepan-1-yl-, Morpholin-4-yl-, 1,4-Oxazepan-4-yl-, 2-Oxa-5-aza-
bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-,
Piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-, 1,4-Diazepan-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-1,4-diazepan-1-
35 yl, HCO-NH-, C₁₋₄-Alkyl-CO-NH-, C₁₋₃-Alkyl-O-C₁₋₃-alkyl-CO-NH-, C₁₋₄-Alkyl-O-CO-NH-,
H₂NCONH-, C₁₋₃-Alkyl-NH-CO-NH-, (C₁₋₃-Alkyl)₂N-CONH-, Pyrrolidin-1-yl-CO-NH-, Piperidin-1-

yl-CO-NH-, Piperazin-1-yl-CO-NH-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-CO-NH-, Morpholin-4-yl-CO-NH- und C₁₋₄-Alkyl-SO₂-NH- bedeuten.

Der Substituent R⁵ kann Wasserstoff, oder

- 5 einen Rest, gleich oder verschieden, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, OH, CN, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-O-, CHF₂, CF₃, -O-CHF₂ und -O-CF₃, bedeuten.

A kann -CO- oder -C₁-C₃-alkylen-, vorzugsweise -CH₂CH₂-,

- 10 wobei der -C₁-C₃-alkylen- Rest durch einen Rest R⁶ 1-, 2-, 3- oder 4-fach, vorzugsweise 1- oder 2-fach, substituiert sein kann

Der Substituent R⁶ kann gleich oder verschieden, Wasserstoff, oder

einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus OH, C₁-C₄-Alkyl und -O-C₁-C₄-Alkyl, vorzugsweise Methyl,

- 15 bedeuten.

Eine besonders bevorzugte Bedeutung für A ist -CH₂CH₂-.

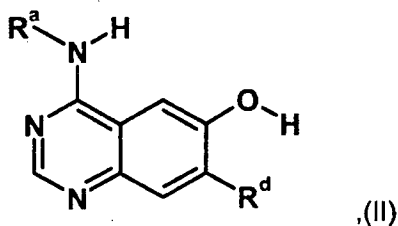
Herstellungsverfahren

20

Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind beispielsweise folgenden Verfahren geeignet:

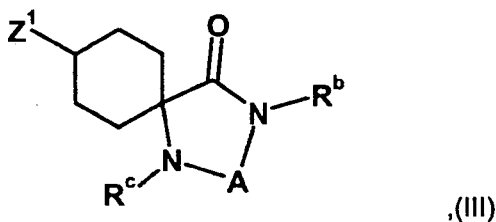
- a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

25



in der

- 30 R^a und R^d wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



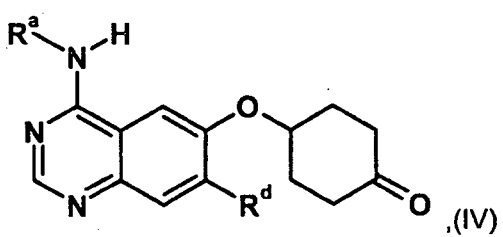
in der

- 5 : R^b , R^c und A wie eingangs erwähnt definiert sind und Z^1 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- Brom- oder Iodat, eine Sulfonyloxygruppe wie eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe oder eine Hydroxygruppe darstellt.

- 10 Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III), in der Z^1 ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe darstellt, erfolgt die Umsetzung zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Isopropanol, Acetonitril, Toluol, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder N-Methylpyrrolidinon, vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, Cesiumcarbonat, Kaliumhydroxid, Kalium-tert-butylat, Natriumhydrid oder N-Ethyl-diisopropylamin, bei Temperaturen im Bereich von 20°C bis 160°C, 15 beispielsweise bei Temperaturen im Bereich von 60°C bis 140°C.

- Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III, in der Z^1 eine Hydroxygruppe darstellt, wird die Umsetzung in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, vorzugsweise in Gegenwart eines Phosphins und eines Azodicarbonsäurederivates wie z.B. Triphenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester, zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel 20 wie Methylenechlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Toluol oder Ethylenglycoldiethylether bei Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -20 und 80°C, durchgeführt.

- 25 b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^b und R^c jeweils ein Wasserstoffatom und A eine -CO- Gruppe bedeuten, Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



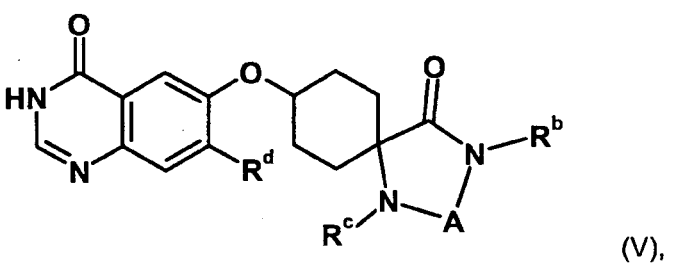
in der

5 R^a und R^d wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Alkalimetallcyanid und Ammoniumcarbonat.

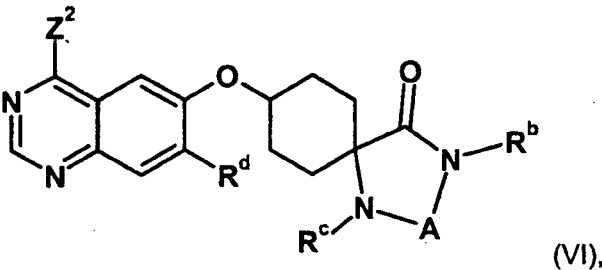
Die Reaktion wird beispielsweise in einem Lösemittel oder Lösemittelgemisch wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser oder Isopropanol bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und
 10 120°C durchgeführt. Weitere Hinweise zur Synthese von Hydantoinen finden sich beispielsweise in der folgenden Publikation:
 Meusel, M.; Guetschow, M., Organic Preparations and Procedures International (2004), 36(5), 391-443.

15

c) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (V)



20 in der R^b , R^c , R^d und A wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Halogenierungsmittel, beispielsweise einem Säurehalogenid wie Thionylchlorid, Thionylbromid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid oder Phosphoroxychlorid zu einer Zwischenverbindung der allgemeinen Formel (VI),



in der R^b , R^c , R^d und A wie eingangs erwähnt definiert sind und Z^2 ein Halogenatom wie ein Chlor- oder Bromatom darstellt,

und anschließender Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (VII),

R^a-NH_2 (VII), in der R^a wie eingangs erwähnt definiert ist, oder dessen Salzen.

Die Umsetzung mit dem Halogenierungsmittel wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Acetonitril oder Toluol und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie N,N-Diethylanilin, Pyridin, Triethylamin oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen im Bereich von 20°C bis 160°C, vorzugsweise von 40°C bis 120°C durchgeführt. Vorzugsweise wird die Reaktion jedoch mit Thionylchlorid und katalytischen Mengen an N,N-Dimethylformamid bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches oder aber mit Phosphoroxychlorid in Acetonitril in Gegenwart von Triethylamin bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt.

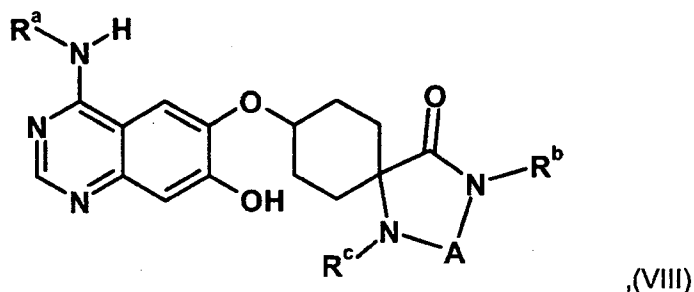
Die Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel (VI) mit der Verbindung der allgemeinen Formel (VII) oder deren Salzen erfolgt zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Isopropanol, Acetonitril, 1,4-Dioxan oder N,N-Dimethylformamid, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, Triethylamin oder N-Ethyl-diisopropylamin, bei Temperaturen im Bereich von 20°C und 160°C, vorzugsweise von 60°C bis 120°C. Vorzugsweise wird die Reaktion jedoch in Isopropanol bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt.

Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (V) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) kann auch als Eintopfreaktion, beispielsweise in Acetonitril in Gegenwart von Triethylamin, durchgeführt werden.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^d eine der eingangs

erwähnten, gegebenenfalls substituierten Alkyloxygruppen darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R^a , R^b , R^c und A wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R^d einen Rest bedeutet ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-4} -Alkyl, mit 1 bis 3 Fluoratomen substituiertes C_{1-2} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranyl- C_{1-4} -alkyl- und Tetrahydropyranyl- C_{1-4} -alkyl-,
oder

R^4 - C_{2-4} -alkyl-, wobei der Rest R^4 durch mindestens 2 C-Atome von Z^3 getrennt ist,

oder

einen Rest bedeutet ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

Pyrrolidin-2-yl- C_{1-4} -alkyl-, Pyrrolidin-3-yl- C_{1-4} -alkyl-, Piperidin-2-yl- C_{1-4} -alkyl-, Piperidin-3-yl- C_{1-4} -alkyl-, Piperidin-4-yl- C_{1-4} -alkyl-, Azepan-2-yl- C_{1-4} -alkyl-, Azepan-3-yl- C_{1-4} -alkyl-, Azepan-4-yl- C_{1-4} -alkyl-, Morpholin-2-yl- C_{1-4} -alkyl-, Morpholin-3-yl- C_{1-4} -alkyl-, 1-(C_{1-3} -Alkyl)-pyrrolidin-2-yl- C_{1-4} -alkyl-, 1-(C_{1-3} -Alkyl)-pyrrolidin-3-yl- C_{1-4} -alkyl-, 1-(C_{1-3} -Alkyl)-piperidin-2-yl- C_{1-4} -alkyl-, 1-(C_{1-3} -Alkyl)-piperidin-3-yl- C_{1-4} -alkyl-, 1-(C_{1-3} -Alkyl)-piperidin-4-yl- C_{1-4} -alkyl-, 1-(C_{1-3} -Alkyl)-azepan-2-yl- C_{1-4} -alkyl-, 1-(C_{1-3} -Alkyl)-azepan-3-yl- C_{1-4} -alkyl-, 1-(C_{1-3} -Alkyl)-azepan-4-yl- C_{1-4} -alkyl-, 4-(C_{1-3} -Alkyl)-morpholin-2-yl- C_{1-4} -alkyl-, 4-(C_{1-3} -Alkyl)-morpholin-3-yl- C_{1-4} -alkyl-,

und

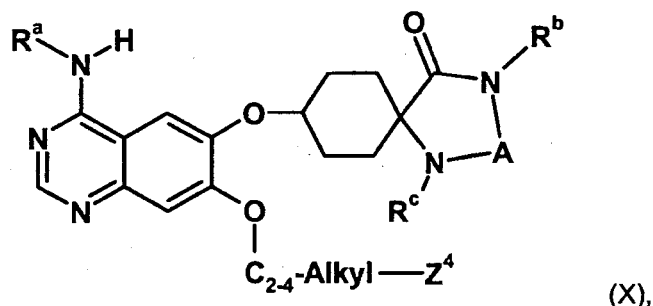
Z^3 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine Alkylsulfonyloxy-, Arylsulfonyloxy- oder eine Hydroxygruppe darstellt.

32

Handelt es sich bei der Austrittsgruppe um ein Halogenatom wie ein Chlor-, Brom- oder Iodatome oder um eine Alkylsulfonyloxy- oder Arylsulfonyloxygruppe wie die Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, wird die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base wie Kaliumcarbonat, Cesiumcarbonat, Kaliumhydroxid, Natriumhydrid oder N-Ethyl-diisopropylamin durchgeführt. Handelt es sich bei der Austrittsgruppe um eine Hydroxygruppe, so wird die Umsetzung in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, vorzugsweise in Gegenwart eines Phosphins und eines Azodicarbonsäurederivates wie z.B. Triphenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester durchgeführt.

e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^d eine R^4 - C_{2-4} -alkyl-O- Gruppe darstellt, wobei der Rest R^4 durch mindestens 2 C-Atome von dem Sauerstoffatom getrennt ist, und R^4 einen Rest bedeutet ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus NH_2 , C_{1-3} -Alkyl-NH-, $(C_{1-3}$ -Alkyl) $_2$ N-, (2-Methoxyethyl) $_2$ N-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Azepan-1-yl-, Morpholin-4-yl-, 1,4-Oxazepan-4-yl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-(C_{1-3} -Alkyl)piperazin-1-yl-, 1,4-Diazepan-1-yl-, 4-(C_{1-3} -Alkyl)-1,4-diazepan-1-yl:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



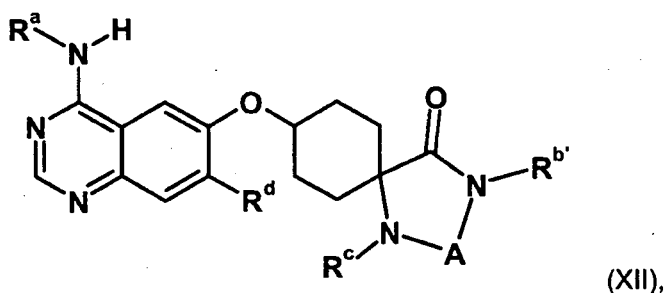
in der R^a , R^b , R^c und A wie eingangs erwähnt definiert sind und Z^4 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- Brom- oder Iodatome oder eine Sulfonyloxygruppe wie eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe darstellt, mit



wobei R^d wie vorstehend erwähnt definiert ist.

- 5 f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^b ein Wasserstoffatom bedeutet:

Abspaltung eines Schutzrestes von einer Verbindung der allgemeinen Formel



10 in der R^a , R^c , R^d und A wie eingangs erwähnt definiert sind und R^b eine Schutzgruppe bedeutet, beispielsweise eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe, eine tert.-Butylgruppe oder eine
15 2-(Trimethylsilyl)ethyl-Gruppe.

Die Abspaltung einer gegebenenfalls substituierten Benzyl-Gruppe erfolgt beispielsweise
hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in
einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig
20 gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und
100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem
Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines
2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol,
Thioanisol, Pentamethylbenzol oder Triethylsilan.

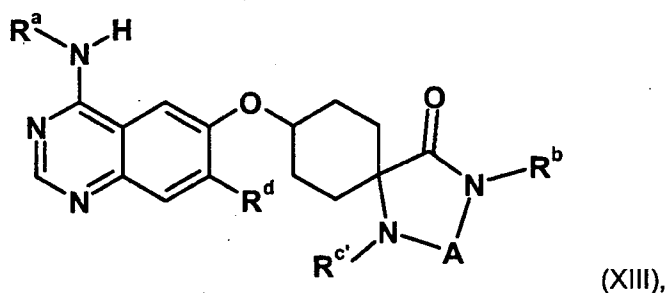
25 Die Abspaltung eines gegebenenfalls substituierten Benzyl-Restes oder eines tert.-Butyl-Restes
kann beispielsweise auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure
oder Bromwasserstoffsäure, gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie 1,4-
Dioxan, Isopropanol, Methylenchlorid oder Toluol, gegebenenfalls in Gegenwart von Anisol,
30 Thioanisol, Pentamethylbenzol oder Triethylsilan erfolgen.

Die Spaltung einer 2-(Trimethylsilyl)ethyl-Gruppe erfolgt beispielsweise durch Behandlung mit Fluoriden wie Tetrabutylammoniumfluorid gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran oder 1,4-Dioxan.

Weitere geeignete Schutzgruppen und Möglichkeiten zu ihrer Einführung und Abspaltung sind beispielsweise in „Protective Groups in Organic Synthesis“ von Theodora W. Greene und Peter G. M. Wuts, Wiley-VCH, oder Philip Kocienski, Protecting Groups, 3rd ed. 2004, THIEME beschrieben.

g) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^c ein Wasserstoffatom bedeutet:

Abspaltung eines Schutzrestes von einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R^a , R^b , R^d und A wie eingangs erwähnt definiert sind und R^c eine Schutzgruppe bedeutet, beispielsweise eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe oder eine Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonyl-Gruppe.

Die Abspaltung des Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder 1,4-Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Iodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und

100°C.

Die Abspaltung einer gegebenenfalls substituierten Benzyl-Gruppe, oder eines Benzyloxy-carbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in
5 Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

10

Die Abspaltung eines tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, 1,4-Dioxan, Methanol oder Diethylether.

15 Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

20

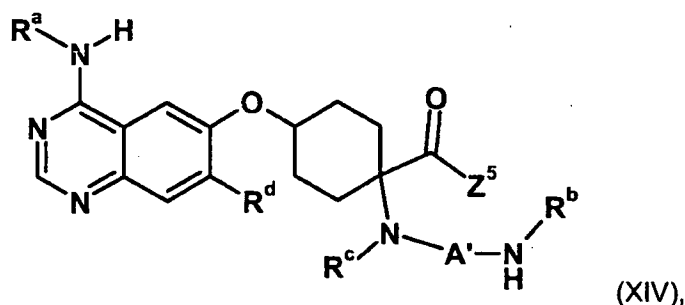
Weitere geeignete Schutzgruppen und Möglichkeiten zu ihrer Einführung und Abspaltung sind beispielsweise in „Protective Groups in Organic Synthesis“ von Theodora W. Greene und Peter G. M. Wuts, Wiley-VCH, oder Philip Kocienski, Protecting Groups, 3rd ed. 2004, THIEME beschrieben.

25

h) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine -C₂-C₃-Alkylen-Gruppe bedeutet:

Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

30



in der R^a , R^b , R^c und R^d wie eingangs erwähnt definiert sind, A' eine $-C_2-C_3$ -Alkylen-Gruppe und
5 Z^5 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine Hydroxy- oder Alkyloxygruppe bedeutet.

Handelt es sich bei der Austrittsgruppe um eine Hydroxygruppe, so wird die Umsetzung in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie N,N'-Carbonyldiimidazol, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HATU), zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, N,N-Dimethylformamid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan oder Ethylenglycoldiethylether bei Temperaturen zwischen -50°C und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -20°C und 60°C, durchgeführt.

Handelt es sich bei der Austrittsgruppe um ein Halogenatom, so wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Triethylamin, Pyridin oder N-Ethyl-diisopropylamin zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, N,N-Dimethylformamid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan oder Ethylenglycoldiethylether bei Temperaturen zwischen -50°C und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -20°C und 60°C, durchgeführt.

Handelt es sich bei der Austrittsgruppe um ein Alkyloxygruppe, so wird die Umsetzung gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, Triethylamin oder N-Ethyl-diisopropylamin zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Methylenchlorid, N,N-Dimethylformamid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan oder Ethylenglycoldiethylether bei Temperaturen zwischen -50°C und 120°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 0°C und 80°C, durchgeführt.

30 Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-,

Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden, wobei als Acylierungsmittel beispielsweise Carbonsäurehalogenide, Carbonsäureanhydride und Carbonsäuren mit Aktivierungsmitteln wie N,N'-Carbonyldiimidazol, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat und als Sulfonylierungsmittel Sulfonylhalogenide in Frage kommen, und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxycarbonylgruppe enthält, so kann diese durch Esterspaltung in eine Carbonsäure übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxycarbonylgruppe enthält, so kann diese durch Umsetzung mit einem Amin in ein Carbonsäureamid-Derivat übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy-Gruppe enthält, so kann diese durch Umsetzung mit einem Amin in ein Carbonsäureamid-Derivat übergeführt werden.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommen als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe in Betracht.

Als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe kommen beispielsweise die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder 1,4-Dioxan/Wasser, in

Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Iodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

5

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei 10 Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol, Thioanisol, Pentamethylbenzol oder Triethylsilan.

15

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, 1,4-Dioxan, Methanol, Isopropanol oder Diethylether.

20

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran oder Methanol bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

25

Weitere geeignete Schutzgruppen und Möglichkeiten zu ihrer Einführung und Abspaltung sind beispielsweise in „Protective Groups in Organic Synthesis“ von Theodora W. Greene und Peter G. M. Wuts, Wiley-VCH, oder Philip Kocienski, Protecting Groups, 3rd ed. 2004, THIEME beschrieben.

30

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

35

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in

39

ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

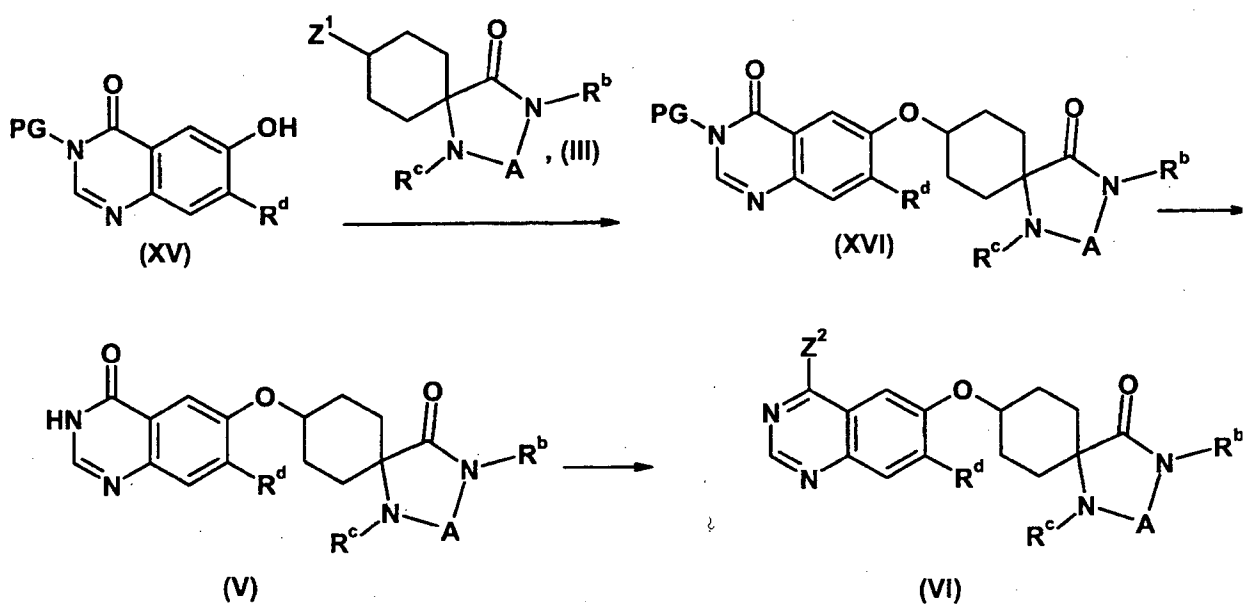
Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Benzoessäure, Salicylsäure, Mandelsäure, Milchsäure, Malonsäure, Zitronensäure, L-Äpfelsäure, L-Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. Als Basen kommen hierfür beispielsweise Natronlauge, Kalilauge, Calciumhydroxid, Diethanolamin oder N-Methyl-D-glucamine in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XIV sind teilweise literaturbekannt oder können nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis XII) oder den vorstehend beschriebenen Verfahren, gegebenenfalls unter zusätzlicher Einführung von Schutzresten erhalten werden.

Standardverfahren zur Herstellung der Ausgangsmaterialien sind beispielsweise in „March's Advanced Organic Chemistry“ von Michael B. Smith and Jerry March, Wiley-VCH oder in „Science of Synthesis/Houben-Weyl“, Thieme, beschrieben.

5

Beispielsweise können die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) und (VI) wie folgt erhalten werden:



10

Schema 1

Ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel (XV), in der PG eine Schutzgruppe wie beispielsweise Benzyl, 4-Methoxybenzyl oder 2,4-Dimethoxybenzyl bedeutet, erfolgt die Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) analog des vorstehend beschriebenen Verfahrens a) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (XVI). Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XVI) sind literaturbekannt (siehe z. B. WO 2004/108664 oder WO 2007/003486) oder können nach an sich literaturbekannten Verfahren erhalten werden.

Die Abspaltung des Schutzrestes aus einer Verbindung der allgemeinen Formel (XVI) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (V) erfolgt, falls PG Benzyl bedeutet, beispielsweise mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle (z. B. analog Beispiel XI). Die Abspaltung des Schutzrestes, falls PG 4-Methoxybenzyl oder 2,4-Dimethoxybenzyl

bedeutet, kann auch oxidativ (z.B. mit Cer(IV)-ammoniumnitrat oder mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon) oder mit Säuren (z.B. mit Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol, Thioanisol, Pentamethylbenzol oder Triethylsilan) erfolgen.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel (V) kann dann, wie im vorstehenden Verfahren c) beschrieben, in eine Verbindung der allgemeinen Formel (VI) übergeführt werden. Die Bedeutungen für R^b , R^c , R^d , A, Z^1 und Z^2 in den Verbindungen des Schema 1 sind wie vorstehend erwähnt definiert.

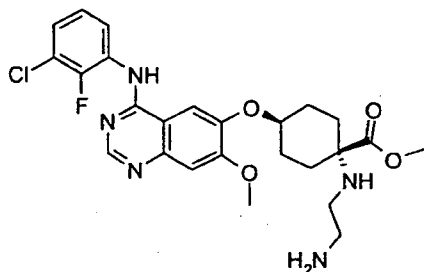
Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch den Epidermal Growth Factor-Rezeptor (EGF-R) vermittelte Signaltransduktion, wobei diese beispielsweise durch eine Inhibition der Ligandenbindung, der Rezeptordimerisierung oder der Tyrosinkinase selbst bewirkt werden kann. Außerdem ist es möglich, dass die Signalübertragung an weiter abwärtsliegenden Komponenten blockiert wird.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern ohne diese zu beschränken:

Herstellung der Ausgangsverbindungen

Beispiel I

trans-1-(2-Amino-ethylamino)-4-[4-(3-chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-yloxy]-cyclohexancarbonsäure-methylester



Zu 1.60 g trans-1-(2-tert.-Butoxycarbonylamino-ethylamino)-4-[4-(3-chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-yloxy]-cyclohexancarbonsäure-methylester in 13 ml Methylenchlorid werden 3.30 ml Trifluoressigsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann wird nochmals 1 ml

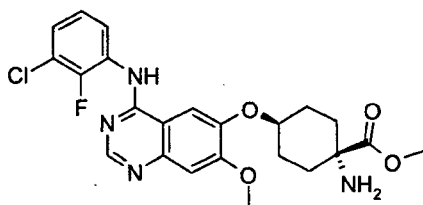
Trifluoressigsäure zugesetzt. Nach einer weiteren Stunde ist die Umsetzung vollständig und das Reaktionsgemisch wird eingeeengt, in Methylenchlorid und etwas Methanol aufgenommen und mit 10%iger Kaliumcarbonat-Lösung alkalisch gestellt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 1.30 g (97 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 518, 520 [M+H]⁺

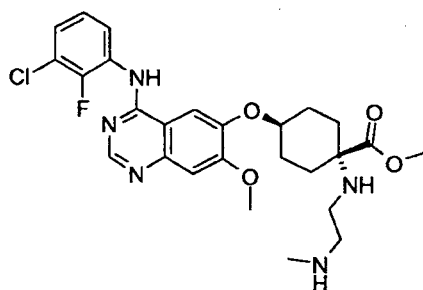
10 Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) trans-1-Amino-4-[4-(3-chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-yloxy]-cyclohexancarbonsäure-methylester



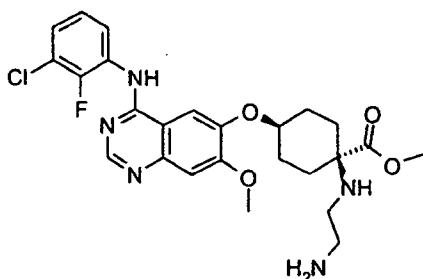
15 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 475, 477 [M+H]⁺

(2) trans-4-[4-(3-Chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-yloxy]-1-(2-methylamino-ethylamino)-cyclohexancarbonsäure-methylester

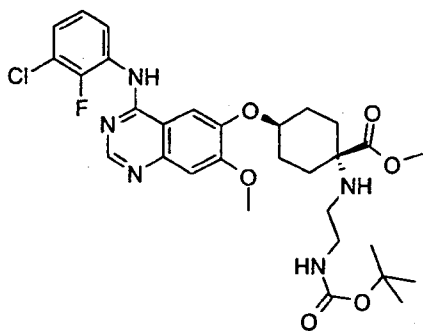


20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 532, 534 [M+H]⁺

(3) cis-1-(2-Amino-ethylamino)-4-[4-(3-chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-yloxy]-cyclohexancarbonsäure-methylester

Beispiel II

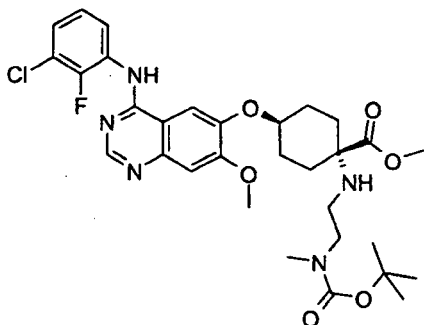
- 5 trans-1-(2-tert.-Butoxycarbonylamino-ethylamino)-4-[4-(3-chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-yloxy]-cyclohexancarbonsäure-methylester



- Zu 1.20 g trans-1-Amino-4-[4-(3-chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-yloxy]-cyclohexancarbonsäure-methylester in 40 ml Tetrahydrofuran werden unter Argonatmosphäre 0.44 g N-tert.-Butoxycarbonyl-2-aminoacetaldehyd gegeben. Anschließend werden 0.18 ml Eisessig und 0.80 g Natriumtriacetoxyborhydrid zugegeben und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Da die Umsetzung noch nicht vollständig ist, werden noch zweimal je 90 mg N-tert.-Butoxycarbonyl-2-aminoacetaldehyd und je 200 mg Natriumtriacetoxyborhydrid zugesetzt. Nach einer weiteren Nacht bei Raumtemperatur ist die Umsetzung vollständig. Das Reaktionsgemisch wird mit Essigester verdünnt und mit Natronlauge versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.
- 20 Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.
- R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)
- Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 618, 620 [M+H]⁺

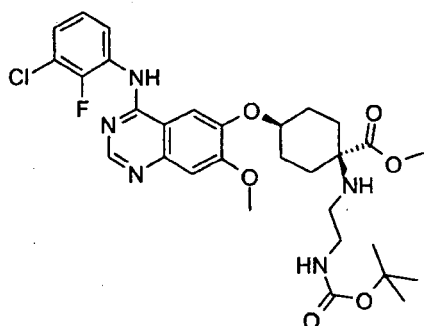
Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) trans-1-[2-(N-tert.-Butoxycarbonyl-N-methyl-amino)-ethylamino]-4-[4-(3-chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-yloxy]-cyclohexancarbonsäure-methylester



- 5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 632, 634 [M+H]⁺

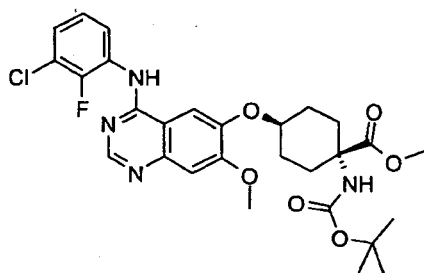
- (2) cis-1-(2-tert.-Butoxycarbonylamino-ethylamino)-4-[4-(3-chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-yloxy]-cyclohexancarbonsäure-methylester



- 10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 618, 620 [M+H]⁺

Beispiel III

trans-1-tert.-Butoxycarbonylamino-4-[4-(3-chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-
 15 chinazolin-6-yloxy]-cyclohexancarbonsäure-methylester



Ein Gemisch aus 3.30 g 4-(3-Chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-ol in

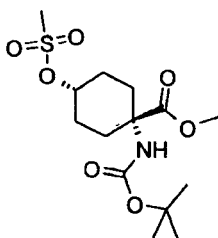
23 ml N,N-Dimethylformamid wird auf 50 °C erwärmt. Dann werden 2.30 g Kaliumcarbonat und 4.40 g cis-1-tert.-Butoxycarbonylamino-4-methansulfonyloxy-cyclohexancarbonsäure-methylester zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 80 °C erhitzt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Nun werden nochmals 1.00 g cis-1-tert.-Butoxycarbonylamino-4-methansulfonyloxy-cyclohexancarbonsäure-methylester und 0.90 g Kaliumcarbonat zugesetzt. Nach weiteren vier Stunden bei 80 °C wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Essigester verdünnt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (98/2/0.1 auf 8/2/0.1) gereinigt.

Ausbeute: 5.50 g (93 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 575, 577 [M+H]⁺

Beispiel IV

cis-1-tert.-Butoxycarbonylamino-4-methansulfonyloxy-cyclohexancarbonsäure-methylester



Zu 4.39 g cis-1-tert.-Butoxycarbonylamino-4-hydroxy-cyclohexancarbonsäure-methylester und 2.80 ml Triethylamin in 45 ml Methylenchlorid werden unter Eisbadkühlung langsam 1.40 ml Methansulfonsäurechlorid getropft, wobei die Temperatur unter 10 °C gehalten wird. Anschließend lässt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur kommen und rührt über Nacht. Nun werden 20 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei ein zähes Öl zurückbleibt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

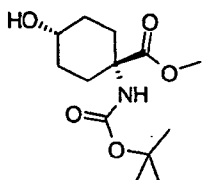
Ausbeute: 5.44 g (96 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 352 [M+H]⁺

Beispiel V

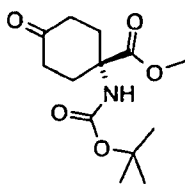
5 cis-1-tert.-Butoxycarbonylamino-4-hydroxy-cyclohexancarbonsäure-methylester



- 4.50 g 1-tert.-Butoxycarbonylamino-4-oxo-cyclohexancarbonsäure-methylester in 45 ml Tetrahydrofuran werden unter Argonatmosphäre mit 6 ml Wasser und 630 mg Natriumborhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden bei
- 10 Raumtemperatur gerührt, mit Diethylether verdünnt, mit 1N Salzsäure versetzt und gründlich verrührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 10%iger Kaliumcarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es bleibt ein farbloses Öl zurück, welches über Nacht langsam kristallisiert.
- 15 Ausbeute: 4.39 g (97 % der Theorie)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 274 [M+H]⁺

Beispiel VI

20 1-tert.-Butoxycarbonylamino-4-oxo-cyclohexancarbonsäure-methylester



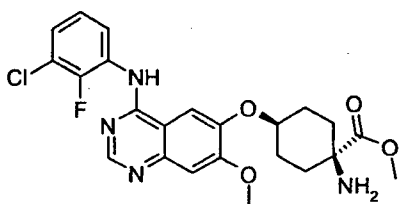
- Zu 4.65 g 1-tert.-Butoxycarbonylamino-4-oxo-cyclohexancarbonsäure in 45 ml N,N-Dimethylformamid werden 3.90 g Kaliumcarbonat und 1.30 ml Methyljodid gegeben und das Reaktionsgemisch wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.
- 25 Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand zwischen 10%iger Kaliumcarbonat-Lösung und Diethylether verteilt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es bleibt ein farbloses Öl zurück, welches

langsam kristallisiert.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 272 [M+H]⁺

5 Beispiel VII

cis-1-Amino-4-[4-(3-chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-yloxy]-cyclohexancarbonsäure-methylester



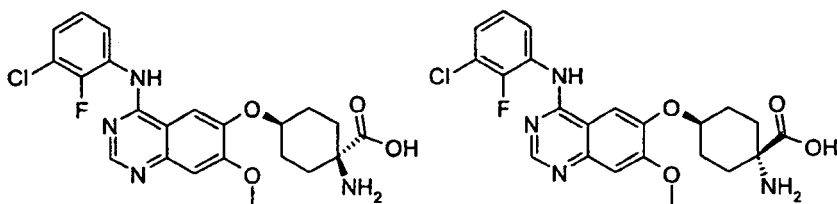
1.95 g cis/trans-1-Amino-4-[4-(3-chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-yloxy]-cyclohexancarbonsäure werden in wenig Methanol gelöst und unter Eisbad-Kühlung zu einer Lösung aus 700 µl Thionylchlorid in 20 ml Methanol getropft. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend noch 2 h unter Rückfluss erhitzt. Da noch keine Umsetzung zu erkennen ist, wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, unter Eisbad-Kühlung mit weiteren 700 µl Thionylchlorid versetzt und erneut 8 h unter Rückfluss erhitzt. Da nach Abkühlung auf Raumtemperatur die Umsetzung immer noch nicht vollständig ist, werden nochmals 700 µl Thionylchlorid unter Eisbad-Kühlung zugesetzt. Nach weiteren 4 h unter Rückfluss ist die Umsetzung vollständig und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Kolbenrückstand wird zwischen Methylenchlorid und 10%iger Kaliumcarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird über eine Reversed Phase-Säule mit einem Acetonitril/Wasser/Ammoniak-Gemisch als Laufmittel chromatographiert, wobei cis- und trans-Verbindung getrennt werden können.

Ausbeute: 330 mg (16 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 475, 477 [M+H]⁺

30 Beispiel VIII

cis/trans-1-Amino-4-[4-(3-chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-yloxy]-cyclohexancarbonsäure



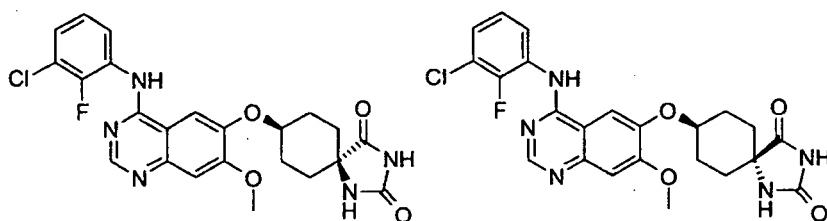
Ein Gemisch aus 3.00 g syn/anti-8-[4-(3-Chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-yloxy]-1,3-diaza-spiro[4.5]decan-2,4-dion und 30 ml 2 N Natronlauge wird unter Rühren ca. 25 h auf 135 °C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Salzsäure neutralisiert. Anschließend wird das Wasser am Rotationsverdampfer im Vakuum abdestilliert, wobei sich ein Niederschlag bildet, welcher abgesaugt und getrocknet wird. Das so erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.95 g (69 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 461, 463 [M+H]⁺

Beispiel IX

syn/anti-8-[4-(3-Chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-yloxy]-1,3-diaza-spiro[4.5]decan-2,4-dion



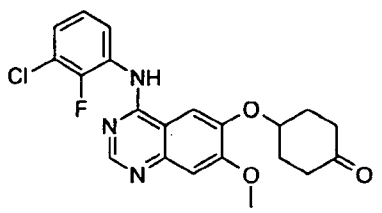
Eine Suspension von 3.00 g 4-[4-(3-Chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-yloxy]-cyclohexanon in 30 ml 60%igem wässrigen Ethanol wird mit 2.10 g Ammoniumcarbonat und 470 mg Kaliumcyanid versetzt und das Reaktionsgemisch wird 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur werden nochmals 0.50 g Ammoniumcarbonat und 100 mg Kaliumcyanid zugegeben und das Reaktionsgemisch wird weitere 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend lässt man über Nacht auf Raumtemperatur abkühlen, wobei sich ein heller Niederschlag bildet. Dieser wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 3.05 g (87 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 486, 488 [M+H]⁺

Beispiel X

4-[4-(3-Chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-yloxy]-cyclohexanon



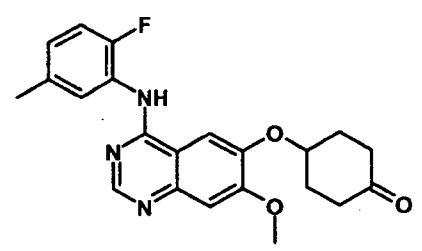
Zu 6.50 g 6-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yloxy)-7-methoxy-3H-chinazolin-4-on in 65 ml
 5 Acetonitril werden unter Argonatmosphäre 3.25 ml Phosphoroxychlorid getropft.
 Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf 40 °C erwärmt, tropfenweise mit 5.00 ml
 Triethylamin versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf
 Raumtemperatur werden 1.40 ml Triethylamin und 2.60 ml 3-Chlor-2-fluor-anilin, gelöst
 in 5 ml Acetonitril, zugegeben und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 40 °C
 10 gerührt. Dann werden nochmals 0.70 ml 3-Chlor-2-fluor-anilin, gelöst in 2 ml Acetonitril
 zugetropft und das Reaktionsgemisch wird weitere 10 h gerührt. Nach Abkühlung auf
 Raumtemperatur wird der entstandene Niederschlag abgesaugt, in 1 N Salzsäure
 aufgenommen, mit 6 N isopropanolischer Salzsäure versetzt und bei Raumtemperatur
 gerührt, bis die Ketalsspaltung vollständig ist. Der entstandene Niederschlag wird
 15 abgesaugt und mit Methylenchlorid und 1 N Natronlauge versetzt. Die wässrige Phase
 wird abgetrennt und mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten Extrakte werden
 eingeeengt und der Kolbenrückstand wird mit Diisopropylether zur Kristallisation
 gebracht.

Ausbeute: 5.90 g (73 % der Theorie)

20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 416, 418 [M+H]⁺

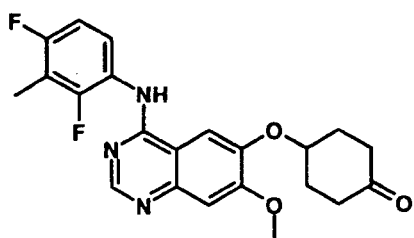
Analog Beispiel X werden folgende Verbindungen erhalten:

1) 4-[(2-Fluor-5-methyl-phenyl)amino]-6-(4-oxo-cyclohexyloxy)-7-methoxy-chinazolin



Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 396 [M+H]⁺

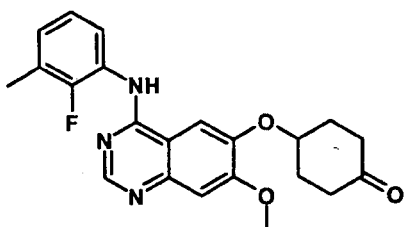
(2) 4-[(2,4-Difluor-3-methyl-phenyl)amino]-6-(4-oxo-cyclohexyloxy)-7-methoxy-chinazolin



Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 414 [M+H]⁺

5

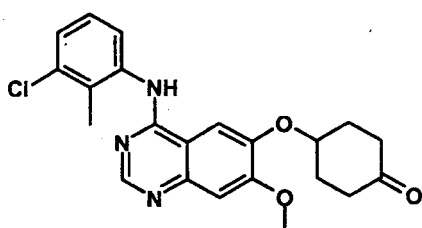
(3) 4-[(2-Fluor-3-methyl-phenyl)amino]-6-(4-oxo-cyclohexyloxy)-7-methoxy-chinazolin



Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 396 [M+H]⁺

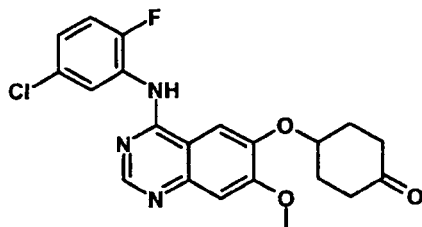
10

(4) 4-[(3-Chlor-2-methyl-phenyl)amino]-6-(4-oxo-cyclohexyloxy)-7-methoxy-chinazolin



Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 412, 414 [M+H]⁺

(5) 4-[(5-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-(4-oxo-cyclohexyloxy)-7-methoxy-chinazolin

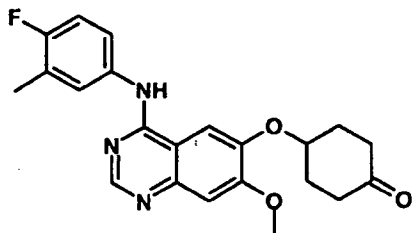


15

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 416, 418 [M+H]⁺

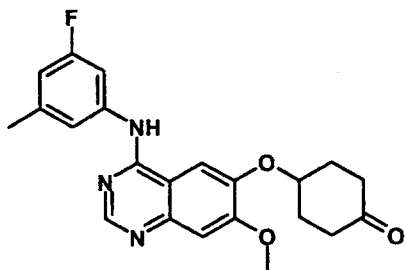
51

(6) 4-[(4-Fluor-3-methyl-phenyl)amino]-6-(4-oxo-cyclohexyloxy)-7-methoxy-chinazolin



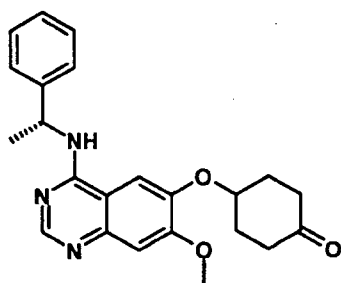
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 396 [M+H]⁺

5 (7) 4-[(3-Fluor-5-methyl-phenyl)amino]-6-(4-oxo-cyclohexyloxy)-7-methoxy-chinazolin



Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 396 [M+H]⁺

(8) (R)-4-[(1-Phenylethyl)amino]-6-(4-oxo-cyclohexyloxy)-7-methoxy-chinazolin

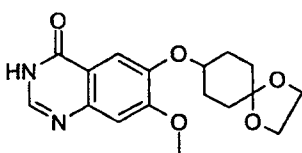


10

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 392 [M+H]⁺

Beispiel XI

15 6-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yloxy)-7-methoxy-3H-chinazolin-4-on



27.20 g 3-Benzyl-6-(1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yloxy)-7-methoxy-3H-chinazolin-4-on werden in 270 ml Eisessig gelöst, mit 2.70 g Palladium auf Aktivkohle (10 %ig) versetzt

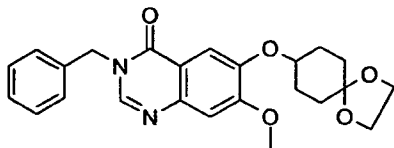
und bei 60 °C hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme beendet ist. Anschließend wird der Eisessig am Rotationsverdampfer abdestilliert und mit Toluol nachgedampft. Der Kolbenrückstand wird mit Wasser versetzt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisch gestellt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 20.30 g (95 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 333 [M+H]⁺

Beispiel XII

3-Benzyl-6-(1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yloxy)-7-methoxy-3H-chinazolin-4-on



20.00 g 3-Benzyl-6-hydroxy-7-methoxy-3H-chinazolin-4-on in 150 ml N,N-Dimethylformamid werden auf 50 °C erwärmt, dann werden 16.00 g Kaliumcarbonat und 20.00 g Methansulfonsäure-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-ylester zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei 80 °C gerührt. Dann werden nochmals 6.00 g Kaliumcarbonat und 8.00 g Methansulfonsäure-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-ylester zugesetzt und es wird weitere 4 h bei 80 °C gerührt. Innerhalb der nächsten 24 h werden noch insgesamt weitere 6.00 g Kaliumcarbonat und 10.00 g Methansulfonsäure-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-ylester portionsweise zugegeben, bis die Umsetzung vollständig ist. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur werden sehr langsam unter Rühren insgesamt 450 ml Wasser zugetropft, wobei sich ein Niederschlag bildet, welcher abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet wird.

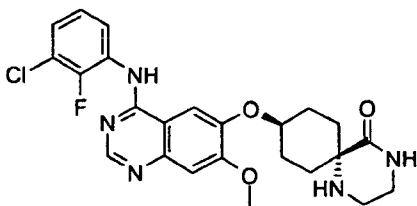
Ausbeute: 27.20 g (91 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 423 [M+H]⁺

Herstellung der Endverbindungen

Beispiel 1

anti-9-[4-(3-Chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-yloxy]-1,4-diazaspiro[5.5]undecan-5-on



Zu 1.30 g trans-1-(2-Amino-ethylamino)-4-[4-(3-chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-yloxy]-cyclohexancarbonsäure-methylester in 14 ml Methanol werden 1.30 ml 4 N Natronlauge gegeben und das Reaktionsgemisch wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Vakuum abdestilliert. Der Kolbenrückstand wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (98/2/0.1 auf 8/2/0.1) als Laufmittel gereinigt. Die Produktfraktionen werden eingengt und mit Diisopropylether verrührt. Der feste Rückstand wird abgesaugt und getrocknet.

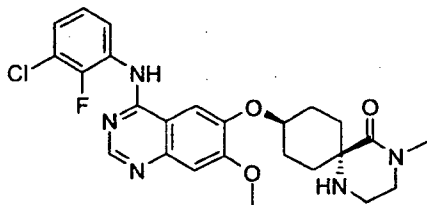
Ausbeute: 700 mg (57 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 486, 488 [M+H]⁺

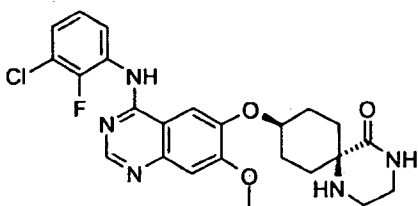
Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) anti-9-[4-(3-Chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-yloxy]-4-methyl-1,4-diaza-spiro[5.5]undecan-5-on



Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

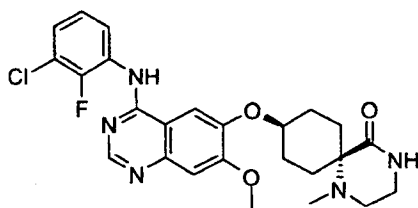
(2) syn-9-[4-(3-Chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-yloxy]-1,4-diaza-spiro[5.5]undecan-5-on



Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 486, 488 [M+H]⁺

5 Beispiel 2

anti-9-[4-(3-Chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-yloxy]-1-methyl-1,4-diaza-spiro[5.5]undecan-5-on



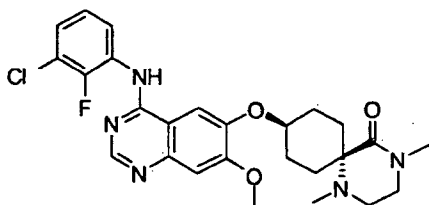
Zu 400 mg anti-9-[4-(3-Chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-yloxy]-1,4-diaza-spiro[5.5]undecan-5-on in 12 ml Tetrahydrofuran werden 125 µl 37%ige wässrige Formaldehyd-Lösung, gefolgt von 50 µl Eisessig und 280 mg Natriumtriacetoxyborhydrid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit Essigester verdünnt, mit 1N Natronlauge versetzt und verrührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (99/1/0.2 auf 8/2/0.1) als Laufmittel gereinigt. Das Rohprodukt wird mit Methanol verrührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 230 mg (56 % der Theorie)

20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

Analog Beispiel 2 wird folgende Verbindung erhalten:

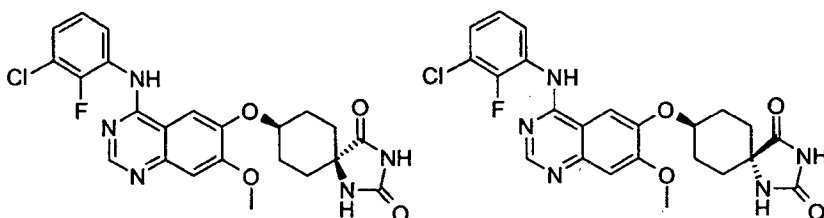
(1) anti-9-[4-(3-Chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-yloxy]-1,4-dimethyl-
25 1,4-diaza-spiro[5.5]undecan-5-on



Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 514, 516 [M+H]⁺

5 Beispiel 3

syn/anti-8-[4-(3-Chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-yloxy]-1,3-diaza-
spiro[4.5]decan-2,4-dion



Eine Suspension von 3.00 g 4-[4-(3-Chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-yloxy]-cyclohexanon in 30 ml 60%igem wässrigen Ethanol wird mit 2.10 g Ammoniumcarbonat und 470 mg Kaliumcyanid versetzt und das Reaktionsgemisch wird 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur werden nochmals 0.50 g Ammoniumcarbonat und 100 mg Kaliumcyanid zugegeben und das Reaktionsgemisch wird weitere 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend lässt man über Nacht auf Raumtemperatur abkühlen, wobei sich ein heller Niederschlag bildet.

Dieser wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 3.05 g (87 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 486, 488 [M+H]⁺

20 Biologischer Test

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen werden beispielsweise wie folgt geprüft:

Die Hemmung der EGF-R vermittelten Signalübertragung kann z.B. mit Zellen nachgewiesen werden, die humanen EGF-R exprimieren und deren Überleben und Proliferation von

Stimulierung durch EGF bzw. TGF-alpha abhängt. Eine murine hämatopoetische Zelllinie wird derart genetisch verändert, dass sie funktionellen humanen EGF-R exprimiert. Die Proliferation dieser Zelllinie kann daher durch EGF stimuliert werden.

5 Der Test wird wie folgt durchgeführt:

Die Zellen werden in RPMI/1640 Medium kultiviert. Die Proliferation wird mit 20 ng/ml humanem EGF (Promega) stimuliert. Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen werden diese Verbindungen in 100% Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und in verschiedenen Verdünnungen den Kulturen zugefügt, wobei die maximale DMSO Konzentration 1% beträgt. Die Kulturen werden für 48 Stunden bei 37°C inkubiert.

Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wird die relative Zellzahl mit dem Cell Titer 96TM AQueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega) in O.D. Einheiten gemessen. Die relative Zellzahl wird in Prozent der Kontrolle berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Proliferation der Zellen zu 50% hemmt (IC50), abgeleitet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen beispielsweise IC50-Werte von < 10 micromolar, vorzugsweise von < 1 micromolar.

Verbindung (Beispiel Nr.)	Hemmung der EGFR-abhängigen Proliferation IC ₅₀ [nM]
1	4
1(1)	2
1(2)	2
2	1
2(1)	2

Indikationsgebiete

Wie gefunden wurde, zeichnen sich die Verbindungen der Formel (I) durch vielfältige Anwendungsmöglichkeiten auf therapeutischem Gebiet aus. Hervorzuheben sind solche

Sf

Anwendungsmöglichkeiten, für welche die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) aufgrund ihrer pharmazeutischen Wirksamkeit als Tyrosinkinase-Hemmer bevorzugt zur Anwendung gelangen können.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) hemmen somit die Signaltransduktion durch Tyrosinkinasen, wie am Beispiel des humanen EGF-Rezeptors gezeigt wurde, und sind daher nützlich zur Behandlung pathophysiologischer Prozesse, die durch Überfunktion von Tyrosinkinasen hervorgerufen werden. Das sind z.B. benigne oder maligne Tumoren, insbesondere Tumoren epithelialen und neuro-epithelialen Ursprungs,
- 10 Metastasierung sowie die abnorme Proliferation vaskulärer Endothelzellen (Neoangiogenese). Darüber hinaus sind EGFR Inhibitoren nützlich zur Behandlung von viralen Infektionen, bei denen das Virus für den Eintritt bzw. Befall der Zelle oder zu seiner Vermehrung oder für die Reaktion des Wirtes auf das Virus den Signaltransduktionsweg des EGFR verwendet.
- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch nützlich zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge, die mit einer vermehrten oder veränderten Schleimproduktion einhergehen, die durch Stimulation von Tyrosinkinasen hervorgerufen wird, wie z.B. bei entzündlichen Erkrankungen der Atemwege wie chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis, Asthma, Bronchiektasien, allergische oder nicht-allergische Rhinitis oder
- 20 Sinusitis, zystische Fibrose, α 1-Antitrypsin-Mangel, oder bei Husten, Lungenemphysem, Lungenfibrose und hyperreaktiven Atemwegen. Weiterhin sind die Verbindungen nützlich zur Behandlung von viralen oder bakteriellen Exazerbationen, sowie zur Behandlungen von viralen oder bakteriellen Infektionen der Atemwege oder Lunge, wenn bei Eintritt, Vermehrung oder der Gewebereaktion des Wirtes die Tyrosinkinase aktiviert wird.
- 25

- Die Verbindungen sind auch geeignet für die Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase, die mit einer gestörten Aktivität der Tyrosinkinasen einhergehen, wie sie z.B. bei chronisch entzündlichen Veränderungen zu finden sind, wie
- 30 Cholezystitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, und Geschwüren im Magen-Darm-Trakt oder wie sie bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, die mit einer vermehrten Sekretion einhergehen, vorkommen, wie M. Ménétrier, sezernierende Adenome und Proteinverlustsyndrome.

- Außerdem können die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und deren physiologisch
- 35 verträglichen Salze zur Behandlung anderer Krankheiten verwendet werden, die durch aberrante Funktion von Tyrosinkinasen verursacht werden, wie z.B. epidermaler

Hyperproliferation (Psoriasis), benigner Prostatahyperplasie (BPH), inflammatorischer Prozesse, Erkrankungen des Immunsystems, Hyperproliferation hämatopoetischer Zellen, der Behandlung von Nasenpolypen, etc..

- 5 Die Verbindungen der Formel (I) können allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen der Formel (I) zur Anwendung gelangen. Gegebenenfalls können die Verbindungen der Formel (I) auch in Kombination mit **W** eingesetzt werden, worin **W** einen pharmakologisch, aktiven Wirkstoff darstellt und beispielsweise ausgewählt ist, aus der Gruppe bestehend aus
- 10 Betamimetika, Anticholinergika, Corticosteroiden, PDE4-Inhibitoren, LTD4-Rezeptor (CysLT1, CysLT2, CysLT3) Antagonisten, EGFR-Hemmern, Dopamin-Agonisten, H1-Antihistaminika, PAF-Antagonisten, SYK-Inhibitoren, PDE3 Inhibitoren, Lipoxin A4 Derivate, FPRL1 Modulatoren, LTB4-Rezeptor (BLT1, BLT2) Antagonisten, Histamin H1 Rezeptor Antagonisten, Histamin H4 Rezeptor Antagonisten, PI3 Kinase Inhibitoren, Inhibitoren von Nicht-Rezeptor Tyrosine Kinasen wie zum Beispiel LYN, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK oder ITK, Inhibitoren
- 15 von MAP Kinasen wie zum Beispiel p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 oder SAP, Inhibitoren des NF-kappaB Signalwegs wie zum Beispiel IKK Kinase Inhibitoren, iNOS Inhibitoren, MRP4 Inhibitoren, Leukotriene Biosynthese Inhibitoren wie zum Beispiel 5-Lipoxygenase (5-LO) Inhibitoren, cPLA2 Inhibitoren, Leukotriene A4 Hydrolase Inhibitoren oder FLAP Inhibitoren, Nicht-steroidale antientzündliche Agenzien (NSAIDs), CRTH2 Antagonisten,
- 20 DP1-Rezeptor Modulatoren, Thromboxane Rezeptor Antagonisten, Chemokine Rezeptor Antagonisten von CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR11, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CX3CR1, Neurokinin (NK1, NK2) Antagonisten, Sphingosine 1-Phosphat Rezeptor Modulatoren, Modulatoren von Adenosine Rezeptoren, Modulatoren von purinergen Rezeptoren wie zum Beispiel P2X7,
- 25 Histone Deacetylase (HDAC) Aktivatoren, Bradykinin (BK1, BK2) Antagonisten, TACE Inhibitoren, Mucoregulatoren, PPAR gamma Agonisten, Rho Kinase Inhibitoren, interleukin 1-beta converting enzyme (ICE) Inhibitoren, Toll-Like Rezeptor (TLR) Modulatoren, HMG-CoA Reductase Inhibitoren, VLA-4 Antagonisten, ICAM-1 Inhibitoren, SHIP Agonisten, TNFalpha Antagonisten, GABAa Rezeptor Antagonisten, Immunotherapeutika, Substanzen gegen
- 30 Schwellungen der Atemwege und Substanzen gegen Husten.

Weiterhin können zwei- oder dreifach Kombinationen von **W** mit den Verbindungen der Formel (I) kombiniert werden. Beispielhaft genannte Kombinationen von **W** mit den Verbindungen der Formel 1 wären:

- W stellt ein Betamimetikum dar, kombiniert mit einem Anticholinergikum, Corticosteroid, PDE4-Inhibitor, EGFR-Hemmer, p38 MAP Kinase Hemmer oder LTD4-Rezeptor Antagonisten,
- W stellt ein Anticholinergikum dar, kombiniert mit einem Betamimetikum, Corticosteroid, PDE4-Inhibitor, EGFR-Hemmen, p38 MAP Kinase Hemmer oder LTD4-Rezeptor Antagonisten,
- W stellt ein Corticosteroid dar, kombiniert mit einem PDE4-Inhibitor, EGFR-Hemmer oder LTD4-Rezeptor Antagonist
- W stellt ein PDE4-Inhibitor dar, kombiniert mit einem EGFR-Hemmer, p38 MAP Kinase Hemmer oder LTD4- Rezeptor Antagonist oder p38 MAP Kinase Hemmer
- W stellt ein EGFR-Hemmer dar, kombiniert mit einem Anticholinergikum.

Als Betamimetika gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Albuterol, Arformoterol, Bambuterol, Bitolterol, Broxaterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenaline, Ibuterol, Isoetharine, Isoprenaline, Levosalbutamol, Mabuterol, Meluadrine, Metaproterenol, Orciprenaline, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Rimiterol, Ritodrine, Salmefamol, Salmeterol, Soterenol, Sulphonterol, Terbutaline, Tiaramide, Tolubuterol, Zinterol, und

3-(4-{6-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-benzyl-sulfonamid, 5-[2-(5,6-Diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-chinolin-2-on, 4-Hydroxy-7-[2-{[2-{[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl}ethyl]-amino}ethyl]-2(3H)-benzothiazolon, 1-(2-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 5-Hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on, 1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butylamino]ethanol, 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-essigsäureethylester)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on, 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-essigsäure)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on, 8-[2-[1,1-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl]-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on, 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-hydroxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on, 6-Hydroxy-8-

{1-hydroxy-2-[2-(4-isopropyl-phenyl)-1,1dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
 8-{2-[2-(4-Ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-
 benzo[1,4]oxazin-3-on, 8-{2-[2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-
 hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on, 4-(4-{2-[2-Hydroxy-2-(6-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-
 5 benzo[1,4]oxazin-8-yl)-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-buttersäure, 8-{2-[2-(3,4-Difluor-
 phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on, 1-(4-
 Ethoxy-carbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert-butylamino)ethanol, 2-Hydroxy-5-(1-
 hydroxy-2-[2-(4-(2-hydroxy-2-phenyl-ethylamino)-phenyl)-ethylamino]-ethyl)-benzaldehyd, N-[2-
 Hydroxy-5-(1-hydroxy-2-[2-(4-(2-hydroxy-2-phenyl-ethylamino)-phenyl)-ethylamino]-ethyl)-
 10 phenyl]-formamid, 8-Hydroxy-5-(1-hydroxy-2-[2-(4-(6-methoxy-biphenyl-3-ylamino)-phenyl]-
 ethylamino)-ethyl)-1H-chinolin-2-on, 8-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(6-phenethylamino-hexylamino)-
 ethyl]-1H-chinolin-2-one, 5-[2-(2-[4-[4-(2-Amino-2-methyl-propoxy)-phenylamino]-phenyl]-
 ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-chinolin-2-on, [3-(4-{6-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-
 hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-5-methyl-phenyl]-harnstoff, 4-(2-{6-[2-(2,6-
 15 Dichloro-benzyloxy)-ethoxy]-hexylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxymethyl-phenol, 3-(4-{6-[2-
 Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-
 benzenesulfonamid, 3-(3-{7-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-
 heptyloxy}-propyl)-benzenesulfonamid, 4-(2-{6-[4-(3-Cyclopentanesulfonyl-phenyl)-butoxy]-
 hexylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxymethyl-phenol, N-Adamantan-2-yl-2-(3-{2-[2-hydroxy-2-
 20 (4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamid, (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-
 Difluoro-4-phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol, (R,S)-4-(2-{[6-
 (2,2-Difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol, (R,S)-4-
 (2-{[4,4-Difluoro-6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol,
 (R,S)-4-(2-{[6-(4,4-Difluoro-4-phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-
 25 (hydroxymethyl)phenol, (R,S)-5-(2-{[6-(2,2-Difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-
 ethyl)-8-hydroxychinolin-2(1H)-on, (R,S)-[2-({6-[2,2-Difluoro-2-(3-
 methylphenyl)ethoxy]hexyl]amino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol, 4-(1R)-2-{[6-(2,2-
 Difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol, (R,S)-2-
 (Hydroxymethyl)-4-(1-hydroxy-2-{[4,4,5,5-tetrafluoro-6-(3-
 30 phenylpropoxy)hexyl]amino}ethyl)phenol, (R,S)-[5-(2-{[6-(2,2-Difluoro-2-
 phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxyphenyl]formamid, (R,S)-4-[2-({6-[2-(3-
 Bromophenyl)-2,2-difluoroethoxy]hexyl]amino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol, (R,
 S)-N-[3-(1,1-Difluoro-2-{[6-({2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]-
 ethyl]amino)hexyl]oxy}ethyl)phenyl]harnstoff, 3-[3-(1,1-difluoro-2-{[6-({2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-
 35 (hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)hexyl]oxy}ethyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dion, (R,S)-4-[2-
 ({6-[2,2-difluoro-2-(3-methoxyphenyl)ethoxy]hexyl]amino)-1-hydroxyethyl]-2-

(hydroxymethyl)phenol, 5-((1R)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino]-1-hydroxyethyl)-8-hydroxychinolin-2(1H)-on, 4-((1R)-2-[[4,4-Difluoro-6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino]-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol, (R,S)-4-(2-[[6-(3,3-Difluoro-3-phenylpropoxy)hexyl]amino]-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol, (R,S)-(2-[[6-(2,2-Difluoro-2-phenylethoxy)-4,4-difluorohexyl]amino]-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol und (R,S)-4-(2-[[6-(2,2-difluoro-3-phenylpropoxy)hexyl]amino]-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

Als Anticholinergika gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: Tiotropiumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Oxitropiumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Flutropiumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Ipratropiumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Acridiniumsalze, bevorzugt das Bromidsalz, Glycopyrroniumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Trospiumsalzen, bevorzugt das Chloridsalz, Tolterodin, (3R)-1-Phenethyl-3-(9H-xanthen-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octan-Salze. In den vorstehend genannten Salzen stellen die Kationen die pharmakologisch aktiven Bestandteile dar. Als Anionen X⁻ können die vorstehend genannten Salze bevorzugt enthalten Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat oder p-Toluolsulfonat, wobei Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat als Gegenionen bevorzugt sind. Von allen Salzen sind die Chloride, Bromide, Iodide und Methansulfonate besonders bevorzugt.

Weiterhin genannte Verbindungen sind: 2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester-Methobromid, 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Methobromid, 2-Fluor-2,2-Diphenylelessigsäurescopinester-Methobromid, 2-Fluor-2,2-Diphenylelessigsäuretropenolester-Methobromid, 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid, 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäurescopinester-Methobromid, 4,4'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid, 4,4'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid, 3,3'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid, 3,3'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid, 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid, 9-Fluor-fluoren-9-

carbonsäuretropenolester-Methobromid , 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid , 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid , 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid , 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid , Benzilsäurecyclopropyltropinester-Methobromid , 2,2-

- 5 Diphenylpropionsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid , 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid , 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid , 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid , 4,4'-
- 10 Difluorbenzilsäuremethylestercyclopropyltropinester-Methobromid , 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid , 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid , 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid , 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid , 9-Ethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid , 9-Difluormethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid und 9-
- 15 Hydroxymethyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid

Die vorstehend genannten Verbindungen sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch als Salze einsetzbar, in denen statt des Methobromids, die Salze Metho-X zur Anwendung gelangen, wobei X die vorstehend für X⁻ genannten Bedeutungen haben kann.

- 20 Als Corticosteroide gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: Beclomethason, Betamethason, Budesonid, Butixocort, Ciclesonid, Deflazacort, Dexamethason, Etiprednol, Flunisolid, Fluticason, Loteprednol, Mometason, Prednisolon, Prednison, Rofleponid, Triamcinolon, Tipredane und Pregna-1,4-diene-3,20-dione, 6-fluoro-11-hydroxy-16,17-[(1-methylethylidene)bis(oxy)]-21-[[4-[(nitrooxy)methyl]benzoyl]oxy]-, (6 α ,11 β ,16 α)- (9Cl) (NCX-1024), 16,17-butylienedioxy-6,9-difluoro-11-hydroxy-17-(methylthio)androst-4-en-3-one (RPR-106541), 6,9-Difluor-17-[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbothionsäure (S)-fluoromethylester, 6,9-Difluor-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-17-propionyloxy-androsta-1,4-dien-17-carbothionsäure (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-yl)ester, 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetramethylcyclopropylcarbonyl)oxy-androsta-1,4-diene-17 β -carbonsäure cyanomethyl ester ,
- 25 gegebenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate. Jede Bezugnahme auf Steroide schließt eine Bezugnahme auf deren gegebenfalls existierende Salze oder Derivate, Hydrate oder Solvate mit ein. Beispiele möglicher Salze und Derivate der Steroide können sein:
- 35 Alkalisalze, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumsalze, Sulfobenzoate, Phosphate,

Isonicotinate, Acetate, Dichloroacetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder auch Furoate.

Als PDE4-Inhibitoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die

- 5 ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Enpropyllin, Theophyllin, Roflumilast, Ariflo (Cilomilast), Tofimilast, Pumafentrin, Lirimilast, Apremilast, Arofylin, Atizoram, Oglemilast, Tetomilast, und 5-[(N-(2,5-dichloro-3-pyridinyl)-carboxamid]-8-methoxy-Chinolin (D-4418), 5-N-(3,5-dichloro-1-oxido-4-pyridinyl)-carboxamid]-8-methoxy-2-(trifluoromethyl)-Chinolin (D-4396 (Sch-351591)), N-(3,5-dichloropyrid-4-yl)-[1-(4-fluorobenzyl)-5-hydroxy-indol-3-
- 10 yl]glyoxylsäureamid (AWD-12-281 (GW-842470)), 9-[(2-fluorophenyl)methyl]-N-methyl-2-(trifluoromethyl)-9H-Purin-6-amine (NCS-613), 4-[(2R)-2-[3-(cyclopentylloxy)-4-methoxyphenyl]-2-phenylethyl]-Pyridine (CDP-840), N-[(3R)-3,4,6,7-tetrahydro-9-methyl-4-oxo-1-phenylpyrrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3-yl]-4-Pyridinecarboxamide (PD-168787), 4-[6,7-diethoxy-2,3-bis(hydroxymethyl)-1-naphthalenyl]-1-(2-methoxyethyl)-2(1H)-Pyridinone (T-440),
- 15 2-[4-[6,7-diethoxy-2,3-bis(hydroxymethyl)-1-naphthalenyl]-2-pyridinyl]-4-(3-pyridinyl)-1(2H)-Phthalazinone (T-2585), (3-(3-cyclopentylloxy-4-methoxybenzyl)-6-ethylamino-8-isopropyl-3H-purine (V-11294A), beta-[3-(cyclopentylloxy)-4-methoxyphenyl]-1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-Isoindole-2-propanamid (CDC-801), Imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazin-6(5H)-one, 9-ethyl-2-methoxy-7-methyl-5-propyl- (D-22888) 5-[3-(cyclopentylloxy)-4-methoxyphenyl]-3-[(3-
- 20 methylphenyl)methyl]-, (3S,5S)-2-Piperidinon (HT-0712), 4-[1-[3,4-bis(difluoromethoxy)phenyl]-2-(3-methyl-1-oxido-4-pyridinyl)ethyl]-alpha,alpha-bis(trifluoromethyl)-Benzenemethanol (L-826141), N-(3,5-Dichloro-1-oxo-pyridin-4-yl)-4-difluormethoxy-3-cyclopropylmethoxybenzamid, (-)p-[(4aR*,10bS*)-9-Ethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-8-methoxy-2-methylbenzo[s][1,6]naphthyridin-6-yl]-N,N-diisopropylbenzamid, (R)-(+)-1-(4-Brombenzyl)-4-[(3-
- 25 cyclopentylloxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon, 3-(Cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)-1-(4-N'-[N-2-cyano-S-methyl-isothioureido]benzyl)-2-pyrrolidon and cis[4-Cyano-4-(3-cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexan-1-carbonsäure], 2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxyphenyl)cyclohexan-1-on, cis[4-Cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol], (R)-(+)-Ethyl[4-(3-cyclopentylloxy-4-
- 30 methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetate, (S)-(-)-Ethyl[4-(3-cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetate, 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-thienyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine and 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(tert-butyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin,
- gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in
- 35 Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend

aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

5 Als EGFR-Hemmer gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

Cetuximab, Trastuzumab, Panitumumab (=ABX-EGF), Mab ICR-62, Gefitinib, Canertinib, Erlotinib, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-((R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-

68

fluorphenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(R)-
(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-
fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-ethoxy-chinolin, 4-
[[3-Chlor-4-(3-fluor-benzyloxy)-phenyl]amino]-6-(5-[[2-methansulfonyl-ethyl]amino]methyl)-
5 furan-2-yl)chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-
oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-
(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-
Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-[N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-
7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[[4-(5,5-dimethyl-2-
10 oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-
[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-
phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-
yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-
yl)-ethoxy]-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-
15 {2-[4-(2-oxo-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-
phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-
4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-
4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-
chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
20 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-
Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-
chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(methoxymethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-
7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-
chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-
25 methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-ethoxy-
chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-
chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-
chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-[(dimethylamino)sulfonylamino]-
cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-
30 [(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-
phenyl)amino]-6-(trans-4-[(morpholin-4-yl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-
chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-acetylamino-
ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-
methansulfonylamino-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(piperidin-1-
35 yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-
aminocarbonylmethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-

phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahydropyran-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)sulfonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy- chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-ethansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-acetyl-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-methyl-piperazin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-isopropoxyloxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-[N-(2-methoxy-acetyl)-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(2-methyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(N-methyl-N-2-methoxyethyl-amino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-ethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(2-methoxyethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-

chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(3-methoxypropyl-amino)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-dimethylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-ethoxy-chinolin ; 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[[4-(homomorpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-quinazoline, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-[4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)carbonyl]-piperazin-1-yl)-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, und 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, ihrer Solvate und/oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

Als Dopamin-Rezeptor Agonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Bromocriptin, Cabergolin, Alpha-Dihydroergocryptin, Lisurid, Pergolid, Pramipexol, Roxindol, Ropinirol, Talipexol, Tergurid und Viozan, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe

bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

- 5 Als PAF-Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus lexipafant und 4-(2-Chlorphenyl)-9-methyl-2-[3(4-morpholinyl)-3-propanon-1-yl]-6H-thieno-[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin, 6-(2-Chlorphenyl)-8,9-dihydro-1-methyl-8-[(4-morpholinyl)carbonyl]-4H,7H-cyclo-penta-[4,5]thieno-[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin,
- 10 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat,
- 15 Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

- Als LTB₄-Rezeptor Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung wie z.B. Amebulant (= [[4-[[[3-[[4-[1-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]phenoxy]methyl]phenyl]methoxy]phenyl]iminomethyl]-Carbaminsäure-ethyl ester) ,
- 20 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate, Prodrugs oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat,
- 25 Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

- Als LTD₄-Rezeptor Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Montelukast, Pranlukast, Zafirlukast, und (E)-8-[2-[4-[4-(4-Fluorophenyl)butoxy]phenyl]ethenyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-1-benzopyran-4-one (MEN-91507), 4-[6-Acetyl-3-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenylthio)propoxy]-2-propylphenoxy]Buttersäure (MN-001), 1-(((R)-(3-(2-(6,7-Difluor-2-chinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)phenyl)thio)methyl)cyclopropan-essigsäure, ,
- 30 1-(((1(R)-3-(3-(2-(2,3-Dichlorthieno[3,2-b]pyridin-5-yl)-(E)-ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)cyclopropanessigsäure, [2-[[2-(4-tert-Butyl-2-thiazolyl)-5-benzofuranyl]oxymethyl]phenyl]essigsäure gegebenenfalls in Form ihrer Racemate,
- 35 Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen

Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat. Unter Salzen oder Derivaten zu deren Bildung die LTD4-Rezeptor Antagonisten gegebenenfalls in der Lage sind, werden beispielsweise verstanden: Alkalisalze, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumsalze, Erdalkalisalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder auch Furoate.

Als Histamin H1 Rezeptor Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Epinastin, Cetirizin, Azelastin, Fexofenadin, Levocabastin, Loratadin, Mizolastin, Ketotifen, Emedastin, Dimetinden, Clemastin, Bamipin, Cexchlorpheniramin, Pheniramin, Doxylamin, Chlorphenoxamin, Dimenhydrinat, Diphenhydramin, Promethazin, Ebastin, Olopatadine, Desloratidin und Meclozin, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

Als Histamin H4 Rezeptor Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung wie z.B. (5-chloro-1H-indol-2-yl)(4-methyl-1-piperazinyl)-Methanone (JNJ-7777120), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat

Als Inhibitoren von Nicht-Rezeptor Tyrosine Kinasen wie zum Beispiel LYN, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK oder ITK gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus 2-[(2-aminoethyl)amino]-4-[(3-bromophenyl)amino]-5-Pyrimidinecarboxamid; 2-[[7-(3,4-dimethoxyphenyl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-5-yl]amino]-3-Pyridinecarboxamid; 6-[[5-fluoro-2-[3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]-4-

pyrimidinyl]amino]-2,2-dimethyl-2H-Pyrido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-on; N-[3-bromo-7-(4-methoxyphenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin, 7-(4-methoxyphenyl)-N-methyl-1,6-Naphthyridin-5-amin; N-[7-(4-methoxyphenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; N-[7-(2-thienyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; N-[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,2-Ethanediamin; N-[7-(4-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; N-[7-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; N-(7-phenyl-1,6-naphthyridin-5-yl)-1,3-Propanediamin; N-[7-(3-fluorophenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; N-[7-(3-chlorophenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; N-[7-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; N-[7-(4-fluorophenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; N-[7-(4-fluorophenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; N-[7-(4-chlorophenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; N-[7-(4'-methyl[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,6-naphthyridin-1,3-Propanediamin; N-[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; N-[7-[4-(diethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; N-[7-[4-(4-morpholinyl)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; N-[7-[4-[(2-(dimethylamino)ethyl)methylamino]phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; N-[7-(4-bromophenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; N-[7-(4-methylphenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; N-[7-[4-(methylthio)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; N-[7-[4-(1-methylethyl)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; 7-[4-(dimethylamino)phenyl]-N-methyl-1,6-Naphthyridin-5-amin; 7-[4-(dimethylamino)phenyl]-N,N-dimethyl-1,6-Naphthyridin-5-amin; N-[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,4-Butanediamin; N-[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,5-Pentanediamin; 3-[[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]oxy]-1-Propanol; 4-[5-(4-aminobutoxy)-1,6-naphthyridin-7-yl]-N,N-dimethyl-Benzenamin; 4-[[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]amino]-1-Butanol; N-[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-N-methyl-1,3-Propanediamin; N-[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-N'-methyl-1,3-Propanediamin; N-[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-N,N'-dimethyl-1,3-Propanediamin; 1-amino-3-[[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]amino]-2-Propanol; N-[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-2,2-dimethyl-1,3-Propanediamin; 7-[4-(dimethylamino)phenyl]-N-(3-pyridinylmethyl)-1,6-Naphthyridin-5-amin; N-[(2-aminophenyl)methyl]-7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-Naphthyridin-5-amin; N-[7-[6-(dimethylamino)[1,1'-biphenyl]-3-yl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; N-[7-[3-chloro-4-(diethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; N-[7-[4-(dimethylamino)-3-methoxyphenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; N-[7-[4-(diethylamino)phenyl]-3-methyl-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; N-[7-(3'-fluoro[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,2-Ethanediamin, N-[7-(4-methoxyphenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,6-

Naphthyridine-1,3-Propanediamin; N,N'-bis(3-aminopropyl)-7-(4-methoxyphenyl)-2,5-diamin; N-[7-(4-methoxyphenyl)-2-(phenylmethoxy)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,6-Naphthyridine-1,3-Propanediamin; N5-(3-aminopropyl)-7-(4-methoxyphenyl)-N2-(phenylmethyl)-2,5-diamin; N-[7-(2-naphthalenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; N-[7-(2'-fluoro[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; N-[7-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; N-[7-(3,4-dimethylphenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; 1-amino-3-[[7-(2-naphthalenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]amino]-2-Propanol; 1-amino-3-[[7-(2'-fluoro[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,6-naphthyridin-5-yl]amino]-2-Propanol; 1-amino-3-[[7-(4'-methoxy[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,6-naphthyridin-5-yl]amino]-2-Propanol; 1-amino-3-[[7-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]amino]-2-Propanol; 1-amino-3-[[7-(4-bromophenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]amino]-2-Propanol; N-[7-(4'-methoxy[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-2,2-dimethyl-1,3-Propanediamin; 1-[[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]amino]-2-Propanol; 2-[[2-[[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]amino]ethyl]thio]-Ethanol; 7-[4-(dimethylamino)phenyl]-N-(3-methyl-5-isoxazolyl)-1,6-Naphthyridin-5-amin; 7-[4-(dimethylamino)phenyl]-N-4-pyrimidinyl-1,6-Naphthyridin-5-amin; N-[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Cyclohexanediamin; N,N-dimethyl-4-[5-(1-piperazinyl)-1,6-naphthyridin-7-yl]-Benzenamin; 4-[5-(2-methoxyethoxy)-1,6-naphthyridin-7-yl]-N,N-dimethyl-Benzenamin; 1-[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-4-Piperidinol; 1-[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-3-Pyrrolidinol; 7-[4-(dimethylamino)phenyl]-N-(2-furanylmethyl)-1,6-Naphthyridin-5-amin; 7-[4-(dimethylamino)phenyl]-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-1,6-Naphthyridin-5-amin; 1-[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-4-Piperidinecarboxamid; 1-[3-[[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]amino]propyl]-2-Pyrrolidinon; N-[3'-[5-[(3-aminopropyl)amino]-1,6-naphthyridin-7-yl][1,1'-biphenyl]-3-yl]-Acetamid; N-[7-(4'-fluoro[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; N-[4'-[5-[(3-aminopropyl)amino]-1,6-naphthyridin-7-yl][1,1'-biphenyl]-3-yl]-Acetamid; N-[7-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; N-[7-[4-(2-thienyl)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; N-[7-[4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; N-[7-[4-(3-pyridinyl)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; N-[7-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin; 7-[4-(dimethylamino)phenyl]-N-(4-pyridinylmethyl)-1,6-Naphthyridin-5-amin; 3-[[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]methylamino]-Propanenitril; 7-[4-(dimethylamino)phenyl]-N-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-1,6-Naphthyridin-5-amin; N-[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,2-Cyclohexanediamin, N-[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,2-Cyclohexanediamine, (1R,2S)-rel., N-[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,2-

Benzenedimethanamine; N-[7-[4-(diethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,4-
Butanediamine; N-[7-[3',5'-bis(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-,3-
Propanediamine; N-[7-(3'-methoxy[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-
Propanediamine; N-[7-(3'-fluoro[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamine;
5 4-[[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]oxy]-1-Butanol; N-[7-[4-
(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]- 1,4-Cyclohexanediamine; 7-[4-
(dimethylamino)phenyl]-N-(2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinyl)-1,6-Naphthyridin-5-amine; N-[7-[3-
bromo-4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamine; N-[7-(1-methyl-1H-
indol-5-yl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamine; N-[7-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,6-
10 naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamine; N-[7-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-
1,3-Propanediamine; N-[7-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-
Propanediamine; N-[7-[4-[[3-(dimethylamino)propyl]methylamino]phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-
1,4-Cyclohexanediamine; N-[7-[4-[[2-(dimethylamino)ethyl]methylamino]phenyl]-1,6-
naphthyridin-5-yl]-1,4-Cyclohexanediamine; N-[7-[4-(dimethylamino)-3-methoxyphenyl]-1,6-
15 naphthyridin-5-yl]-1,4-Cyclohexanediamine; N-[7-[4-(4-morpholinyl)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-
yl]-1,4-Cyclohexanediamine; N-[7-[3-bromo-4-(4-morpholinyl)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,4-
Cyclohexanediamine; 4-[[7-[4-[[2-(dimethylamino)ethyl]methylamino]phenyl]-1,6-naphthyridin-5-
yl]oxy]-Cyclohexanol; N-[7-[3-bromo-4-(4-morpholinyl)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-
Propanediamine; N,N-dimethyl-4-[5-(4-methyl-1-piperazinyl)-1,6-naphthyridin-7-yl]-
20 Benzenamine; 4-[[7-[4-[[3-(dimethylamino)propyl]methylamino]phenyl]-1,6-naphthyridin-5-
yl]oxy]-Cyclohexanol; N-[7-[4-[[2-(dimethylamino)ethyl]methylamino]phenyl]-1,6-naphthyridin-5-
yl]-1,4-Butanediamine; [3-[[5-[(3-aminopropyl)amino]-7-(4-methoxyphenyl)-1,6-naphthyridin-2-
yl]amino]propyl]-Carbamic acid-1,1-dimethylethyl ester,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in
25 Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate.
Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe
bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat,
Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat,
Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat

30 Als MAP Kinase Inhibitoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die
ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

Bentamapimod (AS-602801), Doramapimod (BIRB-796),
35 5-Carbamoylindole (SD-169), 6-[(aminocarbonyl)(2,6-difluorophenyl)amino]-2-(2,4-
difluorophenyl)-3-Pyridinecarboxamide (VX-702), alpha-[2-[[2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]-4-

pyrimidinyl]-2-Benzothiazoleacetonitrile (AS-601245), 9,12-Epoxy-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pyrrolo[3,4-ij][1,6]benzodiazocine-10-Carboxylsäure (CEP-1347) und 4-[3-(4-chlorophenyl)-5-(1-methyl-4-piperidinyl)-1H-pyrazol-4-yl]-Pyrimidine (SC-409),

- 5 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

- 10 Als iNOS-Inhibitoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: S-(2-Aminoethyl)isothioharnstoff, Aminoguanidin, 2-Aminomethylpyridin, 5,6-dihydro-6-methyl-4H-1,3-Thiazin-2-amine (AMT), L-Canavanin, 2-Iminopiperidin, S-Isopropylisothioharnstoff, S-Methylisothioharnstoff, S-Ethylisothioharnstoff, S-Methylthiocitrullin, S-Ethylthiocitrullin, L-NA (N^w-Nitro-L-arginin), L-NAME (N^w-Nitro-L-argininmethylester), L-NMMA (N^w-Monomethyl-L-arginin), L-NIO (N^w-Iminoethyl-L-
- 15 ornithin), L-NIL (N^w-Iminoethyl-lysin), (S)-6-Acetimidoylamino-2-amino-Hexansäure (1H-tetrazol-5-yl)-amid (SC-51), N-[[3-(aminomethyl)phenyl]methyl]-Ethanimidamide (1400W), (S)-4-(2-Acetimidoylamino-ethylsulfanyl)-2-amino-buttersäure (GW274150), 2-[2-(4-Methoxy-pyridin-2-yl)-ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin (BYK191023), 2-((R)-3-Amino-1-phenyl-propoxy)-4-chlor-5-fluorbenzonitril, 2-((1R,3S)-3-Amino-4-hydroxy-1-thiazol-5-yl-butylsulfanyl)-6-trifluoromethyl-
- 20 nicotinonitril, 2-((1R,3S)-3-Amino-4-hydroxy-1-thiazol-5-yl-butylsulfanyl)-4-chlor-benzonitril, 2-((1R,3S)-3-Amino-4-hydroxy-1-thiazol-5-yl-butylsulfanyl)-5-chlor-benzonitril, (2S,4R)-2-Amino-4-(2-chlor-5-trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-4-thiazol-5-yl-butan-1-ol, 2-((1R,3S)-3-Amino-4-hydroxy-1-thiazol-5-yl-butylsulfanyl)-5-chlor-nicotinonitril, 4-((S)-3-Amino-4-hydroxy-1-phenyl-butylsulfanyl)-6-methoxy-nicotinonitril, substituierte 3-Phenyl-3,4-dihydro-1-Isochinolinamin wie
- 25 z.B. (1S,5S,6R)-7-Chlor-5-methyl-2-aza-bicyclo[4.1.0]hept-2-en-3-ylamin (ONO-1714), (4R,5R)-5-Ethyl-4-methyl-thiazolidin-2-ylideneamin, (4R,5R)-5-Ethyl-4-methyl-selenazolidin-2-ylideneamin, 4-Aminotetrahydrobiopterin, (E)-3-(4-Chlor-phenyl)-N-(1-(2-oxo-2-[4-(6-trifluormethyl-pyrimidin-4-yloxy)-piperidin-1-yl]-ethylcarbamoyl)-2-pyridin-2-yl-ethyl)-acrylamid (FR260330), 3-(2,4-Difluor-phenyl)-6-[2-(4-imidazol-1-ylmethyl-phenoxy)-ethoxy]-2-phenyl-
- 30 pyridin (PPA250), 3-[[[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-methyl]-4-(2-imidazol-1-yl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäuremethylester (BBS-1), (R)-1-(2-Imidazol-1-yl-6-methyl-pyrimidin-4-yl)-pyrrolidin-2-carbonsäure (2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-ethyl)-amid (BBS-2) und deren pharmazeutischen Salze, Prodrugs oder Solvate.

- 35 Als iNOS-Inhibitoren im Rahmen der vorliegenden Erfindung können weiterhin antisense-Oligonucleotide, insbesondere solche antisense-Oligonucleotide, die iNOS-kodierende

14

Nukleinsäuren binden, eingesetzt werden. Z.B. werden in WO 01/52902 antisense-Oligonucleotide, insbesondere antisense-Oligonucleotide, die iNOS kodierende Nukleinsäuren binden, zur Modulierung der Expression von iNOS beschrieben.

- 5 Als MRP4-Inhibitoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus N-Acetyl-dinitrophenyl-Cysteine, cGMP, Cholate, Diclofenac, Dehydroepiandrosterone 3-glucuronide, Dehydroepiandrosterone 3-sulphate, Dilazep, Dinitrophenyl-S-glutathione, Estradiol 17-beta-glucuronide, Estradiol 3,17-disulphate, Estradiol 3-glucuronide, Estradiol 3-sulphate, Estrone 3-sulphate, Flurbiprofen, 10 Folate, N5-formyl-tetrahydrofolate, Glykocholat, Glykolithocholsäure sulfat, Ibuprofen, Indomethacin, Indoprofen, Ketoprofen, Lithocholsäuresulfat sulphat, Methotrexat, ((E)-3-[[[3-[2-(7-Chloro-2-chinolinyl)ethenyl]phenyl]-[3-dimethylamino)-3-oxopropyl]thio]methyl]thio]propansäure), alpha-Naphthyl-beta-D-glucuronid, Nitrobenzyl mercaptopurine ribosid, Probenecid, Sildenafil, Sulfinpyrazone, Taurochenodeoxycholate, Taurocholat, 15 Taurodeoxycholat, Taurolithocholat, Topotecan, Trequinsin, Zaprinas und Dipyridamol, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und ihrer pharmakologisch verträglichen Säure-Additionssalze und Hydrate.

- Als Leukotriene Biosynthese Inhibitoren wie zum Beispiel aus der Gruppe der 5-Lipoxygenase (5-LO) Inhibitoren, cPLA2 Inhibitoren, Leukotriene A4 hydrolase Inhibitoren oder FLAP 20 Inhibitoren, gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Zileuton, Tipelukast, Licofelone, Darapladib, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder 25 Hydrate.

- Als Nicht-steroidale antientzündliche Agenzien (NSAIDs) gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Piroxicam, Diclofenac, Naproxen, Flurbiprofen, Fenoprofen, Ketoprofen, Ibuprofen, Nimesulide, 30 Indomethacin, Sulindac, Azapropazone, Phenylbutazone, Aspirin; Meloxicam, Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Lumarocoxib, Parecoxib, Tenoxicam und Etoricoxib, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

- 35 Als CRTH2 Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Ramatroban und Laropiprant, gegebenenfalls

in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als DP1-Rezeptor Modulatoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus 7-[(1R,2R,3S,5S)-2-[(5-hydroxybenzo[b]thien-3-yl)carbonyl]amino]-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-3-yl]-, (5Z)-5-Heptenoic acid (S-5751), Laropiprant, und 2-[[4-[(1R,2S,3R,5R)-5-chloro-2-[(3S)-3-cyclohexyl-3-hydroxy-1-propyn-1-yl]-3-hydroxycyclopentyl]butyl]thio]-Essigsäure (TS-002), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Thromboxane Rezeptor Antagonist gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Seratrodast, N-[[[(1,1-dimethylethyl)amino]carbonyl]-2-[(4-methylphenyl)amino]-5-nitro-Benzenesulfonamide (BM-573), (+/-)-sodium[2-(4-chlorophenylsulfonylaminomethyl)-indan-5-yl]acetate monohydrate (Z-335) und 2-[[[4-[[[(4-chlorophenyl)sulfonyl]amino]butyl]]-[3-[[4-(1-methylethyl)-2-thiazolyl]methoxy]phenyl]methyl]amino]sulfonyl]-Benzoessäure (KP-496) gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Chemokine Rezeptor Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus N-[5-chloro-2-[2-[(2R)-4-[(4-fluorophenyl)methyl]-2-methyl-1-piperazinyl]-2-oxoethoxy]phenyl]-Harnstoff hydrochloride (1:1) (BX-471), 2, N-[(1S,2S,4R)-4-(aminocarbonyl)-1-[(3-fluorophenyl)methyl]-2,7-dihydroxy-7-methyloctyl]-Quinoxalinecarboxamide (CP-481715), (4,6-dimethyl-5-pyrimidinyl)[4-[(3S)-4-[(1R)-2-methoxy-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]-3-methyl-1-piperazinyl]-4-methyl-1-piperidiny]-Methanone (Sch-417690), 2-hydroxy-N,N-dimethyl-3-[[2-[(1R)-1-(5-methyl-2-furanyl)propyl]amino]-3,4-dioxo-1-cyclobuten-1-yl]amino]-Benzamide (SCH-527123) und 1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecane, 1,1'-[1,4-phenylenebis(methylene)]bis-, hydrochloride (1:8) (AMD-3100), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Neurokinin (NK1 oder NK2) Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: Saredutant, Nepadutant und Figopitant gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und

gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Sphingosine1-phosphat Rezeptor Modulatoren gelangen hierbei vorzugsweise

5 Verbindungen zur Anwendung wie z.B. sonopizumab, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Mucoregulatoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die

10 ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: 3-[2-oxo-2-[2-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-3-pyridinyl]ethyl]-1(3H)-Isobenzofuranone (MSI-2216), Erdosteine, Fluoravent, Talniflumate, fudosteine, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

15 Als PPAR gamma Agonist gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: Rosiglitazone, Ciglitazone, Pioglitazone und N-[2-[2-[(3-fluorophenyl)imino]-4-[4-(4-morpholinyl)phenyl]-3(2H)-thiazolyl]ethyl]-N'-methyl-Harnstoff (SMP-028), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere
20 und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Rho Kinase Inhibitoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, wie z.B. Fasudil, gegebenenfalls in Form seiner Racemate, Enantiomere, Diastereomere und
25 gegebenenfalls in Form seiner pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Adenosine Rezeptor Modulatoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus 4-(3,4-dichlorophenyl)-5-(4-pyridinyl)-2-Thiazolamine (CGH-2466), 3-ethyl-3,9-dihydro-1-propyl-8-[1-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-1H-pyrazol-4-yl]-1H-Purine-2,6-dione (CVT-6883), N-(4-cyanophenyl)-2-[4-(2,3,6,9-tetrahydro-2,6-dioxo-1,3-dipropyl-1H-purin-8-yl)phenoxy]-Acetamide (MRS-1754), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und
30 gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.
35

Als Bradykinin Rezeptor Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Icatibant und 1-Piperazinepentanaminium, delta-amino-4-[[4-[[[2,4-dichloro-3-[[[2,4-dimethyl-8-chinolinyl)oxy]methyl]phenyl]sulfonyl]amino]tetrahydro-2H-pyran-4-yl]carbonyl]-N,N,N-trimethyl-
5 ε-oxo-, chloride, hydrochloride (1:1:1), (deltaS)- (MEN-16132), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Endothelin Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Actelion-1, Ambrisentan, Sitaxsentan, N-(2-acetyl-4,6-dimethylphenyl)-3-[[[4-chloro-3-methyl-5-isoxazolyl]amino]sulfonyl]-2-Thiophenecarboxamide (TBC-3214) und Bosentan, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen
10 Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Interleukin 1-beta converting enzyme (ICE) Inhibitoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Pralnacasan und N-(4-amino-3-chlorobenzoyl)-3-methyl-L-valyl-N-[(2R,3S)-2-ethoxytetrahydro-5-oxo-3-furanyl]-L-Prolinamide (=VX-765), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate,
15 Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Toll-like Rezeptor (TLR) Modulatoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Resiquimod, Heplisav, Resatorvid (TAK-242), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere
20 und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als HMG-CoA Reductase Inhibitoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin und Avorvastatin, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen
30 Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als VLA-4 Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Natalizumab, valategrast, gegebenenfalls in
35

Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als SHIP Agonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus 2,3,4,4a,5,6,6a,11,11a,11b-decahydro-4,4,6a,7,11b-pentamethyl-, (4aS,6aR,11aR,11bS)-1H-Benzo[a]fluoren-9-ol (AQX-MN100) und MN-106, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als anti-TNF-Antikörper gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Infliximab, Adalimumab, Golimumab, CytoFab und Etanercept.

Als Substanzen gegen Schwellungen der Atemwege gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Phenylephrine, Phenylpropanolamine, Pseudophedrine, Oxymetazoline, Epinephrine, Naphazoline, Xylometazoline, Propylhexedrine und Llevo-desoxyephedrine, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Substanzen gegen Husten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Hydrocodone, Caramiphen, Carbetapentane und Dexamethorphan, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Substanzen bevorzugter Lipoxin A4 Derivative gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus 7,9,11,13-Eicosatetraenoic acid, 5,6,15-trihydroxy-, (5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15R)- (15-epi-lipoxin a4), 7,9,11,13-Eicosatetraenoic acid, 16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-, (5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)- (ATL-1), aspirin-triggered lipoxin A(4) and analogs, protectin D1 (4,7,11,13,15,19-Docosahexaenoic acid, 10,17-dihydroxy-, (4Z,7Z,10R,11E,13E,15Z,17S,19Z)-, Resolvin E1 (6,8,10,14,16-Eicosapentaenoic acid, 5,12,18-trihydroxy-, (5S,6Z,8E,10E,12R,14Z,16E,18R)-) and benzo-lipoxin A4 analogs, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in

79

Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Substanzen bevorzugter FPRL1-Modulatoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, wie z.B. 5(S),6(R), 7-trihydroxyheptanoic acid methyl ester, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Substanzen bevorzugter PI3 Kinase Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus 5-(Quinoxalin-6-ylmethylene)thiazolidine-2,4-dione (AS-605240), 2-[(6-amino-9H-purin-9-yl)methyl]-5-methyl-3-(2-methylphenyl)-4(3H)-Quinazolinone (C-87114), and 2-Methyl-2-[4-[3-methyl-2-oxo-8-(chinolin-3-yl)-2,3-dihydroimidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]phenyl]propionitrile (BEZ-235), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Substanzen bevorzugter CCR5 Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus maraviroc (4,4-difluoro-N-[(1S)-3-[(3-exo)-3-[3-methyl-5-(1-methylethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl]-Cyclohexancarboxamid), CCR5mAb004, vicriviroc ((4,6-dimethyl-5-pyrimidinyl)[4-[(3S)-4-[(1R)-2-methoxy-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]-3-methyl-1-piperazinyl]-4-methyl-1-piperidinyl]-Methanon) und nifeviroc (N-[1-[(3S,4R)-1-(cyclopentylcarbonyl)-4-hydroxy-4-phenyl-3-pyrrolidinyl]methyl]-4-piperidinyl]-N-2-propen-1-yl- (4-nitrophenyl)methyl ester-Carbaminsäure), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Substanzen bevorzugter CXCR1 or CXCR2 Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, wie z.B. 3-[[3-[(Dimethylamino)carbonyl]-2-hydroxyphenyl]amino]-4-[[[(R)-1-(5-methylfuran-2-yl)propyl]amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione (SCH-527123), gegebenenfalls in Form seiner Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form seiner pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

80

Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der oben genannten MAP Kinase Inhibitoren, iNOS-Inhibitoren, MRP4-Inhibitoren, Leukotriene Biosynthese Inhibitoren, Nicht-steroidalen antientzündlichen Ägenzien (NSAIDs), CRTH2 Antagonisten, DP1-Rezeptor
5 Modulatoren, Thromboxane Rezeptor Antagonisten, Chemokine Rezeptor Antagonisten, Neurokinin (NK1 oder NK2) Antagonisten, Sphingosine1-phosphat Rezeptor Modulatoren, Mucoregulatoren, PPAR gamma Agonisten, Rho Kinase Inhibitoren, Adenosine Rezeptor Modulatoren, Bradykinin Rezeptor Antagonisten, Endothelin Antagonisten, Interleukin 1-beta
10 converting enzyme (ICE) Inhibitoren, Toll-like Rezeptoren (TLR) Modulatoren, HMG-CoA Reductase Inhibitoren, VLA-4 Antagonisten, SHIP Agonisten, anti-TNF-Antikörper, Substanzen gegen Schwellungen der Atemwege, Substanzen gegen Husten, Lipoxin A4 Derivative, PI3 Kinase Antagonisten, FPRL1-Modulatoren, CCR5 Antagonisten, CXCR1- oder CXCR2-Antagonisten ebenfalls ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat,
15 Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

20 Formulierungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können oral, transdermal, inhalativ, parenteral oder sublingual verabreicht werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen liegen hierbei als aktive
Bestandteile in üblichen Darreichungsformen vor, beispielsweise in Zusammensetzungen, die
25 im wesentlichen aus einem inerten pharmazeutischen Träger und einer effektiven Dosis des Wirkstoffs bestehen, wie beispielsweise Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Sirupe, Suppositorien, transdermale Systeme etc.. Eine wirksame Dosis der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt bei einer oralen Anwendung zwischen 0.1 und 5000, vorzugsweise zwischen 1 und 500, besonders bevorzugt zwischen 5-
30 300 mg/Dosis, bei intravenöser, subkutaner oder intramuskulärer Anwendung zwischen 0,001 und 50, vorzugsweise zwischen 0,1 und 10 mg/Dosis. Für die Inhalation sind erfindungsgemäß Lösungen geeignet, die 0,01 bis 1,0, vorzugsweise 0,1 bis 0,5 % Wirkstoff enthalten. Für die inhalative Applikation ist die Verwendung von Pulvern, ethanolischen oder wässrigen Lösungen bevorzugt. Gleichfalls ist es möglich, die erfindungsgemäßen Verbindungen als Infusionslösung,
35 vorzugsweise in einer physiologischen Kochsalzlösung oder Nährsalzlösung einzusetzen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder
5 dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose,
10 Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon
15 oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie
25 Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure
30 hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

35 Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen

Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

5 Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von 0.01-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0.1-15 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung können diese beispielsweise mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose,
10 Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet werden.

15 Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

20

A) Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1	Dragéekern enthält:		
25	Wirksubstanz	75.0	mg
	Calciumphosphat	93.0	mg
	Maisstärke	35.5	mg
	Polyvinylpyrrolidon	10.0	mg
	Hydroxypropylmethylcellulose	15.0	mg
30	Magnesiumstearat	1.5	mg
		230.0	mg

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon,
35 Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca.

13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1.5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

5 Kerngewicht: 230 mg
 Stempel: 9 mm, gewölbt

10 Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs geölt.

 Dragéegewicht: 245 mg.

15 B) Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:
 Wirksubstanz 100.0 mg
20 Milchzucker 80.0 mg
 Maisstärke 34.0 mg
 Polyvinylpyrrolidon 4.0 mg
 Magnesiumstearat 2.0 mg
 220.0 mg

25

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2.0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1.5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

 Tablettengewicht: 220 mg
 Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette
35 und einseitiger Teilerbe.

C) Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

5	1	Tablette enthält:		
		Wirksubstanz	150.0	mg
		Milchzucker pulv.	89.0	mg
		Maisstärke	40.0	mg
		Kolloide Kieselsäure	10.0	mg
10		Polyvinylpyrrolidon	10.0	mg
		Magnesiumstearat	1.0	mg
			300.0	mg

Herstellung:

- 15 Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1.5 mm-Maschenweite geschlagen.
- Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten
- 20 gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg
Stempel: 10 mm, flach

25

D) Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

	1	Kapsel enthält:		
30		Wirkstoff	150.0	mg
		Maisstärke getr.	ca. 180.0	mg
		Milchzucker pulv.	ca. 87.0	mg
		Magnesiumstearat	3.0	mg
		ca.	420.0	mg
35				

Herstellung:

85

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0.75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

- 5 Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

E) Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

10 Zusammensetzung:

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff 150.0 mg

Polyäthylenglykol 1500 550.0 mg

Polyäthylenglykol 6000 460.0 mg

- 15 Polyoxyäthylensorbitanmonostearat 840.0 mg
2000.0 mg

Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und

- 20 die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

F) Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

25 Zusammensetzung:

100 ml Suspension enthalten:

Wirkstoff 1.00 g

Carboxymethylcellulose-Na-Salz 0.10 g

p-Hydroxybenzoesäuremethylester 0.05 g

- 30 p-Hydroxybenzoesäurepropylester 0.01 g

Rohrzucker 10.00 g

Glycerin 5.00 g

Sorbitlösung 70%ig 20.00 g

Aroma 0.30 g

- 35 Wasser dest. ad 100.00 ml

Herstellung:

Destilliertes Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und
5 homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

10

G) Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

15

Wirkstoff	10.0	mg
0.01 n Salzsäure s.q.		
Aqua bidest ad	2.0	ml

Herstellung:

20

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0.01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

H) Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

25

Zusammensetzung:

Wirkstoff	50.0	mg
0.01 n Salzsäure s.q.		
Aqua bidest	ad 10.0	ml

30

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0.01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

35

I) Kapseln zur Pulverinhalation mit 5 mg Wirksubstanz

84.

1 Kapsel enthält:

Wirksubstanz	5.0	mg
Lactose für Inhalationszwecke	15.0	mg
	20.0	mg

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Lactose für Inhalationszwecke gemischt. Die Mischung wird auf einer Kapselmaschine in Kapseln (Gewicht der Leerkapsel ca. 50 mg) abgefüllt.

Kapselgewicht: 70.0 mg
Kapselgröße: 3

J) Inhalationslösung für Handvernebler mit 2.5 mg Wirksubstanz

1 Hub enthält:

Wirksubstanz	2.500	mg
Benzalkoniumchlorid	0.001	mg
1N-Salzsäure q.s.		
Ethanol/Wasser (50/50)	ad	15.000 mg

Herstellung:

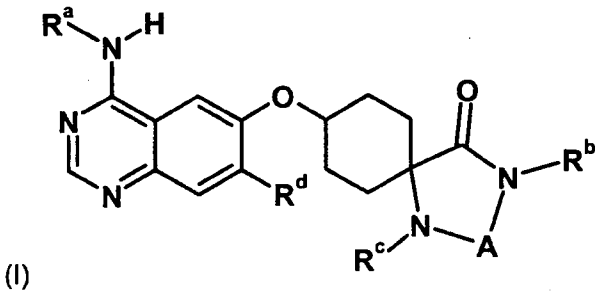
Die Wirksubstanz und Benzalkoniumchlorid werden in Ethanol/Wasser (50/50) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit 1N-Salzsäure eingestellt. Die eingestellte Lösung wird filtriert und in für den Handvernebler geeignete Behälter (Kartuschen) abgefüllt.

Füllmasse des Behälters: 4.5 g

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

5



dadurch gekennzeichnet, dass

10 R^a eine Phenyl- oder 1-Phenylethyl-Gruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R^1 bis R^3 substituiert ist, wobei

15

R^1 und R^2 gleich oder verschieden, Wasserstoff oder einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN, NO_2 , NH_2 und OH,

oder

20

einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkyl-O-, C_{2-3} -Alkenyl, C_{2-3} -Alkynyl, Phenyl, Phenyl-O-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-O-, Heteroaryl, Heteroaryl-O-, Heteroaryl- C_{1-3} -alkyl-, Heteroaryl- C_{1-3} -alkyl-O-, wobei die vorstehend genannten Phenylgruppen durch Reste R^5 , mono- oder di-substituiert sind,

25

und

30

R^3 Wasserstoff, oder einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br und CH_3 ,

89

R^b Wasserstoff, oder einen Rest, gegebenenfalls substituiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl- und C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl,

5 **R^c** Wasserstoff, oder einen Rest, gegebenenfalls substituiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₆-Alkyl-CO-, C₃₋₆-Cycloalkyl-CO-, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-CO-, C₁₋₆-Alkyl-SO₂-, C₃₋₆-Cycloalkyl-SO₂-, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-SO₂-, Phenyl-CO- und Phenyl-SO₂-,

10 **R^d** Wasserstoff oder

einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

F, Cl, Br, I, OH, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkyl-O-, mit 1 bis 3 Fluoratomen substituiertes C₁₋₂-Alkyl-O-, C₃₋₇-Cycloalkyl-O-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl-O-, Tetrahydrofuran-3-yl-O-,
15 Tetrahydropyran-3-yl-O-, Tetrahydro-pyran-4-yl-O-, Tetrahydrofuranyl-C₁₋₄-alkyl-O- und Tetrahydropyran-yl-C₁₋₄-alkyl-O-,

oder

R⁴-C₁₋₄-alkyl-, wobei die Verknüpfung der Reste R⁴ über jedes C-Atom des Alkylrestes erfolgen kann,

20 oder

R⁴-C₂₋₄-alkyl-O-, wobei der Rest R⁴ durch mindestens 2 C-Atome von dem Sauerstoffatom getrennt ist,

oder

einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

25 Pyrrolidin-2-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, Pyrrolidin-3-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, Piperidin-2-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, Piperidin-3-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, Piperidin-4-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, Azepan-2-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, Azepan-3-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, Azepan-4-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, Morpholin-2-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, Morpholin-3-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-pyrrolidin-2-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-pyrrolidin-3-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-2-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-3-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-azepan-2-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-azepan-3-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-azepan-4-yl-C₁₋₄-alkyl-O-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-morpholin-2-yl-C₁₋₄-alkyl-O- und 4-(C₁₋₃-Alkyl)-morpholin-3-yl-C₁₋₄-alkyl-O-,

35 wobei

90

R⁴ einen Rest, gleich oder verschieden, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus OH, C₁₋₃-Alkyl-O-, C₃₋₆-Cycloalkyl-O-, NH₂, C₁₋₃-Alkyl-NH-, (C₁₋₃-Alkyl)₂N-, (2-Methoxyethyl)₂N-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Azepan-1-yl-, Morpholin-4-yl-, 1,4-Oxazepan-4-yl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-, 1,4-Diazepan-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-1,4-diazepan-1-yl, HCO-NH-, C₁₋₄-Alkyl-CO-NH-, C₁₋₃-Alkyl-O-C₁₋₃-alkyl-CO-NH-, C₁₋₄-Alkyl-O-CO-NH-, H₂NCONH-, C₁₋₃-Alkyl-NH-CO-NH-, (C₁₋₃-Alkyl)₂N-CONH-, Pyrrolidin-1-yl-CO-NH-, Piperidin-1-yl-CO-NH-, Piperazin-1-yl-CO-NH-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-CO-NH-, Morpholin-4-yl-CO-NH- und C₁₋₄-Alkyl-SO₂-NH-,

wobei die bei der Definition des Restes **R⁴** vorstehend genannten Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Azepan-1-yl-, Piperazinyl-, 1,4-Diazepan-1-yl-, Morpholinyl- und 1,4-Oxazepan-4-yl-Gruppen jeweils zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können,

und

wobei die vorstehend genannten Phenylgruppen durch Reste **R⁵** mono- oder di- substituiert ist, wobei

R⁵ Wasserstoff, oder einen Rest, gleich oder verschieden, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, OH, CN, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-O-, CHF₂, CF₃, -O-CHF₂ und -O-CF₃,

und

soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

A -CO- oder -C₁₋₃-alkylen-, wobei der -C₁₋₃-alkylen- Rest durch einen Rest **R⁶** 1-, 2-, 3- oder 4-fach substituiert sein kann,

und

91

R⁶ gleich oder verschieden, Wasserstoff, oder
einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus OH, C₁-C₄-Alkyl und -O-
C₁-C₄-Alkyl,

5 gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer
Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch
unbedenklichen Säureadditionssalze,
bedeuten.

10

2. Verbindungen nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass

15

R^a einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 3-Chlor-2-fluor-phenyl-, 3-Chlor-
4-fluor-phenyl-, 5-Chlor-2-fluor-phenyl-, 2-Fluor-3-methyl-phenyl-, 2-Fluor-5-methyl-
phenyl-, 4-Fluor-3-methyl-phenyl- und 3-Chlor-2-methyl-phenyl-Gruppe,

20

R^b und R^c gleich oder verschieden,
Wasserstoff oder C₁₋₃-Alkyl,

R^d C₁₋₃-Alkyl-O-,

soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder
verzweigt sein können,

25

A -CH₂CH₂-, wobei der -CH₂CH₂- Rest durch eine 1 oder 2 Methylgruppen substituiert
sein kann,

30

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer
Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch
unbedenklichen Säureadditionssalze,
bedeuten.

35

3. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 2 zur Verwendung als
Arzneimittel.

4. Verwendung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um entzündliche oder allergische Erkrankungen der Atemwege handelt.

5. Verwendung nach Anspruch 3 oder 4 dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine Erkrankung handelt, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Chronischer Bronchitis, akuter Bronchitis, Bronchitis aufgrund bakterieller oder viraler Infektion oder Pilzen oder Helminthen, allergischer Bronchitis, toxischer Bronchitis, chronisch obstruktiver Bronchitis (COPD), Asthma (intrinsisch oder allergisch), pediatischem Asthma, Bronchiektasien, allergischer Alveolitis, allergischer oder nicht-allergischer Rhinitis, chronischer Sinusitis, zystischer Fibrose oder Mukoviszidose, alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Husten, Lungenemphysem, interstitieller Lungenerkrankungen, Alveolitis, hyperreaktiver Atemwege, Nasenpolypen, Lungenödemen, Pneumonitis aufgrund unterschiedlicher Genese wie Strahlen-induziert oder durch Aspiration oder infektiöse, Kollagenosen wie Lupus eryth, systemische Sklerodermie, Sarkoidose und M. Boeck.

6. Verwendung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um entzündliche oder allergische Krankheitszustände handelt, bei denen Autoimmun-Reaktionen beteiligt sind.

7. Verwendung nach Anspruch 3 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine Erkrankung in Form von benignen oder malignen Tumoren handelt.

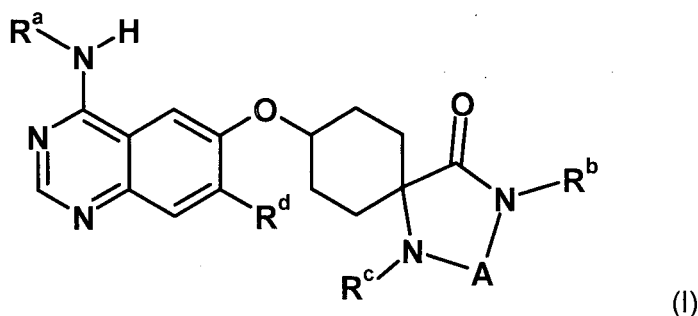
8. Pharmazeutische Formulierung enthaltend eine Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2.

9. Oral applizierbare pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 8 enthaltend eine Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder 2.

10. Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder mehrerer Verbindungen der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2 als weiteren Wirkstoff einen oder mehrere Verbindungen enthalten, die ausgewählt sind aus den Klassen der Betamimetika, Anticholinergika, Corticosteroiden, weitere PDE4-Inhibitoren, LTD4-Antagonisten, EGFR-Hemmern, Dopamin-Agonisten, H1-Antihistaminika, PAF-Antagonisten und PI3-Kinase Inhibitoren oder zwei- oder dreifach Kombinationen davon.

Heterociclos espirocíclicos, medicamentos que contienen a estos compuestos, su uso y procedimiento para su preparación

Objeto de la presente invención son heterociclos espirocíclicos de la fórmula general



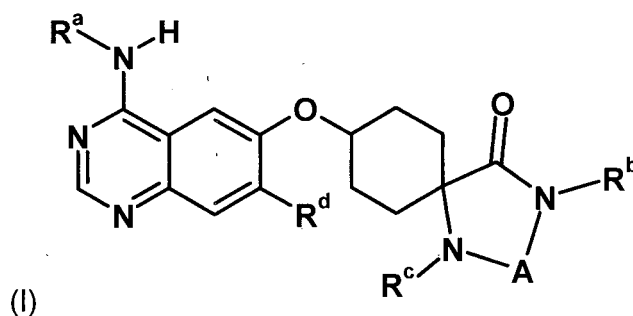
sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en especial sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos inorgánicos u orgánicos, que presentan valiosas propiedades farmacológicas, en especial una acción inhibitoria sobre la transducción de señales mediada por tirosina quinasas, su uso para el tratamiento de enfermedades, en especial enfermedades tumorales, así como hiperplasia benigna de próstata (BPH), enfermedades del pulmón y de las vías respiratorias y su producción.

Es misión de la presente invención proporcionar nuevos compuestos los cuales, en virtud de su actividad farmacéutica como inhibidores de la tirosina quinasa, pueden pasar a emplearse en el sector terapéutico, es decir para el tratamiento de procesos patofisiológicos que son provocados por una suprafunción de tirosina quinasas.

Descripción detallada de la invención

Sorprendentemente se halló que el problema antes mencionado se soluciona por medio de compuestos de la fórmula (I), en donde los radicales R^a a R^d y A tienen los significados mencionados a continuación.

La presente invención se refiere, por ello, a compuestos de la fórmula general (I),



94

en donde

R^a significa un grupo fenilo ó 1-feniletilo, en los que el núcleo fenilo está sustituido en cada caso con los radicales R^1 a R^3 , en donde

R^1 y R^2 , iguales o diferentes, significan hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN, NO_2 , NH_2 y OH,

o

un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-4} , alquil $C_{1-4}-O-$, alquenilo C_{2-3} , alquinilo C_{2-3} , fenilo, fenil- $O-$, fenil-alquilo C_{1-3} y fenil-alquil $C_{1-3}-O-$, heteroarilo, heteroaril- $O-$, heteroaril-alquil C_{1-3} y heteroaril-alquil $C_{1-3}-O-$, en donde los grupos fenilo precedentemente mencionados están mono- o disustituidos con radicales R^5 ,

y

R^3 significa hidrógeno, o un radical seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br y CH_3 ,

R^b significa hidrógeno, o un radical, eventualmente sustituido, seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} y cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-3} ,

R^c significa hidrógeno, o un radical, eventualmente sustituido, seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-3} , alquil $C_{1-6}-CO-$, cicloalquil $C_{3-6}-CO-$, cicloalquil C_{3-6} -alquil $C_{1-3}-CO-$, alquil $C_{1-6}-SO_2-$, cicloalquil $C_{3-6}-SO_2-$, cicloalquil C_{3-6} -alquil $C_{1-3}-SO_2-$, fenil- $CO-$ y fenil- SO_2- ,

R^d significa hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, OH, alquilo C_{1-4} , alquil $C_{1-4}-O-$, alquil $C_{1-2}-O-$ sustituido con 1 a 3 átomos de fluoro, cicloalquil $C_{3-7}-O-$, cicloalquil C_{3-7} -alquil $C_{1-4}-O-$, tetrahidrofuran-3-il- $O-$, tetrahidropiran-3-il- $O-$, tetrahidro-piran-4-il- $O-$, tetrahidrofuranil-alquil $C_{1-4}-O-$ y tetrahidropiranil-alquil $C_{1-4}-O-$,

o

R^4 -alquil C_{1-4} , en donde el enlace de los radicales R^4 puede tener lugar a través de cualquier átomo de C del radical alquilo,

o

R^4 -alquil $C_{2-4}-O-$, en donde el radical R^4 está separado del átomo de oxígeno por al menos 2 átomos de C,

o

un radical seleccionado del grupo compuesto por

pirrolidin-2-il-alquil C₁₋₄-O-, pirrolidin-3-il-alquil C₁₋₄-O-, piperidin-2-il-alquil C₁₋₄-O-,
 piperidin-3-il-alquil C₁₋₄-O-, piperidin-4-il-alquil C₁₋₄-O-, azepan-2-il-alquil C₁₋₄-O-, azepan-
 3-il-alquil C₁₋₄-O-, azepan-4-il-alquil C₁₋₄-O-, morfolin-2-il-alquil C₁₋₄-O-, morfolin-3-il-alquil
 C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-pirrolidin-2-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-pirrolidin-3-il-alquil
 C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-piperidin-2-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-piperidin-3-il-alquil
 C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-piperidin-4-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-azepan-2-il-alquil C₁₋₄-O-,
 1-(alquil C₁₋₃)-azepan-3-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-azepan-4-il-alquil C₁₋₄-O-, 4-(alquil
 C₁₋₃)-morfolin-2-il-alquil C₁₋₄-O- y 4-(alquil C₁₋₃)-morfolin-3-il-alquil C₁₋₄-O-,

en donde

R⁴ significa un radical, igual o diferente, seleccionado del grupo compuesto por
 OH, alquil C₁₋₃-O-, cicloalquil C₃₋₆-O-, NH₂, alquil C₁₋₃-NH-, (alquil C₁₋₃)₂N-, (2-
 metoxietil)₂N-, pirrolidin-1-ilo-, piperidin-1-ilo-, azepan-1-ilo-, morfolin-4-ilo-, 1,4-
 oxazepan-4-ilo-, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo-, 3-oxa-8-aza-
 biciclo[3.2.1]oct-8-ilo-, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo-, piperazin-1-ilo-, 4-
 (alquil C₁₋₃)-piperazin-1-ilo-, 1,4-diazepan-1-ilo-, 4-(alquil C₁₋₃)-1,4-diazepan-1-
 ilo-, HCO-NH-, alquil C₁₋₄-CO-NH-, alquil C₁₋₃-O-alquil C₁₋₃-CO-NH-, alquil C₁₋₄-O-
 CO-NH-, H₂NCONH-, alquil C₁₋₃-NH-CO-NH-, (alquil C₁₋₃)₂N-CONH-, pirrolidin-1-
 il-CO-NH-, piperidin-1-il-CO-NH-, piperazin-1-il-CO-NH-, 4-(alquil C₁₋₃)-piperazin-
 1-il-CO-NH-, morfolin-4-il-CO-NH- y alquil C₁₋₄-SO₂-NH-,

en donde los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, azepan-1-ilo, piperazinilo, 1,4-diazepan-1-ilo,
 morfolinilo y 1,4-oxazepan-4-ilo, precedentemente mencionados en la definición del radical **R^d**,
 pueden estar sustituidos adicionalmente en cada caso con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃,
 y

en donde los grupos fenilo precedentemente mencionados están mono- o di-sustituidos con
 radicales **R⁵**, en donde

R⁵ significa hidrógeno, o
 un radical, igual o diferente, seleccionado del grupo compuesto por
 F, Cl, Br, I, OH, CN, alquil C₁₋₃-, alquil C₁₋₃-O-, CHF₂, CF₃, -O-CHF₂ y
 -O-CF₃,

y

siempre y cuando no se haya mencionado otra cosa, los grupos alquilo previamente
 mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificada,

A significa -CO- o -alquilen C₁-C₃-,

en donde el radical -alquilen C₁-C₃- puede estar sustituido 1, 2, 3 ó 4 veces con un
 radical **R⁶**,

y

R⁶ iguales o diferentes, significan hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por OH, alquilo C₁-C₄ y -O-alquilo C₁-C₄,

5 eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos, solvatos e hidratos farmacológicamente inocuos.

Se prefieren compuestos de fórmula (I), en la cual

R^a significa un radical seleccionado del grupo compuesto por 3-cloro-2-fluoro-fenil-, 3-cloro-4-fluoro-fenil-, 5-cloro-2-fluoro-fenil-, 2-fluoro-3-metil-fenil-, 2-fluoro-5-metil-fenil-, 4-fluoro-3-metil-fenil- y 3-cloro-2-metil-fenil-,

R^b y R^c, iguales o diferentes, significan hidrógeno o alquilo C₁₋₃,

R^d significa alquil C₁₋₃-O-,

15 siempre y cuando no se haya mencionado otra cosa, los grupos alquilo previamente mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificada,

A significa -CH₂CH₂-, en donde el radical -CH₂CH₂- puede estar sustituido con 1 ó 2 grupos metilo,

eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos, solvatos e hidratos farmacológicamente inocuos.

Otro objeto de la invención son compuestos de la fórmula (I) para usar como medicamentos.

Se prefiere el uso de los compuestos de la fórmula (I), en donde se trata de enfermedades inflamatorias o alérgicas de las vías respiratorias.

Es particularmente preferido el uso de los compuestos de la fórmula (I), en donde se trata de una enfermedad, la cual se selecciona del grupo compuesto por bronquitis crónica, bronquitis aguda, bronquitis en virtud de infección bacteriana o viral u hongos o helmintos, bronquitis alérgica, bronquitis tóxica, bronquitis obstructiva crónica (COPD - siglas en inglés), asma (intrínseca o alérgica), asma pediátrica, bronquioectasis, alveolitis alérgica, rinitis alérgica o no alérgica, sinusitis crónica, fibrosis quística o mucoviscidosis, carencia de alfa-1-antitripsina, tos, enfisema pulmonar, enfermedades pulmonares intersticiales, alveolitis, vías respiratorias hiperreactivas, pólipos nasales, edemas pulmonares, pneumonitis en virtud de diversa génesis, tal como la inducida por radiación o por aspiración o colagenosis infecciosa, tal como lupus eritematoso, esclerodermia sistémica, sarcoidosis y M. Boeck, así como para tratamientos de exacerbaciones en el caso de asma y COPD, que fueron desencadenadas por

94

vía viral, bacteriana o por otras causas, para el tratamiento de infecciones virales o bacterianas de las vías respiratorias o de los pulmones.

Se prefiere, además, el uso de los compuestos de la fórmula (I), en donde se trata de estados patológicos inflamatorios o alérgicos, en los que participan reacciones autoinmunes.

5 Se prefiere, además, el uso de los compuestos de la fórmula (I), en donde se trata de una enfermedad en forma de tumores benignos o malignos.

Otro objeto de la invención es una formulación farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I).

10 Se prefiere una formulación farmacéutica de aplicación oral que contiene un compuesto de la fórmula (I).

Otro objeto de la invención son combinaciones medicamentosas que, junto a uno o varios compuestos de la fórmula (I), contienen como otro principio activo uno o varios compuestos que están seleccionados de las clases de los betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, otros inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, 15 agonistas de dopamina, antihistamínicos H1, antagonistas de PAF e inhibidores de PI3-quinasa o combinaciones dobles o triples de ellos.

Términos y definiciones utilizados

20 Por "eventualmente sustituido" se entiende, en el marco de la invención, el grupo mencionado que está eventualmente sustituido con un radical de bajo peso molecular. Por radicales de bajo peso molecular se entienden grupos considerados químicamente convenientes, consistentes en 1-25 átomos. Con preferencia, estos grupos no tienen un efecto negativo sobre la eficacia farmacológica de los compuestos.

25 A modo de ejemplo, los grupos pueden comprender:

- Cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas, eventualmente interrumpidas por heteroátomos, eventualmente sustituidas con anillos, heteroátomos u otros grupos funcionales convencionales.
- Sistemas de anillos aromáticos o no aromáticos compuestos por átomos de carbono y eventualmente heteroátomos, que pueden estar a su vez sustituidos con grupos 30 funcionales.
- Varios sistemas de anillos aromáticos o no aromáticos compuestos por átomos de carbono y eventualmente heteroátomos, que pueden estar unidos por una o varias cadenas de carbonos, eventualmente interrumpidas por heteroátomos, eventualmente sustituidas con 35 heteroátomos u otros grupos funcionales convencionales.

Asimismo quedan abarcados por el objeto de esta invención los compuestos de acuerdo con la invención, incluidas sus sales, en los que uno o más átomos de hidrógeno, por ejemplo uno, dos, tres, cuatro o cinco átomos de hidrógeno están intercambiados con deuterio.

Siempre que en la fórmula estructural de un sustituyente se use un "-" abierto por un solo lado, se debe entender este guión como punto de enlace con el resto de la molécula. El sustituyente aparece en el sitio de los correspondientes radicales R^a , R^b , etc. Siempre que en la designación o fórmula estructural de un sustituyente se use un guión abierto por un lado, el punto de enlace con el resto de la molécula resulta claramente de la designación o fórmula estructural en sí.

Compuestos de la fórmula general (I) pueden poseer grupos ácidos, principalmente grupos carboxilo, y/o grupos de carácter básico, tales como, p. ej., funciones amino. Por lo tanto, compuestos de la fórmula general (I) pueden presentarse en forma de sales internas, en forma de sales con ácidos inorgánicos farmacéuticamente utilizables, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfónico, o ácidos orgánicos (tales como, por ejemplo, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido acético) o en forma de sales con bases farmacéuticamente utilizables, tales como hidróxidos o carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, hidróxidos de zinc o de amonio, o aminas orgánicas, tales como, p. ej., dietilamina, trietilamina, trietanolamina, y otras. Para preparar las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos del compuesto de fórmula (I) entran en consideración preferiblemente los hidróxidos e hidruros de metales alcalinos y alcalinotérreos, prefiriéndose los hidróxidos e hidruros de metales alcalinos, especialmente los de sodio y de potasio, siendo especialmente preferidos el hidróxido sódico y el hidróxido potásico. (Véase también Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19)

Como se ha mencionado precedentemente, los compuestos de la fórmula general (I) pueden convertirse con un ácido inorgánico u orgánico en sus sales, especialmente para la aplicación farmacéutica, en sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas. Entren en consideración como ácidos para ello, 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 antes mencionados.

Son objeto de la invención los respectivos compuestos, eventualmente en forma de los diastereoisómeros individuales, mezclas de los diastereoisómeros individuales y/o de los enantiómeros individuales, mezclas de los distintos enantiómeros o racematos, en forma de los tautómeros, así como en forma de las bases libres o de las correspondientes sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos - tales como, por ejemplo, sales por adición de ácidos con hidrácidos halogenados - por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico - o con

ácidos orgánicos - tales como, por ejemplo, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido cítrico o ácido metansulfónico.

"Grupos protectores" en el sentido de la presente invención se deben entender como una denominación conjunta para restos orgánicos con los cuales se pueden proteger temporalmente grupos funcionales determinados de una molécula que contiene varios centros activos, contra el ataque de reactivos, de modo que las reacciones sólo tienen lugar en las posiciones deseadas (sin proteger). Los grupos protectores se deben introducir de forma selectiva, bajo condiciones suaves. Tienen que ser estables durante toda la duración de la protección, bajo todas las condiciones de las reacciones que se van a realizar y las operaciones de purificación; se deben evitar racemizaciones y epimerizaciones. Los grupos protectores se deben poder separar de nuevo, bajo condiciones suaves, de forma selectiva y de forma ideal con un alto rendimiento. La elección de un grupo protector adecuado, las condiciones de la reacción (disolvente, temperatura, duración, etc.), pero también las posibilidades para eliminar de nuevo un grupo protector, son conocidas en el estado de la técnica (p. ej. Philip Kocienski, Protecting Groups, 3ª ed. 2004, THIEME, Stuttgart, ISBN: 3131370033).

Por un "disolvente orgánico" se entiende, en el ámbito de la invención, una sustancia orgánica de bajo peso molecular que puede disolver otras sustancias orgánicas por medios físicos. La premisa para la aptitud como disolvente es que en el proceso de disolución, no se produzcan cambios químicos ni en la sustancia que se va a disolver ni en la sustancia disuelta, de modo que también los componentes de la solución se puedan volver a obtener en la forma original, mediante procedimientos físicos de separación, tales como destilación, cristalización, sublimación, evaporación, adsorción. Por diversas razones, no sólo se pueden utilizar los disolventes puros, sino mezclas que reúnan las propiedades de la solución. Por ejemplo, se mencionan:

- alcoholes, preferentemente metanol, etanol, propanol, butanol, octanol, ciclohexanol;
- glicoles, preferentemente etilenglicol, dietilenglicol;
- éteres / éteres glicólicos, preferentemente éter dietílico, terc-butil-metiléter, éter dibutílico, anisol, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter mono-, di-, tri-, poli-etilenglicólico;
- cetonas, preferentemente acetona, butanona, ciclohexanona;
- ésteres, preferentemente éster de ácido acético, éster glicólico;
- amidas, entre otros, compuestos nitrogenados, preferentemente N,N-dimetilformamida, piridina, N-metilpirrolidona, acetonitrilo;
- compuestos de azufre, preferentemente sulfuro de carbono, dimetilsulfóxido, sulfolano;
- compuestos nitrogenados, preferentemente nitrobenzeno;
- hidrocarburos halógenos, preferentemente diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, tri-,

100

tetra-cloroetano, 1,2-dicloroetano, clorofluorocarbonos;

- hidrocarburos alifáticos o alicíclicos, preferentemente bencina, éter de petróleo, ciclohexano, metilciclohexano, decalina, terpeno-L.; o
 - hidrocarburos aromáticos, preferentemente benceno, tolueno, *o*-xileno, *m*-xileno, *p*-xileno;
- 5 o mezclas correspondientes de los mismos.

La designación diastereoméricamente puro describe, en el marco de la presente invención, compuestos de la fórmula (I) que existen en una unidad de pureza diastereoisomérica de al menos 85%de, con preferencia de al menos 90%de, con preferencia especial de > 95%de. La designación de (exceso diastereomérico) es conocida en el estado de la técnica y describe el grado de pureza óptica de compuestos diastereoisómeros.

La designación enantioméricamente puro describe, en el marco de la presente invención, compuestos de la fórmula (I) que existen en una unidad de pureza enantiomérica de al menos 85%ee, con preferencia de al menos 90%ee, con preferencia especial de > 95%ee. La designación ee (exceso enantiomérico) es conocida en el estado de la técnica y describe el

15 grado de pureza óptica de compuestos quirales.

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, de manera particularmente preferida grupos alquilo con 1 a 2 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. Eventualmente, para los grupos antes mencionados, también se usan las abreviaturas Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc. Salvo que se describa de otra manera, las definiciones propilo, butilo, pentilo y hexilo comprenden todas las formas isoméricas imaginables de los respectivos radicales. De esta manera, por ejemplo propilo comprende *n*-propilo e *iso*-propilo, butilo comprende *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, etc.

Por el término "alquileo C₁₋₃" (también siempre que sea componente de otros radicales) se entienden grupos alquileo ramificados y no ramificados, con 1 a 3 átomos de carbono. Se prefieren grupos alquileo con 1 a 2 átomos de carbono. Se mencionarán como ejemplo de los mismos: metileno, etileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno y 1,2-dimetiletileno. En la medida en que no se describa de otra manera, la definición alquileo comprende todas las formas isómeras imaginables de los respectivos radicales de un número igual de carbonos. Así, por ejemplo propileno comprende también 1-metiletileno.

Por el término "cicloalquilo C₃₋₇" (también siempre que sea componente de otros radicales) se entienden grupos alquilo cíclicos con 3 a 7 átomos de carbono. En este caso, se

101

mencionan a modo de ejemplo: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. En la medida en que no se describa de otro modo, los grupos alquilo cíclicos pueden estar sustituidos con uno o más radicales seleccionados del grupo consistente en metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc.*-butilo, hidroxilo y fluoro.

5 Por el término "arilo" (también siempre que sea componente de otros radicales) se entienden sistemas de anillos aromáticos con 6, 10 ó 14 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: fenilo, naftilo, antracenilo o fenantrenilo, un radical arilo preferido es fenilo. En la medida en que no se describa de otro modo, los compuestos aromáticos pueden estar sustituidos con uno o varios radicales R^5 .

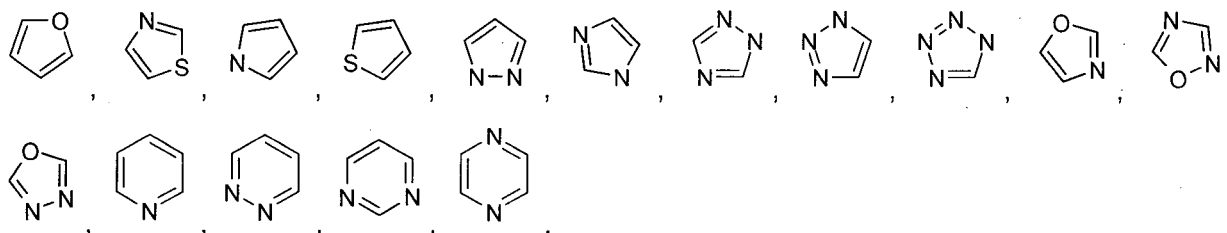
10 De manera especialmente preferida, por el término "arilo" se ha de entender en cada caso un grupo fenilo, que está mono- o di-sustituido con R^5 , en donde los sustituyentes R^5 pueden ser iguales o diferentes, y

R^5 significa hidrógeno, o
un radical seleccionado del grupo compuesto por

15 F, Cl, Br, I, OH, CN, alquil C_{1-3} -, alquil C_{1-3} -O-, CHF_2 , CF_3 , -O- CHF_2 y
-O- CF_3 .

Por el término "heteroarilo" se designan anillos heteroarilo mono- o bi-cíclicos de 5-10 miembros en los que hasta tres átomos de C pueden estar reemplazados por uno o varios heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde puede contener
20 tantos enlaces dobles conjugados que se forma un sistema aromático. Cada uno de los heterocíclicos previamente mencionados puede estar también eventualmente condensado con un anillo benceno. Los anillos heteroarilo pueden llevar, siempre que no se describa otra cosa, por ejemplo, uno o varios sustituyentes.

25 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. Como ejemplos de compuestos aromáticos heterocíclicos de cinco o seis miembros se mencionan:



30

Como ejemplo de anillos heteroarilo bicíclicos de 5-10 miembros se mencionan pirrolizina, indol, indolizina, isoindol, indazol, purina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, bencimidazol, benzofurano, benzotiofeno, benzotiazol, benzoisotiazol, piridopirimidina,

202

pteridina, pirimidopirimidina.

Se ha de entender especialmente por el término "heteroarilo" un grupo piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, en donde éstos están mono- o disustituídos en cada caso con el radical R^5 , en donde los sustituyentes R^5 pueden ser iguales o diferentes y R^5 está definido como se menciona precedentemente.

Halógeno representa, en el marco de la presente invención, flúor, cloro, bromo o yodo. Siempre que no se indique otra cosa, flúor, cloro y bromo se consideran halógenos preferidos.

El sustituyente R^a puede significar un grupo fenilo ó 1-feniletilo, de preferencia un grupo fenilo, en los que el núcleo de fenilo está sustituido en cada caso con los radicales R^1 a R^3 .

De manera especialmente preferida, el sustituyente R^a significa un radical seleccionado del grupo compuesto por 3-cloro-2-fluoro-fenil-, 3-cloro-4-fluoro-fenil-, 5-cloro-2-fluoro-fenil-, 2-fluoro-3-metil-fenil-, 2-fluoro-5-metil-fenil-, 4-fluoro-3-metil-fenil- y 3-cloro-2-metil-fenil-. De manera muy particularmente preferida, el sustituyente R^a significa un grupo 3-cloro-2-fluoro-fenilo.

El sustituyente R^b puede significar hidrógeno o un radical, eventualmente sustituido, seleccionado del grupo consistente en alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} - y cicloalquil C_{3-6} -alquilo- C_{1-3} , de preferencia hidrógeno y alquilo C_{1-3} , de manera especialmente preferida hidrógeno y metilo.

El sustituyente R^c puede significar hidrógeno o un radical, eventualmente sustituido, seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -, cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-6} -CO-, cicloalquil C_{3-6} -CO-, cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-3} -CO-, alquil C_{1-6} -SO₂-, cicloalquil C_{3-6} -SO₂-, cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-3} -SO₂-, fenil-CO- y fenil-SO₂-, de preferencia hidrógeno y alquilo C_{1-3} , de manera especialmente preferida, hidrógeno y metilo.

El sustituyente R^d puede significar hidrógeno o

un radical seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, OH, alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -O-, alquil C_{1-2} -O- sustituido con 1 a 3 átomos de fluoro, cicloalquil C_{3-7} -O-, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} -O-, tetrahidrofuran-3-il-O-, tetrahidropiran-3-il-O-, tetrahidropiran-4-il-O-, tetrahidrofuranil-alquil C_{1-4} -O- y tetrahidropiranil-alquil C_{1-4} -O-,

R^4 -alquilo C_{1-4} -, en donde el enlace de los radicales R^4 puede tener lugar a través de cualquier átomo de C del radical alquilo,

R^4 -alquil C_{2-4} -O-, en donde el radical R^4 está separado del átomo de oxígeno por al menos 2 átomos de C,

un radical seleccionado del grupo compuesto por pirrolidin-2-il-alquil C_{1-4} -O-, pirrolidin-3-il-alquil C_{1-4} -O-, piperidin-2-il-alquil C_{1-4} -O-,

103

piperidin-3-il-alquil C₁₋₄-O-, piperidin-4-il-alquil C₁₋₄-O-, azepan-2-il-alquil C₁₋₄-O-, azepan-3-il-alquil C₁₋₄-O-, azepan-4-il-alquil C₁₋₄-O-, morfolin-2-il-alquil C₁₋₄-O-, morfolin-3-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-pirrolidin-2-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-pirrolidin-3-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-piperidin-2-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-piperidin-3-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-piperidin-4-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-azepan-2-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-azepan-3-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-azepan-4-il-alquil C₁₋₄-O-, 4-(alquil C₁₋₃)-morfolin-2-il-alquil C₁₋₄-O- y 4-(alquil C₁₋₃)-morfolin-3-il-alquil C₁₋₄-O-,

de preferencia alquil C₁₋₃-O-, de manera especialmente preferida CH₃-O-,

en donde los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, azepan-1-ilo, piperazinilo, 1,4-diazepan-1-ilo, morfolinilo y 1,4-oxazepan-4-ilo, precedentemente mencionados en la definición del radical R^d, pueden estar sustituidos adicionalmente en cada caso con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃,

y

en donde los grupos fenilo precedentemente mencionados están mono- o di-sustituidos con radicales R⁵.

El sustituyente R¹ puede significar hidrógeno o

un radical seleccionado del grupo compuesto por

F, Cl, Br, I, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, NO₂, NH₂ y OH,

o

un radical seleccionado del grupo compuesto por

alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-O-, alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃,

fenilo, fenil-O-, fenil-alquil C₁₋₃-, fenil-alquil C₁₋₃-O-, heteroarilo, heteroaril-O-, heteroaril-alquil C₁₋₃- y heteroaril-alquil C₁₋₃-O,

en donde los grupos fenilo precedentemente mencionados están mono- o di-sustituidos con radicales R⁵,

de preferencia hidrógeno, flúor, cloro, bromo o metilo, de manera especialmente preferida hidrógeno, flúor, cloro o metilo.

El sustituyente R² puede significar hidrógeno o

un radical seleccionado del grupo compuesto por

F, Cl, Br, I, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, NO₂, NH₂ y OH,

o

un radical seleccionado del grupo compuesto por

alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-O-, alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃,

fenilo, fenil-O-, fenil-alquilo C₁₋₃-, fenil-alquil C₁₋₃-O-, heteroarilo, heteroaril-O-, heteroaril-alquil C₁₋₃- y heteroaril-alquil C₁₋₃-O, en donde los grupos fenilo precedentemente

mencionados están mono- o di-sustituidos con radicales R⁵,

de preferencia hidrógeno, flúor, cloro o metilo, de manera especialmente preferida hidrógeno,

204

flúor o cloro.

El sustituyente R^3 puede significar hidrógeno o

un radical seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br y CH_3 ,

de preferencia hidrógeno.

5 El sustituyente R^4 puede significar un radical, igual o diferente, seleccionado del grupo compuesto por

OH, alquil C_{1-3} -O-, cicloalquil C_{3-6} -O-, NH_2 , alquil C_{1-3} -NH-, (alquil C_{1-3}) $_2$ N-, (2-metoxietil) $_2$ N-,
10 pirrolidin-1-ilo-, piperidin-1-ilo-, azepan-1-ilo-, morfolin-4-ilo-, 1,4-oxazepan-4-ilo-, 2-oxa-5-aza-
biciclo[2.2.1]hept-5-ilo-, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo-, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo-,
piperazin-1-ilo-, 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-ilo-, 1,4-diazepan-1-ilo-, 4-(alquil C_{1-3})-1,4-diazepan-
1-ilo-, HCO-NH-, alquil C_{1-4} -CO-NH-, alquil C_{1-3} -O-alquil C_{1-3} -CO-NH-, alquil C_{1-4} -O-CO-NH-,
H $_2$ NCONH-, alquil C_{1-3} -NH-CO-NH-, (alquil C_{1-3}) $_2$ N-CONH-, pirrolidin-1-il-CO-NH-, piperidin-1-il-
CO-NH-, piperazin-1-il-CO-NH-, 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-il-CO-NH-, morfolin-4-il-CO-NH- y
alquil C_{1-4} -SO $_2$ -NH-.

15 El sustituyente R^5 puede significar hidrógeno o

un radical, igual o diferente, seleccionado del grupo compuesto por

F, Cl, Br, I, OH, CN, alquil C_{1-3} -, alquil C_{1-3} -O-, CHF $_2$, CF $_3$, -O-CHF $_2$ y -O-CF $_3$.

A puede ser -CO- o -alquilen C_1 -C $_3$ -, de preferencia -CH $_2$ CH $_2$ -,

20 en donde el radical -alquilen C_1 -C $_3$ - puede estar sustituido con un radical R^6 1, 2, 3 ó 4
veces, de preferencia 1 ó 2 veces.

El sustituyente R^6 puede ser, igual o diferente, hidrógeno o

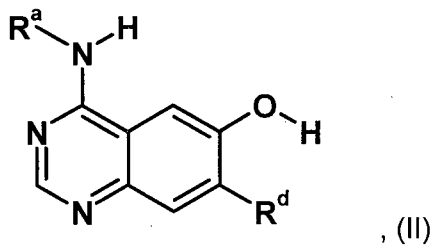
un radical seleccionado del grupo compuesto por OH, alquilo C_1 -C $_4$ y -O-alquilo C_1 -C $_4$, de
preferencia metilo.

Un significado particularmente preferido para A es -CH $_2$ CH $_2$ -.

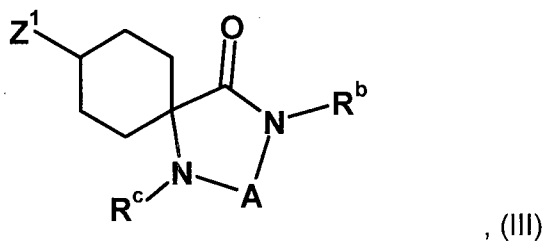
Procedimientos de preparación

Para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) son adecuados, por
ejemplo, los siguientes procedimientos:

30 a) Reacción de un compuesto de la fórmula general



en la cual
R^a y R^d se definen como se mencionó al principio, con un compuesto de la fórmula general



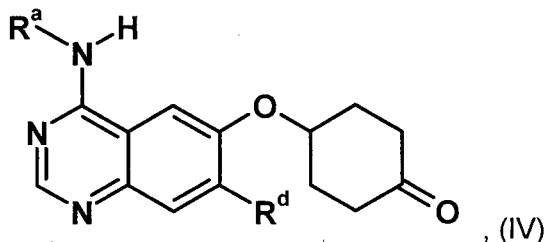
en la cual
R^b, R^c y A se definen como se mencionó al principio y Z¹ representa un grupo lábil tal como un
átomo de halógeno, p. ej. un átomo de cloro, bromo o yodo, un grupo sulfonyloxi tal como un
grupo metanosulfonyloxi o p-toluenosulfonyloxi o un grupo hidroxilo.

Con un compuesto de la fórmula general (III), en el que Z¹ representa un átomo de
halógeno o un grupo sulfonyloxi, la reacción tiene lugar convenientemente en un disolvente tal
como etanol, isopropanol, acetonitrilo, tolueno, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, N,N-
dimetilformamida, dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidinona, con preferencia en presencia de una
base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de potasio, terc-butilato de
potasio, hidruro de sodio o N-etil-diisopropilamina, a temperaturas comprendidas en el intervalo
de 20°C a 160°C, por ejemplo a temperaturas comprendidas en el intervalo de 60°C a 140°C.

Con un compuesto de la fórmula general III, en el que Z¹ representa un grupo hidroxilo, la
reacción se lleva a cabo en presencia de un agente sustractor de agua, preferentemente en
presencia de una fosfina y de un derivado de ácido azodicarboxílico tal como, por ejemplo,
trifenilfosfina/éster dietílico de ácido azodicarboxílico, convenientemente en un disolvente tal
como cloruro de metileno, acetonitrilo, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, tolueno o dietiléter de
etilenglicol a temperaturas de entre -50 y 150°C, pero preferentemente a temperaturas de entre
-20 y 80°C.

b) Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que R^b y R^c significan en
cada caso un átomo de hidrógeno y A significa un grupo -CO-, reacción de un compuesto de la

fórmula general



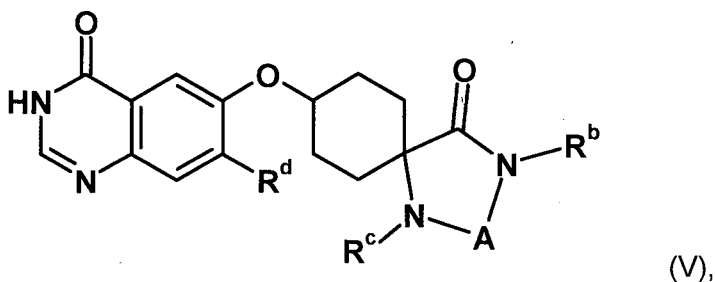
5 en la cual

R^a y R^d se definen como se mencionó al principio, con un cianuro de metal alcalino y carbonato de amonio.

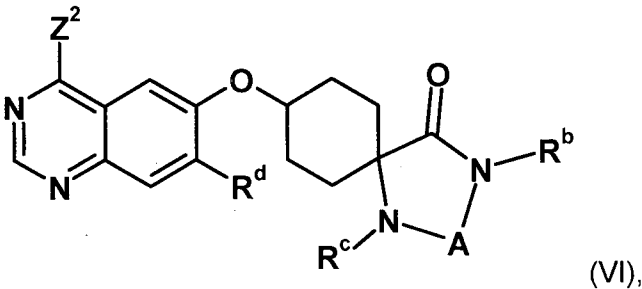
La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente o mezcla de disolventes tal como metanol, etanol, etanol/agua o isopropanol, a temperaturas entre la temperatura ambiente y 120°C. Otras indicaciones para la síntesis de hidantoínas se encuentran, por

ejemplo, en la siguiente publicación:
Meusel, M.; Guetschow, M., Organic Preparations and Procedures International (2004), 36(5), 391-443.

15 c) Reacción de un compuesto de la fórmula general (V)



en la que R^b , R^c , R^d y A se definen como se mencionó al principio, con un agente de halogenación, por ejemplo un halogenuro de ácido tal como cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo u oxiclорuro de fósforo para dar un compuesto intermedio de la fórmula general (VI),



en la cual R^b , R^c , R^d y A se definen tal como se mencionó al principio, y Z^2 representa un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro o de bromo,

y subsiguiente reacción con un compuesto de la fórmula general (VII),

R^a-NH_2 (VII), en la que R^a se define como se mencionó al principio, o sus sales.

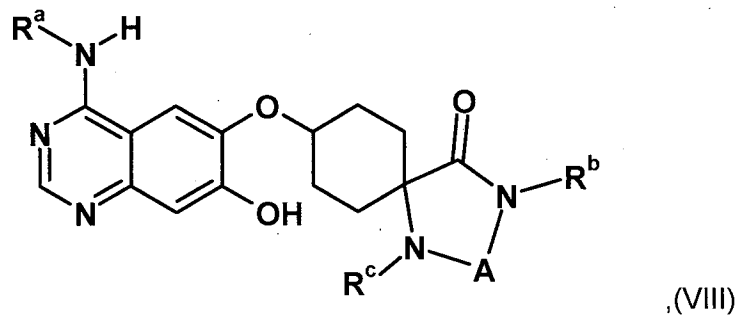
La reacción con el agente de halogenación tiene lugar eventualmente en un disolvente tal como cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo o tolueno, y eventualmente en presencia de una base tal como N,N-dietilanilina, piridina, trietilamina o N-etil-diisopropilamina, a temperaturas en el intervalo de 20°C a 160°C, preferentemente de 40°C a 120°C. Con preferencia, la reacción se lleva a cabo con cloruro de tionilo y cantidades catalíticas de N,N-dimetilformamida a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción o bien con oxiclورو de fósforo en acetonitrilo en presencia de trietilamina a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

La reacción del compuesto de la fórmula general (VI) con el compuesto de la fórmula general (VII) o de sus sales tiene lugar convenientemente en un disolvente tal como etanol, isopropanol, acetonitrilo, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida, eventualmente en presencia de una base tal como carbonato de potasio, trietilamina o N-etil-diisopropilamina, a temperaturas en el intervalo de 20°C a 160°C, preferentemente de 60°C a 120°C. Sin embargo, la reacción se lleva a cabo preferentemente en isopropanol a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

La reacción de un compuesto de la fórmula general (V) para dar un compuesto de la fórmula general (I) también se puede llevar a cabo como reacción en un solo recipiente, por ejemplo en acetonitrilo, en presencia de trietilamina.

d) Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que R^d representa uno de los grupos alquiloxi mencionados al principio, eventualmente sustituidos:

Reacción de un compuesto de la fórmula general



en la que R^a , R^b , R^c y A se definen como se mencionó al principio, con un compuesto de la fórmula general



en la que $R^{d'}$ significa un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-2} sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , tetrahydrofuran-3-il-, tetrahidropiran-3-il-, tetrahidropiran-4-il-, tetrahydrofuranil-alquil C_{1-4} y tetrahidropiranil-alquil C_{1-4} ,

o R^4 -alquil C_{2-4} -O-, en donde el radical R^4 está separado de Z^3 por al menos 2 átomos de C,

significa un radical seleccionado del grupo compuesto por pirrolidin-2-il-alquil C_{1-4} , pirrolidin-3-il-alquil C_{1-4} , piperidin-2-il-alquil C_{1-4} , piperidin-3-il-alquil C_{1-4} , piperidin-4-il-alquil C_{1-4} , azepan-2-il-alquil C_{1-4} , azepan-3-il-alquil C_{1-4} , azepan-4-il-alquil C_{1-4} , morfolin-2-il-alquil C_{1-4} , morfolin-3-il-alquil C_{1-4} , 1-(alquil C_{1-3})-pirrolidin-2-il-alquil C_{1-4} , 1-(alquil C_{1-3})-pirrolidin-3-il-alquil C_{1-4} , 1-(alquil C_{1-3})-piperidin-2-il-alquil C_{1-4} , 1-(alquil C_{1-3})-piperidin-3-il-alquil C_{1-4} , 1-(alquil C_{1-3})-piperidin-4-il-alquil C_{1-4} , 1-(alquil C_{1-3})-azepan-2-il-alquil C_{1-4} , 1-(alquil C_{1-3})-azepan-3-il-alquil C_{1-4} , 1-(alquil C_{1-3})-azepan-4-il-alquil C_{1-4} , 4-(alquil C_{1-3})-morfolin-2-il-alquil C_{1-4} y 4-(alquil C_{1-3})-morfolin-3-il-alquil C_{1-4} ,

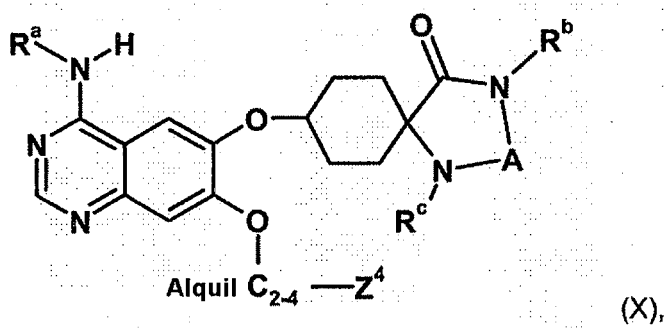
y Z^3 representa un grupo lábil tal como un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi o un grupo hidroxilo.

Si en el caso del grupo lábil se trata de un átomo de halógeno como un átomo de cloro, de bromo o de yodo o de un grupo alquilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi tal como el grupo metansulfoniloxi o p-toluensulfoniloxi, la reacción se lleva a cabo con preferencia en presencia

de una base orgánica o inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio o N-etil-diisopropilamina. Si en el caso del grupo lábil se trata de un grupo hidroxilo, entonces la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente sustractor de agua, con preferencia en presencia de una fosfina y de un derivado de ácido azodicarboxílico tal como, por ejemplo, trifenilfosfina/éster dietílico del ácido azodicarboxílico.

e) Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que R^d representa un grupo R^d -alquil C_{2-4} -O-, en donde el radical R^d está separado del átomo de oxígeno por al menos 2 átomos de C, y R^d significa un radical seleccionado del grupo compuesto por NH_2 , alquil C_{1-3} -NH-, (alquil C_{1-3})₂N-, (2-metoxietil)₂N-, pirrolidin-1-il-, piperidin-1-il-, azepan-1-il-, morfolin-4-il-, 1,4-oxazepan-4-il-, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il-, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il-, piperazin-1-il-, 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-il-, 1,4-diazepan-1-il-, 4-(alquil C_{1-3})-1,4-diazepan-1-ilo:

Reacción de un compuesto de la fórmula general



en la que R^a , R^b , R^c y A se definen como se mencionó al principio y Z^4 representa un grupo lábil tal como un átomo de halógeno, p. ej. un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonilo tal como un grupo metanosulfonilo o p-toluenosulfonilo, con

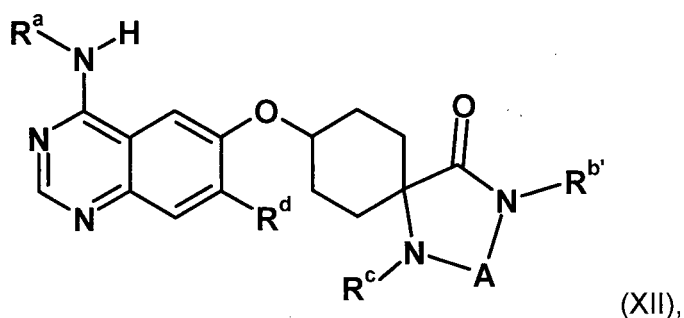


en donde R^d se define como se mencionó con anterioridad.

f) Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que R^b significa un átomo de hidrógeno:

Separación de un radical protector de un compuesto de la fórmula general

110.



5 en la que R^a , R^c , R^d y A se definen como se mencionó al principio y R^b significa un grupo protector, por ejemplo un grupo bencilo eventualmente sustituido, un grupo terc.-butilo o un grupo 2-(trimetilsilil)etilo.

10 La separación de un grupo bencilo, eventualmente sustituido, tiene lugar, sin embargo, por ejemplo, por hidrogenólisis, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbón en un disolvente apropiado tal como metanol, etanol, éster etílico del ácido acético o acetato de etilo, eventualmente con la adición de un ácido tal como ácido clorhídrico a temperaturas de entre 0 y 100 °C, pero con preferencia a temperaturas entre 20 y 60 °C, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, pero con preferencia de 3 a 5 bar. La separación de un radical 2,4-dimetoxibencilo tiene lugar, de preferencia, en ácido trifluoroacético en presencia de anisol, tioanisol, pentametilbenceno o trietilsilano.

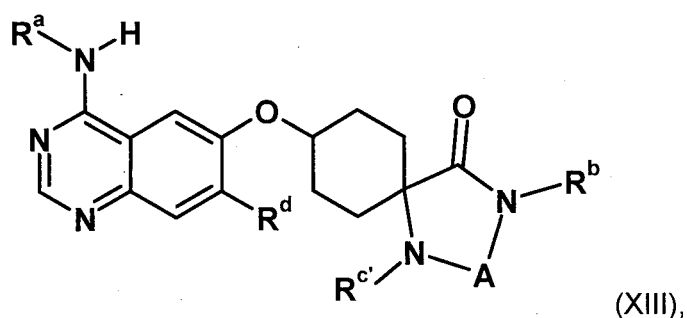
15 La separación de un radical bencilo eventualmente sustituido o de un radical terc.-butilo puede tener lugar, por ejemplo, también mediante tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, eventualmente utilizando un disolvente tal como 1,4-dioxano, isopropanol, cloruro de metileno o tolueno, eventualmente en presencia de anisol, tioanisol, pentametilbenceno o trietilsilano.

20 La separación de un grupo 2-(trimetilsilil)etilo tiene lugar, por ejemplo, mediante tratamiento con fluoruros tal como fluoruro de tetrabutilamonio, eventualmente con utilización de un disolvente tal como tetrahidrofurano ó 1,4-dioxano.

25 Otros grupos protectores adecuados y posibilidades para su introducción y separación se describen, por ejemplo, en „Protective Groups in Organic Synthesis“ de Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, Wiley-VCH, o Philip Kocienski, Protecting Groups, 3ª ed. 2004, THIEME.

g) Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que R^c significa un átomo de hidrógeno:

30 Separación de un radical protector de un compuesto de la fórmula general



5 en la que R^a , R^b , R^d y A se definen como se mencionó al principio y R^c significa un grupo protector, por ejemplo un grupo bencilo eventualmente sustituido, un grupo formilo, acetilo, trifluoroacetilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc.-butoxycarbonilo o benciloxycarbonilo.

La separación del radical protector tiene lugar, por ejemplo, por hidrólisis en un disolvente acuoso, por ejemplo en agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahydrofurano/agua ó 1,4-dioxano/agua, en presencia de un ácido tal como ácido
10 trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o en presencia de una base alcalina tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio o aprótica, por ejemplo en presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas de entre 0 y 120 °C, con preferencia a temperaturas de entre 10 y 100 °C.

La separación de un grupo bencilo, eventualmente sustituido, o de un radical
15 benciloxycarbonilo tiene lugar, sin embargo, por ejemplo, por hidrogenólisis, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbón en un disolvente apropiado tal como metanol, etanol, éster etílico del ácido acético o ácido acético glacial, eventualmente con la adición de un ácido tal como ácido clorhídrico, a temperaturas de entre 0 y 100 °C, pero con preferencia a temperaturas entre 20 y 60 °C, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar,
20 pero con preferencia de 3 a 5 bar.

La separación de un radical terc.-butoxycarbonilo tiene lugar, preferiblemente, mediante tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, eventualmente con el uso de un disolvente tal como cloruro de metileno, 1,4-dioxano, metanol o dietiléter.

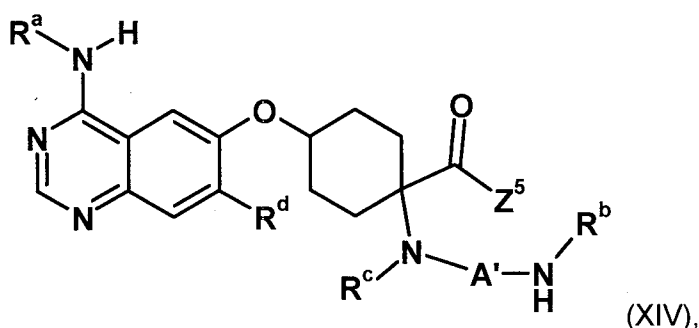
La separación de un radical trifluoroacetilo se lleva a cabo con preferencia por
25 tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico, eventualmente en presencia de un disolvente tal como ácido acético a temperaturas de entre 50 y 120°C o por tratamiento con lejía de sosa, eventualmente en presencia de un disolvente tal como tetrahydrofurano o metanol, a temperaturas de entre 0 y 50 °C.

Otros grupos protectores adecuados y posibilidades para su introducción y separación
30 se describen, por ejemplo, en „Protective Groups in Organic Synthesis“ de Theodora W.

Greene y Peter G. M. Wuts , Wiley-VCH, o Philip Kocienski, Protecting Groups, 3ª ed. 2004, THIEME.

h) Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que A significa un grupo α -alquilen C₂-C₃:

Ciclación de un compuesto de la fórmula general



en la que R^a , R^b , R^c y R^d se definen como se mencionó al principio, A' significa un grupo α -alquilen C_2-C_3 - y Z^5 significa un grupo lábil tal como un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o alquilo.

Si en el caso del grupo lábil se trata de un grupo hidroxilo, entonces la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente sustractor de agua tal como N,N'-carbonildiimidazol, N,N'-díciclohexilcarbodiimida, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio (TBTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), convenientemente en un disolvente tal como cloruro de metileno, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o etilenglicoldietiléter, a temperaturas entre -50°C y 100°C, pero preferiblemente a temperaturas entre -20°C y 60°C.

Si en el caso del grupo lábil se trata de un átomo de halógeno, entonces la reacción se lleva a cabo, de preferencia, en presencia de una base tal como trietilamina, piridina o N-etil-diisopropilamina, convenientemente en un disolvente tal como cloruro de metileno, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o etilenglicoldietiléter, a temperaturas entre -50°C y 100°C, pero de preferencia a temperaturas entre -20°C y 60°C.

Si en el caso del grupo lábil se trata de un grupo alquiloxi, entonces la reacción se lleva a cabo, eventualmente, en presencia de una base tal como carbonato de potasio, hidróxido de sodio, trietilamina o N-etil-diisopropilamina, convenientemente en un disolvente tal como metanol, etanol, isopropanol, cloruro de metileno, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o etilenglicoldietiléter, a temperaturas entre -50°C y 120°C, pero de preferencia a temperaturas entre 0°C y 80°C.

Si según la invención se obtiene un compuesto de la fórmula general I que contiene un grupo amino, alquilamino o imino, éste se puede convertir por acilación o sulfonilación en un correspondiente compuesto de acilo o sulfonilo de la fórmula general I, en donde como agente de acilación se tienen en cuenta, por ejemplo, halogenuros de ácido carboxílico, anhídridos de ácido carboxílico y ácidos carboxílicos con agentes de activación tal como N,N'-carbonildiimidazol, N,N'-díciclohexilcarbodiimida o tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio y como agente de sulfonilación, halogenuros de sulfonilo, y/o un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo amino, alquilamino o imino, se puede convertir por alquilación reductiva o por alquilación en un correspondiente compuesto de alquilo de la fórmula general I y/o

un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo alcóxicarbonilo, se puede convertir por separación del éster en un ácido carboxílico y/o

un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo alcóxicarbonilo, se puede convertir por reacción con una amina en un derivado de amida de ácido carboxílico y/o

un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo carboxi, se puede convertir por reacción con una amina en un derivado de amida de ácido carboxílico.

En las reacciones descritas previamente se pueden proteger grupos reactivos eventualmente existentes tales como grupo hidroxilo, amino, alquilamino o imino durante la reacción por medio de grupos protectores usuales, que se vuelven a separar después de la reacción.

A modo de ejemplo, se tienen en cuenta como radical protector para un grupo hidroxilo el grupo trimetilsililo, acetilo, tritilo, bencilo o tetrahidropiranilo.

Como radicales protectores para un grupo amino, alquilamino o imino se tienen en cuenta, por ejemplo, el grupo formilo, acetilo, trifluoroacetilo, etoxycarbonilo, terc.-butoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, bencilo, metoxibencilo ó 2,4-dimetoxibencilo.

La ulterior separación eventual de un radical protector utilizado tiene lugar, por ejemplo, por hidrólisis en un disolvente acuoso, por ejemplo en agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahidrofurano/agua ó 1,4-dioxano/agua, en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o en presencia de una base alcalina tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio o aprótica, por ejemplo en presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas de entre 0 y 120 °C, con preferencia a temperaturas de entre 10 y 100 °C.

La separación de un radical bencilo, metoxibencilo o benciloxycarbonilo se lleva a cabo, sin embargo, por ejemplo, por hidrogenólisis, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbón en un disolvente apropiado tal como metanol, etanol, éster etílico del ácido acético o ácido acético glacial, eventualmente con la adición de un ácido tal

114

como ácido clorhídrico, a temperaturas de entre 0 y 100 °C, pero con preferencia a temperaturas de entre 20 y 60 °C, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, pero con preferencia de 3 a 5 bar. Sin embargo, la separación de un radical 2,4-dimetoxibencilo tiene lugar, de preferencia, en ácido trifluoroacético en presencia de anisol, tioanisol, pentametilbenceno o trietilsilano.

La separación de un radical terc.-butilo o terc.-butiloxicarbonilo tiene lugar, con preferencia, por tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico o por tratamiento con trimetilsilano de yodo eventualmente usando un disolvente tal como cloruro de metileno, 1,4-dioxano, metanol, isopropanol o éter dietílico.

La separación de un radical trifluoroacetilo tiene lugar, con preferencia, por tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico, eventualmente en presencia de un disolvente tal como ácido acético, a temperaturas de entre 50 y 120 °C o por tratamiento con lejía de sosa, eventualmente en presencia de un disolvente tal como tetrahidrofurano o metanol, a temperaturas de entre 0 y 50 °C.

Otros grupos protectores adecuados y posibilidades para su introducción y separación se describen, por ejemplo, en „Protective Groups in Organic Synthesis“ de Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts , Wiley-VCH, o Philip Kocienski, Protecting Groups, 3ª ed. 2004, THIEME.

Además, los compuestos de la fórmula general I obtenidos, tal como se mencionó ya al comienzo, se pueden separar en sus enantiómeros y/o diastereoisómeros. De esta manera, se pueden separar, por ejemplo, mezclas cis/trans en sus isómeros cis y trans, y compuestos con al menos un átomo de carbono ópticamente activo en sus enantiómeros.

De esta manera, se pueden separar, por ejemplo, las mezclas obtenidas cis/trans por cromatografía en sus isómeros cis y trans, los compuestos obtenidos de la fórmula general I, que aparecen en racematos, de acuerdo con métodos conocidos en sí (véase Allinger N. L. y Eliel E. L. en "Topics en Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) se pueden separar en sus antípodas ópticos y compuestos de la fórmula general I con al menos 2 átomos de carbono asimétricos debido a sus diferencias fisicoquímicas se pueden separar, según métodos conocidos en sí, por ejemplo por cromatografía y/o cristalización por fraccionamiento, en sus diastereoisómeros que, en caso de que se produzcan en forma racémica, se pueden separar luego, tal como se mencionó con anterioridad, en los enantiómeros.

La separación en los enantiómeros se efectúa, preferiblemente, mediante separación en columna en fases quirales o por recristalización en un disolvente ópticamente activo, o por reacción con una sustancia ópticamente activa que forma con el compuesto racémico sales o derivados, tales como, p. ej., ésteres o amidas, en particular ácidos y sus derivados o alcoholes activados, y separación de la mezcla de sales diastereoisómeras o del derivado, así obtenido,

p. ej. en virtud de diferentes solubilidades, pudiendo liberarse a partir de las sales diastereoisómeras puras o de los derivados los antípodas libres por la acción de agentes adecuados. Ácidos ópticamente activos, particularmente habituales, son, p. ej., las formas D y L de ácido tartárico o ácido dibenzoiltartárico, ácido di-o-toliltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfosulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido quinaico. Como alcohol ópticamente activo se tiene en cuenta, por ejemplo, (+)- o (-)-mentol y como radical acilo ópticamente activo en amidas, por ejemplo, (+)- o (-)-mentiloxicarbonilo.

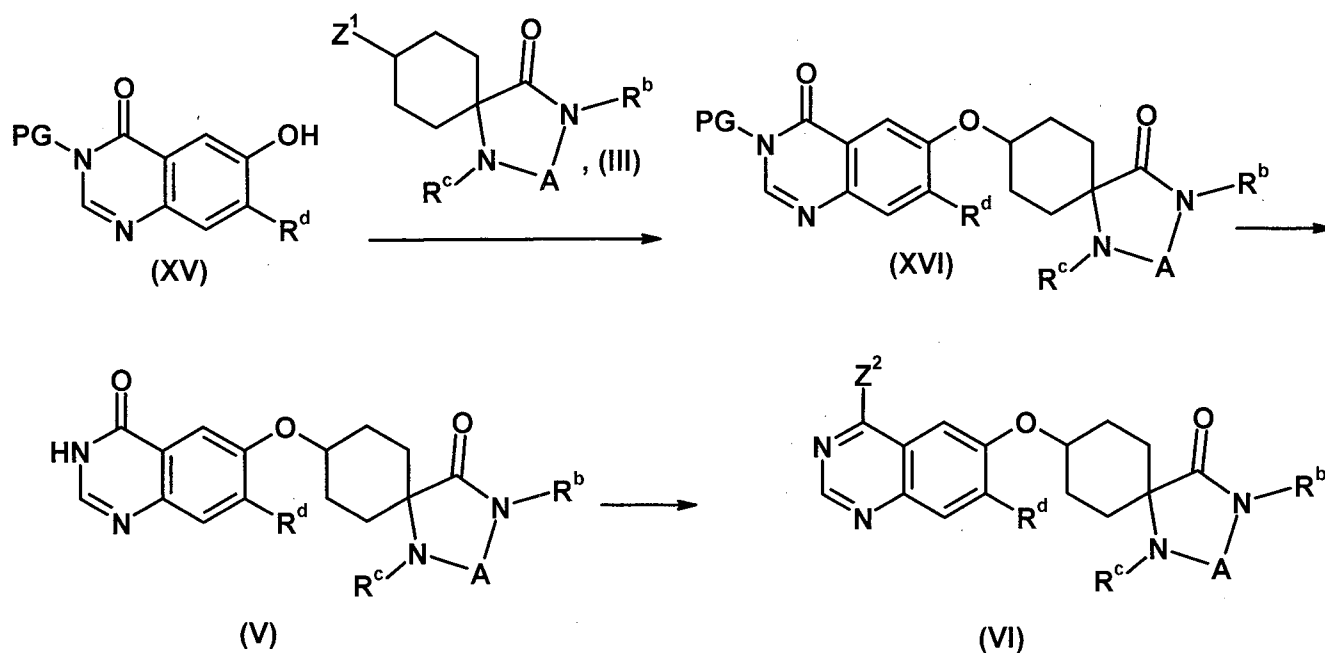
Además, se pueden convertir los compuestos obtenidos de la fórmula I en sus sales, en especial para uso farmacéutico en sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. En calidad de ácidos entran en consideración para ello, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido malónico, ácido cítrico, ácido L-málico, ácido L-tartárico o ácido maleico. Como bases se tienen en cuenta, por ejemplo, lejía de sosa, lejía potásica, hidróxido de calcio, dietanolamina o N-metil-D-glucamina.

Los compuestos de las fórmulas generales II a XIV utilizados como sustancias de partida son en parte conocidos en la bibliografía o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (véanse los Ejemplos I a XII) o los procedimientos previamente descritos, eventualmente con introducción adicional de radicales protectores.

Procedimientos estándares para preparar los materiales de partida se describen, por ejemplo, en "March's Advanced Organic Chemistry" de Michael B. Smith y Jerry March, Wiley-VCH o en "Science of Synthesis/Houben-Weyl", Thieme.

A modo de ejemplo, los compuestos de las fórmulas generales (V) y (VI) se pueden obtener de la siguiente manera:

216



Esquema 1

5

A partir de un compuesto de la fórmula general (XV), en el que PG significa un grupo protector tal como, por ejemplo, bencilo, 4-metoxibencilo ó 2,4-dimetoxibencilo, se realiza la reacción con un compuesto de la fórmula general (III) análogamente al procedimiento a) previamente descrito para dar un compuesto de la fórmula general (XVI). Los compuestos de la fórmula general (XVI) se conocen de la bibliografía (véanse, por ejemplo, los documentos WO 2004/108664 o WO 2007/003486) o se pueden obtener de acuerdo con procedimientos conocidos de la bibliografía.

La separación del grupo protector a partir de un compuesto de la fórmula general (XVI) en un compuesto de la fórmula general (V) se realiza, en caso de que PG signifique bencilo, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbón (por ejemplo, análogamente al Ejemplo XI). La separación del radical protector, en caso de que PG signifique 4-metoxibencilo ó 2,4-dimetoxibencilo, también puede realizarse de modo oxidativo (por ejemplo, con nitrato de amonio y cerio (IV) o con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona) o con ácidos (por ejemplo con ácido trifluoroacético en presencia de anisol, tioanisol, pentametilbenceno o trietilsilano).

Un compuesto de la fórmula general (V) se puede convertir luego, tal como se describió en el procedimiento c) anterior, en un compuesto de la fórmula general (VI). Los significados para R^b, R^c, R^d, A, Z¹ y Z² en los compuestos del esquema 1 se definen como se menciona precedentemente.

llf

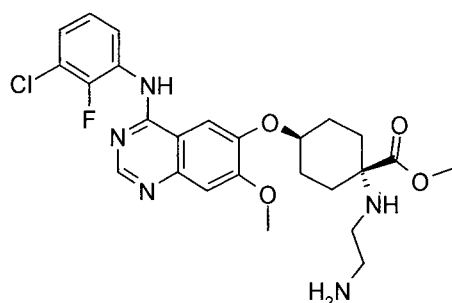
Tal como ya se mencionó al comienzo, los compuestos de la fórmula general (I) conformes a la invención y sus sales fisiológicamente tolerables presentan propiedades farmacológicas valiosas, especialmente un efecto inhibitor sobre la transducción de señales mediada por el receptor del factor de crecimiento epidermal (EGF-R), pudiendo ser provocada ésta, por ejemplo, por una inhibición de la formación de ligandos, por la dimerización del receptor o por la propia tirosina quinasa. Además, es posible que la transmisión de señales se bloquee a otros componentes que están más abajo.

Los siguientes Ejemplos deben ilustrar con más detalle la presente invención sin limitar el alcance de ésta:

Preparación de los compuestos de partida

Ejemplo I

Éster metílico del ácido trans-1-(2-amino-etilamino)-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico



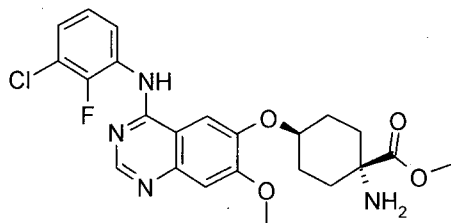
A 1,60 g de éster metílico del ácido trans-1-(2-terc.-butoxicarbonilamino-etilamino)-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico en 13 ml de cloruro de metileno se añaden 3,30 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita durante tres horas a la temperatura ambiente, y luego se añade de nuevo 1 ml de ácido trifluoroacético. Después de otra hora se ha completado la reacción y la mezcla de reacción se concentra, se recoge en cloruro de metileno y en un poco de metanol y se alcaliniza con solución de carbonato de potasio al 10%. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran.

Rendimiento: 1,30 g (97 % de la teoría)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 518, 520 [M+H]⁺

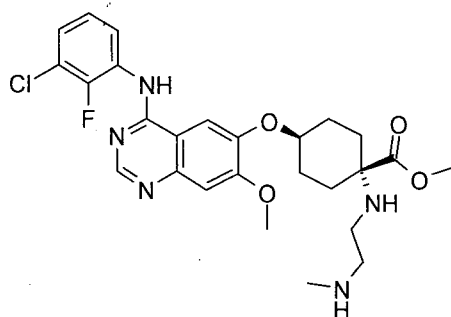
Análogamente al Ejemplo I se obtienen los siguientes compuestos:

(1) Éster metílico del ácido trans-1-amino-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico



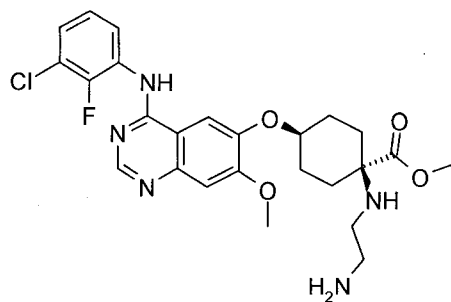
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 475, 477 [M+H]⁺

(2) Éster metílico del ácido trans-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1-(2-metilamino-etilamino)-ciclohexanocarboxílico



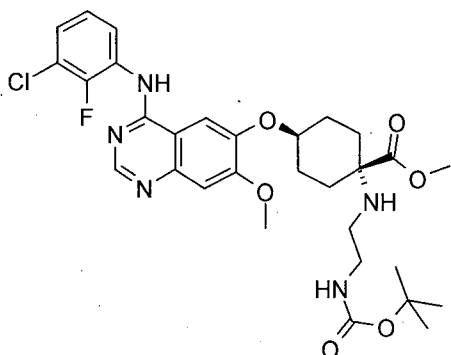
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 532, 534 [M+H]⁺

(3) Éster metílico del ácido cis-1-(2-amino-etilamino)-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico



Ejemplo II

Éster metílico del ácido trans-1-(2-terc.-butoxicarbonilamino-etilamino)-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico



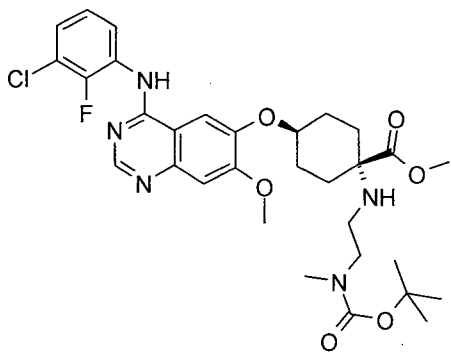
A 1,20 g de éster metílico del ácido trans-1-amino-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico en 40 ml de tetrahidrofurano se añaden, bajo una atmósfera de argón, 0,44 g de N-terc.-butoxicarbonil-2-aminoacetaldehído. A continuación, se añaden 0,18 ml de ácido acético glacial y 0,80 g de triacetoxiborohidruro de sodio y la mezcla de reacción se agita durante una noche a la temperatura ambiente. Dado que la reacción no se ha completado, se añaden todavía dos veces sendos 90 mg de N-terc.-butoxicarbonil-2-aminoacetaldehído y sendos 200 mg de triacetoxiborohidruro de sodio. Después de otra noche a la temperatura ambiente, la reacción es completa. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se combina con lejía de sosa. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El producto bruto se sigue haciendo reaccionar sin ulterior purificación.

Valor R_f : 0,35 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco conc. = 90:10:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 618, 620 $[M+H]^+$

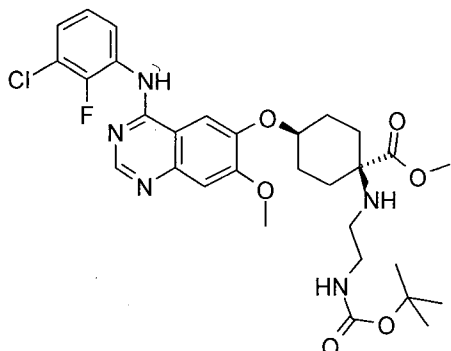
Análogamente al Ejemplo II se obtienen los siguientes compuestos:

(1) Éster metílico del ácido trans-1-[2-(N-terc.-butoxicarbonil-N-metil-amino)-etilamino]-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 632, 634 $[M+H]^+$

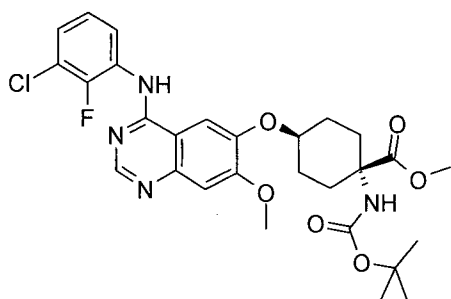
(2) Éster metílico del ácido cis-1-(2-terc.-butoxicarbonilamino-etilamino)-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 618, 620 [M+H]⁺

Ejemplo III

Éster metílico del ácido trans-1-terc.-butoxicarbonilamino-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico



Una mezcla a base de 3,30 g de 4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-ol en 23 ml de N,N-dimetilformamida se calienta hasta 50°C. Luego se añaden 2,30 g de carbonato de potasio y 4,40 g de éster metílico del ácido cis-1-terc.-butoxicarbonilamino-4-metanosulfoniloxi-ciclohexanocarboxílico. La mezcla de reacción se calienta a 80°C y se agita durante una noche a esta temperatura. Entonces se añaden de nuevo 1,00 g de éster metílico del ácido cis-1-terc.-butoxicarbonilamino-4-metanosulfoniloxi-ciclohexanocarboxílico y 0,90 g de carbonato de potasio. Después de otras cuatro horas a 80°C, la mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se lava varias veces con agua. La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo del matraz se purifica mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol/amoniaco conc. (98/2/0,1 a 8/2/0,1).

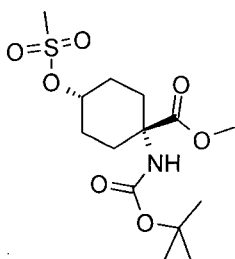
Rendimiento: 5,50 g (93 % de la teoría)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 575, 577 [M+H]⁺

f22

Ejemplo IV

Éster metílico del ácido cis-1-terc.-butoxicarbonilamino-4-metanosulfonilo-
ciclohexanocarboxílico



5 A 4,39 g de éster metílico del ácido cis-1-terc.-butoxicarbonilamino-4-hidroxi-
ciclohexanocarboxílico y 2,80 ml de trietilamina en 45 ml de cloruro de metileno se
añaden lentamente, gota a gota, bajo enfriamiento en un baño de hielo, 1,40 ml de
cloruro del ácido metanosulfónico, manteniéndose la temperatura por debajo de 10 °C.
A continuación se deja que la mezcla de reacción llegue a la temperatura ambiente y
10 se agita durante una noche. Entonces se añaden 20 ml de solución saturada de
hidrógeno-carbonato de sodio; las fases se separan y la fase acuosa se extrae con
cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada
de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran, quedando
un aceite viscoso. El producto bruto se sigue haciendo reaccionar sin ulterior
15 purificación.

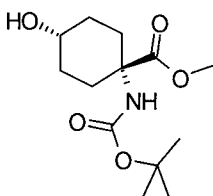
Rendimiento: 5,44 g (96 % de la teoría)

Valor R_f : 0,50 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 95:5)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 352 [M+H]⁺

Ejemplo V

Éster metílico del ácido cis-1-terc.-butoxicarbonilamino-4-hidroxi-
ciclohexanocarboxílico



25 4,50 g de éster metílico del ácido 1-terc.-butoxicarbonilamino-4-oxo-
ciclohexanocarboxílico en 45 ml de tetrahidrofurano se combinan, bajo una atmósfera
de argón, con 6 ml de agua y 630 mg de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción

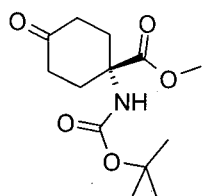
se agita durante dos horas a la temperatura ambiente, se diluye con dietiléter, se combina con ácido clorhídrico 1N y se mezcla agitando a fondo. La fase orgánica se separa, se lava con solución de carbonato de potasio al 10% y solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Queda un aceite incoloro que cristaliza lentamente a lo largo de la noche.

Rendimiento: 4,39 g (97 % de la teoría)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 274 [M+H]⁺

Ejemplo VI

Éster metílico del ácido 1-terc.-butoxicarbonilamino-4-oxo-ciclohexanocarboxílico

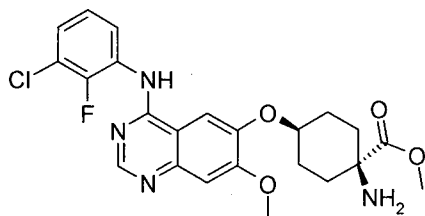


A 4,65 g de ácido 1-terc.-butoxicarbonilamino-4-oxo-ciclohexanocarboxílico en 45 ml de N,N-dimetilformamida se añaden 3,90 g de carbonato de potasio y 1,30 ml de yoduro de metilo y la mezcla de reacción se agita durante tres horas a la temperatura ambiente. A continuación, el disolvente se separa por destilación en el evaporador rotatorio y el residuo se reparte entre solución de carbonato de potasio al 10% y dietiléter. La fase acuosa se separa y se extrae con dietiléter y las fases orgánicas reunidas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. Queda un aceite incoloro que cristaliza lentamente.

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 272 [M+H]⁺

Ejemplo VII

Éster metílico del ácido cis-1-amino-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico



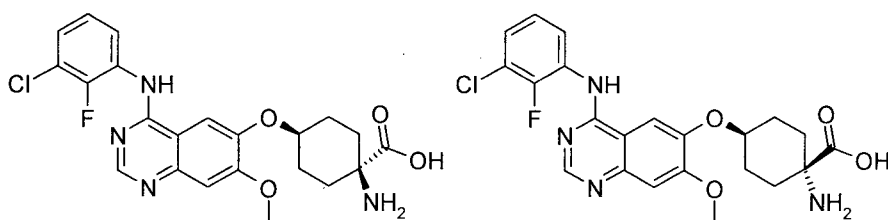
1,95 g de ácido cis/trans-1-amino-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico se disuelven en un poco de metanol y, bajo enfriamiento en un baño de hielo, se añaden gota a gota a una solución a base de 700 µl de cloruro de tionilo en 20 ml de metanol. La mezcla de reacción se calienta con agitación durante una noche hasta la temperatura ambiente y, a continuación, se calienta durante otras 2 h a reflujo. Dado que todavía no se puede reconocer reacción alguna, la mezcla de reacción se enfría, se mezcla, bajo enfriamiento en un baño de hielo, con otros 700 µl de cloruro de tionilo y de nuevo se calienta a reflujo durante 8 h. Dado que después del enfriamiento hasta la temperatura ambiente la reacción sigue siendo incompleta, se añaden de nuevo 700 µl de cloruro de tionilo. Después de otras 4 h a reflujo, la reacción es completa y el disolvente se separa por destilación en el evaporador rotatorio. El residuo del matraz se reparte entre cloruro de metileno y solución de carbonato de potasio al 10%. La fase acuosa se separa y se extrae con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo del matraz se cromatografía sobre una columna de fase inversa con una mezcla de acetonitrilo/agua/amoniaco como eluyente, pudiendo separarse compuestos cis y trans.

Rendimiento: 330 mg (16 % del teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 475, 477 [M+H]⁺

Ejemplo VIII

Ácido cis/trans-1-amino-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico



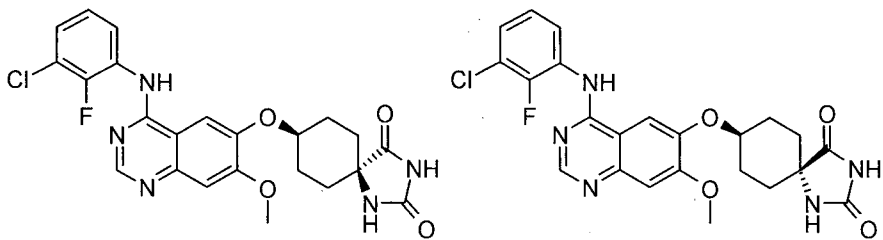
Una mezcla a base de 3,00 g de sin/anti-8-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona y 30 ml de lejía de sosa 2 N se calienta con agitación durante aprox. 25 h hasta 135°C. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutraliza con ácido clorhídrico. A continuación, el agua se separa por destilación al vacío en el evaporador rotatorio, formándose un precipitado el cual se filtra con succión y se seca. El producto bruto, obtenido de esta manera, se sigue haciendo reaccionar sin ulterior purificación.

Rendimiento: 1,95 g (69 % de la teoría)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 461, 463 [M+H]⁺

Ejemplo IX

sin/anti-8-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,3-diaza-
5 espiro[4.5]decan-2,4-diona



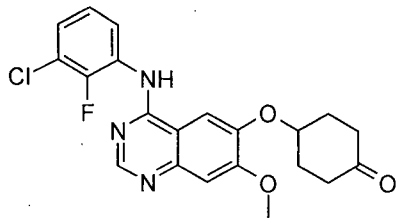
Una suspensión de 3,00 g de 4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-
quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanona en 30 ml de etanol acuoso al 60% se mezcla con
10 2,10 g de carbonato de amonio y 470 mg de cianuro de potasio, y la mezcla de
reacción se calienta a reflujo durante 2 h. Después de enfriar hasta la temperatura
ambiente, se añaden de nuevo 0,50 g de carbonato de amonio y 100 mg de cianuro de
potasio, y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante otras 2 h. A continuación,
se deja enfriar durante una noche a la temperatura ambiente, formándose un
15 precipitado claro. Éste se filtra con succión, se continúa lavando con agua y se seca.

Rendimiento: 3,05 g (87 % de la teoría)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 486, 488 [M+H]⁺

Ejemplo X

20 4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanona



A 6,50 g de 6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-7-metoxi-3H-quinazolin-4-ona
en 65 ml de acetonitrilo se añaden gota a gota, bajo una atmósfera de argón, 3,25 ml
25 de oxicloruro de fósforo. A continuación, la mezcla de reacción se calienta hasta 40°C,
se combina gota a gota con 5,00 ml de trietilamina y se calienta a reflujo durante 2 h.
Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añaden 1,40 ml de trietilamina y
2,60 ml de 3-cloro-2-fluoro-anilina, disueltos en 5 ml de acetonitrilo, y la mezcla de

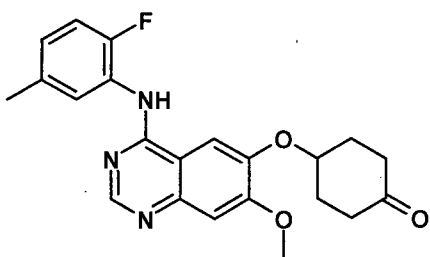
reacción se agita durante una noche a 40°C. Después se añaden de nuevo, gota a gota, 0,70 ml de 3-cloro-2-fluoro-anilina, disueltos en 2 ml de acetonitrilo, y la mezcla de reacción se agita durante otras 10 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se filtra con succión el precipitado resultante, se recoge en ácido clorhídrico 1 N, se mezcla con ácido clorhídrico isopropanólico 6 N y se agita a la temperatura ambiente hasta que se haya completado la separación del cetal. El precipitado resultante se filtra con succión y se mezcla con cloruro de metileno y lejía de sosa 1 N. La fase acuosa se separa y se extrae con cloruro de metileno, los extractos reunidos se concentran y el residuo del matraz se lleva a cristalización con diisopropiléter.

Rendimiento: 5,90 g (73 % de la teoría)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 416, 418 [M+H]⁺

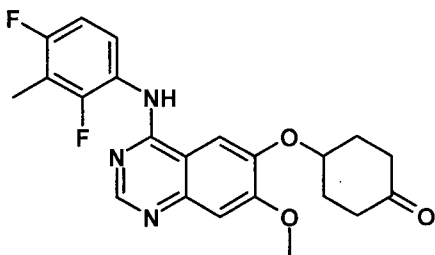
Análogamente al Ejemplo X se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)amino]-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina



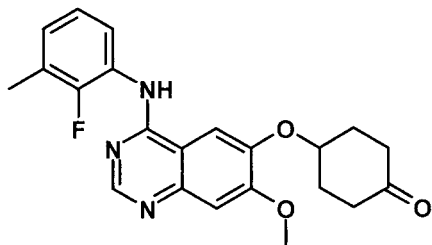
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 396 [M+H]⁺

(2) 4-[(2,4-difluoro-3-metil-fenil)amino]-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina



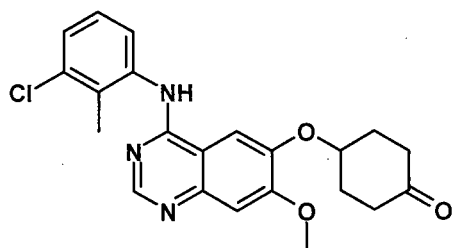
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 414 [M+H]⁺

(3) 4-[(2-fluoro-3-metil-fenil)amino]-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 396 [M+H]⁺

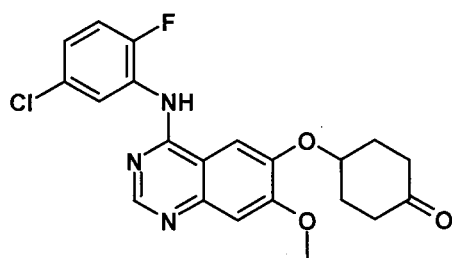
(4) 4-[(3-cloro-2-metil-fenil)amino]-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina



5

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 412, 414 [M+H]⁺

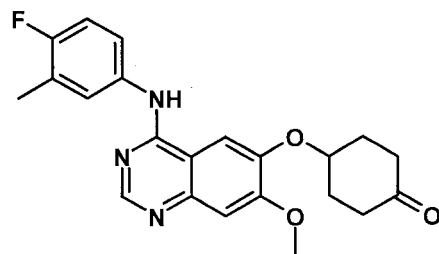
(5) 4-[(5-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina



10

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 416, 418 [M+H]⁺

(6) 4-[(4-fluoro-3-metil-fenil)amino]-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina

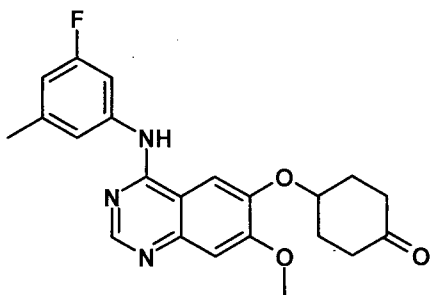


Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 396 [M+H]⁺

15

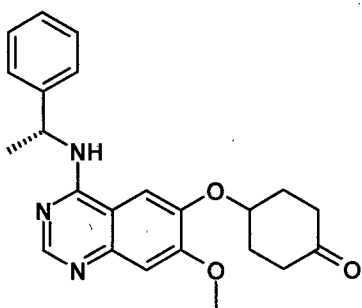
(7) 4-[(3-fluoro-5-metil-fenil)amino]-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina

127



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 396 [M+H]⁺

(8) (R)-4-[(1-pheniletil)amino]-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina

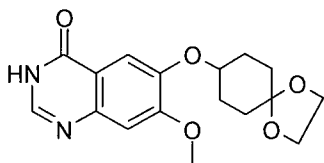


5

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 392 [M+H]⁺

Ejemplo XI

6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-7-metoxi-3H-quinazolin-4-ona



10

27,20 g de 3-bencil-6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il-oxi)-7-metoxi-3H-quinazolin-4-ona se mezclan, disueltos en 270 ml de ácido acético glacial, con 2,70 g de paladio sobre carbón activado (al 10%) y se hidrogenan a 60°C hasta que haya finalizado la absorción de hidrógeno. A continuación, el ácido acético glacial se separa por destilación en el evaporador rotatorio y se continúa evaporando con tolueno. El residuo del matraz se mezcla con agua y se alcaliniza con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. El precipitado obtenido se filtra por succión y se seca.

15

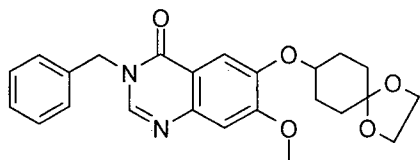
Rendimiento: 20,30 g (95 % de la teoría)

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 333 [M+H]⁺

20

Ejemplo XII

3-bencil-6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-7-metoxi-3H-quinazolin-4-ona



20,00 g de 3-bencil-6-hidroxi-7-metoxi-3H-quinazolin-4-ona en 150 ml de N,N-dimetilformamida se calientan hasta 50°C, luego se añaden 16,00 g de carbonato de potasio y 20,00 g de éster 1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ílico del ácido metanosulfónico y la mezcla de reacción se agita durante una noche a 80°C. Luego se añaden nuevamente 6,00 g de carbonato de potasio y 8,00 g de éster 1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ílico del ácido metanosulfónico y se agita durante otras 4 h a 80°C. En el espacio de las siguientes 24 h se añaden en porciones, en total, otros 6,00 g de carbonato de potasio y 10,00 g de éster 1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ílico del ácido metanosulfónico, hasta que la reacción se haya completado. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añaden muy lentamente, gota a gota y con agitación, en total 450 ml de agua, formándose un precipitado, el cual se filtra con succión, se lava con agua y se seca.

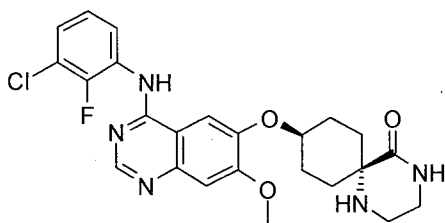
Rendimiento: 27,20 g (91 % de la teoría)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 423 [M+H]⁺

Preparación de los compuestos finales

Ejemplo 1

anti-9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona



A 1,30 g de éster metílico del ácido trans-1-(2-amino-etilamino)-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanocarboxílico en 14 ml de metanol se añaden 1,30 ml de lejía de sosa 4 N y la mezcla de reacción se agita durante tres horas a la temperatura ambiente. A continuación, el disolvente se separa

por destilación en vacío en el evaporador rotatorio. El residuo del matraz se purifica mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol/amoniaco conc. (98/2/0,1 a 8/2/0,1) como agente eluyente. Las fracciones de producto se concentran y se mezclan agitando con diisopropiléter. El residuo sólido se filtra con succión y se seca.

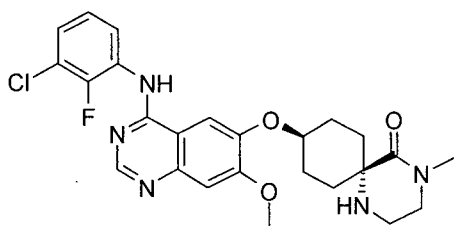
Rendimiento: 700 mg (57 % del teórico)

Valor R_f : 0,30 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco conc. = 90:10:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 486, 488 [M+H]⁺

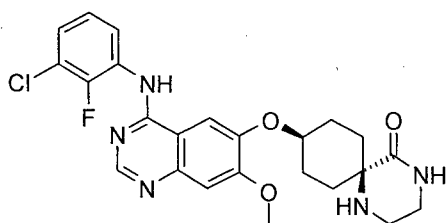
Análogamente al Ejemplo 1 se obtienen los siguientes compuestos:

(1) anti-9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-4-metil-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

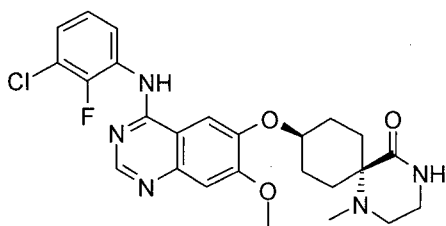
(2) sin-9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 486, 488 [M+H]⁺

Ejemplo 2

anti-9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1-metil-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona



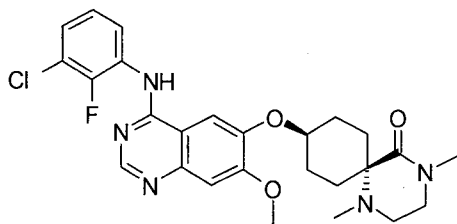
A 400 mg de anti-9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona en 12 ml de tetrahidrofurano se añaden 125 µl de solución de formaldehído acuosa al 37%, seguido de 50 µl de ácido acético glacial y 280 mg de triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita durante una noche a la temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo, se combina con lejía de sosa 1N y se mezcla agitando. La fase orgánica se separa, se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo del matraz se purifica mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol/amoniaco conc. (99/1/0,2 a 8/2/0,1) como agente eluyente. El producto bruto se mezcla agitando con metanol, se filtra con succión y se seca.

Rendimiento: 230 mg (56 % del teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

Análogamente al Ejemplo 2 se obtiene el siguiente compuesto:

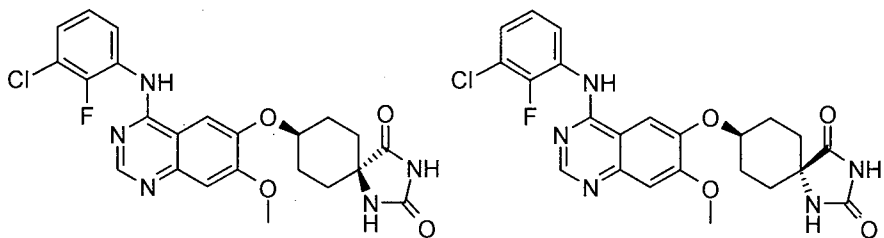
(1) anti-9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-dimetil-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona



Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 514, 516 [M+H]⁺

Ejemplo 3

sin/anti-8-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona



Una suspensión de 3,00 g de 4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexanona en 30 ml de etanol acuoso al 60% se mezcla con 2,10 g de carbonato de amonio y 470 mg de cianuro de potasio, y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añaden de nuevo 0,50 g de carbonato de amonio y 100 mg de cianuro de potasio, y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante otras 2 h. A continuación, se deja enfriar durante una noche a la temperatura ambiente, formándose un precipitado claro. Éste se filtra con succión, se continúa lavando con agua y se seca.

Rendimiento: 3,05 g (87 % de la teoría)
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 486, 488 [M+H]⁺

Test biológico

Las propiedades biológicas de los nuevos compuestos se examinan, por ejemplo, tal como sigue:

La inhibición de la transmisión de señales inducida por EGF-R se puede comprobar, por ejemplo, con células que expresan EGF-R humano y cuya supervivencia y proliferación depende de la estimulación por EGF o TGF-alfa. Una línea celular hematopoyética murina se modifica genéticamente de modo tal que exprese EGF-R humano funcional. Por ello, la proliferación de esta línea celular se puede estimular por EGF.

El test se realiza de la siguiente manera:

Las células se cultivan en medio RPMI/1640. La proliferación se estimula con 20 ng/ml de EGF humano (Promega). Para evaluar la actividad inhibidora de los compuestos según la invención, estos compuestos se disuelven en 100% de dimetilsulfóxido (DMSO) y se añaden en distintas diluciones a los cultivos, en donde la concentración máxima de DMSO es del 1%. Los cultivos se incuban durante 48 horas a 37°C.

Para determinar la actividad inhibidora de los compuestos según la invención, se mide el número relativo de células con el ensayo Cell Titer 96TM Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega) en unidades de D.O. El número relativo de células se calcula en porcentaje del control y se deriva la concentración de principio activo que inhibe la proliferación de las células hasta un 50% (IC50).

Los compuestos según la invención de la fórmula general (I) muestran, por ejemplo, valores de IC50 de < 10 micromolar, con preferencia de < 1 micromolar.

Compuesto (Ejemplo N°)	Inhibición de la proliferación dependiente de EGFR IC ₅₀ [nM]
1	4
1(1)	2
1(2)	2
2	1
2(1)	2

5

Sectores de indicación

10

Como se halló, los compuestos de la fórmula (II) se distinguen por numerosas posibilidades de aplicación en el campo terapéutico. Se han de destacar aquellas posibilidades de aplicación para las que los compuestos según la invención de la fórmula (II) se pueden usar preferiblemente, en virtud de su eficacia farmacéutica, como inhibidores de tirosina-quinasa.

15

Por consiguiente, los compuestos de la fórmula general (I) conformes a la invención inhiben la transducción de señales a través de tirosina quinasas, tal como se puso de manifiesto en el ejemplo del receptor de EGF humano, y son útiles, por lo tanto, para el tratamiento de procesos patofisiológicos que son provocados por una hiperfunción de las tirosina quinasas. Estos son, por ejemplo, tumores benignos o malignos, especialmente los tumores de origen epitelial y neuroepitelial, la metastación así como la proliferación anormal de células vasculares endoteliales (neoangiogénesis). Además de ello, los inhibidores de EGFR son útiles para el tratamiento de infecciones virales, en las cuales el virus utiliza la vía de producción de señales del EGFR para la entrada o infestación de la célula o para su multiplicación o para la reacción del hospedante sobre el virus.

20

25

Los compuestos conformes a la invención son también útiles para la prevención y el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y de los pulmones, que van acompañadas de una producción de mucosidad acrecentada o modificada, las cuales son provocadas por estimulación de tirosina quinasas, tales como, por ejemplo, en el caso de enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias tales como bronquitis crónica, bronquitis obstructiva crónica, asma, bronquiectasias, rinitis alérgicas o no alérgicas o sinusitis, fibrosis

123

quística, carencia de α 1-antitripsina, o en el caso de tos, enfisema pulmonar, fibrosis pulmonar y vías respiratorias hiperreactivas. Además, los compuestos son útiles para el tratamiento de exacerbaciones virales o bacterianas, así como para tratamientos de infecciones virales o bacterianas de las vías respiratorias o de los pulmones, cuando en la entrada, multiplicación o la reacción con el tejido del hospedante se activa la tirosina quinasa.

Los compuestos son también adecuados para el tratamiento de enfermedades del tracto gastrointestinal y de las vías biliares y de la vesícula biliar, las cuales van acompañadas de una actividad perturbada de las tirosina quinasas, tal como se dan, por ejemplo, en el caso de alteraciones inflamatorias crónicas, tales como colecistitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, y tumores en el tracto gastrointestinal o como se producen en enfermedades del tracto gastrointestinal que van acompañadas de una secreción incrementada, tales como enfermedad de Ménétrier, adenomas secernizantes y síndrome de la pérdida de proteínas.

Además, los compuestos de la fórmula general (I) y sus sales fisiológicamente tolerables se pueden utilizar para el tratamiento de otras enfermedades, que son provocadas por una función aberrante de las tirosina quinasas, tales como, por ejemplo, hiperproliferación epidérmica (psoriasis), hiperplasia benigna de la próstata (HBP), procesos inflamatorios, enfermedades del sistema inmune, hiperproliferación de células hematopoyéticas, tratamiento de pólipos nasales, etc.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden aplicar solos o en combinación con otros principios activos de la fórmula (I). Eventualmente, los compuestos de la fórmula (I) también se pueden usar en combinación con **W**, en donde **W** representa un ingrediente farmacológicamente activo y está seleccionado, a modo de ejemplo, del grupo compuesto por betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas del receptor LTD4 (CysLT1, CysLT2, CysLT3), inhibidores de EGFR, agonistas de dopamina, antihistamínicos H1, antagonistas de PAF, inhibidores de SYK, inhibidores de PDE3, derivados de lipoxina A4, moduladores de FPRL1, antagonistas del receptor LTB4 (BLT1, BLT2), antagonistas del receptor de histamina H1, antagonistas del receptor de histamina H4, inhibidores de quinasa PI3, inhibidores de tirosina quinasas no receptoras tales como, por ejemplo, LYN, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK o ITK, inhibidores de MAP quinasas tales como, por ejemplo, p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 o SAP, inhibidores de la vía de señales de NF-kappaB tales como, por ejemplo, inhibidores de IKK quinasa, inhibidores de iNOS, inhibidores de MRP4, inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos tales como, por ejemplo, inhibidores de la 5-lipoxigenasa (5-LO), inhibidores de cPLA2, inhibidores de leucotrienos A4 hidrolasa o inhibidores de FLAP, agentes antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs), antagonistas de CRTH2, moduladores del receptor DP1, antagonistas del receptor de tromboxano, antagonistas del receptor de quimioquinas de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B,

CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR11, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CX3CR1, antagonistas de neuroquinina (NK1, NK2), moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato, moduladores de receptores de adenosina, moduladores de receptores purinérgicos tales como, por ejemplo, P2X7, activadores de histona desacetilasa (HDAC), antagonistas de bradiquinina (BK1, BK2), inhibidores de TACE, mucorreguladores, agonistas de PPAR gamma, inhibidores de Rho quinasa, inhibidores de la enzima convertidora de interleuquina 1-beta (ICE), moduladores del receptor tipo Toll (TLR), inhibidores de la HMG-CoA reductasa, antagonistas de VLA-4, inhibidores de ICAM-1, agonistas de SHIP, antagonistas de TNFalfa, antagonistas del receptor de GABAa, inmunoterapéuticos, sustancias contra hinchazones de las vías respiratorias y sustancias antitusivas.

Además, se pueden combinar combinaciones dobles o triples de **W** con los compuestos de la fórmula (I). Combinaciones de **W** con los compuestos de la fórmula 1, mencionadas a título de ejemplo, serían:

- **W** representa un betamimético, combinado con un anticolinérgico, corticosteroide, inhibidor de PDE4, inhibidor de EGFR, inhibidor de quinasa p38 MAP o antagonistas del receptor de LTD4,
- **W** representa un anticolinérgico, combinado con un betamimético, corticosteroide, inhibidor de PDE4, inhibidor de EGFR, inhibidor de quinasa p38 MAP o antagonistas del receptor de LTD4,
- **W** representa un corticosteroide, combinado con un inhibidor de PDE4, inhibidor de EGFR o antagonista del receptor LTD4
- **W** representa un inhibidor de PDE4, combinado con un inhibidor de EGFR, inhibidor de quinasa p38 MAP o antagonista del receptor de LTD4 o inhibidor de quinasa p38 MAP
- **W** representa un inhibidor de EGFR, combinado con un anticolinérgico.

Como betamiméticos se usan, en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por albuterol, arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrina, salmefamol, salmeterol, soterenol, sulfonterol, terbutalina, tiaramida, tolubuterol, zinterol y

3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencil-sulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-[[3-(2-feniletoxi)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-

ISS

benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc.-butilamino]etanol, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(éster etílico 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, 1-(4-etoxi-carbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc.-butilamino)etanol, 2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-benzaldehído, N-[2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-fenil]-formamida, 8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(6-metoxi-bifenil-3-ilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-1H-quinolin-2-ona, 8-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-(6-fenetilamino-hexilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona, 5-[2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil]-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, [3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-5-metil-fenil]-urea, 4-(2-{6-[2-(2,6-dicloro-benciloxi)-etoxi]-hexilamino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroximetil-fenol, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-benceno-sulfonamida, 3-(3-{7-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-heptiloxi}-propil)-bencenosulfonamida, 4-(2-{6-[4-(3-ciclopentanosulfonil-fenil)-butoxi]-hexilamino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroximetil-fenol, N-adamantan-2-il-2-(3-{2-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-propil}-fenil)-acetamida, (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol, (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol, (R,S)-4-(2-{[4,4-difluoro-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol, (R,S)-4-(2-{[6-(4,4-difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol, (R,S)-5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona, (R,S)-[2-(6-[2,2-difluoro-2-(3-metilfenil)etoxi]hexil]amino)-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol, 4-(1R)-2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol, (R,S)-2-(hidroximetil)-4-(1-hidroxi-2-{[4,4,5,5-tetrafluoro-6-(3-fenilpropoxi)hexil]-amino}etil)fenol, (R,S)-[5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-

hidroxifenil]formamida, (R,S)-4-[2-({6-[2-(3-bromofenil)-2,2-difluoroetoxi]hexil}amino)-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol, (R,S)-N-[3-(1,1-difluoro-2-{[6-({2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}etil)fenil]urea, 3-[3-(1,1-difluoro-2-{[6-({2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}etil)fenil]imidazolidina-2,4-diona, (R,S)-4-[2-({6-[2,2-difluoro-2-(3-metoxifenil)etoxi]hexil}amino)-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol, 5-((1R)-2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, 4-((1R)-2-{[4,4-difluoro-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol, (R,S)-4-(2-{[6-(3,3-difluoro-3-fenilpropoxi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol, (R,S)-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)-4,4-difluorohexil]amino}-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol y (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-difluoro-3-fenilpropoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol,

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

Como anticolinérgicos pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por: sales de tiotropio, de preferencia la sal bromuro, sales de oxitropio, de preferencia la sal bromuro, sales de flutropio, de preferencia la sal bromuro, sales de ipratropio, de preferencia la sal bromuro, sales de aclidinio, de preferencia la sal bromuro, sales de glicopirronio, de preferencia la sal bromuro, sales de trospio, de preferencia la sal cloruro, tolterodina, sales de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano. En las sales antes mencionadas, los cationes representan los componentes farmacológicamente activos. Como aniones X⁻, las sales antes mencionadas pueden contener, con preferencia, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato o p-toluensulfonato, prefiriéndose cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato como iones conjugados. De todas las sales se prefieren en especial los cloruros, bromuros, yoduros y metanosulfonatos.

Otros compuestos mencionados son: metobromuro del éster tropenólico del ácido 2,2-difenilpropiónico, metobromuro del éster escopínico del ácido 2,2-difenilpropiónico, metobromuro del éster escopínico del ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético, metobromuro del éster tropenólico del ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético, metobromuro del éster tropenólico del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencílico, metobromuro del éster escopínico del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencílico, metobromuro del éster tropenólico del ácido 4,4'-difluorobencílico,

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

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

Como corticosteroides pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por: beclometasona, betametasona, budesonida, butixocort, ciclesonida, deflazacort, dexametasona, etiprednol, flunisolida, fluticasona, loteprednol, mometasona, prednisolona, prednisona, rofleponida, triamcinolona, tipredano y pregna-1,4-dieno-3,20-diona, 6-fluoro-11-hidroxi-16,17-[(1-metiletilideno)bis(oxi)]-21-[[4-[(nitrooxi)metil]benzoil]oxi]-, (6 α ,11 β ,16 α)-(9Cl) (NCX-1024), 16,17-butilidenodioxi-6,9-difluoro-11-hidroxi-17-(metiltio)androst-4-en-3-ona (RPR-106541), éster (S)-fluorometílico del ácido 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico, éster (S)-(2-oxo-tetrahidro-furan-3S-ílico) del ácido 6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico, éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,

eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales y derivados, de sus solvatos y/o hidratos. Toda referencia a esteroides

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

Como inhibidores de PDE4 pasan a emplearse, en este caso, de preferencia compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (cilomilast), tofimilast pumafentrina, lirimilast, apremilast, arofilina, atizoram, oglemilast, tetomilast y 5-[(N-(2,5-dicloro-3-piridinil)-carboxamida]-8-metoxi-quinolina (D-4418), 5-N-(3,5-dicloro-1-oxido-4-piridinil)-carboxamida]-8-metoxi-2-(trifluorometil)-quinolina (D-4396 (Sch-351591)), amida del ácido N-(3,5-dicloropirid-4-il)-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-indol-3-il]glioxílico (AWD-12-281 (GW-842470)), 9-[(2-fluorofenil)metil]-N-metil-2-(trifluorometil)-9H-purin-6-amina (NCS-613), 4-[(2R)-2-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-feniletíl]-piridina (CDP-840), N-[(3R)-3,4,6,7-tetrahidro-9-metil-4-oxo-1-fenilpirrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3-il]-4-piridinacarboxamida (PD-168787), 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)-1-naftalenil]-1-(2-metoxietil)-2(1H)-piridinona (T-440), 2-[4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)-1-naftalenil]-2-piridinil]-4-(3-piridinil)-1(2H)-ftalazinona (T-2585), (3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxibencil)-6-etilamino-8-isopropil-3H-purina (V-11294A), beta-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-propanamida (CDC-801), imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazin-6(5H)-ona, 9-etil-2-metoxi-7-metil-5-propil-(D-22888)5-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3-[(3-metilfenil)metil]-, (3S,5S)-2-piperidinona (HT-0712), 4-[1-[3,4-bis(difluorometoxi)fenil]-2-(3-metil-1-oxido-4-piridinil)etil]-alfa,alfa-bis(trifluorometil)-bencenometanol (L-826141), N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida, (-)p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[s][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida, (R)-(+)-1-(4-bromobencil)-4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona, 3-(ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil-isotioureido]bencil)-2-pirrolidona y cis[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-ciclohexan-1-carboxílico], 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-ciclohexan-1-ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol], (R)-(+)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato, (S)-(-)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ilideno]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, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionados del grupo compuesto por hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato,

hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobencato e hidro-p-toluensulfonato.

Como inhibidores de EGFR pasan a emplearse en este caso, de preferencia

5 compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por cetuximab, trastuzumab, panitumumab (= ABX-EGF), Mab ICR-62, gefitinib, canertinib, erlotinib, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-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-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-pirrol[2,3-d]pirimidina, 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-etoxi-quinolina, 4-[[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]amino]-6-(5-[[2-

metanosulfonil-etil)amino]metil}-furan-2-il)quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-{[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)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-(terc.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-hidroxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metanosulfonilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahidropiran-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-

fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[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-
5 etinil-fenil)amino]-6-[1-(terc.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-{(morfolin-4-il)carbonilamino}-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-
10 {1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-[N-(2-metoxi-acetil)-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-
20 6-[1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(3-metoxipropil-amino)-carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metanosulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metanosulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-[N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina 4-
30 [(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-

2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 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-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-(homomorfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)carbonil]-piperazin-1-il}-etoxi)-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(vinilcarbonil)-amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina y 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(4-{N-[2-(etoxicarbonil)-etil]-N-[(etoxicarbonil)metil]amino}-1-oxo-2-buten-1-il)amino]-7-ciclopropil-metoxi-quinazolina,

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

Como agonistas del receptor de dopamina pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurida y viozano, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos e hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Como antagonistas de PAF pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por lexipafant y 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,

eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente

tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluensulfonato.

Como antagonistas del receptor LTB4 pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos tales como, p. ej., amebulant (= éster etílico del ácido [[4-[[3-[[4-[1-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]fenoxi]metil]fenil]metoxi]fenil]iminometil]-carbámico), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos, profármacos o hidratos farmacológicamente compatibles. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluensulfonato.

Como antagonistas del receptor LTD4 pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos, que se seleccionan del grupo compuesto por montelukast, pranlukast, zafirlukast y (E)-8-[2-[4-[4-(4-fluorofenil)butoxi]fenil]etenil]-2-(1H-tetrazol-5-il)-4H-1-benzopirán-4-ona (MEN-91507), ácido 4-[6-acetil-3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfeniltio)propoxi]-2-propilfenoxi]-butírico (MN-001), ácido 1-(((R)-3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)fenil)tio)metilciclopropanoacético, ácido 1-(((1R)-3(3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-b]piridin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)propil)tio)metil)ciclopropanoacético, ácido [2-[[2-(4-terc.-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acético, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente compatibles. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato. Por sales o derivados, para cuya formación están eventualmente en condiciones los antagonistas del receptor de LTD4, se entienden, a modo de ejemplo: sales alcalinas, tales como, por ejemplo, sales de sodio o de potasio, sales alcalinotérreas, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógeno-fosfatos, palmitatos, pivalatos o también furoatos.

Como antagonistas del receptor de histamina H1 pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, ketotifeno, emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipina, cexclorfeniramina, feniramina, doxilamina,

clorfenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, olopatadina, desloratidina y meclozina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionados del grupo compuesto por hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

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

Como inhibidores de tirosina quinasas no receptores, tales como, por ejemplo, LYN, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK o ITK, pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por 2-[(2-aminoetil)amino]-4-[(3-bromofenil)amino]-5-pirimidinacarboxamida; 2-[[7-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]-3-piridincarboxamida; 6-[[5-fluoro-2-[3,4,5-trimetoxifenil)amino]-4-pirimidinil]amino]-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona; N-[3-bromo-7-(4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina; 7-(4-metoxifenil)-N-metil-1,6-naftiridin-5-amina; N-[7-(4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-(2-tienil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-etandiamina; N-[7-(4-metoxifenil)-2-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-(4-metoxifenil)-3-fenil-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-(7-fenil-1,6-naftiridin-5-il)-1,3-propandiamina; N-[7-(3-fluorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-(3-clorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-(4-clorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-(4'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-1,3-propandiamina; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-[4-(dietilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-(4-bromofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-(4-metilfenil)-1,6-naftiridin-5-il]-

1,3-propandiamina; N-[7-[4-(metiltio)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-[4-(1-metil-
etil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-metil-1,6-naftiridin-5-
amina; 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N,N-dimetil-1,6-naftiridin-5-amina; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-
1,6-naftiridin-5-il]-1,4-butandiamina; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,5-pentan-
5 diamina; 3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]oxi]-1-propanol; 4-[5-(4-aminobutoxi)-1,6-
naftiridin-7-il]-N,N-dimetil-bencenamina; 4-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]-1-
butanol; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-N-metil-1,3-propandiamina; N-[7-[4-
(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-N'-metil-1,3-propandiamina; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-
1,6-naftiridin-5-il]-N,N'-dimetil-1,3-propandiamina; 1-amino-3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-nafti-
ridin-5-il]amino]-2-propanol; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-2,2-dimetil-1,3-propan-
diamina; 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(3-piridinilmetil)-1,6-naftiridin-5-amina; N-[(2-aminofenil)-
metil]-7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-amina; N-[7-[6-(dimetilamino)[1,1'-bifenil]-3-il]-1,6-
naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-[3-cloro-4-(dietilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-
propandiamina; N-[7-[4-(dimetilamino)-3-metoxifenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-
15 [4-(dietilamino)fenil]-3-metil-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-(3'-fluoro[1,1'-bifenil]-3-
il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-etanodiamina; N-[7-(4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,6-naftiridina-1,3-
propandiamina; N,N'-bis(3-aminopropil)-7-(4-metoxifenil)-2,5-diamina; N-[7-(4-metoxifenil)-2-
(fenilmetoxi)-1,6-naftiridin-5-il]-1,6-naftiridin-1,3-propandiamina; N5-(3-aminopropil)-7-(4-metoxi-
fenil)-N2-(fenilmetil)-2,5-diamina; N-[7-(2-naftalenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-
20 (2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,6-
naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-(3,4-dimetilfenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; 1-
amino-3-[[7-(2-naftalenil)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol; 1-amino-3-[[7-(2'-fluoro[1,1'-bife-
nil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol; 1-amino-3-[[7-(4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiri-
din-5-il]amino]-2-propanol; 1-amino-3-[[7-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propa-
25 nol; 1-amino-3-[[7-(4-bromofenil)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol; N-[7-(4'-metoxi[1,1'-
bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-2,2-dimetil-1,3-propandiamina; 1-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-
naftiridin-5-il]amino]-2-propanol; 2-[[2-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]etil]tio]-
etanol; 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(3-metil-5-isoxazolil)-1,6-naftiridin-5-amina; 7-[4-(dimetilami-
no)fenil]-N-4-pirimidinil-1,6-naftiridin-5-amina; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-
30 ciclohexandiamina; N,N-dimetil-4-[5-(1-piperazinil)-1,6-naftiridin-7-il]-bencenamina; 4-[5-(2-
metoxietoxi)-1,6-naftiridin-7-il]-N,N-dimetil-bencenamina; 1-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiri-
din-5-il]-4-piperidinol; 1-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-3-pirrolidinol; 7-[4-(dimetil-
amino)fenil]-N-(2-furanilmetil)-1,6-naftiridin-5-amina; 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-[3-(1H-imidazol-
1-il)propil]-1,6-naftiridin-5-amina; 1-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-4-piperidincar-
35 boxamida; 1-[3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]propil]-2-pirrolidinona; N-[3'-[5-
[(3-aminopropil)amino]-1,6-naftiridin-7-il][1,1'-bifenil]-3-il]-acetamida; N-[7-(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-

4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[4'-[5-[(3-aminopropil)amino]-1,6-naftiridin-7-il][1,1'-bifenil]-3-il]-acetamida; N-[7-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-[4-(2-tienil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-[4-(3-piridinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-(1,3-benzodioxol-5-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; N-[7-(6-metoxi-2-naftalenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiamina; 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(4-piridinilmetil)-1,6-naftiridin-5-amina; 3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]metilamino]-propanonitrilo; 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-1,6-naftiridin-5-amina; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-ciclohexanodiamina, N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-ciclohexanodiamina, (1R,2S)-rel-, N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-bencenodimetanamina; N-[7-[4-(dietilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-butanodiamina; N-[7-[3',5'-bis(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina; N-[7-(3'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina; N-[7-(3'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina; 4-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]oxi]-1-butanol; N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina; 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)-1,6-naftiridin-5-amina; N-[7-[3-bromo-4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina; N-[7-(1-metil-1H-indol-5-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina; N-[7-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina; N-[7-[4-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina; N-[7-(3-bromo-4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina; N-[7-[4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina; N-[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina; N-[7-[4-(dimetilamino)-3-metoxifenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina; N-[7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina; N-[7-[3-bromo-4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina; 4-[[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]oxi]-ciclohexanol; N-[7-[3-bromo-4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina; N,N-dimetil-4-[5-(4-metil-1-piperazinil)-1,6-naftiridin-7-il]-bencenamina; 4-[[7-[4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]oxi]-ciclohexanol; N-[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-butanodiamina; éster 1,1-dimetiletílico del ácido [3-[[5-[(3-aminopropil)amino]-7-(4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-2-il]amino]propil]-carbámico,

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

toluenosulfonato.

Como inhibidores de MAP quinasas pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por:

bentamapimod (AS-602801), doramapimod (BIRB-796), 5-carbamoilindol (SD-169), 6-
 5 [(aminocarbonil)(2,6-difluorofenil)amino]-2-(2,4-difluorofenil)-3-piridinacarboxamida (VX-702),
 alfa-[2-[[2-(3-piridinil)etil]amino]-4-pirimidinil]-2-benzotiazolacetónitrilo (AS-601245), ácido 9,12-
 epoxi-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocina-10-carboxílico (CEP-1347)
 y 4-[3-(4-clorofenil)-5-(1-metil-4-piperidinil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidina (SC-409),
 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente
 10 en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos
 farmacológicamente tolerables.

Como inhibidores de iNOS pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por: S-(2-aminoetil)isotiourea,
 aminoguanidina, 2-aminometilpiridina, 5,6-dihidro-6-metil-4H-1,3-tiazin-2-amina (AMT), L-
 15 canavanina, 2-iminopiperidina, S-isopropilisotiourea, S-metilisotiourea, S-etilisotiourea, S-
 metiltiocitrulina, S-etiltiocitrulina, L-NA (N^ω-nitro-L-arginina), L-NAME (éster metílico de N^ω-nitro-
 L-arginina), L-NMMA (N^ω-monometil-L-arginina), L-NIO (N^ω-iminoetil-L-ornitina), L-NIL (N^ω-
 iminoetil-lisina), (1H-tetrazol-5-il)-amida de ácido (S)-6-acetimidóilamino-2-amino-hexanoico
 (SC-51), N-[[3-(aminometil)fenil]metil]-etanimidamida (1400W), ácido (S)-4-(2-acetimidóilamino-
 20 etilsulfanil)-2-amino-butírico (GW274150), 2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-
 b]piridina (BYK191023), 2-((R)-3-amino-1-fenil-propoxi)-4-cloro-5-fluorobenzonitrilo, 2-((1R,3S)-
 3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-6-trifluorometil-nicotinonitrilo, 2-((1R,3S)-3-amino-4-
 hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-4-cloro-benzonitrilo, 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-
 butilsulfanil)-5-cloro-benzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-(2-cloro-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-4-tia-
 25 zol-5-il-butan-1-ol, 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-5-cloro-nicotinonitrilo,
 4-((S)-3-amino-4-hidroxi-1-fenil-butilsulfanil)-6-metoxi-nicotinonitrilo, 3-fenil-3,4-dihidro-1-isoqui-
 nolinamina sustituida, tal como, p. ej., (1S,5S,6R)-7-cloro-5-metil-2-aza-biciclo[4.1.0]hept-2-en-
 3-ilamina (ONO-1714), (4R,5R)-5-etil-4-metil-tiazolidin-2-ilidenamina, (4R,5R)-5-etil-4-metil-
 selenazolidin-2-ilidenamina, 4-aminotetrahidrobiopterina, (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(1-{2-oxo-2-[4-
 30 (6-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-etilcarbamoil}-2-piridin-2-il-etil)-acrilamida
 (FR260330), 3-(2,4-difluoro-fenil)-6-[2-(4-imidazol-1-ilmetil-fenoxi)-etoxi]-2-fenil-piridina
 (PPA250), éster metílico del ácido 3-[[[benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil]-carbamoil]-metil]-4-(2-
 imidazol-1-il-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico (BBS-1), (2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-amida
 del ácido (R)-1-(2-imidazol-1-il-6-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-2-carboxílico (BBS-2) y sus sales,
 35 profármacos o solvatos farmacéuticos.

Como inhibidores de iNOS en el marco de la presente invención también se pueden

emplear oligonucleótidos antisentido, en especial aquellos oligonucleótidos antisentido que se unen con ácidos nucleicos que codifican iNOS. Por ejemplo, se describen en el documento WO 01/52902 oligonucleótidos antisentido, en especial oligonucleótidos antisentido que se unen con ácidos nucleicos que codifican iNOS para la modulación de la expresión de iNOS.

5 Como inhibidores de MRP4 pasan a emplearse en esta caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por *N*-acetil-dinitrofenil-cisteína, cGMP, colatos, diclofenac, deshidroepiandrosterona 3-glucurónidos, deshidroepiandrosterona 3-sulfatos, dilazep, dinitrofenil-S-glutation, estradiol 17-beta-glucurónidos, estradiol 3,17-disulfatos, estradiol 3-glucurónidos, estradiol 3-sulfatos, estrona 3-sulfatos, flurbiprofeno, folatos, N5-formil-tetrahidrofolatos, glicocolato, ácido glicolítico sulfato, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, ketoprofeno, ácido litocólico sulfato, metotrexato, (ácido (*E*)-3-[[[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-[[3-dimetilamino)-3-oxopropil]tio]metil]tio]-propanoico), alfa-naftil-beta-D-glucurónido nitrobenzil mercaptopurina ribosida, probenecid, sildenafil, sulfonpirazonas, tauroquenosodesoxicolatos, taurocolato, taurodesoxicolato, taurolitocolato, 15 topotecan, trequinsina, zaprinast y dipiridamol, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y de sus sales por adición de ácidos e hidratos farmacológicamente tolerables.

Como inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos, tales como, por ejemplo, del grupo de los inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO), inhibidores de cPLA2, inhibidores de leucotrieno 20 A4 hidrolasa o inhibidores de FLAP, pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por zileuton, tiplukast, licofelona, darapladib, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos 25 farmacológicamente tolerables.

Como agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por piroxicam, diclofenac, naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno, ibuprofeno, nimesulida, indometacina, sulindac, azapropazona, fenilbutazona, aspirina, meloxicam, celecoxib, 30 rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib, tenoxicam y etoricoxib, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Como antagonistas de CRTH2 pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por ramatroban y laropirant, 35 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos

farmacológicamente tolerables.

Como moduladores del receptor DP1 pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por ácido 7-[(1R,2R,3S,5S)-2-[(5-hidroxibenzo[b]tien-3-il)carbonil]amino]-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]-, (5Z)-5-heptenoico (S-5751), laropiprant y ácido 2-[[4-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[(3S)-3-ciclohexil-3-hidroxi-1-propin-1-il]-3-hidroxiciclopentil]butil]tio]-acético (TS-002), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Como antagonistas del receptor de tromboxano pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por seratrodist, N-[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil]-2-[(4-metilfenil)amino]-5-nitro-bencenosulfonamidas (BM-573), [2-(4-clorofenilsulfonilaminometil)-indan-5-il]acetato de (+/-)-sodio monohidrato (Z-335) y ácido 2-[[[4-[(4-clorofenil)sulfonil]amino]butil][[3-[[4-(1-metiletil)-2-tiazolil]metoxi]fenil]metil]amino]-sulfonil]-benzoico (KP-496), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Como antagonistas del receptor de quimioquinas pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por hidroclouros de N-[5-cloro-2-[2-[(2R)-4-[(4-fluorofenil)metil]-2-metil-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]fenil]-urea (1:1) (BX-471), 2,N-[(1S,2S,4R)-4-(aminocarbonil)-1-[(3-fluorofenil)metil]-2,7-dihidroxi-7-metiloctil]-quinoxalina-carboxamidas (CP-481715), (4,6-dimetil-5-pirimidinil)[4-[(3S)-4-[(1R)-2-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-3-metil-1-piperazinil]-4-metil-1-piperidinil]-metanona (Sch-417690), 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-[[2-[(1R)-1-(5-metil-2-furanil)propil]amino]-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il]amino]-benzamidas (SCH-527123) y bis-hidrocloruro de 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano, 1,1'-[1,4-fenilenobis(metileno)] (1:8) (AMD-3100), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

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

Como moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos tales como, p. ej., sonepcizumab, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Como mucorreguladores pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por: 3-[2-oxo-2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinil]etil]-1(3H)-isobenzofuranonas (MSI-2216), erdosteína, fluorovent, talniflumato, fudosteína, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Como agonista de PPAR gamma pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por: rosiglitazona, ciglitazona, pioglitazona y N-[2-[2-[(3-fluorofenil)imino]-4-[4-(4-morfolinil)fenil]-3(2H)-tiazolil]etil]-N'-metil-urea (SMP-028), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Como inhibidores de rho-quinasa pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos tales como, p. ej., fasudil, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Como moduladores del receptor de adenosina pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por 4-(3,4-diclorofenil)-5-(4-piridinil)-2-tiazolaminas (CGH-2466), 3-etil-3,9-dihidro-1-propil-8-[1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1H-pirazol-4-il]-1H-purina-2,6-dionas (CVT-6883), N-(4-cianofenil)-2-[4-(2,3,6,9-tetrahidro-2,6-dioxo-1,3-dipropil-1H-purin-8-il)fenoxi]-acetamidas (MRS-1754), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Como antagonistas del receptor de bradiquinina pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por icatibanto y 1-piperazinapentanaminio, cloruros, hidroccloruros de delta-amino-4-[[4-[[[2,4-dicloro-3-[(2,4-dimetil-8-quinolinil)oxi]metil]fenil]sulfonil]amino]tetrahidro-2H-piran-4-il]carbonil]-N,N,N-trimetil-ε-oxo-, (1:1:1), (deltaS)- (MEN-16132), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Como antagonistas de endotelina pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por actelion-1, ambrisentan, sitaxsentan, N-(2-acetil-4,6-dimetilfenil)-3-[[4-(4-cloro-3-metil-5-isoxazolil)amino]sulfonil]-2-tiofenocarboxamidas (TBC-3214) y bosentan, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Como inhibidores de la enzima convertidora de interleucina 1-beta (ICE - siglas en inglés) pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por pralnacasan y N-(4-amino-3-clorobenzoil)-3-metil-L-valil-N-[(2R,3S)-2-etoxitetrahydro-5-oxo-3-furanil]-L-prolinamidas (= VX-765), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Como moduladores del receptor tipo toll (TLR - siglas en inglés) pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por resiquimod, heplisav, resatorvid (TAK-242), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Como inhibidores de la HMG-CoA reductasa pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y atorvastatina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Como antagonistas de VLA-4 pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por natalizumab, valategrast, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Como agonistas de SHIP pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por 2,3,4,4a,5,6,6a,11,11a,11b-decahidro-4,4,6a,7,11b-pentametil-, (4aS,6aR,11aR,11bS)-1H-benzo[a]fluoren-9-ol (AQX-MN100) y MN-106, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Como anticuerpos anti-TNF pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por infliximab, adalimumab, golimumab, cytoFab y etanercept.

Como sustancias contra hinchazones de las vías respiratorias pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudofedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina y levó-desoxiefedrina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Como sustancias antitusivas pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por hidrocodona, caramifeno, carbetapentano y dexametorfano, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Como sustancias de derivados de lipoxina A4 preferidos pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por ácido 7,9,11,13-eicosatetraenoico, 5,6,15-trihidroxi-, (5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15R)- (15-epi-lipoxina a4), ácido 7,9,11,13-eicosatetraenoico, 16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-, (5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)- (ATL-1), lipoxina activada por aspirina A(4) y análogos, protectina D1 (ácido 4,7,11,13,15,19-docosaheptaenoico, 10,17-dihidroxi-, (4Z,7Z,10R,11E,13E,15Z,17S,19Z)-, resolvina E1 (ácido 6,8,10,14,16-eicosapentaenoico, 5,12,18-trihidroxi-, (5S,6Z,8E,10E,12R,14Z,16E,18R)-) y análogos de benzo-lipoxina A4, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Como sustancias de moduladores de FPRL1 preferidos pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos tales como, p. ej., éster metílico del ácido 5(S),6(R),7-trihidroxiheptanoico, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Como sustancias de antagonistas de PI3 quinasa preferidos pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por 5-(quinoxalin-6-ilmetileno)tiazolidin-2,4-dionas (AS-605240), 2-[(6-amino-9H-purin-9-il)metil]-5-metil-3-(2-metilfenil)-4(3H)-quinazolinonas (C-87114) y 2-metil-2-[4-[3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-dihidroimidazo[4,5-c]quinolin-1-il]fenil]propionitrilos (BEZ-235), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Como sustancias de antagonistas de CCR5 preferidos pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por maraviroc (4,4-difluoro-N-[(1S)-3-[(3-exo)-3-[3-metil-5-(1-metiletil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil]-ciclohexanocarboxamida), CCR5mAb004, vicriviroc ((4,6-dimetil-5-pirimidinil)[4-[(3S)-4-[(1R)-2-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-3-metil-1-piperazinil]-4-metil-1-piperidinil]-metanona) y nifeviroc (éster N-[1-[(3S,4R)-1-(ciclopentilcarbonil)-4-hidroxi-4-fenil-3-pirrolidinil]metil]-4-piperidinil]-N-2-propen-1-il-(4-nitrofenil)metílico del ácido carbámico), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente

152

en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Como sustancias de antagonistas de CXCR1 o CXCR2 preferidos pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos tales como, p. ej., 3-[[3-[(dimetilamino)carbonil]-2-hidroxifenil]amino]-4-[[[(R)-1-(5-metilfuran-2-il)propil]amino]ciclobut-3-eno-1,2-dionas (SCH-527123),

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

Conforme a la invención se prefieren las sales por adición de ácidos de los inhibidores de MAP quinasa, inhibidores de iNOS, inhibidores de MRP4, inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos, agentes antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs), antagonistas de CRTH2, moduladores del receptor DP1, antagonistas del receptor de tromboxano, antagonistas del receptor de quimioquinas, antagonistas de neuroquinina (NK1 o NK2), moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato, mucorreguladores, agonsitas de PPAR gamma, inhibidores de rho-quinasa, moduladores del receptor de adenosina, antagonistas del receptor de bradiquinina, antagonistas de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de interleucina 1-beta (ICE), moduladores de receptores tipo toll (TLR), inhibidores de la HMG-CoA reductasa, antagonistas de VLA-4, agonistas de SHIP, anticuerpos anti-TNF, sustancias contra hinchazones de las vías respiratorias, sustancias antitusígenas, derivados de lipoxina A4, antagonistas de PI3 quinasa, moduladores de FPRL1, antagonistas de CCR5, antagonistas de CXCR1 o CXCR2, asimismo seleccionados del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Formulaciones

Los compuestos según la invención se pueden administrar por vía oral, transdérmica, inhalativa, parenteral o sublingual. Los compuestos según la invención están presentes en este caso como componentes activos en formas de administración usuales, por ejemplo en composiciones que están compuestas esencialmente de un vehículo farmacéutico inerte y una dosis efectiva del principio activo tal como, por ejemplo, comprimidos, grageas, cápsulas, sellos, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, supositorios, sistemas transdérmicos, etc.. Una dosis eficaz de los compuestos según la invención es, con una aplicación oral, de entre 0,1 y 5000, con preferencia de entre 1 y 500, con preferencia especial

154

de entre 5-300 mg/dosis, en el caso de una aplicación intravenosa, subcutánea o intramuscular, de entre 0,001 y 50, con preferencia de entre 0,1 y 10 mg/dosis. Para la inhalación son apropiadas según la invención las soluciones que contienen 0,01 a 1,0, con preferencia 0,1 a 0,5% de principio activo. Para la aplicación inhalativa, se prefiere el uso de polvos, soluciones etanólicas o acuosas. De la misma manera es posible emplear los compuestos según la invención como solución de infusión, con preferencia en una solución fisiológica de cloruro de sodio o una solución de sal nutriente.

Los compuestos según la invención se pueden emplear solos o en combinación con otros principios activos según la invención, eventualmente también en combinación con otros principios farmacológicamente activos. Formas de administración apropiadas son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones, zumos, emulsiones o polvos dispersables. Los comprimidos correspondientes se pueden obtener, 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 algínico, 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 constar también de varias capas.

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 arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto de depósito o para evitar incompatibilidades, el núcleo también puede estar compuesto por varias capas. De igual manera, la envoltura de la gragea, para conseguir un efecto de depósito, puede consistir en varias capas, pudiendo utilizarse los coadyuvantes mencionados anteriormente en el caso de los comprimidos.

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

Las soluciones inyectables se preparan de manera usual, por ejemplo por adición de agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizantes tales como sales alcalinas del ácido etilendiamintetraacético y se envasan en viales para inyección o ampollas.

Las cápsulas que contienen una o varias sustancias activas pueden prepararse, por

ejemplo, mezclando las sustancias activas con vehículos inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsulándolas en cápsulas de gelatina.

Se pueden preparar supositorios apropiados, por ejemplo, mezclando con los vehículos previstos para ese fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

5 En el caso de administración farmacéutica, los compuestos conformes a la invención se utilizan por lo regular en animales vertebrados de sangre caliente, especialmente en el ser humano, en dosis de 0,01-100 mg/kg de peso corporal, preferentemente de 0,1-15 mg/kg. Para su administración, se pueden incorporar éstos con una o varias sustancias de soporte inertes y/o diluyentes habituales, por ejemplo con almidón de maíz, lactosa, azúcar de caña, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbita, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol estearílico, carboximetilcelulosa o sustancias que contienen grasas tal como grasa dura o sus mezclas adecuadas, en los preparados galénicos habituales tales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones, soluciones, esprais o supositorios.

15 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención, pero sin limitar su alcance:

Ejemplos de formulación farmacéutica

A) Grageas con 75 mg de sustancia activa

20

Composición:

1	núcleo de gragea contiene:		
	principio activo	75,0	mg
	fosfato de calcio	93,0	mg
25	almidón de maíz	35,5	mg
	polivinilpirrolidona	10,0	mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	15,0	mg
	estearato de magnesio	1,5	mg
		230,0	mg

30

Preparación:

El principio activo se mezcla con fosfato de calcio, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y la mitad de la cantidad de estearato de magnesio indicada. En una máquina para la formación de comprimidos se preparan los comprimidos con un diámetro de 35 aproximadamente 13 mm, en una máquina apropiada estas piezas se trituran a través de un tamiz con 1,5 mm de amplitud de malla y se mezclan con la cantidad restante de estearato de

magnesio. En una máquina para la formación de comprimidos este granulado se prensa en comprimidos con la forma deseada.

- 5

Peso del núcleo:

230 mg
- Troquel:

9 mm, convexo

Los núcleos de las grageas, así preparados, se revisten con una película, constituida esencialmente por hidroxipropilmetilcelulosa. Las grageas con película, acabadas, se abrillantan con cera de abeja.

Peso de la gragea: 245 mg.

B) Comprimidos con 100 mg de sustancia activa

15 Composición:

- 1

comprimido contiene:

principio activo

100,0 mg

lactosa

80,0 mg

almidón de maíz

34,0 mg

20 polivinilpirrolidona

4,0 mg

estearato de magnesio

2,0 mg

220,0 mg

Procedimiento de preparación:

- 25

El principio activo, la lactosa y el almidón se mezclan y se humedecen uniformemente con una solución acuosa de la polivinilpirrolidona. Después de tamizar la masa húmeda (anchura de malla 2,0 mm) y de secar en la estufa de secado por soleras a 50°C se tamiza de nuevo (anchura de malla 1,5 mm) y se añade por mezcladura el lubricante. La mezcla lista para ser prensada se elabora en forma de comprimidos.

- 30

Peso del comprimido:

220 mg

Diámetro:

10 mm,

biplano, facetado por ambas caras

y muesca parcial en una cara.

35 C) Comprimidos con 150 mg de principio activo

Composición:

1	comprimido contiene:	
	principio activo	150,0 mg
	lactosa en polvo	89,0 mg
5	almidón de maíz	40,0 mg
	ácido silícico coloidal	10,0 mg
	polivinilpirrolidona	10,0 mg
	estearato de magnesio	1,0 mg
		300,0 mg

Preparación:

El principio activo, mezclado con lactosa, almidón de maíz y ácido silícico, se humedece con una solución acuosa de polivinilpirrolidona al 20% y se bate a través de un tamiz con una anchura de malla de 1,5 mm.

El granulado, secado a 45°C, se tritura otra vez a través del mismo tamiz y se mezcla con la cantidad indicada de estearato de magnesio. A partir de la mezcla se prensan comprimidos.

Peso del comprimido:	300 mg
Troquel:	10 mm, plano

D) Cápsulas de gelatina dura con 150 mg de principio activo

Composición:

1	cápsula contiene:	
	principio activo	150,0 mg
	almidón de maíz secado	aprox. 180,0 mg
	lactosa en polvo	aprox. 87,0 mg
	estearato de magnesio	3,0 mg
aprox.		420,0 mg

Preparación:

El principio activo se mezcla con los coadyuvantes, se pasa por un tamiz de una anchura de malla de 0,75 mm y se mezcla homogéneamente en un aparato adecuado.

La mezcla final se envasa en cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.
Relleno de la cápsula: aprox. 320 mg

JS8

Envuelta de la cápsula: cápsula de gelatina dura del tamaño 1.

E) Supositorios con 150 mg de sustancia activa

5 Composición:

1 supositorio contiene:

principio activo	150,0 mg
polietilenglicol 1500	550,0 mg
polietilenglicol 6000	460,0 mg
monoestearato de polioxietilensorbitano	840,0 mg
	2000,0 mg

Preparación:

15 Después de fundir la masa para supositorios, se distribuye allí dentro del principio activo y se vierte la masa fundida en moldes previamente enfriados.

F) Suspensión con 50 mg de sustancia activa

Composición:

20 100 ml de suspensión contienen:

principio activo	1,00 g
sal de Na de carboximetilcelulosa	0,10 g
éster metílico del ácido p-hidroxibenzoico	0,05 g
éster propílico del ácido p-hidroxibenzoico	0,01 g
25 azúcar de caña	10,00 g
glicerina	5,00 g
solución de sorbita al 70%	20,00 g
aromatizante	0,30 g
agua dest.	ad 100,00 ml

30 Preparación:

Se calienta agua destilada a 70°C. Aquí se disuelven bajo agitación éster metílico y éster propílico del ácido p-hidroxibenzoico, así como glicerina y sal sódica de carboximetilcelulosa. Se enfría hasta temperatura ambiente y se añade el principio bajo
35 agitación y se dispersa de modo homogéneo. Tras añadir y disolver el azúcar, la solución de sorbita y la sustancia aromatizante, la suspensión se evacua bajo agitación para quitarle el aire.

LS9

5 ml de suspensión contienen 50 mg de principio activo.

G) Ampollas con 10 mg de sustancia activa

5 Composición:

principio activo	10,0	mg
ácido clorhídrico 0,01 N c.s.		
Aqua bidest hasta	2,0	ml

10 Preparación:

La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 n, se isotonifica con sal de cocina, se filtra en condiciones estériles y se envasa en ampollas de 2 ml.

H) Ampollas con 50 mg de sustancia activa

15

Composición:

principio activo	50,0	mg
ácido clorhídrico 0,01 N c.s.		
Aqua bidest	hasta 10,0	ml

20

Preparación:

La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 n, se isotonifica con sal de cocina, se filtra en condiciones estériles y se envasa en ampollas de 10 ml.

25 I) Cápsulas para inhalación de polvo con 5 mg de sustancia activa

1 cápsula contiene:

sustancia activa	5,0	mg
30 lactosa para fines inhalativos	15,0	mg
	20,0	mg

Preparación:

35 La sustancia activa se mezcla con lactosa para fines inhalativos. En una máquina para el encapsulado se envasa la mezcla en cápsulas (peso de la cápsula vacía aproximadamente 50 mg).

Peso de la cápsula: 70,0 mg

Tamaño de cápsula: 3

J) Solución inhalativa para inhaladores manuales con 2,5 mg de sustancia activa

5

1 carrera contiene:

sustancia activa	2,500 mg
cloruro de benzalconio	0,001 mg
ácido clorhídrico 1 N c.s.	
etanol/agua (50/50)	ad 15,000 mg

10

Preparación:

La sustancia activa y el cloruro de benzalconio se disuelven en etanol/agua (50/50). El
valor del pH de la solución se ajusta con ácido clorhídrico 1 N. La solución ajustada se filtra y
se envasa en recipientes (cartuchos) adecuados para el nebulizador manual.

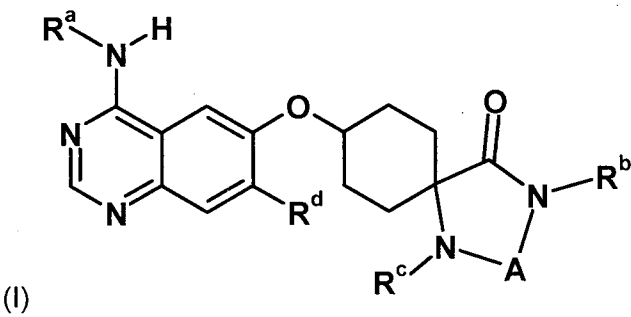
15

masa volumétrica del recipiente: 4,5 g

20

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general (I)



caracterizados porque

R^a significa un grupo fenilo ó 1-feniletilo, en los que el núcleo fenilo está sustituido en cada caso con los radicales R¹ a R³, en donde

R¹ y R², iguales o diferentes, significan hidrógeno o

un radical seleccionado del grupo compuesto por

F, Cl, Br, I, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, NO₂, NH₂ y OH,

o

un radical seleccionado del grupo compuesto por

alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-O-, alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃,

fenilo, fenil-O-, fenil-alquil C₁₋₃-, fenil-alquil C₁₋₃-O-, heteroarilo,

heteroaril-O-, heteroaril-alquil C₁₋₃- y heteroaril-alquil C₁₋₃-O, en donde

los grupos fenilo precedentemente mencionados están mono- o di-sustituidos con radicales R⁵,

y

R³ significa hidrógeno,

o

un radical seleccionado del grupo compuesto por

F, Cl, Br y CH₃,

R^b significa hidrógeno, o un radical, eventualmente sustituido, seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆- y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃,

R^c significa hidrógeno o un radical, eventualmente sustituido, seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₆-CO-, cicloalquil C₃₋₆-CO-, cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₃-CO-, alquil C₁₋₆-SO₂-, cicloalquil C₃₋₆-SO₂-,

cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₃-SO₂-, fenil-CO- y fenil-SO₂-,
R^d significa hidrógeno o
 un radical seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, OH, alquilo C₁₋₄, alquil
 C₁₋₄-O-, alquil C₁₋₂-O- sustituido con 1 a 3 átomos de fluro, cicloalquil C₃₋₇-O-, cicloalquil
 C₃₋₇-alquil C₁₋₄-O-, tetrahidrofuran-3-il-O-, tetrahidropiran-3-il-O-, tetrahidro-piran-4-il-O-,
 tetrahidrofuranil-alquil C₁₋₄-O- y tetrahidropiranil-alquil C₁₋₄-O-,

o
 R⁴-alquil C₁₋₄-, en donde el enlace de los radicales R⁴ puede tener lugar a través de
 cualquier átomo de C del radical alquilo,

o
 R⁴-alquil C₂₋₄-O-, en donde el radical R⁴ está separado del átomo de oxígeno por al
 menos 2 átomos de C,

o
 un radical seleccionado del grupo compuesto por
 pirrolidin-2-il-alquil C₁₋₄-O-, pirrolidin-3-il-alquil C₁₋₄-O-, piperidin-2-il-alquil C₁₋₄-O-,
 piperidin-3-il-alquil C₁₋₄-O-, piperidin-4-il-alquil C₁₋₄-O-, azepan-2-il-alquil C₁₋₄-O-, azepan-
 3-il-alquil C₁₋₄-O-, azepan-4-il-alquil C₁₋₄-O-, morfolin-2-il-alquil C₁₋₄-O-, morfolin-3-il-alquil
 C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-pirrolidin-2-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-pirrolidin-3-il-alquil
 C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-piperidin-2-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-piperidin-3-il-alquil
 C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-piperidin-4-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-azepan-2-il-alquil C₁₋₄-O-,
 1-(alquil C₁₋₃)-azepan-3-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-azepan-4-il-alquil C₁₋₄-O-, 4-(alquil
 C₁₋₃)-morfolin-2-il-alquil C₁₋₄-O- y 4-(alquil C₁₋₃)-morfolin-3-il-alquil C₁₋₄-O-,
 en donde

R⁴ significa un radical, igual o diferente, seleccionado del grupo compuesto por
 OH, alquil C₁₋₃-O-, cicloalquil C₃₋₆-O-, NH₂, alquil C₁₋₃-NH-, (alquil C₁₋₃)₂N-, (2-
 metoxietil)₂N-, pirrolidin-1-ilo-, piperidin-1-ilo-, azepan-1-ilo-, morfolin-4-ilo-, 1,4-
 oxazepan-4-ilo-, 2-oxa-5-aza-bicclo[2.2.1]hept-5-ilo-, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]-
 oct-8-ilo-, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo-, piperazin-1-ilo-, 4-(alquil C₁₋₃)-
 piperazin-1-ilo-, 1,4-diazepan-1-ilo-, 4-(alquil C₁₋₃)-1,4-diazepan-1-ilo-, HCO-NH-,
 alquil C₁₋₄-CO-NH-, alquil C₁₋₃-O-alquil C₁₋₃-CO-NH-, alquil C₁₋₄-O-CO-NH-,
 H₂NCONH-, alquil C₁₋₃-NH-CO-NH-, (alquil C₁₋₃)₂N-CONH-, pirrolidin-1-il-CO-
 NH-, piperidin-1-il-CO-NH -, piperazin-1-il-CO-NH-, 4-(alquil C₁₋₃)-piperazin-1-il-
 CO-NH -, morfolin-4-il-CO-NH- y alquil C₁₋₄-SO₂-NH-,

en donde los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, azepan-1-ilo, piperazinilo, 1,4-diazepan-1-ilo,
 morfolinilo y 1,4-oxazepan-4-ilo, precedentemente mencionados en la definición del radical R^d,
 pueden estar sustituidos adicionalmente en cada caso con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃,

y
en donde los grupos fenilo precedentemente mencionados están mono- o di-sustituidos con radicales R^5 , en donde

R^5 significa hidrógeno, o
un radical, igual o diferente, seleccionado del grupo compuesto por
F, Cl, Br, I, OH, CN, alquil C_{1-3} -, alquil C_{1-3} -O-, CHF_2 , CF_3 , -O- CHF_2 y
-O- CF_3 ,

y
siempre y cuando no se haya mencionado otra cosa, los grupos alquilo previamente
mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificada,

A significa -CO- o -alquilen C_1-C_3 -,
en donde el radical -alquilen C_1-C_3 - puede estar sustituido 1, 2, 3 ó 4 veces con un
radical R^6 ,

y
 R^6 iguales o diferentes, significan hidrógeno o
un radical seleccionado del grupo compuesto por OH, alquilo C_1-C_4 y -O-alquilo
 C_1-C_4 ,

eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus
diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos
farmacológicamente inocuas.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1,
caracterizados porque

R^a significa un radical seleccionado del grupo compuesto por 3-cloro-2-fluoro-fenilo-, 3-
cloro-4-fluoro-fenilo-, 5-cloro-2-fluoro-fenilo-, 2-fluoro-3-metil-fenilo-, 2-fluoro-5-metil-
fenilo-, 4-fluoro-3-metil-fenilo- y 3-cloro-2-metil-fenilo-,

R^b y R^c , iguales o diferentes,
significan hidrógeno o alquilo C_{1-3} ,

R^d significa alquil C_{1-3} -O-,

siempre y cuando no se haya mencionado otra cosa, los grupos alquilo previamente
mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificada,

A significa - CH_2CH_2 -, en donde el radical - CH_2CH_2 - puede estar sustituido con 1 ó 2
grupos metilo,

eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus
diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos
farmacológicamente inocuos.

3. Compuestos de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 2 para uso como medicamentos.

4. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque se trata de enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias o alérgicas.

5. Uso de acuerdo con la reivindicación 3 ó 4, caracterizado porque se trata de una enfermedad que está seleccionada del grupo compuesto por bronquitis crónica, bronquitis aguda, bronquitis debida a una infección bacteriana o viral u hongos o helmintos, bronquitis alérgica, bronquitis tóxica, bronquitis obstructiva crónica (EPOC), asma (intrínseco o alérgico), asma pediátrico, bronquiectasias, alveolitis alérgica, rinitis alérgica o no alérgica, sinusitis crónica, fibrosis quística o mucoviscidosis, carencia de alfa-1-antitripsina, tos, enfisema pulmonar, enfermedades pulmonares intersticiales, alveolitis, vías respiratorias hiperreactivas, pólipos nasales, edemas pulmonares, neumonitis debida a diversa génesis tal como inducida por rayos o por aspiración o colagenosis infecciosas tales como lupus eritematoso, esclerodermia sistémica, sarcoidosis y M. Boeck.

6. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque se trata de estados patológicos inflamatorios o alérgicos, en los que están implicadas reacciones autoinmunes.

7. Uso de acuerdo con la reivindicación 3 ó 6, caracterizado porque se trata de una enfermedad en forma de tumores benignos o malignos.

8. Formulación farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 ó 2.

9. Formulación farmacéutica aplicable por vía oral de acuerdo con la reivindicación 8 que contiene un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2.

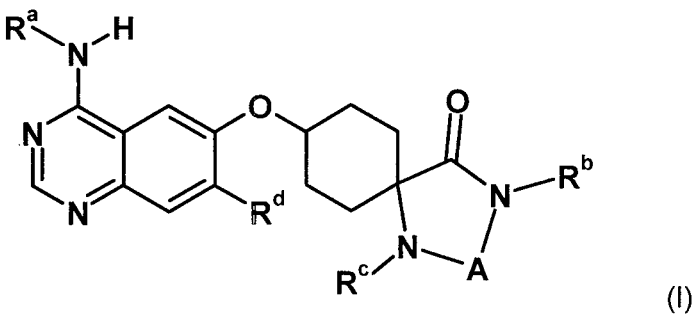
10. Combinaciones medicamentosas que, además de uno o varios compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 2, contienen como otro principio activo uno o varios compuestos que están seleccionados de las clases de los betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, otros inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, agonistas de dopamina, antihistamínicos H1, antagonistas de PAF e inhibidores de PI3-quinasa o combinaciones dobles o triples de ellos.

Resumen

HETEROCICLOS ESPIROCÍCLICOS, MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN A ESTOS
COMPUESTOS, SU USO Y PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN

5

La presente invención se refiere a heterociclos espirocíclicos de la fórmula general (I)



10 a sus tautómeros, a sus estereoisómeros, a sus mezclas y a sus sales, en especial sus sales
fisiológicamente tolerables con ácidos inorgánicos u orgánicos, que presentan valiosas
propiedades farmacológicas, en especial una acción inhibidora sobre la transducción de
señales mediada por tirosina quinasas, a su uso para el tratamiento de enfermedades, en
especial enfermedades tumorales, así como hiperplasia benigna de próstata (BPH),
15 enfermedades del pulmón y de las vías respiratorias y a su producción.

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/000805

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D403/12 A61K31/517 A61P11/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/082290 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMMELSBACH FRANK [DE]; JUNG BIRGIT) 9 October 2003 (2003-10-09) claims examples 63-96, 114-120 page 36, line 4 - line 11 -----	1-10
A	WO 2006/034015 A (OSI PHARM INC [US]; LI AN-HU [US]; DONG HANQING [US]; ZHANG TAO [US]) 30 March 2006 (2006-03-30) example 6 -----	1-10

☐

Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 April 2009

Date of mailing of the international search report

08/05/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No
PCT/EP2009/000805

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03082290	A	09-10-2003	AU 2003226705 A1	13-10-2003
			BR 0308902 A	04-01-2005
			CA 2476008 A1	09-10-2003
			CN 1642552 A	20-07-2005
			EP 1492536 A1	05-01-2005
			HR 20040898 A2	31-10-2005
			JP 2005529090 T	29-09-2005
			MX PA04009536 A	25-01-2005
			NZ 536114 A	30-11-2007
			UY 27737 A1	31-10-2003
WO 2006034015	A	30-03-2006	AR 051372 A1	10-01-2007
			AU 2005287057 A1	30-03-2006
			CA 2581150 A1	30-03-2006
			CN 101061112 A	24-10-2007
			EP 1817310 A1	15-08-2007
			JP 2008513476 T	01-05-2008
			WO 2006034110 A1	30-03-2006

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2009/000805

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D403/12 A61K31/517 A61P11/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D A61K A61P		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 03/082290 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMMELSBACH FRANK [DE]; JUNG BIRGIT) 9. Oktober 2003 (2003-10-09) Ansprüche Beispiele 63-96, 114-120 Seite 36, Zeile 4 - Zeile 11	1-10
A	WO 2006/034015 A (OSI PHARM INC [US]; LI AN-HU [US]; DONG HANQING [US]; ZHANG TAO [US]) 30. März 2006 (2006-03-30) Beispiel 6	1-10
☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *G* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 28. April 2009		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 08/05/2009
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Kollmannsberger, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

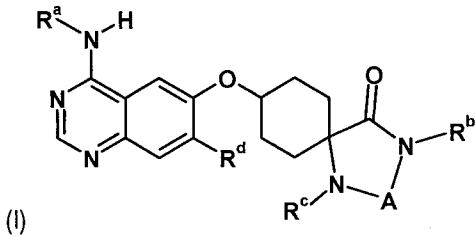
PCT/EP2009/000805

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03082290 A	09-10-2003	AU 2003226705 A1	13-10-2003
		BR 0308902 A	04-01-2005
		CA 2476008 A1	09-10-2003
		CN 1642552 A	20-07-2005
		EP 1492536 A1	05-01-2005
		HR 20040898 A2	31-10-2005
		JP 2005529090 T	29-09-2005
		MX PA04009536 A	25-01-2005
		NZ 536114 A	30-11-2007
		UY 27737 A1	31-10-2003
WO 2006034015 A	30-03-2006	AR 051372 A1	10-01-2007
		AU 2005287057 A1	30-03-2006
		CA 2581150 A1	30-03-2006
		CN 101061112 A	24-10-2007
		EP 1817310 A1	15-08-2007
		JP 2008513476 T	01-05-2008
		WO 2006034110 A1	30-03-2006

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País EP08101353.4 07/02/2008 EP		(51) Int Cl: C07D 403/012 (71) Solicitante(s) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (72) Inventor(es) FRANK HIMMELSBACH Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 07/09/2010 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 05/02/2009 No. de solicitud PCT/EP2009/000805		(87) Publicación internacional Fecha: 13/08/2009 N° publicación: WO 2009/098061 A1	
(54) Título: HETEROCICLOS ESPIROCÍCLICOS, MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN A ESTOS COMPUESTOS, SU USO Y PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN			

Reivindicación(es):

1. Compuestos de la fórmula general (I)



caracterizados porque

R^a significa un grupo fenilo ó 1-feniletilo, en los que el núcleo fenilo está sustituido en cada caso con los radicales **R¹** a **R³**, en donde

R¹ y **R²**, iguales o diferentes, significan hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, NO₂, NH₂ y OH,

o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-O-, alqueno C₂₋₃, alquino C₂₋₃, fenilo, fenil-O-, fenil-alquil C₁₋₃-, fenil-alquil C₁₋₃-O-, heteroarilo, heteroaril-O-, heteroaril-alquil C₁₋₃- y heteroaril-alquil C₁₋₃-O-, en donde los grupos fenilo precedentemente mencionados están mono- o di-sustituídos con radicales **R⁵**,

y **R³** significa hidrógeno,

o un radical seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br y CH₃,

R^b significa hidrógeno, o un radical, eventualmente sustituido, seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆- y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃,

R^c significa hidrógeno o un radical, eventualmente sustituido, seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₆-CO-, cicloalquil C₃₋₆-CO-, cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₃-CO-, alquil C₁₋₆-SO₂-, cicloalquil C₃₋₆-SO₂-, cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₃-SO₂-, fenil-CO- y fenil-SO₂-,

R^d significa hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br, I,

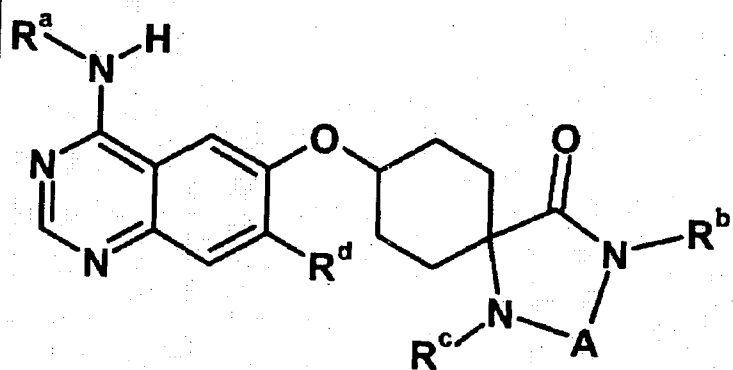
OH, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-O-, alquil C₁₋₂-O- sustituido con 1 a 3 átomos de flúoro, cicloalquil C₃₋₇-O-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₄-O-, tetrahydrofuran-3-il-O-, tetrahydropiran-3-il-O-, tetrahydropiran-4-il-O-, tetrahydrofuranil-alquil C₁₋₄-O- y tetrahydropiranil-alquil C₁₋₄-O-,

o **R⁴**-alquil C₁₋₄-, en donde el enlace de los radicales **R⁴** puede tener lugar a través de cualquier átomo de C del radical alquilo,

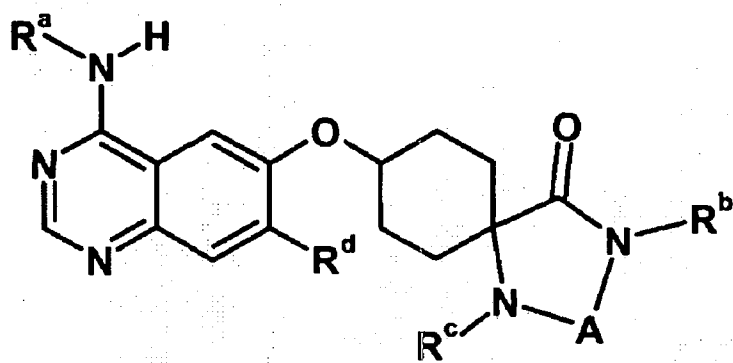
o **R⁴**-alquil C₂₋₄-O-, en donde el radical **R⁴** está separado del átomo de oxígeno por al menos 2 átomos de C,

o un radical seleccionado del grupo compuesto por pirrolidin-2-il-alquil C₁₋₄-O-, pirrolidin-3-il-alquil C₁₋₄-O-, piperidin-2-il-alquil C₁₋₄-O-, piperidin-3-il-alquil C₁₋₄-O-, piperidin-4-il-alquil C₁₋₄-O-, azepan-2-il-alquil C₁₋₄-O-, azepan-3-il-alquil C₁₋₄-O-, azepan-4-il-alquil C₁₋₄-O-, morfolin-2-il-alquil C₁₋₄-O-, morfolin-3-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-pirrolidin-2-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-pirrolidin-3-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-piperidin-2-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-piperidin-3-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-piperidin-4-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-azepan-2-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-azepan-3-il-alquil C₁₋₄-O-, 1-(alquil C₁₋₃)-azepan-4-il-alquil C₁₋₄-O-, 4-(alquil C₁₋₃)-morfolin-2-il-alquil C₁₋₄-O- y 4-(alquil C₁₋₃)-morfolin-3-il-alquil C₁₋₄-O-,

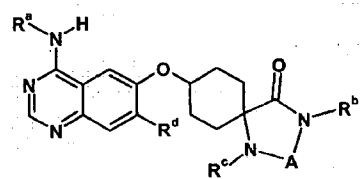
en donde **R⁴** significa un radical, igual o diferente, seleccionado del grupo compuesto por OH, alquil C₁₋₃-O-, cicloalquil C₃₋₆-O-, NH₂, alquil C₁₋₃-NH-, (alquil C₁₋₃)₂N-, (2-metoxietil)₂N-, pirrolidin-1-ilo-, piperidin-1-ilo-, azepan-1-ilo-, morfolin-4-ilo-, 1,4-oxazepan-4-ilo-, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo-, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo-, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo-, piperazin-1-ilo-, 4-(alquil C₁₋₃)-piperazin-1-ilo-, 1,4-diazepan-1-ilo-, 4-(alquil C₁₋₃)-1,4-diazepan-1-ilo-, HCO-NH-, alquil C₁₋₄-CO-NH-, alquil C₁₋₃-O-alquil C₁₋₃-CO-NH-, alquil C₁₋₄-O-CO-NH-, H₂NCONH-, alquil C₁₋₃-NH-CO-NH-, (alquil C₁₋₃)₂N-CONH-, pirrolidin-1-il-CO-NH-, piperidin-1-il-CO-NH-, piperazin-1-il-CO-NH-, 4-(alquil C₁₋₃)-piperazin-1-il-CO-NH-, morfolin-4-il-CO-NH- y alquil C₁₋₄-SO₂-NH-,



(I)



(I)



(I)

Por la cual se archiva un expediente

No obstante lo anterior, una vez la reclamante verifique los datos del investigado puede presentar nuevamente la reclamación.

Por lo expuesto, este Despacho

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Archivar el presente expediente radicado con el número 07077727, contentivo de la reclamación instaurada por la señora Flor Alba Sánchez Otalora, en contra del establecimiento Pat Motor de propiedad del señor Gustavo Echeverry, por lo expuesto en la parte motiva de la presente resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Comuníquese el contenido de la presente resolución a la señora Flor Alba Sánchez Otalora, entregándole copia de la misma.

COMUNÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los

Superintendente Delegada para la Protección del Consumidor (E),



MARÍA TERESA PINEDA BUENAVENTURA.

Comunicación

Reclamante:

Cédula de ciudadanía:

Dirección:

Ciudad:

Radicación No.

MTPB/jec

Flor Alba Sánchez Otalora

41.646.891

Transversal 69 B No. 9 D- 40 Int. 7 Apto. 201 (Ferrol Etapa I – II)

Bogotá D.C.

07077727

172

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 59,076
FECHA : JULIO 21 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-095332- -00000-0000

Fecha: 2010-08-04 17:17:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 172

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111850491	19/07/2010	31,979,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Alto 09255-841-144-9



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	10 095332
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/000805
	Fecha inicio fase nacional	07/09/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	NO 13094

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

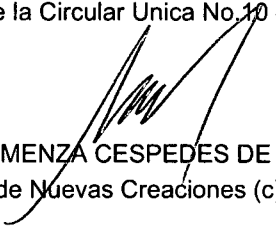
Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 095332



Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No. 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

08 OCT. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11