



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001036- -00004-0000

Fecha: 2012-08-17 16:43:58 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 85**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES****1. Identificación del Trámite**

- ☐ Error material ☒ Modificación a una Solicitud en trámite
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitantePersona Natural ☐Persona Jurídica ☒**SANOFI-AVENTIS**

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Francia	174, Avenue de France,	París 75013
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

- ☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:Apellidos y Nombre
De Páez Luz ClemenciaDocumento de identificación
C.C. 35.456.344Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 -35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 10.001.036

Aparece

Debe ser

Modificación:**Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 22 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y además se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

**Modificación al capítulo descriptivo.**

Presento nuevo capítulo descriptivo corregido el cual solicito sea tenido en cuenta al momento de realizar el examen.

**Modificación al resumen.****Modificación a los dibujos.****Modificación al solicitante.****5. Anexos**

Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.



Poder, si fuere el caso.



Documento que contiene las modificaciones o correcciones.



Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	<i>Luz Clemencia de Paez</i>
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555 <i>TP # 23555 055</i>



8C\SDC\ID-203119WPC14775

TRIAZOLO [1,5-A] QUINOLINAS COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE ADENOSINA A₃

La presente invención se relaciona con los ligandos del receptor de adenosina A₃ de la fórmula general (I), dentro de ellos favorablemente con los antagonistas, con sus sales, solvatos, *N*-óxidos, e isómeros, con las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la fórmula general (I), sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, con el uso de los compuestos de la fórmula general (I), sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, con la preparación de los compuestos de la fórmula general (I), sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, así como también con los nuevos intermediarios de la fórmula general (II), (VI), (XI), (XII) y (XV), y con la preparación de las mismas.

La adenosina es un componente bien conocido de varias moléculas endógenas biológicamente activas (ATP, NAD⁺, ácidos nucleicos). Además, juega un papel regulador importante en muchos procesos fisiológicos. El efecto de la adenosina sobre la función cardíaca fue descubierto alrededor de 1929 (Drury y Szentgyörgyi, J Physiol 68:213, 1929). La identificación de un número creciente de funciones fisiológicas mediadas por la adenosina, y el descubrimiento de nuevos subtipos de receptores de adenosina da posibilidades para la aplicación terapéutica de ligandos específicos (Poulse, S. A. y Quinn, R. J. Bioorganic and Medicinal Chemistry 6:619, 1998).

Hasta la fecha, se han clasificado los receptores para la adenosina en tres clases principales: A₁, A₂ y A₃. El subtipo A₁ es parcialmente responsable de la inhibición del adenilato ciclasa al acoplar la proteína de membrana G_i, que parcialmente influye otros sistemas secundarios mensajeros. El subtipo receptor A₂ se puede subdividir en dos subtipos adicionales - A_{2a} y A_{2b} -, cuyos receptores estimulan la actividad del adenilato ciclasa. La secuencia de receptores de adenosina A₃ ha sido recientemente identificada a partir de colecciones de cADN de testículos de rata. Posteriormente se probó que esto corresponde a receptores funcionales de adenosina novedosos. La activación de los receptores A₃ también se relaciona con varios sistemas secundarios mensajeros, como por ejemplo la inhibición del adenilato ciclasa y la estimulación de la fosfolipasa C y D.

Los receptores de adenosina se encuentran en varios órganos y regulan sus funciones. Tanto los receptores A₁ como A_{2a} juegan papeles importantes en el

sistema nervioso central y en el sistema cardiovascular. En el SNC, la adenosina inhibe la liberación de los transmisores sinápticos cuyo efecto es mediado por los receptores A_1 . En el corazón, también los receptores A_1 median los efectos inotrópicos negativos, cronotrópicos y dromotrópicos de la adenosina. Los receptores de adenosina A_{2a} , los cuales están relativamente localizados en una cantidad mayor en el cuerpo estriado, exhiben una interacción funcional con los receptores de la dopamina en la regulación de la transmisión sináptica. Los receptores de adenosina A_{2a} sobre las células endoteliales y las células del músculo liso son responsables de la vasodilatación inducida por la adenosina (Baraldi P G et al. Chem. Rev. 2008, 108, 238-263).

Sobre la base de la identificación de mRNA, los receptores de adenosina A_{2b} están ampliamente distribuidos en diferentes tejidos. Ellos se han identificado casi en todos los tipos de células, pero su expresión es la más alta en el intestino y en la vejiga. Este subtipo probablemente también tiene importancia en la función reguladora en la regulación del tono del músculo liso de los vasos sanguíneos y juega un papel en la función de los mastocitos (Volpini R et al. Curr. Topics in Med. Chem. 2003, 3, 427-443).

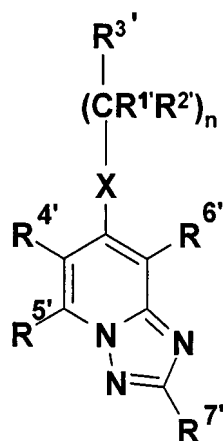
Los niveles de expresión de los receptores de adenosina A_3 son más bajos en comparación con otros subtipos y dependen altamente de las especies. Se expresan los receptores de adenosina A_3 principalmente en el sistema nervioso central, en los testículos, y en el sistema inmune, y parecen estar involucrados en la modulación de la liberación mediadora de los mastocitos en la reacción de hipersensibilidad inmediata, y en la migración de los granulocitos neutrófilos (Y.Chen et al., Science 2006,314:1792-1795).

Para uso terapéutico es esencial asegurar que las moléculas son selectivas hacia otros receptores de adenosina por lo tanto no se unen, o se unen sólo en el caso de muy alta concentración, a los subtipos A_1 , A_{2a} y A_{2b} del receptor de adenosina.

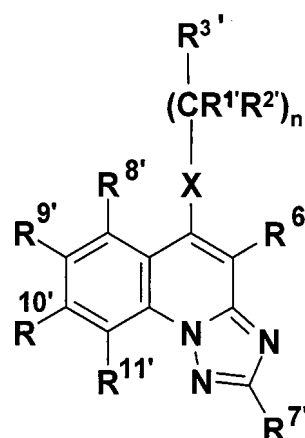
Los antagonistas A_3 publicados hasta ahora en la literatura pertenecen a los grupos de flavonoides, derivados de 1,4-dihidropiridina, tiazolonaftiridinas, tiazolopirimidinas y aminoquinolinas. Sin embargo muchos de los antagonistas efectivos y selectivos de los subtipos de adenosina son de carácter fuertemente lipófilo, en consecuencia, ellos tienen pobre solubilidad acuosa. Esta propiedad impide su aplicación in vivo. Como se ve en la literatura, se aumenta el número de estudios dirigidos a la preparación de antagonistas del receptor de adenosina A_3

solubles en agua (Ch. E. Müller et al., J. Med. Chem. 45:3440, 2002; A. Maconi et al., J. Med. Chem. 45:3579, 2002).

La solicitud de patente WO 03/053968 describe derivados de triazoloquinolina, un grupo estructural novedoso de antagonistas de adenosina A₃ efectivos. Los compuestos de la fórmula general (1) y (1a) de la solicitud de patente WO 03/053968 son antagonistas de adenosina A₃ con alta selectividad.



1



1a

La solicitud de patente de número de publicación WO 03/053968 reivindica los compuestos de las fórmulas generales (1) y (1a), en donde:

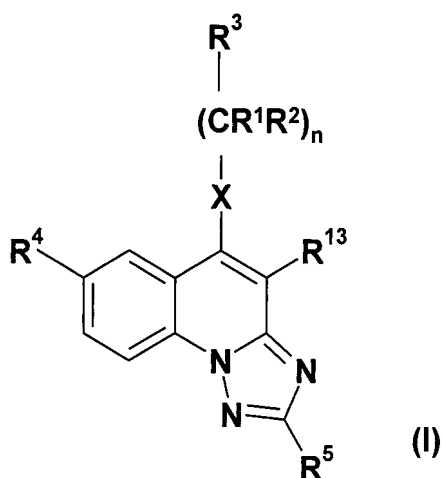
- R^{1'} significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado;
 R^{2'} significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado;
 R^{3'} significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado; o un grupo fenilo, grupo tienilo, o grupo furilo, opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, o átomo de halógeno, o un anillo heteroaromático con 5- o 6 miembros –que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre- opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados, o átomo de halógeno;
 R^{6'} significa un átomo de hidrógeno o un grupo ciano, grupo aminocarbonilo, grupo alcoxycarbonilo-C₁₋₄ o grupo carboxilo;
 R^{7'} significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado, o un grupo fenilo, bencilo, tienilo, furilo, opcionalmente sustituido por un grupo metilendioxi, o uno o más grupos alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o por un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros - que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de

- azufre- opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo- C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo alcoxi-C₁₋₄ o átomo de halógeno;
- R^{8'}, R^{9'}, R^{10'}, y R^{11'} independientemente significan átomo de hidrógeno, grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo o átomo de halógeno; o
- R^{8'} y R^{11'} significa un átomo de hidrógeno y R^{9'} y R^{10'} juntos forman un grupo metilendioxi;
- X significa un grupo -CH₂-, grupo -NH-, grupo-NR^{8'}-, o un átomo de azufre o un átomo de oxígeno o un grupo sulfo o un grupo sulfoxi -donde R^{8'} significa un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo-C₃₋₆;
- n tiene un valor de cero, 1 ó 2.
- y sus sales, solvatos e isómeros ópticamente activos y las sales y solvatos de los mismos.

Estos compuestos, también, tienen la característica desventajosa de que ellos se disuelven muy pobremente en agua, algunas veces ni lo hacen, lo que produce difícil capacidad para formar fármaco.

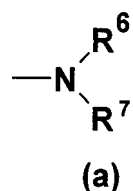
Nuestro objetivo es preparar nuevos ligandos de adenosina A3 con esqueleto quinolínico, en los antagonistas favorables, que tienen fuerte efecto antagonístico, y son selectivos del receptor A3, es decir que ellos inhiben al receptor A3 en mucha menor concentración en comparación con los receptores A1, A2a y A2b. También nuestro objetivo es que la estabilidad, la biodisponibilidad, el metabolismo, el índice terapéutico, la toxicidad y la solubilidad de los nuevos compuestos permitan su desarrollo en una sustancia de fármaco. Un objetivo adicional es que los compuestos, debido a su absorción entérica favorable, se puedan administrar oralmente.

Hemos encontrado que los compuestos de la fórmula general (I):



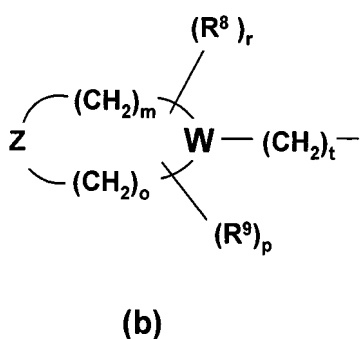
en donde

- R¹** significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado
- R²** significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado
- R³** significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado; o un grupo cicloalquilo-C₃₋₆, o un grupo fenilo, grupo tienilo, o grupo furilo, opcionalmente sustituido con uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado idénticos o diferentes, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo o átomo de halógeno, o un anillo heterocíclico de 5- o 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno o un átomo de nitrógeno o un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo o átomo de halógeno;
- R⁴** significa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado idéntico o diferente, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno; o un anillo heterocíclico de 5- o 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, o átomo de halógeno;
- un grupo de la fórmula general (a),



en donde

R^6 y R^7 independientemente significan átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo- C_{3-6} o grupo bencilo; o un grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con grupo amino, grupo amino sustituido por uno o dos grupos alquilo- C_{1-4} lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo hidroxilo, grupo carboxilo, grupo alcoxi- C_{1-4} lineal o ramificado-, o un grupo de la fórmula general (b),



en donde

R^8 y R^9 independientemente significan un grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado, grupo cicloalquilo- C_{3-6} o grupo hidroxilo;

Z significan un átomo de oxígeno, átomo de azufre, grupo ---CHR^{11} -o grupo ---NR^{12} - en donde R^{11} y R^{12} independientemente significan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado, grupo cicloalquilo- C_{3-6} , grupo bencilo, o grupo ---CH_2 -(acilo C_{1-5} lineal o ramificado), $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---O}$ -(alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado) o grupo acilo- C_{1-5} lineal o ramificado;

W significa un átomo de nitrógeno o un grupo ---CH ;

m tiene un valor de 1, 2 o 3;

o tiene un valor de 1, 2 o 3;

p tiene un valor de cero o 1;

r tiene un valor de cero o 1;

t tiene un valor de cero o 1;

R⁵ significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado; o un grupo fenilo, grupo bencilo, grupo tienilo, o grupo furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, grupos alquilo- C_{1-4}

lineales o ramificados idénticos o diferentes, un grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano, o un átomo de halógeno, o

un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros - que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo, o átomo de halógeno;

R¹³ significa un grupo ciano, grupo aminocarbonilo, grupo -CO-O-(alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado) o grupo carboxilo;

X significa grupo -CH₂-, grupo -NH-, grupo -NR¹⁰-, o átomo de azufre, o átomo de oxígeno, o grupo -SO- o -SO₂- en donde R¹⁰ significa un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado, o grupo cicloalquilo-C₃₋₆;

n tiene un valor de cero, 1 o 2; -

y sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, así como también las sales y los solvatos de los mismos, de acuerdo al criterio anterior, ellos tienen una mejor solubilidad que los derivados de triazolo-3-cianoquinolina conocidos, y al mismo tiempo, ellos retienen el fuerte efecto antagonista de adenosina A₃, y la selectividad.

Además, hemos encontrado que los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención exhiben un efecto antiinflamatorio destacado.

Una ventaja adicional de los compuestos de la fórmula general (I) es que tienen propiedades de metabolismo muy favorables. El anillo triazol es estable, durante su metabolismo no se forman aminas aromáticas indeseadas.

Otra ventaja de los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención es que tienen propiedades farmacocinéticas favorables.

El significado detallado de los sustituyentes anteriores son los siguientes:

Por átomo de halógeno se entiende átomo de cloro, flúor, yodo y bromo.

Por grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado entendemos grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, preferiblemente grupo etilo o metilo.

Por grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado entendemos un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi secundario, butoxi terciario, preferiblemente etoxi o metoxi.

Por grupo cicloalcoxi-C₃₋₆ entendemos un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Por grupo acilo- C₁₋₅ entendemos un grupo formilo, acetilo, propionilo, 2-metil-propionilo, buturilo o valerilo.

Por un anillo heterocíclico con 5 o 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno entendemos un anillo aromático o un anillo heterocíclico, insaturado, parcialmente saturado o completamente saturado, *por ejemplo* anillo pirrol, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tertazol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina 1,2,4,5-tetrazina, pirrolina, imidazolina, pirazolina. El anillo se sustituye opcionalmente con un grupo alquilo-C₁₋₄ o un grupo alcoxi o un grupo hidroxilo o con un átomo de halógeno.

El heterociclo que contiene uno átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre puede ser un anillo aromático, heterociclo insaturado, parcialmente saturado o saturado, *por ejemplo* un anillo oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina. El anillo se sustituye opcionalmente con grupo alquilo-C₁₋₄ o un grupo alcoxi o un grupo hidroxilo o con un átomo de halógeno.

El grupo (b) es preferiblemente un grupo pirrolidino, piperidino, piperazino, 4-metilpiperazino, 4-acetilpiperazino, 4-acetilmetilpiperazino, 4-etoxietilpiperazino, 4-bencilpiperazino, morfolino o 2,6-dimetilmorfolino.

Por sales de los compuestos de la fórmula general (I) entendemos las sales obtenidas con ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales preferidas son aquellas obtenidas con ácidos farmacéuticamente aceptados como *por ejemplo* ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido etanosulfónico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico. Las sales formadas durante la purificación o aislamiento *por ejemplo* metanosulfonatos y tetrafluorboratos también son objeto de la presente invención.

Por solvatos entendemos solvatos obtenidos con varios disolventes, como *por ejemplo*, agua, metiletilcetona o etanol.

Los átomos de nitrógeno en el anillo triazolo-quinolina u opcionalmente en los sustituyentes R³, R⁴ o R⁵ se puede oxidar a N-óxidos.

Por isómeros entendemos isómeros estéricos o estructurales. Los isómeros estructurales pueden ser tautómeros que están en equilibrio o pueden ser desmotropos aislados, que también son objeto de la presente invención. Los compuestos de la fórmula general (I) pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos (*por ejemplo*, que dependen de los significados de R¹, R², y

R^3), así, ellos pueden existir en la forma de isómeros ópticos, enantiómeros o diastereoisómeros. Estos enantiómeros y diastereoisómeros, así como también sus mezclas, incluyendo los racematos, también son objetos de la presente invención.

Un reducido grupo de los compuestos de la fórmula general (I) está formado por aquellos
en donde

-
- R^1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado;
- R^2 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado;
- R^3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado; o un grupo cicloalquilo- C_{3-6} , o un grupo fenilo, o tienilo, o furilo, opcionalmente sustituido por uno o más, grupos alquilo- C_{1-4} lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi- C_{1-4} lineal o ramificado o un átomo de halógeno, o un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros - que contiene uno, dos, o tres átomos de nitrógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, grupos alquilo- C_{1-4} lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi- C_{1-4} lineal o ramificado, o átomos de halógeno;
- R^4 significa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, grupos alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado idéntico o diferente, grupo alcoxi- C_{1-4} lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno; o un anillo heterocíclico de 5- o 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, grupos alquilo- C_{1-4} lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, o átomo de halógeno; o un grupo de la fórmula general (a), en donde

R^6 y R^7 independientemente significa un átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo- C_{3-6} o grupo bencilo; o un grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con grupo amino, grupo amino sustituido por uno o dos grupos alquilo- C_{1-4} lineales o ramificados

idénticos o diferentes, grupo hidroxilo, grupo carboxilo, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado-, o

un grupo de la fórmula general **(b)**, en donde

R⁸ y **R⁹** independientemente significan un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo cicloalquilo-C₃₋₆;

Z significa un átomo de oxígeno, átomo de azufre, grupo -CHR¹¹-o grupo -NR¹²- en donde R¹¹ y R¹² independientemente significan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo cicloalquilo-C₃₋₆, grupo bencilo, o grupo -CH₂-(acilo C₁₋₅ lineal o ramificado), o grupo -CH₂-CH₂-O-(alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado) o grupo acilo-C₁₋₅ lineal o ramificado;

W significa un átomo de nitrógeno o un grupo -CH;

m tiene un valor de 1, 2 o 3;

o tiene un valor de 1, 2 o 3;

p tiene un valor de cero o 1;

r tiene un valor de cero o 1;

t tiene un valor de cero o 1;

R⁵ significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado; o un grupo fenilo, grupo bencilo, grupo tienilo, o grupo furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, un grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano, o un átomo de halógeno, o

un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros - que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, o átomos de halógeno;

R¹³ significa un grupo ciano, grupo aminocarbonilo, grupo -CO-O-(alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado) o grupo carboxilo;

X significa grupo -CH₂-, grupo -NH-, grupo -NR¹⁰-, o átomo de azufre, o átomo de oxígeno, o grupo -SO- o -SO₂- en donde R¹⁰ significa un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado, o grupo cicloalquilo-C₃₋₆;

n tiene un valor de cero, 1 o 2; -

y sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, así como las sales y los solvatos de los mismos.

Se forma un grupo reducido adicional de compuestos de la fórmula general (I) por aquellos

en donde

- R¹** significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado
- R²** significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado;
- R³** un grupo fenilo, o tienilo, o furilo, opcionalmente sustituido con uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado o un átomo de halógeno, o un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros - que contiene tres átomos de nitrógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, o átomos de halógeno;
- R⁴** significa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado idéntico o diferente, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno; o un anillo heterocíclico de 5- o 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, o átomo de halógeno; o

un grupo de la fórmula general (a), en donde

R⁶ y **R⁷** independientemente significan un átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo-C₃₋₆ o grupo bencilo; o

un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con grupo amino, grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo hidroxilo, grupo carboxilo, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado-, o

un grupo de la fórmula general (b), en donde

R⁸ y **R⁹** independientemente significan un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo cicloalquilo-C₃₋₆;

Z significa un átomo de oxígeno, átomo de azufre, grupo -CHR¹¹-o grupo -NR¹²- en donde R¹¹ y R¹² independientemente significan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo cicloalquilo- C₃₋₆, grupo bencilo, o grupo -CH₂-(acilo C₁₋₅ lineal o ramificado), o grupo -CH₂-CH₂-O-(alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado) o grupo acilo-C₁₋₅ lineal o ramificado;

W significa un átomo de nitrógeno o un grupo -CH;

m tiene un valor de 1, 2 o 3;

o tiene un valor de 1, 2 o 3;

p tiene un valor de cero o 1;

r tiene un valor de cero o 1;

t tiene un valor de cero o 1;

R⁵ significa un grupo fenilo, grupo bencilo, grupo tienilo, o grupo furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, un grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano, o átomo de halógeno, o un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros - que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, o átomos de halógeno;

R¹³ significa un grupo ciano;

X significa un grupo -NH-;

n tiene el valor de cero, 1 o 2; -

y sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, así como las sales y los solvatos de los mismos.

Se forma otro grupo reducido de los compuestos de la fórmula general (I) por aquellos en donde

R¹ significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R² significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

- R³** un grupo fenilo, o tienilo, o furilo, opcionalmente sustituido con uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado o un átomo de halógeno, o un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros - que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, o átomos de halógeno;
- R⁴** significa un anillo heterocíclico con 6 miembros que contiene un nitrógeno, o un grupo de la fórmula general **(a)**, en donde
- R⁶** y **R⁷** independientemente significan un grupo alquilo-C₁₋₄;
- o
- un grupo de la fórmula general **(b)**, en donde
- R⁸** y **R⁹** independientemente significan un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado;
- Z** significa un átomo de oxígeno, -o grupo -NR¹²- en donde R¹² significan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo bencilo, o un grupo acetilo;
- W** significa un átomo de nitrógeno;
- m** tiene un valor de 2;
- o** tiene un valor de 2;
- p** tiene un valor de cero o 1;
- r** tiene un valor de cero o 1;
- t** tiene un valor de cero;
- R⁵** significa un grupo fenilo, grupo bencilo, grupo tienilo, o grupo furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, un grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano, o un átomo de halógeno, o un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros - que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, o átomos de halógeno;
- R¹³** significa un grupo ciano;

X significa un grupo –NH–;

n tiene un valor de cero, 1 o 2; -

y sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, así como las sales y los solvatos de los mismos.

Se forma otro grupo reducido de compuestos de fórmulas general (I) por aquellos,

en donde

R¹ significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R² significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R³ un grupo fenilo, o

un anillo heterocíclico con 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno;

R⁴ significa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado idéntico o diferente, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno; o

o un anillo heterocíclico de 5- o 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, o átomo de halógeno; o

un grupo de la fórmula general (**a**), en donde

R⁶ y **R⁷** independientemente significan un átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo-C₃₋₆ o grupo bencilo; o un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con grupo amino, grupo amino sustituido por uno o dos grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo hidroxilo, grupo carboxilo, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado-, o

un grupo de la fórmula general (**b**), en donde

R⁸ y **R⁹** independientemente significan un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo cicloalquilo-C₃₋₆;

Z significa un átomo de oxígeno, átomo de azufre, grupo -CHR¹¹-o grupo –NR¹²- en donde R¹¹ y R¹² independientemente significan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo cicloalquilo- C₃₋₆, grupo bencilo, o grupo –CH₂-(acilo

C₁₋₅ lineal o ramificado), o grupo -CH₂-CH₂-O-(alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado) o grupo acilo-C₁₋₅ lineal o ramificado;

W significa un átomo de nitrógeno o un grupo -CH;

m tiene un valor de 1, 2 o 3;

o tiene un valor de 1, 2 o 3;

p tiene un valor de cero o 1;

r tiene un valor de cero o 1;

t tiene un valor de cero o 1;

R⁵ significa un grupo fenilo, grupo bencilo, grupo tienilo, o grupo furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, un grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano, o un átomo de halógeno, o

un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros - que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido por uno o más grupos, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, o grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, o átomos de halógeno;

R¹³ significa un grupo ciano;

X significa un grupo -NH-;

n tiene un valor de cero, 1 o 2; -

y sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, así como las sales y los solvatos de los mismos.

Se forma otro grupo reducido de compuestos de la fórmula general (I) está formado por aquellos,

en donde

R¹ significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R² significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R³ un grupo fenilo, o tienilo, o furilo, opcionalmente sustituido por uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado o un átomo de halógeno, o un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros - que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y

un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, grupos alquilo- C_{1-4} lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi- C_{1-4} lineal o ramificado, o átomos de halógeno;

R⁴ significa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, grupos alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado idéntico o diferente, grupo alcoxi- C_{1-4} lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno; o
o un anillo heterocíclico de 5- o 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, grupos alquilo- C_{1-4} lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, o átomo de halógeno; o

un grupo de la fórmula general **(a)**, en donde

R⁶ y **R⁷** independientemente significan un átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo- C_{3-6} o grupo bencilo; o un grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con grupo amino, grupo amino sustituido por uno o dos grupos alquilo- C_{1-4} lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo hidroxilo, grupo carboxilo, grupo alcoxi- C_{1-4} lineal o ramificado-, o

un grupo de la fórmula general **(b)**, en donde

R⁸ y **R⁹** independientemente significan un grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado o grupo cicloalquilo- C_{3-6} ;

Z significa un átomo de oxígeno, átomo de azufre, grupo - CHR^{11} -o grupo $-NR^{12}$ - en donde **R¹¹** y **R¹²** independientemente significan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado, grupo cicloalquilo- C_{3-6} , grupo bencilo, o grupo $-CH_2$ -(acilo C_{1-5} lineal o ramificado), o grupo $-CH_2-CH_2-O$ -(alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado) o grupo acilo- C_{1-5} lineal o ramificado;

W significa un átomo de nitrógeno o un grupo -CH;

m tiene un valor de 1, 2 ó 3;

o tiene un valor de 1, 2 ó 3;

p tiene un valor de cero o 1;

r tiene un valor de cero o 1;

t tiene un valor de cero o 1;

- R⁵** significa un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con un grupo metoxi, grupo hidroxilo, o un átomo de halógeno, o un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros - que contiene un átomo de nitrógeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre;
- R¹³** significa un grupo ciano;
- X** significa un grupo –NH–;
- n** tiene un valor de cero, 1 o 2; -
- y sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, así como las sales y los solvatos de los mismos.

Se forma un grupo adicional reducido de compuestos de la fórmula general (I) está formado por aquellos en donde

- R¹** significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;
- R²** significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;
- R³** un grupo fenilo, o tienilo, o furilo, o un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros - que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre;
- R⁴** significa un anillo heterocíclico de 5- o 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre; o un grupo de la fórmula general (a), en donde
- R⁶** y **R⁷** independientemente significan un átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo-C₃₋₆ o grupo bencilo; o un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado; o un grupo de la fórmula general (b), en donde
- R⁸** y **R⁹** independientemente significan un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado;
- Z** significa un átomo de oxígeno, grupo –NR¹²- en donde R¹² significan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo cicloalquilo- C₃₋₆, grupo bencilo, o grupo –CH₂-acetilo, o grupo –CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₃ o grupo acetilo;
- W** significa un átomo de nitrógeno o un grupo –CH;
- m** tiene un valor de 2;

- o** tiene un valor de 2;
- p** tiene un valor de cero o 1;
- r** tiene un valor de cero o 1;
- t** tiene un valor de cero;

R⁵ significa un grupo fenilo, grupo bencilo, grupo tienilo, o grupo furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, un grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano, o un átomo de halógeno, o

un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros - que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre;

R¹³ significa un grupo ciano;

X significa un grupo -NH-;

n tiene el valor de 1; -

y sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, así como las sales y los solvatos de los mismos.

Se forma un grupo reducido aún de compuestos de la fórmula general (I) por aquellos,

en donde

R¹ significa un átomo de hidrógeno;

R² significa un átomo de hidrógeno;

R³ significa un grupo fenilo, o un anillo heterocíclico con 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno;

R⁴ significa un anillo heterocíclico con 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno; o

un grupo de la fórmula general (b), en donde

R⁸ y **R⁹** significan un grupo metilo;

Z significa un átomo de oxígeno, grupo -NR¹²- en donde R¹² significan un átomo de hidrógeno, grupo metilo o grupo acetilo;

W significa un átomo de nitrógeno;

m tiene un valor de 2;

o tiene un valor de 2;

p tiene un valor de cero o 1;

r tiene un valor de cero o 1;

t tiene un valor de cero;

R⁵ significa un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con un grupo metóxido, grupo hidroxilo, o un átomo de halógeno, o un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros - que contiene un átomo de nitrógeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre;

R¹³ significa un grupo ciano;

X significa un grupo -NH-;

n tiene un valor de 1;

y sus sales, solvatos, N-óxidos e isómeros, así como las sales y los solvatos de los mismos

Los compuestos representativos de la fórmula general (I) son *por ej.* los siguientes compuestos:

- 2-(3-metoxifenil)-7-(morfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- 2-(4-metoxifenil)-7-(morfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- 2-(4-metoxifenil)-7-(2,6-*trans*-dimetilmorfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- 2-(piridin-4-il)-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- 2-(4-metoxifenil)-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- 2-(3-metoxifenil)-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- 2-(3-hidroxifenil)-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- 2-(3-metoxifenil)-7-(4-acetilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- 2-(3-metoxifenil)-7-(piperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- 2-fenil-7-(piridin-3-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- 2-fenil-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-(2-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- 2-(3-metoxifenil)-7-(piridin-3-il)-9-(4-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,

y sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros y las sales y solvatos de los mismos.

Las sales representativas de los compuestos de la fórmula general (I) son *por ejemplo* los siguientes compuestos:

- Clorhidrato de 2-(3-metoxifenil)-7-(morfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- Clorhidrato de 2-(4-metoxifenil)-7-(morfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- Hidrogenosulfato de 2-(4-metoxifenil)-7-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- Maleato de 2-(piridin-4-il)-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- Monohidrato de hemifumarato de 2-(4-metoxifenil)-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- Hemihidrato de hemifumarato de 2-(3-metoxifenil)-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- Clorhidrato de 2-(3-hidroxifenil)-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- Hidrogenosulfato de 2-(3-Metoxifenil)-7-(4-acetilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- Maleato de 2-(3-metoxifenil)-7-(piperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- Hidrogenosulfato de 2-Fenil-7-(piridin-3-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- Clorhidrato de 2-fenil-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-(2-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- Hidrogenosulfato de 2-(3-Metoxifenil)-7-(piridin-3-il)-9-(4-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina.

De acuerdo con otros de sus aspectos, la presente invención se relaciona también con composiciones farmacéuticas que contienen como principios activos los compuestos de la fórmula general (I) o sus isómeros, sales y solvatos, que son preferiblemente composiciones orales, pero las formulaciones inhalables, parenterales o transdérmicas también son objetos de la invención. Las composiciones farmacéuticas anteriores pueden ser sólidas o líquidas, tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, parches, soluciones, suspensiones o emulsiones.

Las composiciones sólidas, primero que todo los comprimidos y cápsulas son las formas farmacéuticas preferidas.

Se preparan las composiciones farmacéuticas anteriores al aplicar excipientes farmacéuticos usados comúnmente en la industria farmacéutica y mediante operaciones tecnológicas usuales.

Se pueden utilizar los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención para el tratamiento de patologías donde el receptor A_3 juega un papel en el desarrollo de la enfermedad.

Los compuestos que tienen un efecto selectivo sobre los receptores A_3 pueden ser útiles en el tratamiento y o prevención de disfunciones en el corazón (Y. Guo et al., J Mol Cell Cardiol. 2001,33:825-30, R.G. Black et al, Circ Res. 2002, 91:165-72.), ojos, riñón (H.T. Lee et al, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2006, 291:R959-69), el sistema respiratorio, articulaciones (L. Madi J Rheumatol. 2007,34:20-6), el tracto gastrointestinal (L. Antonioli et al. Inflamm Bowel Dis. 2007 Nov 16, L. Rybaczky et al. Gastroenterology 2007;132(Suppl 2):A-246) y el sistema nervioso central (G.J Chen et al. J Neurosci Res. 2006, 84:1848-55). Ellos inhiben la degranulación de los mastocitos, inhiben la producción de las citocinas, disminuyen la presión interna en los ojos, la liberación de TNF-alfa, impiden la migración y la activación de los granulocitos eosinófilos y neutrófilos, y de otras células inflamatorias, inhiben la constricción del músculo liso de las vías aéreas e impide la infiltración del plasma sanguíneo a través de los vasos sanguíneos. Al inhibir el receptor de adenosina A_3 se pueden curar las patologías relacionadas al aumento de la producción de mucina (es decir, asma y EPOC).

Los mastocitos juegan un papel clave en el mecanismo patológico no sólo de las alergias y el asma sino también del Síndrome del Intestino Irritable (IBS). Los mastocitos trasladan las señales de tensión que han sido transmitidas a través del eje cerebro-intestino a la liberación de los mediadores proinflamatorios que pueden ser causa de la estimulación de las terminaciones nerviosas que podrían afectar las terminales nerviosas aferentes y cambiar su percepción, afectar la movilidad intestinal, aumentar la permeabilidad intestinal y, en individuos susceptibles, modular la inflamación (World J Gastroenterol. 2007, 22:3027-30). Un subconjunto de pacientes IBS tienen un número aumentado de mastocitos en la mucosa colónica (Gut 2008, 57:468-473). Más aún, los mastocitos activados en la proximidad de los nervios colónicos se correlacionan con el dolor abdominal y con la hipersensibilidad visceral en pacientes con diarrea en IBS (Gastroenterology 2004, 126:693-702, J Gastroenterol Hepatol 2006, 21(1 Pt

1):71-8.). Los mastocitos están bajo la regulación parcial tanto del paracrino como del autocrino de adenosina a través del mastocito receptor de adenosina A₃.

Basados en los efectos anteriores, los antagonistas del receptor de adenosina A₃ pueden ser terapéuticamente útiles como medicamentos antiasmáticos, antiisquémicos, antidepresivos, antiarritmicos, antirreumáticos, antiglaucómicos, antiinflamatorio en enfermedades inflamatorias e irritables del intestino, antiCOPD, protectores de las funciones renales, preventivos de tumores, y medicamentos antiparkinsonianos y estimulantes de la función cognitiva. Ellos también pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de las siguientes enfermedades: lesión en el músculo cardíaco durante la reperfusión, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) – que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o dificultad respiratoria –, reacciones alérgicas (por ejemplo rinitis, respuesta inducida al veneno de la hiedra, urticaria, esclerodermia, artritis), otras enfermedades autoinmunes, enfermedades del intestino inflamatoria (IBD) – que incluyen enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa –, síndrome irritable del intestino (IBS), enfermedad de Addison, psoriasis, enfermedades de las articulaciones, hipertensión, funciones neurológicas anormales, glaucoma y diabetes (Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol. 362:382, 2000; TiPS 21:456, 2000, Am. J. Resp. Cell Mol. Biol. 35: 549, 2006).

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar favorablemente en el tratamiento de disfunciones tales como: asma (Clin. Exp. Allergy 32:824, 2002; J. Allergy. Clin. Immuno., 114:737, 2004), COPD (Am. J. Respir. Crit. Care Med., 173:398, 2006), dificultad ARDS, glaucoma (Investigative Ophthalmology & Visual Science, Vol. 46, 2005), tumor, IBD, IBS (World J. Gastroenterol. 2007, 22:3027-30.), dolor alérgico e inflamatorio (Pain 121:105, 2006), artritis reumatoide (J. Rheumatol. 34:20-6, 2007), isquemia, hipoxia, arritmia del corazón, enfermedades renales y enfermedades del estado de ánimo (JPET Fast Forward. Publicado el 25 de Abril de 2007 como DOI:10.1124/jpet.107.121665).

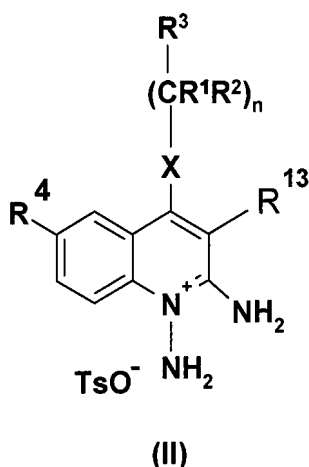
De acuerdo con otros de sus aspectos, la presente invención se relaciona con el uso de los compuestos de la fórmula general (I) en el tratamiento de las patologías anteriores. La dosis diaria sugerida es de 1-100 mg del ingrediente activo dependiendo de la naturaleza y la severidad de la enfermedad, y del sexo, peso, etc. del paciente.

Un asunto adicional de la invención es la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) y de los intermedios de las fórmulas generales (II), (III), (V), (VI), (IX), (X), (XI), (XII), (XIV) y (XV).

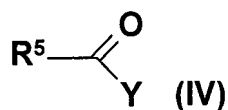
Una parte de los intermedios de las fórmulas generales (II), (III), (V), (VI), (IX), (X), (XI), (XII), (XIV) y (XV) utilizados en el proceso de acuerdo con la invención es novedosa.

El Proceso A) de nuestra invención se bosqueja en el Esquema I de reacción 1 (figura 1).

De acuerdo con el Proceso A) de nuestra invención, para la preparación de compuestos de la fórmula general (I) – en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} , X y n tienen el significado como se dio anteriormente - una sal 1,2-diamino-acinio de la fórmula general (II)



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{13} , X y n tienen el significado como se dio anteriormente y TsO^- significa el anión *p*-toluensulfonato, que se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general (IV),



en donde el significado de R^5 es como se dio anteriormente y Y significa un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno o grupo alcoxi- C_{1-4} , preferiblemente con ésteres o cloruros ácidos apropiados (D.W. Robertson, J. Med. Chem., 28, 717, 1985) y si se desea, se transforman los sustituyentes del compuesto de la fórmula general (I) en cada uno de los otros mediante un método conocido *per se*, y/o se transforma el compuesto resultante de la fórmula general (I) en su sal, solvato *N*-óxido o se libera a partir de su sal, solvato y/o se resuelve en su isómero ópticamente activo,

o se transforma el isómero ópticamente activo en el compuesto racémico, y si se desea se separan los isómeros estructurales.

Los aldehídos también se pueden utilizar para el anillo de cierre. Como el agente ciclizante, se puede aplicar preferiblemente trietilamina en dimetilformamida, pero también se pueden utilizar otros agentes de este tipo conocidos en la química orgánica. La ciclización se puede desarrollar en un amplio rango de temperaturas, preferiblemente entre 20°C y 150 °C.

El Proceso B) de la presente invención se bosqueja en el Esquema de reacción 2 (Figura 2).

De acuerdo con nuestra invención para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) – en donde

R⁴ significa grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado idéntico o diferente, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno; o

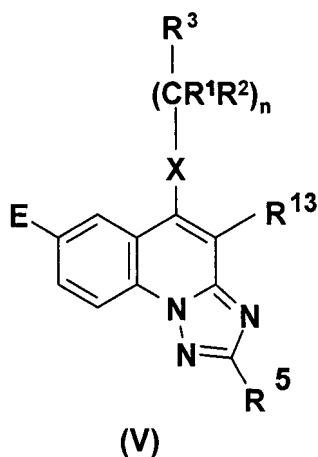
o un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros enlazado a través de un átomo de carbono, que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido por uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, o átomo de halógeno; o

un grupo de la fórmula general (**b**), en donde si el valor de t es 1, entonces

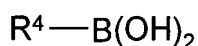
W significa un átomo de nitrógeno ó un grupo –CH, o si el valor de t es 0, entonces **W** significa un grupo –CH, y el significado de Z, m, o, p, r, R⁸ y R⁹ es como se definió anteriormente,

y el significado de R¹, R², R³, R⁵, R¹³, X y n, es como se definió anteriormente,

en el proceso B/1) el derivado del triazol de la fórmula general (V),

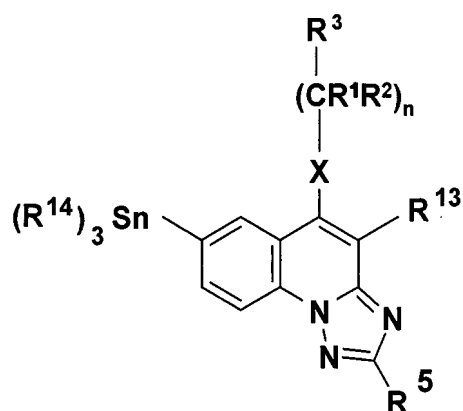


en donde E significa un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonilo, y el significado de R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{13} , X y n, es como se definió anteriormente, con el compuesto de la fórmula general (VII),



(VII)

en donde el significado de R^4 es como se definió anteriormente para el proceso B), se hace reaccionar bajo las condiciones de reacción de Suzuki (A. Kotschy, G. Timári,: *Heterocycles from Transition Metal Catalysis*. Springer, 2005), o en el proceso B/2) un derivado del trialquiltiniazol de la fórmula general (VI),



(VI)

en donde R^{14} significa un grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado y el significado de R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{13} , X y n, es como se definió anteriormente, y el compuesto de la fórmula general (VIII),

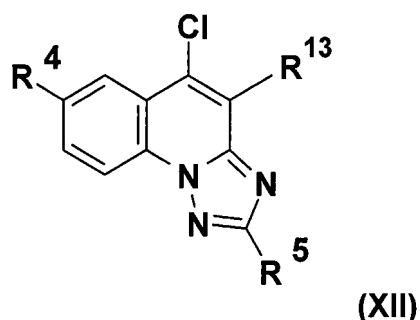
R^4-E (VIII)

en donde E significa un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonil, y el significado de R^4 es como se definió anteriormente para el proceso B), se hace reaccionar bajo las condiciones de la reacción de Stille (A. Kotschy, G. Timári,: *Heterocycles from Transition Metal Catalysis*. Springer, 2005);

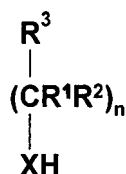
y si se desea, se transforman los sustituyentes del compuesto de la fórmula general (I) en cada uno del otro mediante algún método conocido *per se*, y/o se transforma el compuesto resultante de la fórmula general (I) en su sal, solvato, *N*-óxido o se libera a partir de su sal, solvato y/o se resuelve en su isómero ópticamente activo, o se transforma el isómero ópticamente activo en el compuesto racémico, y si se desea se separan los isómeros estructurales.

El Proceso C) de la presente invención se bosqueja en el Esquema de reacción 3 (Figura 3).

De acuerdo con el proceso C) de la presente invención, para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I), en donde los significados de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} , X y n son como se definieron anteriormente, un derivado de triazol de la fórmula general (XII),



en donde los significados de R^4 , R^5 y R^{13} son como se definieron anteriormente, y un compuesto de la fórmula general (XIII),

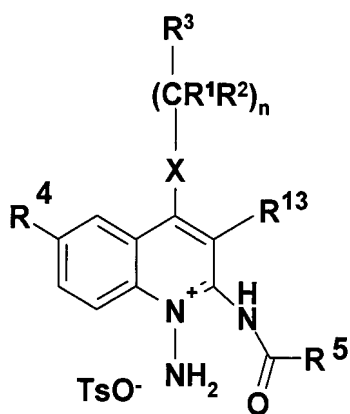


(XIII)

en donde los significados de X, R^1 , R^2 y R^3 y n son como se definieron anteriormente, se hace reaccionar mediante un método conocido *per se* (Nan Zhang, Bioorg. and Med. Chem. Lett., 10, 2825, 2000), y si se desea, se transforman los sustituyentes del compuesto de la fórmula general (I) en cada uno del otro mediante un método conocido *per se*, y/o se transforma el compuesto resultante de la fórmula general (I) en su sal, solvato, N-óxido o se libera a partir de su sal, solvato y/o se resuelve en su isómero ópticamente activo, o se transforma el isómero ópticamente activo en el compuesto racémico, y si se desea se separan los isómeros estructurales.

El Proceso D) de la presente invención se bosqueja en el Esquema de reacción 4 (Figura 4).

De acuerdo al proceso D) de la presente invención, para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I), en donde los significados de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} , X y n son como se definieron anteriormente, también se puede utilizar un compuesto de la fórmula general (XV),

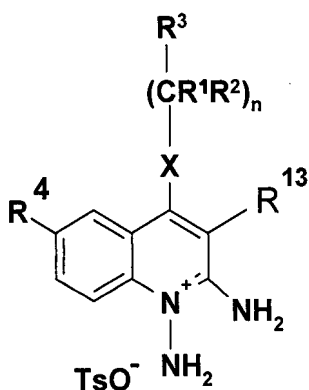


(XV)

en donde los significados de X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹³ y n son como se definieron anteriormente y TsO⁻ significa anion *p*-toluensulfonato, se cicliza en la presencia de una base orgánica o inorgánica, preferiblemente trietilamina o piridina, y si se desea se transforman los sustituyentes del compuesto de la fórmula general (I) en cada uno del otro mediante un método conocido *per se*, y/o se transforma el compuesto resultante de la fórmula general (I) en su sal, solvato, *N*-óxido o se libera a partir de su sal, solvato y/o es resuelto en su isómero ópticamente activo, o se transforma el isómero ópticamente activo en el compuesto racémico, y si se desea se separan los isómeros estructurales.

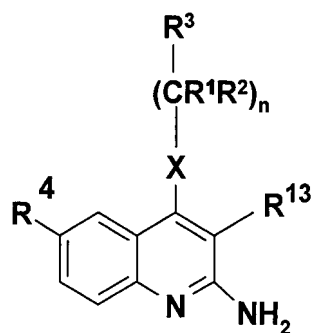
Los materiales de partida usados en los procesos anteriores y sus preparaciones se demuestran como sigue.

Los compuestos de la fórmula general (II)



(II)

en donde los significados de R¹, R², R³, R⁴, R¹³ y n son como se definieron anteriormente y TsO⁻ significa anión *p*-toluensulfonato, son nuevos materiales y se pueden preparar mediante varios métodos conocidos, entre otros, por ejemplo como el bosquejado en el esquema de reacción 1 (figura 1), a partir del compuesto de la fórmula general (III),



(III)

en donde los significados de X, R¹, R², R³, R⁴, R¹³ y n son como se definieron anteriormente, mediante la reacción de N-aminación conocida en la química orgánica (E.E. Glover, R.T. Rowbottom, J. Chem. Soc. Perkin Trans I., 376, 1976; G. Timári, Gy. Hajós, S. Bátori y A. Messmer, Chem. Ber., 125, 929, 1992). Como para el agente de N-aminación preferiblemente se aplica O-tosil-hidroxilamina (TSH), pero se pueden utilizar otros compuestos conocidos como agentes de N-aminación.

Los compuestos de la fórmula general (III) son parcialmente conocidos a partir de la solicitud de patente, de número de publicación es WO 2005/009969 o ellos se pueden preparar mediante analogía con los métodos descritos aquí.

Estos compuestos de la fórmula general (III), donde

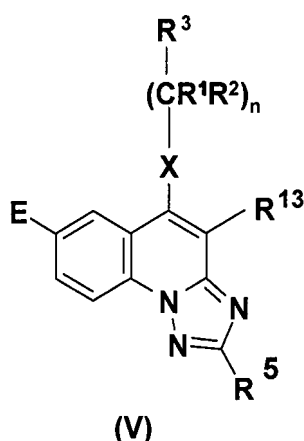
R⁴ significa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado idéntico o diferente, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno; o

o un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros enlazado a través de un átomo de carbono, que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, o átomo de halógeno; o

un grupo de la fórmula general (b), en donde si el valor de t es 1, entonces **W** significa un átomo de nitrógeno ó un grupo -CH, o si el valor de t es 0, entonces **W** significa un grupo -CH, y el significado de Z, m, o, p, r, R⁸ y R⁹ son tales como se definió anteriormente,

y el significado de R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{13} , X y n, es como se definió anteriormente, -se pueden preparar análogamente al proceso versión B/1) de la presente invención mediante al utilizar un derivados de 6-halógeno-aminoquinolina conocidas a partir de la solicitud de patente WO 02/096879 y sus análogos, como material de partida.

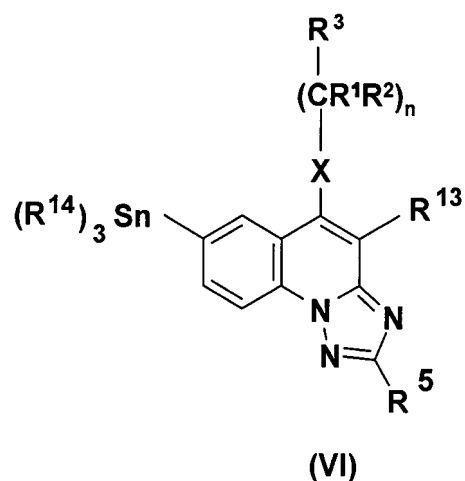
Los compuesto de la fórmula general (V),



en donde E significa un átomo de halógeno y los significados de R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{13} , X y n son como se definieron anteriormente, son parcialmente conocidos a partir de la solicitud de patente internacional de número de publicación es WO 03/053968 o se pueden preparar por analogía con los métodos descritos aquí.

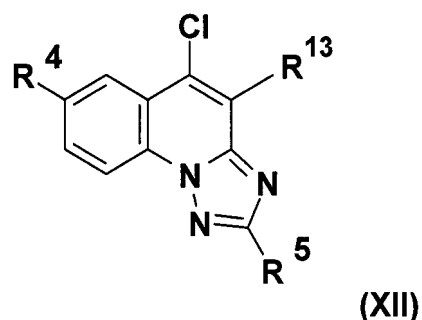
Aquellos compuestos de la fórmula general (V), en donde E significa un grupo trifluorometanosulfonilo y los significados de R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{13} , X y n son como se definieron anteriormente, - se pueden preparar a partir de compuestos apropiados descritos en la solicitud de patente internacional de número de publicación WO 03/053968 o a partir de sus análogos, que contienen un grupo hidroxilo para el grupo E, mediante algún método conocido en la química orgánica (G. Timári, T. Soós, Gy. Hajós, A. Messmer, J. Nacsá y J. Molnár, Bioorg. Med. Chem. Lett, 2831, 1996).

Los compuestos de la fórmula general (VI),

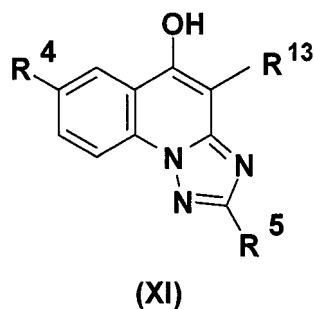


en donde R^{14} significa un grupo alquilo- C_{1-4} y el significado de R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{13} , X y n son como se definieron anteriormente, son nuevos compuestos. Los intermedios de la fórmula general (VI) se pueden preparar por varios métodos conocidos, por ejemplo de acuerdo con el esquema de reacción 2 (Figura 2), a partir del compuesto de la fórmula general (V) mediante algún proceso conocido en la química orgánica (A. Kotschy, G. Timári, *Heterocycles from Transition Metal Catalysis*. Springer, 2005, WO 2006/051341). Para construir el grupo trialquilestanato, se utiliza preferiblemente hexametildiestanato.

Los compuestos de la fórmula general (XII),

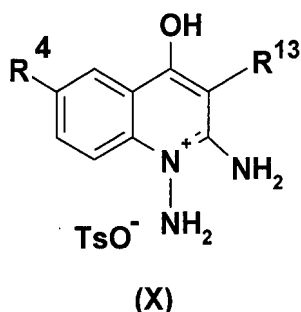


en donde el significado de R^4 , R^5 y R^{13} es como se definió anteriormente, son nuevos compuestos. Los compuestos de la fórmula general (XII), en donde el significado de R^4 , R^5 y R^{13} es como se definió anteriormente, se pueden preparar a partir del compuesto de la fórmula general (XI),

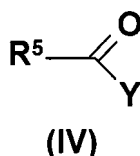


en donde el significado de R^4 , R^5 y R^{13} es como se definió anteriormente, mediante métodos conocidos *per se* (D.L. Leysen, J. Heterocyclic Chem., 24, 1611, 1987) de acuerdo al esquema de reacción 3 (Figura 3).

Los compuestos de la fórmula general (XI), en donde el significado de R^4 , R^5 y R^{13} es como se definió anteriormente, son compuestos nuevos. Para su preparación una sal de 1,2-diamino-acinio de la fórmula general (X),



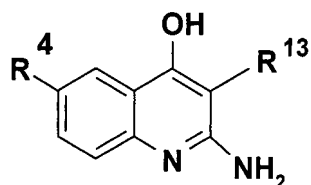
en donde el significado de R^4 y R^{13} es como se definió anteriormente, y TsO^- significa el anión *p*-toluensulfonato, - se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general (IV),



en donde el significado de R^5 es como se definió anteriormente, e Y significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi- C_{1-4} , preferiblemente con los cloruros ácidos o ésteres apropiados (D.W. Robertson, J. Med. Chem., 28, 717, 1985). se pueden utilizar los aldehídos también como anillos de cierre.

Como agentes ciclizantes preferiblemente se aplica trietilamina en dimetilformamida, pero puede ser usado otros agentes de este tipo conocidos en la química orgánica. La ciclización se puede desarrollar en un amplio rango de temperaturas, preferiblemente entre 20°C y 150°C .

Los compuesto de la fórmula general (X), en donde el significado de R^4 y R^{13} es como se definió anteriormente, son compuestos nuevos, y se pueden preparar mediante varios métodos conocidos, por ejemplo de acuerdo con el esquema de reacción 3 (Figura 3), a partir de un compuesto de la fórmula general (IX),

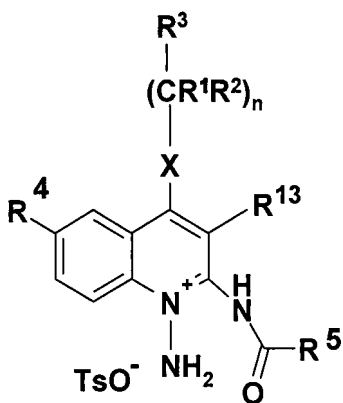


(IX)

en donde el significado de R^4 y R^{13} es como se definió anteriormente, mediante una reacción de *N*-aminación conocida en la química orgánica (E.E. Glover, R.T. Rowbottom, J. Chem. Soc. Perkin Trans I., 376, 1976, G. Timári, Gy. Hajós, S. Bátori y A. Messmer, Chem. Ber., 125, 929, 1992). Como agente de *N*-aminación preferiblemente también se aplica O-tosil-hidroxilamina (TSH), pero también se pueden utilizar se pueden utilizar como agentes de *N*-aminación, otros compuestos conocidos.

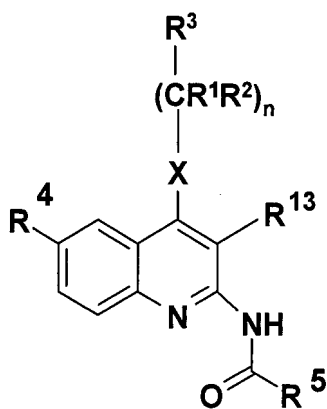
Los compuesto de la fórmula general (IX) son parcialmente conocidos a partir de la solicitud de patente internacional de número de publicación es WO 2005/009969 y se pueden preparar por analogía con el método descrito en dicha solicitud de patente internacional de número WO 2005/009969, comenzando a partir del ácido 2-nitrobenzoico que contenga el sustituyente R^4 apropiado en la posición 5.

Los compuesto de la fórmula general (XV),



(XV)

en donde X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} y n tienen los significados como se definieron anteriormente y TsO^- significa el anión *p*-toluensulfonato, son compuestos nuevos. Los intermedios de la fórmula general (XV) se pueden preparar por varios métodos conocidos, por ejemplo de acuerdo con el esquema de reacción 4 (Figura 4), a partir de un compuesto de la fórmula general (XIV),



(XIV)

en donde el significado de X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹³ y n es como se definió anteriormente, mediante una reacción de *N*-aminación conocida en la química orgánica (E.E. Glover, R.T. Rowbottom, J. Chem. Soc. Perkin Trans I., 376, 1976, G. Timári, Gy. Hajós, S. Bátori y A. Messmer, Chem. Ber., 125, 929, 1992). Como agente de *N*-aminación se aplica preferiblemente O-tosil-hidroxilamina (TSH), pero se pueden utilizar como agentes de *N*-aminación, otros compuestos conocidos.

Los compuestos de la fórmula general (XIV) son en parte conocidos a partir de la solicitud de patente internacional de número de publicación es WO 2005/009969 o se pueden preparar por analogía con los métodos descritos en la solicitud de patente de número de publicación es WO 2005/009969, a partir de los compuestos de la fórmula general (III).

Procedimiento General para la preparación de *N*-óxidos:

La amina apropiada se disuelve en cloroformo y se agrega un exceso de mCPBA en porciones. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, la mezcla de reacción se extrae con una solución de carbonato de sodio al 10%, y la capa orgánica se evapora. El residuo sólido se purifica mediante cromatografía para dar los *N*-óxidos deseados.

Procedimiento General para la preparación de las sales:

A la solución de una base apropiada, disuelta en tetrahidrofurano, se le agrega una solución etanólica de 1.2 equivalentes de ácido (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, según correspondiere), y luego se agita a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtra y se lava con etanol frío para dar las sales deseadas.

Los compuestos de acuerdo con la invención de formulas general (I) (II), (III), (V), (VI), (IX), (X), (XI), (XII), (XIV) y (XV), su preparación, y la actividad biológica de los compuestos de la fórmula general (I) se demuestran en los siguientes ejemplos, sin que las reivindicaciones queden limitadas exclusivamente a tales ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

2-(3-metoxifenil)-7-(morfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina

En la fórmula general (I) R^1 y R^2 significan átomos de hidrógeno, R^3 significa un grupo fenilo, R^5 significa el grupo 3-metoxifenilo, R^4 significa el grupo (b), en donde W significa un átomo de nitrógeno, Z significa un átomo de oxígeno, el valor de m y o es 2, el valor de r, p y t es 0, R^{13} significa un grupo ciano, X significa un grupo NH y el valor de n es 1.

a.) Tosilato de 1,2-diamino-3-ciano-4-bencilamino-6-(morfolin-4-il)quinolinio:

A una solución de 3 g de 2-amino-3-ciano-4-bencilamino-6-morfolino-quinolina en 20 ml de dimetilformamida, se agrega por goteo 2.2 g de O-tosilhidroxilamina disuelta en 25 ml diclorometano a 20°C durante 15 minutos. Luego de 5 horas de agitación el material precipitado cristalino se filtra. Después de secado se obtiene 3.8 g del compuesto del título (MH⁺:376).

b.) 2-(3-metoxifenil)-7-(morfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina:

3.5 g de tosilato de 1,2-diamino-3-ciano-4-bencilamino-6-(morfolin-4-il)quinolinio se disuelve en 50 ml de etanol y a dicha solución se agrega 12 ml de etilato de sodio 1 mol/l en etanol, y 2 g de 3-metoxibenzaldehído. La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 4 horas. El material precipitado cristalino se filtra y se recrystalizó a partir de dimetilformamida. Después del secado se obtiene 1.8 g del compuesto del título (MH⁺:491).

¹H-NMR (DMSO-d₆), □,ppm: 8.68 (br,1H); 8.23(d,1H); 7.79-7.64(m,4H); 7.43-7.05(m,7H); 5.15(d,2H); 3.84(s,3H); 3.80-3.78(m,4H); 3.32-3.30(m,4H).

Ejemplo 1.2.

Hidrocluro de 2-(3-metoxifenil)-7-(morfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina

A una solución de 0.4 g de 2-(3-metoxifenil)-7-(morfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina en 30 ml de acetato de etilo, se agrega 5 ml de ácido clorhídrico de concentración 4 mol/l en éter. El material precipitado cristalino se filtra. Después del secado se obtiene 0.42 g del compuesto del título (MH⁺:491). ¹H-NMR (DMSO-d₆), δ , ppm: 8.68 (br, 1H); 8.23(d, 1H); 7.82-7.64(m, 4H); 7.43-7.05(m, 7H); 5.15(d, 2H); 3.84(s, 3H); 3.82-3.78(m, 4H); 3.43-3.30(m, 4H)

Ejemplo 2.

2-(4-metoxifenil)-7-(morfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina

En la fórmula general (I) R¹ y R² significan átomos de hidrógeno, R³ significa un grupo fenilo, R⁵ significa el grupo 4-metoxifenilo, R⁴ significa el grupo (b), en donde W significa un átomo de nitrógeno, Z significa un átomo de oxígeno, el valor de m y o es 2, el valor de r, p y t es 0, R¹³ significa un grupo ciano, X significa un grupo NH y el valor de n es 1.

a.) 2-(4-metoxifenil)-7-(morfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina:

A la solución de 3.5 g de tosilato de 1,2-diamino-3-ciano-4-bencilamino-6-(morfolin-4-il)quinolinio disuelta en 50 ml de etanol, descrita en el ejemplo 1, se agrega 12 ml de etilato de sodio 1 mol/l en etanol, y 2 g de 4-metoxibenzaldehído. La mezcla de reacción se calienta bajo temperatura de reflujo durante 4 horas. El material precipitado cristalino se filtra y se recrystaliza a partir de dimetilformamida. Después del secado se obtiene 1.65 g del compuesto del título (MH⁺:491).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ , ppm: 8.72 (br, 1H); 8.23(d, 1H); 7.79-7.64(m, 4H); 7.43-7.05(m, 7H); 5.13(d, 2H); 3.94(s, 3H); 3.80-3.78(m, 4H); 3.32-3.30(m, 4H)

Ejemplo 2.2.

Clorhidrato de 2-(4-metoxifenil)-7-(morfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina

El compuesto del título se prepara utilizando el método general descrito anteriormente mediante adición de una solución de ácido clorhídrico al compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo 2.

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ , ppm: 8.81 (br, 1H); 8.33(d, 1H); 7.82-7.64(m, 4H); 7.43-7.05(m, 7H); 5.15(d, 2H); 3.96(s, 3H); 3.80-3.78(m, 4H); 3.36-3.32(m, 4H)

Ejemplo 3.

2-(4-metoxifenil)-7-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina

En la fórmula general (I) R^1 y R^2 significan átomos de hidrógeno, R^3 significa un grupo fenilo, R^5 significa el grupo 4-metoxifenilo, R^4 significa el grupo (b), en donde W significa un átomo de nitrógeno, Z significa un átomo de oxígeno, el valor de m y o es 2, el valor de r y p es 1, R^8 y R^9 significan grupos metilo, R^{13} significa un grupo ciano, X significa un grupo NH y el valor de n es 1.

a.) Acido 2-Nitro-5-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)benzoico:

Una mezcla de 5 g de ácido 2-nitro-5-clorobenzoico y 15 ml 2,6-dimetilmorfolina se agita a 120°C durante 6 horas. A la mezcla de reacción se agrega 150 ml acetato de etilo. El material precipitado amarillo cristalino se filtra y se disuelve en 15 ml de agua. El pH de la mezcla se ajusta a 6 con ácido acético. El material precipitado se filtra, se lava con agua y se seca, para obtener 4.2 g del compuesto del título (MH^+ :281).

b.) Acido 2-Amino-5-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)benzoico:

La mezcla de 6 g del Acido 2-Nitro-5-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)benzoico, 15 g de ciclohexano y 3 g de Pd/C (10%) se calienta bajo reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción caliente se filtra a través de una almohadilla de celita. Después de la evaporación del filtrado se obtiene 4.8 g del producto del título (MH^+ :251).

c.) Anhídrido 5-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)isatoico:

A una mezcla de 8.9 g de Acido 2-Amino-5-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)benzoico en 60 ml de dioxano, bajo agitación y en baño de agua fría, se agrega 10 ml de difosgeno. La mezcla se calienta bajo condiciones de reflujo durante 4 horas. A partir de la mezcla de reacción fría el material sólido se filtra, y se lava con 50 ml de éter. El producto se agita durante 5 minutos en una mezcla de 50 ml de metanol y 5 ml de trietilamina, luego se filtra y se lava con 30 ml de metanol. Después de secada, se obtiene 7 g del producto del título (MH^+ :277).

d.) 2-Amino-3-ciano-4-hidroxi-6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)quinolina:

4 g de malonitrilo se disuelven en 50 ml de dimetilformamida. A dicha solución se agrega en porciones 2.4 g de de hidruro de sodio al 60% en dispersión oleaginoso. A la solución se le agrega 8 g de Anhídrido 5-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)isatoico, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluye con 70 ml de agua y se extrae con 2 X 30 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se evapora al vacío, el residuo sólido se disuelve en 20 ml de agua, y el

pH se ajusta a 6. El material precipitado se filtra y se lava con agua. Luego de secado, se obtiene 6.5 g del compuesto del título (MH^+ :299).

e.) 2-Amino-3-ciano-4-cloro-6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)quinolina:

La mezcla de 1.7 g de 2-Amino-3-ciano-4-hidroxi-6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)quinolina y 3.4 ml de cloruro de fosforilo se agita a 120°C durante 4 horas. La mezcla de reacción enfriada se vierte sobre 30 g de hielo, y el pH de la mezcla se ajusta a 8 con una solución de hidróxido de sodio al 10%, y el material precipitado se filtra. Después de secarlo, se obtiene 1.5 g del compuesto del título (MH^+ :317).

f.) 2-Amino-3-ciano-4-bencilamino-6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)quinolina:

3 g de 2-Amino-3-ciano-4-cloro-6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)quinolina y 6 ml de bencilamina fueron agitados a 125°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre 30 ml de agua. El material precipitado se filtra y se lava con 20 ml de agua. Después de secarlo, se obtiene 2.3 g del compuesto del título (MH^+ :388).

g.) Tosilato de 1,2-diamino-3-ciano-4-bencilamino-6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)quinolinio:

A una solución de 3.2 g de 2-Amino-3-ciano-4-bencilamino-6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)quinolina en 20 ml de dimetilformamida, se agrega por goteo 2.2 g de O-tosilhidroxilamina en 25 ml de diclorometano, a 20°C durante 15 minutos. Después de 5 horas de agitación el material cristalino precipitado se filtra. Después de secarlo, se obtiene 3.4 g del compuesto del título (MH^+ :403).

h.) 2-(4-metoxifenil)-7-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

3.5 g de Tosilato de 1,2-diamino-3-ciano-4-bencilamino-6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)quinolinio se disuelve en 50 ml de etanol y a esta solución se le agrega 12 ml de etiloato de sodio de concentración 1 mol/l y 2 g de 4-metoxibenzaldehído. La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo durante 4 horas. El material precipitado cristalino se filtra y se recrystaliza a partir de dimetilformamida. Después de secarlo, se obtiene 1.85 g del compuesto del título (MH^+ :518).

1H -NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 8.70 (br, 1H); 8.26(d, 1H); 7.89-7.64(m, 4H); 7.43-7.15(m, 7H); 5.16(d, 2H); 3.90(s, 3H); 3.77-3.74(m, 4H); 2.41-2.38(m, 2H); 1.2(d, 6H)

Ejemplo 3.2

Hidrogenosulfato de 2-(4-metoxifenil)-7-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

El compuesto del título se prepara utilizando el método general descrito anteriormente mediante adición de una solución de ácido sulfúrico al compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo 3.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ ,ppm: 8.70 (br,1H); 8.42(d,1H); 7.91-7.64(m,4H); 7.53-7.25(m,7H); 5.26(d,2H); 3.92(s,3H); 3.97-3.76(m,4H); 2.51-2.48(m,2H); 1.25(d,6H)

Ejemplo 4.

2-(Piridin-4-il)-7-(4-metilpiperacina-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina

En la fórmula general (I) R^1 y R^2 significan átomos de hidrógeno, R^3 significa un grupo fenilo, R^5 significa el grupo piridin-4-ilo, R^4 significa el grupo (b), en donde W significa un átomo de nitrógeno, Z significa un grupo $-\text{NR}^{12}$ -donde R^{12} significa un grupo metilo, el valor de m y o es 2, el valor de r, p y t es 0, R^{13} significa un grupo ciano, X significa un grupo NH y el valor de n es 1.

a.) Ditosilato de 1,2-diamino-3-ciano-4-bencilamino-6-(4-amino-4-metilpiperacina-4-io-1-il)quinolinio.

A una solución de 3.7 g 2-amino-3-ciano-4-bencilamino-6-(4-metilpiperacina-1-il)-quinolina en 20 ml de dimetilformamida, se agrega gota a gota 4.4 g de O-tosilhidroxilamina disuelta en 50 ml diclorometano a 20°C durante 15 minutos.

Luego de 5 horas de agitación el material precipitado cristalino se filtra. Después de secado se obtiene 3.3 g del compuesto del título (MH^+ :404).

b.) 2-(piridin-4-il)-7-(4-metilpiperacina-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

3.2 g de ditosilato de 1,2-diamino-3-ciano-4-bencilamino-6-(4-amino-4-metilpiperacina-4-io-1-il)quinolinio se disuelven en 50 ml de etanol y a dicha solución se agrega 20 ml de etilato de sodio 1 mol/l en solución de etanol, y 2.1 g de piridin-4-carbaldehído. La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo durante 4 horas. El material precipitado cristalino se filtra y se recrystaliza a partir de dimetilformamida. Después del secado se obtiene 1.8 g del compuesto del título (MH^+ :474).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ ,ppm: 8.77 (br,1H); 8.23(d,1H); 8.12-7.64(m,6H); 7.43-7.05(m,5H); 5.13(d,2H); 3.86(s,3H); 3.46-3.34(m,4H); 2.53-2.46(m,4H); 2.28(s,3H).

Ejemplo 4.2.

Maleato de 2-(piridin-4-il)-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

El compuesto del título se prepara utilizando el método general descrito anteriormente mediante adición de una solución de ácido maleico al compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo 4.

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ , ppm: 8.78 (br, 1H); 8.24(d, 1H); 8.12-7.64(m, 6H); 7.43-7.05(m, 5H); 6.3(s, 2H); 5.15(d, 2H); 3.86(s, 3H); 3.46-3.34(m, 4H); 2.51-2.46(m, 4H); 2.31(s, 3H).

Ejemplo 5.

2-(4-metoxifenil)-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina

En la fórmula general (I) R¹ y R² significan átomos de hidrógeno, R³ significa un grupo fenilo, R⁵ significa el grupo 4-metoxifenilo, R⁴ significa el grupo (b), en donde W significa un átomo de nitrógeno, Z significa el grupo -NR¹² -donde R¹² significa un grupo metilo, el valor de m y o es 2, el valor de r y p es 0, R¹³ significa un grupo ciano, X significa un grupo NH y el valor de n es 1.

a.) 2-(4-metoxifenil)-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

3.2 g de ditosilato de 1,2-diamino-3-ciano-4-bencilamino-6-(4-amino-4-metilpiperacin-4-io-1-il)quinolinio preparada de acuerdo con el Ejemplo 4, disuelto en 50 ml de etanol, se agrega 20 ml de etilato de sodio 1 mol/l en solución de etanol, y 2 g de 4-metoxibenzaldehído. La mezcla de reacción se calienta bajo temperatura de reflujo durante 4 horas. El material precipitado cristalino se filtra y se recrystaliza a partir de dimetilformamida. Después del secado se obtiene 1.1 g del compuesto del título (MH⁺:504).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ , ppm: 8.65 (br, 1H); 8.21(d, 1H); 7.77-7.64(m, 4H); 7.43-7.05(m, 7H); 5.12(d, 2H); 3.81(s, 3H); 3.36-3.34(m, 4H); 2.53-2.49(m, 4H); 2.26(s, 3H).

Ejemplo 5.2.

Monohidrato de hemifumarato de 2-(4-metoxifenil)-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

El compuesto del título se prepara utilizando el método general descrito anteriormente al agregar una solución de ácido fumárico al compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo 5.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), $\square$, ppm: 8.68 (br, 1H); 8.23(d, 1H); 7.81-7.64(m, 4H); 7.53-7.05(m, 7H); 6.75 (s, 1H); 5.14(d, 2H); 3.84(s, 3H); 3.36-3.34(m, 4H); 2.53-2.49(m, 4H); 2.33(s, 3H).

Ejemplo 6.

2-(3-metoxifenil)-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina

En la fórmula general (I) R^1 y R^2 significan átomos de hidrógeno, R^3 significa un grupo fenilo, R^5 significa el grupo 3-metoxifenilo, R^4 significa el grupo (b), en donde W significa un átomo de nitrógeno, Z significa el grupo $-\text{NR}^{12}$ –donde R^{12} significa un grupo metilo, el valor de m y o es 2, el valor de r y p es 0, R^{13} significa un grupo ciano, X significa un grupo NH y el valor de n es 1.

a.) 2-(3-metoxifenil)-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

3.3 g de ditosilato de 1,2-diamino-3-ciano-4-bencilamino-6-(4-amino-4-metilpiperacin-4-io-1-il)quinolinio preparada de acuerdo con el Ejemplo 4, disuelto en 50 ml de etanol, se agrega 20 ml de etilato de sodio 1 mol/l en solución de etanol, y 2.1 g de 3-metoxibenzaldehído. La mezcla de reacción se calienta bajo temperatura de reflujo durante 4 horas. El material precipitado cristalino se filtra y se recrystaliza a partir de dimetilformamida. Después del secado se obtiene 1.15 g del compuesto del título (MH^+ :504).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), $\square$, ppm: 8.68 (br, 1H); 8.23(d, 1H); 7.79-7.64(m, 4H); 7.43-7.05(m, 7H); 5.12(d, 2H); 3.84(s, 3H); 3.36-3.34(m, 4H); 2.53-2.49(m, 4H); 2.26(s, 3H).

Ejemplo 6.2.

Hemihidrato de hemifumarato de 2-(3-metoxifenil)-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

El compuesto del título se prepara utilizando el método general descrito anteriormente al agregar una solución de ácido fumárico al compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo 6.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), $\square$, ppm: 8.68 (br, 1H); 8.23(d, 1H); 7.79-7.64(m, 4H); 7.43-7.05(m, 7H); 6.75 (s, 1H); 5.12(d, 2H); 3.84(s, 3H); 3.36-3.34(m, 4H); 2.53-2.49(m, 4H); 2.31(s, 3H).

Ejemplo 7.

2-(3-hidroxifenil)-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina

En la fórmula general (I) R^1 y R^2 significan átomos de hidrógeno, R^3 significa un grupo fenilo, R^5 significa el grupo 3-hidroxifenilo, R^4 significa el grupo (b), en donde W significa un átomo de nitrógeno, Z significa el grupo $-NR^{12}$ —donde R^{12} significa un grupo metilo, el valor de m y o es 2, el valor de r, p y t es 0, R^{13} significa un grupo ciano, X significa un grupo NH y el valor de n es 1.

a.) 2-(3-hidroxifenil)-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

3.1 g de ditosilato de 1,2-diamino-3-ciano-4-bencilamino-6-(4-amino-4-metilpiperacin-4-io-1-il)quinolinio preparada de acuerdo con el Ejemplo 4, disuelto en 50 ml de etanol, se agrega 20 ml de etilato de sodio 1 mol/l en solución de etanol, y 2 g de 3-hidroxibenzaldehído. La mezcla de reacción se calienta bajo temperatura de reflujo durante 4 horas. El material precipitado cristalino se filtra y se recrystaliza a partir de dimetilformamida. Después del secado se obtiene 1.05 g del compuesto del título (MH^+ :490).

1H -NMR (DMSO- d_6), $\square$, ppm: 9.61(s,1H); 8.68 (br,1H); 8.23(d,1H); 7.79-7.64(m,4H); 7.43-7.05(m,7H); 5.12(d,2H); 3.36-3.34(m,4H); 2.53-2.49(m,4H); 2.26(s,3H).

Ejemplo 7.2.

Clorhidrato de 2-(3-hidroxifenil)-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina

El compuesto del título se prepara mediante el método general descrito anteriormente al agregar una solución de ácido clorhídrico al compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo 7.

1H -NMR (DMSO- d_6), $\square$, ppm: 9.61(s,1H); 8.78 (br,1H); 8.26(d,1H); 7.81-7.64(m,4H); 7.48-7.05(m,7H); 5.16(d,2H); 3.46-3.34(m,4H); 2.55-2.49(m,4H); 2.36(s,3H).

Ejemplo 8.

2-(3-Metoxifenil)-7-(4-acetilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina

En la fórmula general (I) R^1 y R^2 significan átomos de hidrógeno, R^3 significa un grupo fenilo, R^5 significa el grupo 3-metoxifenilo, R^4 significa el grupo (b), en donde

W significa un átomo de nitrógeno, Z significa el grupo $-NR^{12}$ —donde R^{12} significa un grupo acetilo, el valor de m y o es 2, el valor de r, p y t es 0, R^{13} significa un grupo ciano, X significa un grupo NH y el valor de n es 1.

a.) Acido 2-Nitro-5-(piperacin-1-il)benzoico:

A una suspensión de 50 g de ácido 2-nitro-5-clorobenzoico en 750 ml de agua se agrega 86 g de piperazina y la mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo durante 20 horas. Luego la mezcla de reacción se neutraliza con ácido clorhídrico concentrado y el material cristalino precipitado se filtra y se seca, para obtener 62 g del compuesto del título (MH^+ :252).

b.) Acido 2-nitro-5-(4-acetilpiperacin-1-il)benzoico:

30 g de ácido 2-nitro-5-(piperacin-1-il)benzoico se agregan a 250 ml de anhídrido acético y la mezcla se agita a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con 350 ml de agua helada. El material precipitado cristalino se filtra y se seca para obtener 29 g del compuesto del título (MH^+ :294).

c.) Acido 2-amino-5-(4-acetilpiperacin-1-il)benzoico:

La mezcla de 7 g del Acido 2-Nitro-5-(4-acetilpiperacin-1-il)benzoico, 15 g de ciclohexano y 3 g de Pd/C (10%) se calienta en 120 ml de alcohol etílico a temperatura de reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celita. Después el filtrado fue evaporado y se obtiene 46.4 g del producto del título (MH^+ :264).

d.) Anhídrido 5-(4-acetilpiperacin-1-il)isatoico:

A una mezcla de 18 g de Acido 2-amino-5-(4-acetilpiperacin-1-il)benzoico y 60 ml de dioxano, bajo agitación y en baño de agua fría, se agrega 10 ml de difosgeno. Luego la mezcla se calienta bajo condiciones de reflujo durante 2 horas. Después de enfriado el material sólido, se filtra, y se lava con 50 ml de éter. Después de secado, se obtiene 24 g del producto del título (MH^+ :290).

e.) 2-Amino-3-ciano-4-hidroxi-6-(4-acetilpiperacin-1-il)quinolina:

4 g de malonitrilo se disuelven en 50 ml de dimetilformamida. A dicha solución se agrega en varias porciones 2.4 g de hidruro de sodio al 60% en dispersión oleaginosa. A la solución limpia se le agrega 8 g de Anhídrido 5-(4-acetilpiperacin-1-il)isatoico, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluye con 70 ml de agua y se extrae con 2 X 30 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se evapora a sequedad a presión reducida, el residuo sólido se disuelve en 20 ml de agua, y el pH se ajusta a 6 con ácido

acético. El material precipitado se filtra y se lava con agua. Luego de secado, se obtiene 6.5 g del compuesto del título (MH⁺:312).

f.) 2-Amino-3-ciano-4-cloro-6-(4-acetilpiperacin-1-il)quinolina:

La mezcla de 1.7 g de 2-Amino-3-ciano-4-hidroxi-6-(4-acetilpiperacin-1-il)quinolina, 50 ml de acetonitrilo y 3.4 ml de cloruro de fosforilo se calienta a temperatura de reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción enfriada se vierte sobre 30 g de hielo, y el pH de la mezcla se ajusta a 8 con una solución de hidróxido de sodio al 10%, y el material precipitado se filtra. Después de secarlo, se obtiene 1.5 g del compuesto del título (MH⁺:330).

g.) 2-Amino-3-ciano-4-bencilamino-6-(4-acetilpiperacin-1-il)quinolina:

5 g de 2-Amino-3-ciano-4-cloro-6-(4-acetilpiperacin-1-il)quinolina y 15 ml de bencilamina fueron agitados a 125°C durante 1 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre 30 ml de agua. El precipitado resultante se filtra y se lava con 20 ml de agua. Después de secarlo, se obtiene 4 g del compuesto del título (MH⁺:401).

h.) 3-Metoxi-N-[6-(4-acetilpiperacin-1-il)-4-bencilamino-3-cianoquinolin-2-il]benzamida:

A una solución de 1.2 g de 2-Amino-3-ciano-4-bencilamino-6-(4-acetilpiperacin-1-il)quinolina en 20 ml de piridina, se agrega 1.5 g de cloruro de 3-metioxibenzoilo, y la mezcla se calienta a la temperatura de reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre 30 g de agua helada y el precipitado sólido se filtra. Después de secarlo, se obtiene 0.45 g del compuesto del título (MH⁺:535).

i) Tosilato de 1-Amino-2-(3-metoxibenzoilamino)-3-ciano-4-bencilamino-6-(4-acetilpiperacin-1-il)quinolinio:

A una solución de 0.72 g de 3-Metoxi-N-[6-(4-acetilpiperacin-1-il)-4-bencilamino-3-cianoquinolin-2-il]benzamida en 20 ml de dimetilformamida, se le agrega gota a gota 0,6 g de O-tosilhidroxilamina en 25 ml de diclometano a 20°C en 15 minutos. Después de 5 horas de agitación el material cristalino precipitado se filtra. Después de secado se obtiene 0.65 g del compuesto del título (MH⁺:551).

j.) 2-(3-Metoxifenil)-7-(4-acetilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

La solución de 0.7 g de tosilato de 1-Amino-2-(3-metoxibenzoilamino)-3-ciano-4-bencilamino-6-(4-acetilpiperacin-1-il)quinolinio, 5 ml de piridina y 0.3 ml de DBU se calienta a la temperatura de reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre 15 ml de agua y el material sólido precipitado se filtra. Después de secarlo, se obtiene 0.15 g del compuesto del título (MH⁺:532).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), $\square$,ppm: 8.68 (br,1H); 8.33(d,1H); 7.89-7.64(m,4H); 7.53-7.05(m,7H); 5.15(d,2H); 3.82(s,3H); 3.38-3.35(m,4H); 2.63-2.59(m,4H); 2.45(s,3H).

Ejemplo 8.2.

Hidrogenosulfato de 2-(3-Metoxifenil)-7-(4-acetilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

El compuesto del título se prepara mediante el método general descrito anteriormente al agregar una solución de ácido sulfúrico al compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo 8.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), $\square$,ppm: 8.78 (br,1H); 8.38(d,1H); 7.91-7.64(m,4H); 7.63-7.05(m,7H); 5.17(d,2H); 3.88(s,3H); 3.68-3.45(m,4H); 2.63-2.59(m,4H); 2.48(s,3H).

Ejemplo 9.

2-(3-Metoxifenil)-7-(piperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina

En la fórmula general (I) R^1 y R^2 significan átomos de hidrógeno, R^3 significa un grupo fenilo, R^5 significa el grupo 3-metoxifenilo, R^4 significa el grupo (b), en donde W significa un átomo de nitrógeno, Z significa el grupo $-\text{NR}^{12}$ –donde R^{12} significa un átomo de hidrógeno, el valor de m y o es 2, el valor de r, p y t es 0, R^{13} significa un grupo ciano, X significa un grupo NH y el valor de n es 1.

a.) 2-(3-metoxifenil)-7-(piperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

0.24 g de 2-(3-metoxifenil)-7-(4-acetilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina en 8 ml de ácido clorhídrico 3N se calienta a la temperatura de reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se neutraliza con una solución de hidróxido de sodio al 10% y el material sólido precipitado se filtra. Después del secado se obtiene 0.1 g del compuesto del título (MH^+ :490).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), $\square$,ppm: 8.68 (br,1H); 8.33(d,1H); 8.11(br,1H); 7.89-7.64(m,4H); 7.53-7.05(m,7H); 5.15(d,2H); 3.82(s,3H); 3.38-3.35(m,4H); 2.63-2.59(m,4H).

Ejemplo 9.2.

Maleato de 2-(3-metoxifenil)-7-(piperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

El compuesto del título se prepara mediante el método general descrito anteriormente al agregar una solución de ácido maleico al compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo 9.

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ , ppm: 8.68 (br, 1H); 8.33(d, 1H); 8.02(br, 1H); 7.89-7.64(m, 4H); 7.53-7.05(m, 7H); 6.32(s, 2H); 5.13(d, 2H); 3.82(s, 3H); 3.38-3.35(m, 4H); 2.63-2.59(m, 4H).

Ejemplo 10.

2-Fenil-7-(piridin-3-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina

En la fórmula general (I) R¹ y R² significan átomos de hidrógeno, R³ significa un grupo fenilo, R⁴ significa el grupo piridin-3-ilo, R⁵ significa el grupo fenilo, R¹³ significa un grupo ciano, X significa un grupo NH y el valor de n es 1.

a.) Tosilato de 1,2-Diamino-3-ciano-4-hidroxi-6-yodoquinolinio:

0.62 g de 2-amino-3-ciano-4-hidroxi-6-yodoquinolina se agita durante 40 minutos en 10 ml de dimetilformamida en presencia de 1 g de carbonato de potasio sólido, luego una solución de 0.6 g de O-tosil-hidroxilamina en 14 ml de diclorometano se agrega gota a gota a la solución original. Luego de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas, el material sólido precipitado se filtra y se seca para obtener 0.57 g del compuesto del título (MH⁺:327).

b.) 2-Fenil-7-yodo-9-hidroxi-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

0.32 g de tosilato de 1,2-Diamino-3-ciano-4-hidroxi-6-yodoquinolinio se disuelven en 15 ml de etanol y a esta solución se agrega 2 ml de etilato de sodio 1 mol/l en solución de etanol y 0.16 g de benzaldehído. La mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo durante 1 hora. El precipitado de material cristalino se filtra y se lava con etanol y agua. Después del secado se obtiene 0.34 g del compuesto del título (MH⁺:413).

c.) 2-Fenil-7-yodo-9-cloro-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

A la solución de 5 g de 2-Fenil-7-yodo-9-hidroxi-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina en 50 ml de acetonitrilo, se agrega 9 g de cloruro de fosforilo, y la mezcla se calienta a la temperatura de reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre 500 ml de agua-hielo, el material sólido se filtra y se seca para obtener 5 g del compuesto del título (MH⁺:431).

d.) 2-fenil-7-yodo-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

2.5 g de 2-Fenil-7-yodo-9-cloro-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina y 10 g de bencilamina se mezclan y se agitan a la temperatura ambiente durante 15

minutos. La mezcla de reacción se diluye con una mezcla de dietiléter-hexano y el material sólido precipitado se filtra. Después del secado se obtiene 1.88 g del compuesto del título (MH^+ :562).

e.) 2-fenil-7-(piridin-3-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

A la suspensión de 0.6 g de 2-fenil-7-yodo-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina en 10 ml de dimetoxietano se agrega 0.1 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), 0.25 g de ácido piridin-3-borónico y 10 ml de solución e bicarbonato de sodio concentración 1 mol/l. La mezcla de reacción se agita bajo atmósfera de argón a la temperatura de reflujo durante 5 horas, luego se evapora y el residuo fue tratado con acetato de etilo. El material sólido precipitado se filtra. Después del secado se obtiene 0.3 g del compuesto del título (MH^+ :453).

El siguiente compuesto también se puede preparar de esta forma:

f.) 2-Fenil-7-trimetilestanil-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

La solución de 0.25 g de 2-fenil-7-(piridin-3-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina, 0.6 g de hexametildiestanato y 0.1 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en 3 ml de dioxano se calienta a la temperatura de reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. Luego se remueve el disolvente y el residuo es tratado con éter dietílico. El material sólido precipitado se filtra. Después de secarlo se obtiene 0.24 g del compuesto del título (MH^+ :539).

g.) 2-Fenil-7-(piridin-3-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

A la solución de 0.2 g de 2-Fenil-7-trimetilestanil-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina en 10 ml de dimetilformamida se le agregan 0.05 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y 0.1 g de 3-bromopiridina. La solución se agita a 100°C bajo atmósfera de nitrógeno. Luego el disolvente se remueve a presión reducida y el residuo se trata con acetato de etilo. El material sólido precipitado se filtra. Después de secarlo se obtiene 0.1 g del compuesto del título (MH^+ :453).

1H -NMR (DMSO- d_6), δ ,ppm: 8.68 (br,1H); 8.33(d,1H); 8.12-7.91(m,4H); 7.89-7.64(m,5H); 7.53-7.05(m,7H); 5.15(d,2H).

Ejemplo 10.2.

Hydrogenosulfato de 2-Fenil-7-(piridin-3-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

80

El compuesto del título se prepara mediante el método general descrito anteriormente al agregar una solución de ácido sulfúrico al compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo 10.

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ , ppm: 8.78 (br, 1H); 8.43(d, 1H); 8.32-7.96(m, 4H); 7.89-7.74(m, 5H); 7.53-7.05(m, 7H); 5.17(d, 2H).

Ejemplo 11.

2-Fenil-7-(4-metilpiperacín-1-il)-9-(2-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina

En la fórmula general (I) R¹ y R² significan átomos de hidrógeno, R³ significa un grupo piridin-2-ilo, R⁴ significa el grupo (b), en donde W significa un átomo de nitrógeno, Z significa el grupo -NR¹² -donde R¹² significa un grupo metilo, el valor de m y o es 2, el valor de r, p y t es 0, R⁵ significa un grupo fenilo, R¹³ significa un grupo ciano, X significa un grupo NH y el valor de n es 1.

a.) Ditosilato de 1,2-diamino-3-ciano-4-hidroxi-6-(4-amino-4-metilpiperacín-4-io-1-il)quinolinio:

A una solución de 3.7 g de 2-amino-3-ciano-4-hidroxi-6-(4-metilpiperacín-1-il)quinolina en 20 ml de dimetilformamida, se agrega por goteo 4.4 g de O-tosilhidroxilamina en 50 ml de diclorometano, a 20°C durante 15 minutos. Después de 5 horas de agitación el material cristalino precipitado se filtra y se seca para obtener 3.1 g del compuesto del título (MH⁺:315).

b.) 2-fenil-7-(4-metilpiperacín-1-il)-9-hidroxi-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

3.1 g de ditosilato de 1,2-Diamino-3-ciano-4-hidroxi-6-(4-amino-4-metilpiperacín-4-io-1-il)quinolinio se disuelven en 50 ml de etanol y a esta solución se agrega 20 ml de etilato de sodio concentración 1 mol/l en etanol, y 2 g de benzaldehído. La mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo durante 4 horas. El material cristalino precipitado se filtra y se recristaliza a partir de dimetilformamida. Después de secarlo se obtiene 1.15 g del compuesto del título (MH⁺:385).

c.) 2-Fenil-7-(4-metilpiperacín-1-il)-9-cloro-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

La mezcla de 1.5 g de 2-fenil-7-(4-metilpiperacín-1-il)-9-hidroxi-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina y 3.4 ml de cloruro de fosforilo se calienta a 120°C durante 4 horas. La mezcla de reacción enfriada se vierte sobre 30 g de hielo, el pH de la mezcla se ajusta a 8 con una solución de hidróxido de sodio al 10% y el precipitado resultante se filtra. Después de secarlo se obtiene 1.3 g del compuesto del título (MH⁺:403).

d.) 2-fenil-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-(2-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

1 g de 2-Fenil-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-cloro-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina en 5 ml de 2-(aminometil)piridina se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, luego la mezcla de reacción se diluye con 20 ml de agua y el material sólido precipitado se filtra. Después de secarlo se obtiene 1.1 g del compuesto del título (MH⁺:475).

¹H-NMR (DMSO-d₆), □,ppm: 8.68 (br,1H); 8.33(d,1H); 8.19-7.64(m,4H); 7.53-7.05(m,7H); 5.15(d,2H); 3.38-3.35(m,4H); 2.63-2.59(m,4H); 2.26(s,3H).

Ejemplo 11.2.

Clorhidrato de 2-fenil-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-(2-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

El compuesto del título se prepara mediante el método general descrito anteriormente al agregar una solución de ácido clorhídrico al compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo 11.

¹H-NMR (DMSO-d₆), □,ppm: 8.78 (br,1H); 8.43(d,1H); 8.29-7.64(m,4H); 7.53-7.05(m,7H); 5.15(d,2H); 3.38-3.35(m,4H); 2.73-2.59(m,4H); 2.36(s,3H).

Ejemplo 12.

2-(3-Metoxifenil)-7-(piridin-3-il)-9-(4-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina

En la fórmula general (I) R¹ y R² significan átomos de hidrógeno, R³ significa un grupo piridin-4-ilo, R⁴ significa el grupo piridin-3-ilo, R⁵ significa el grupo 3-metoxifenilo, R¹³ significa un grupo ciano, X significa un grupo NH y el valor de n es 1.

a.) Tosilato de 1,2-Diamino-3-ciano-4-hidroxi-6-yodo-quinolinio:

0.62 g de 2-amino-3-ciano-4-hidroxi-6-yodoquinolina en 10 ml de dimetilformamida fueron agitados con 1 g de carbonato de potasio sólido durante 40 minutos. Luego, 0.6 g de O-tosilhidroxilamina en 14 ml de diclorometano se agregan por goteo a la mezcla de reacción. Se continúa la agitación a la temperatura ambiente durante 4 horas. El material cristalino precipitado se filtra y se seca para obtener 0.57 g del compuesto del título (MH⁺:475).

b.) 2-(3-Metoxifenil)-7-yodo-9-hidroxi-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

0.32 g de tosilato de 1,2-Diamino-3-ciano-4-hidroxi-6-yodo-quinolinio, preparado en el Ejemplo 10, se disuelven en 15 ml de etanol y a esta solución se agrega 2 ml de etilato de sodio concentración 1 mol/l en solución de etanol, y 0.16 g de 3-metoxibenzaldehído. La mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo durante 1 hora. El material sólido precipitado se filtra y se lava con etanol y agua. Después de secarlo se obtiene 0.33 g del compuesto del título (MH^+ :442).

c.) 2-(3-metoxifenil)-7-yodo-9-cloro-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

A la solución de 5 g de 2-(3-Metoxifenil)-7-yodo-9-hidroxi-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina en 50 ml de acetonitrilo se agrega 9 g de cloruro de fosforilo, y la mezcla se calienta a la temperatura de reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre 500 ml de agua con hielo, el precipitado se filtra y se seca para obtener 5 g del compuesto del título (MH^+ :461).

d.) 2-(3-Metoxifenil)-7-yodo-9-(4-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

2.5 g de 2-(3-metoxifenil)-7-yodo-9-cloro-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina y 10 g de 4-piridil-metilamina se mezcla y agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluye con una mezcla de dietiléter/hexano y el material sólido precipitado se filtra. Después de secarlo se obtiene 1.88 g del compuesto del título (MH^+ :533).

e.) 2-(3-Metoxifenil)-7-(piridin-3-il)-9-(4-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

A una suspensión de 0.6 g de 2-(3-Metoxifenil)-7-yodo-9-(4-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina en 10 ml de dimetiletano, se le agrega 0.1 g de tetrakis(trifenil)paladio(0), 0.25 g de ácido piridin-3-borónico y 10 ml de una solución de bicarbonato de sodio concentración 1 mol/l. La mezcla de reacción se agita bajo atmósfera de argón a la temperatura de reflujo durante 5 horas. Luego se evapora y el residuo se trata con acetato de etilo. El material sólido precipitado se filtra. Después de secarlo se obtiene 0.35 g del compuesto del título (MH^+ :484).

1H -NMR (DMSO- d_6), δ ,ppm: 8.68 (br,1H); 8.33(d,1H); 8.29-7.84(m,4H); 7.79-7.64(m,3H); 7.53-7.05(m,7H); 5.18(d,2H); 3.84(s,3H).

Ejemplo 12.2.

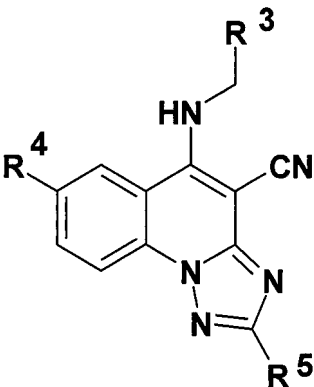
Hydrogenosulfato de 2-(3-Metoxifenil)-7-(piridin-3-il)-9-(4-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

El compuesto del título se prepara mediante el método general descrito anteriormente al agregar una solución de ácido sulfúrico al compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo 12.

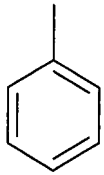
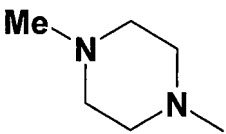
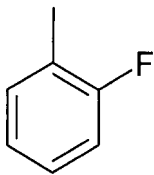
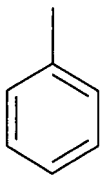
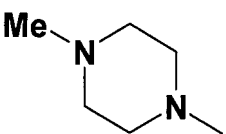
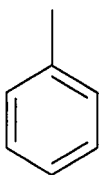
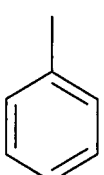
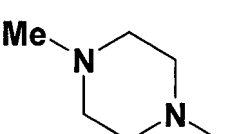
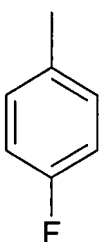
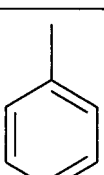
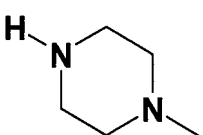
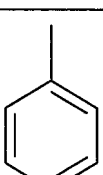
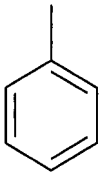
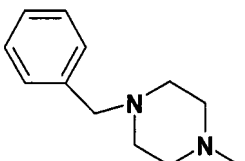
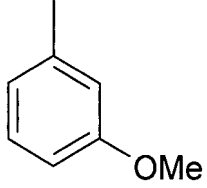
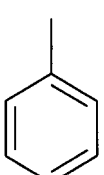
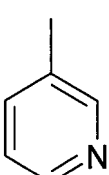
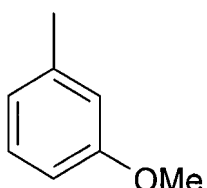
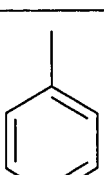
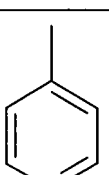
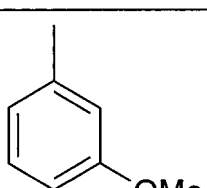
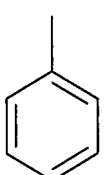
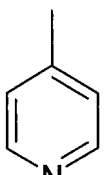
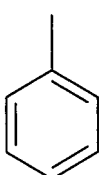
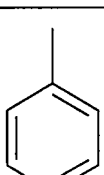
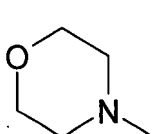
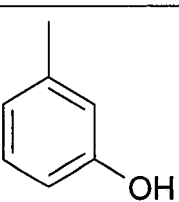
¹H-NMR (DMSO-d₆), δ ,ppm: 8.78 (br,1H); 8.38(d,1H); 8.36-7.89(m,4H); 7.79-7.69(m,3H); 7.63-7.05(m,7H); 5.18(d,2H); 3.91(s,3H).

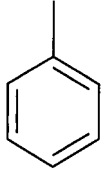
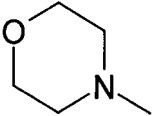
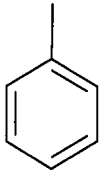
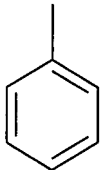
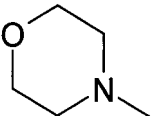
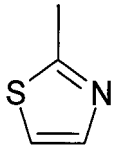
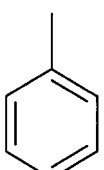
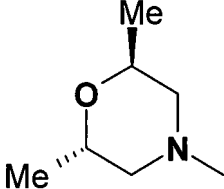
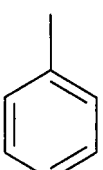
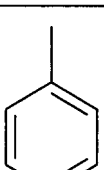
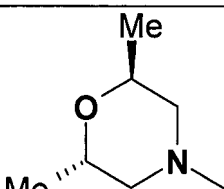
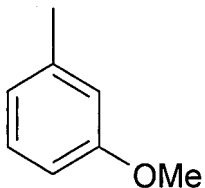
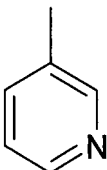
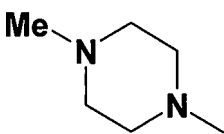
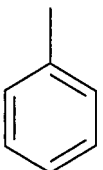
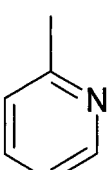
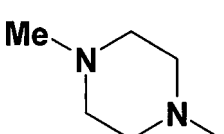
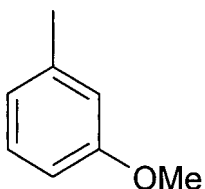
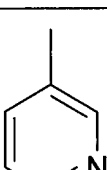
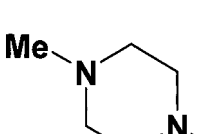
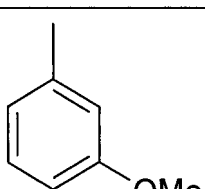
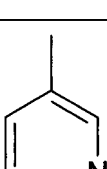
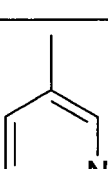
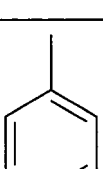
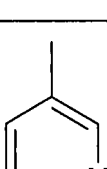
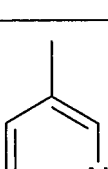
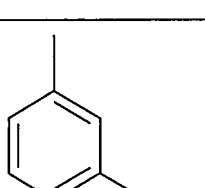
Mediante los procedimientos anteriores y utilizando los materiales de partida apropiados, también se prepararon los siguientes compuestos de la fórmula general (I) mostrados en la Tabla 1,:

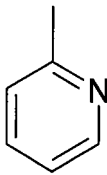
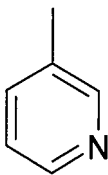
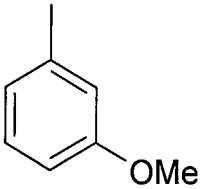
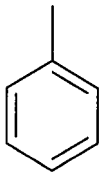
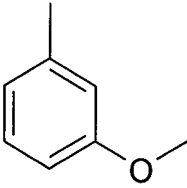
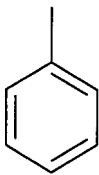
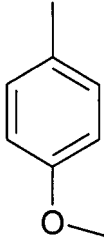
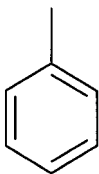
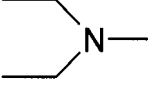
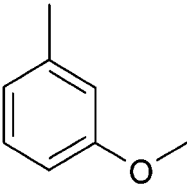
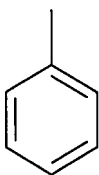
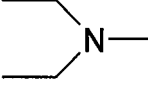
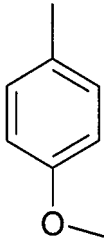
Tabla 1.



Ejemplo	R3	R4	R5	MH ⁺ LC-MS
13.				475
14.				475
15.				490

16.				492
17.				474
18.				492
19.				460
20.				580
21.				483
22.				483
23.				453
24.				477

25.				461
26.				468
27.				489
28.				519
29.				475
30.				505
31.				505
32.				454
33.				484

34.				484
35				449
36				449
37				477
38				477

Ejemplo 39.

Mediante métodos bien conocidos se preparan los comprimidos de la siguiente composición:

Ingrediente activo	25 mg
Lactosa	50 mg
Avicel	21 mg
Crospovidona	3 mg
Estearato de magnesio	1 mg

Biología

Métodos

Receptor enlazante de adenosina A₃ humana

Preparación de la suspensión de membrana: células de ovario de hamster dorado clonadas que expresan el receptor de A₃ humana (adicional: CHO-hA₃) se cultivan apropiadamente. Una vez alcanzada la capa celular, el líquido de cultivo se remueve de las células lavándolo con PBS a 37°C, y luego las células se suspenden en PBS helado, luego se lava 3 veces con PBS, se centrifuga (100 X g, durante 10 min, en Sigma 3K30) y se homogeniza utilizando un homogenizador de teflón (B. Braun Potter S) a una velocidad de rotación de 1500/min, durante 15 segundos en el siguiente amortiguador: Tris 50 mM, MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM, pH 8.0. El homogenizado se centrifuga (43.000 g, durante 10 min). El precipitado se suspende en el amortiguador anterior con una concentración en proteína de 0.1 mg/ml (por el método Bradford). Alícuotas de la membrana preparada se almacenan a -80°C. Se usaron alternativamente membranas preparadas hA₃-CHO de Perkin Elmer.

Protocolo de unión: Incubar la preparación de membrana CGO-hA₃ (contenido en proteína: 2 µg) en presencia del material de prueba y [¹²⁵I]AB-MECA (4-amino-3-yodo-bencil-5'-N-metilcarboxamida-adenosina) 0.5 nM (100.000 cpm) en amortiguador de incubación (50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 3 U/mL desaminasa adenosina, pH 8.0). Definir la unión de los radioligandos no específicos en presencia de R-PIA (N⁶-[L-2-fenilisopropil]adenosin) 100 µM. El volumen de la reacción es de 50 µL durante 60 min temperatura ambiente. Filtrar la mezcla de reacción sobre filtros de fibra de vidrio Whatman GF/B (pre-mojado en polietilenimina 0.5% durante 3 horas) bajo vacío de 25 mmHg, lavar 4x con 1 mL de amortiguador congelado (50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, pH 8.0), sobre un cultivador de 96 cavidades Brandel Cell Harvester. Detectar la radiactividad en un contador de rayos gamma (470 Wizard, Wallac). Inhibición [%] = 100-((actividad en presencia del compuesto testeado - actividad no específica)/(actividad total- actividad no específica))*100

Unión de receptor de adenosina A₁ humana

Unión de protocolo: Incubar la membrana preparada para el receptor de adenosina A₁ humana que expresa las células CHO (contenido en proteína: 10 µg) en presencia del material de prueba y [³H]DPCPX (8-ciclopentil-1,3-dipropilxantina) 10 nM (200.000 cpm) en amortiguador de incubación (50 mM Tris HCl, 3 U/mL deaminasa adenosina, pH 7.4). Definir la unión de los radioligandos no específicos en presencia de 10 µM de R-PIA (N⁶-[L-2-fenilisopropil]adenosina). El volumen de la reacción es de 100 µL durante 3 h temperatura ambiente. Filtrar

la mezcla de reacción sobre filtros de fibra de vidrio Whatman GF/B (pre-mojado en polietilimina 0.5% durante 3 horas) bajo vacío de 25 mmHg, lavar 4x con 1 mL de amortiguador congelado (50 mM Tris HCl, pH 7.4), sobre un cultivador de 96 cavidades Brandel Cell Harvester. Detectar la radiactividad en un contador de partículas beta (1450 Microbeta, Wallac), en presencia de 200 µL del cóctel HiSafe-3. Inhibición [%] = $100 - ((\text{actividad en presencia del compuesto testeado} - \text{actividad no específica}) / (\text{actividad total} - \text{actividad no específica})) * 100$.

Unión de receptor de adenosina A_{2a} humana

Protocolo de unión: Incubar la membrana preparada para el receptor de adenosina A_{2a} humana que expresa las células HEK-293 (contenido en proteína: 10 µg), (fuente: Perkin-Elmer), en presencia del material de prueba y [³H] CGS-21680 (2-[p-(2-carboniletil)feniletilamino]-5'-N-etilcarboxamido-adenosin) 20 nM (200.000 cpm) en amortiguador de incubación (50 mM-Tris HCl, MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM, 2 U/mL deaminasa adenosina, pH 7.4).

Definir la unión de los radioligandos no específicos en presencia de 50 µM de NECA (5'-N-etilcarboxamido-adenosin). El volumen de la reacción es de 100 µL durante 90 min temperatura ambiente. Filtrar la mezcla de reacción sobre filtros de fibra de vidrio Whatman GF/B (pre-mojado en polietilimina 0.5% durante 3 horas) bajo vacío de 25 mmHg, lavar 4x con 1 mL de amortiguador congelado (50 mM Tris HCl, MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM, NaCl 0.9%, pH 7.4), sobre un cultivador de 96 cavidades Brandel Cell Harvester. Detectar la radiactividad en un contador de partículas beta (1450 Microbeta, Wallac), en presencia de 200 µL del cóctel HiSafe-3. Inhibición [%] = $100 - ((\text{actividad en presencia del compuesto de prueba} - \text{actividad no específica}) / (\text{actividad total} - \text{actividad no específica})) * 100$.

Unión de receptor de adenosina A_{2b} humana

Unión de protocolo: Incubar la membrana preparada para el receptor de adenosina A_{2b} humana expresante de las células HEK-293 (contenido en proteína: 10 µg), (fuente: Perkin-Elmer), en presencia del material de prueba y [³H] CGS-21680 (2-[p-(2-carboniletil)feniletilamino]-5'-N-etilcarboxamido-adenosin) 32.4 nM (800.000 cpm) en amortiguador de incubación (50 mM-Tris HCl, MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM, benzamida =.1 mM, 2 U/mL deaminasa adenosina, pH 6.5).

Definir la unión de los radioligandos no específicos en presencia de NECA (5'-N-etilcarboxamido-adenosin) 100 µM. El volumen de la reacción es de 100 µL durante 30 min temperatura ambiente. Filtrar la mezcla de reacción sobre filtros de

fibra de vidrio Whatman GF/B (pre-mojado en polietilimina 0.5% durante 3 horas) bajo vacío de 25 mmHg, lavar 4x con 1 mL de amortiguador congelado (50 mM Tris-HCl, pH 6.5), sobre un cultivador de 96 cavidades Brandel Cell Harvester. Detectar la radiactividad en un contador de partículas beta (1450 Microbeta, Wallac), en presencia de 200 µL del cóctel HiSafe-3. Inhibición [%] = $100 - ((\text{actividad en presencia del compuesto de prueba} - \text{actividad no específica}) / (\text{actividad total} - \text{actividad no específica})) * 100$.

Modelo de ratón alérgico

Para estos experimentos se utilizan ratones machos BalbC de 20 a 25 g de peso corporal. Los animales primero se alergizan con ovoalbúmina, y después de tres semanas de la primera inyección de ovoalbúmina se utilizan para los experimentos. En el día del experimento los ratones se tratan (por boca) con el material experimental (o con el vehículo que contiene ingrediente no activo), luego después de un apropiado período de espera, se narcotizan los ratones fueron narcotizados. Después de una apertura quirúrgica de la tráquea, se inyecta 10 microlitros de solución de ovoalbúmina al 1% en la tráquea.

El grupo de control recibe vehículo (solución salina fisiológica) en la tráquea. Después del cerrado quirúrgico de la tráquea y del tratamiento de la herida, se separan los animales y se mantienen bajo sus condiciones usuales de vida, durante 24 h.

Después de 24 horas se sobrenarcotizan los animales, la tráquea fue abierta nuevamente y el pulmón se lava con amortiguador. El amortiguador se centrifuga, el sedimento celular se resuspende nuevamente, y luego se cuentan las células. Se determina el número total de células y se ordenan los diferentes leucocitos en base a la morfología. Para determinar la efectividad del material experimental, se calcula la inhibición en % en comparación al grupo de control. Para determinar la significación del efecto, se lleva a cabo una evaluación estadística.

Resultados Biológicos:

Hemos considerado que un compuesto es biológicamente activo si a una concentración de 1 µM, bajo las condiciones experimentales anteriores, se inhibe la unión del radioligando a los receptores de adenosina A₃ humanos con una actividad mayor al 80%.

Basados en las curvas de saturación radioisotópicas utilizando el análisis de Scatchard (G. Scatchard, Ann. N. Y. Acad. Sci. 51:660, 1949) se determina la

constante de disociación (K_d) del radioligando [125 I]AB-MECA sobre la membrana preparada de CHO-hA₃. A partir de los valores de K_d , aplicando la ecuación de Cheng-Prusoff (Y. J. Cheng y W. H. Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22:3099, 1973) se calculan los valores de las constantes de afinidad (K_i) de los compuestos de prueba a partir de sus valores de IC₅₀.

Los compuestos de la fórmula general (I) muestran en general un valor de IC₅₀ menor de 500 nM. Los compuestos favorables, mostrados en los ejemplos, poseen un valor de IC₅₀ de menos de 100 nM. Los compuestos más activos de la fórmula general (I) poseen un valor IC₅₀ en el rango de 1 a 20 nM.

Los compuestos de la fórmula general (I) tienen buena biodisponibilidad y son selectivos comparados con los subtipos receptores de adenosina A₁, A_{2a} y A_{2b} humana.

Los estudios in vivo de los compuestos de la fórmula general (I) en concordancia con la invención revelaron que son inhibidores muy activos de los procesos de inflamación que ocurren en el asma.

Adicionalmente, la duración de la acción de los compuestos de la fórmula general (I) luego de la administración oral o intravenosa es prolongada, sus valores de ID₅₀ son bajos y sus perfiles de toxicidad y efectos colaterales son ventajosos.

Como un ejemplo, los valores de unión de los receptores de adenosina A₃, la solubilidad y la actividad antiinflamatoria de los compuestos de la fórmula general (I) descritos en los ejemplos 1, 17 y 18 están demostrados como sigue:

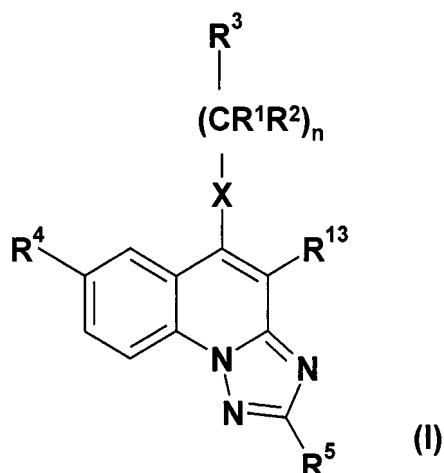
<u>Ejemplo: IC₅₀ [nM] Solubilidad[mg/l] pH:1; 6.5; 7.5 Inhibición de migración</u>			
			<u>Celular [%]*</u>
1.	38	500; 0.2; 2	81
17.	7.7	3000; 0.5; 5	88
18.	11	2500; 0.5; 13	57

* Migración celular inducida de la Ovoalbúmina, % de inhibición (completa), p.o. ratón 24 h, 10 mg/kg de CMC.

Los datos anteriores muestran que los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención son agentes terapéuticos con destacado potencial.

Resumen

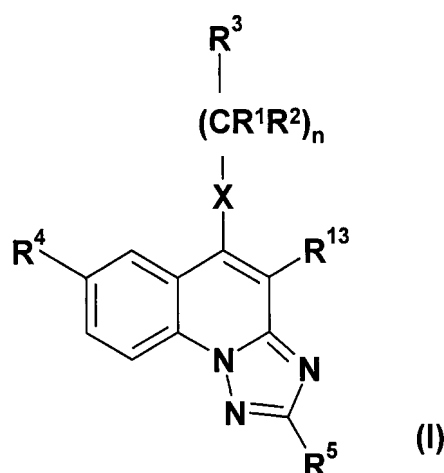
La presente invención se relaciona con los ligandos del receptor de adenosina A₃ de la fórmula general (I),



dentro de estos favorablemente con los antagonistas, a sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, con las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la fórmula general (I), sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, con el uso de los compuestos de la fórmula general (I), sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, con la preparación de los compuestos de la fórmula general (I), sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, así como con los nuevos intermedios de la fórmula general (II), (VI), (XI), (XII) y (XV) y a la preparación de los mismos.

Resumen

La presente invención se relaciona con los ligandos del receptor de adenosina A₃ de la fórmula general (I),



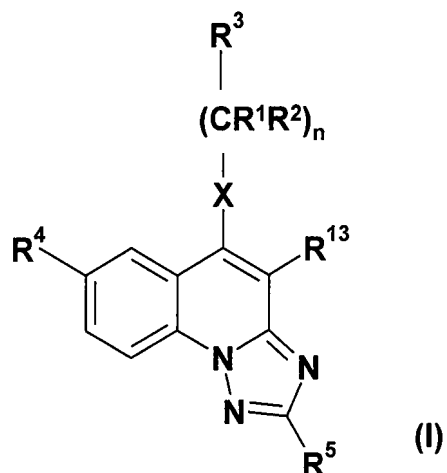
dentro de estos favorablemente con los antagonistas, a sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, con las composiciones farmacéuticas que contienen los

62

compuestos de la fórmula general (I), sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, con el uso de los compuestos de la fórmula general (I), sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, con la preparación de los compuestos de la fórmula general (I), sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, así como con los nuevos intermedios de la fórmula general (II), (VI), (XI), (XII) y (XV) y a la preparación de los mismos.

RESUMEN

La presente invención se relaciona con los ligandos del receptor de adenosina A₃ de la fórmula general (I),

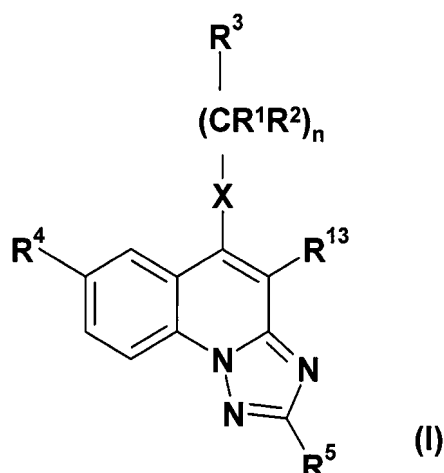


dentro de estos favorablemente con los antagonistas, a sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, con las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la fórmula general (I), sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, con el uso de los compuestos de la fórmula general (I), sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, con la preparación de los compuestos de la fórmula general (I), sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, así como con los nuevos intermedios de la fórmula general (II), (VI), (XI), (XII) y (XV) y a la preparación de los mismos.

SCT\SDC\ID-203117WPC14775

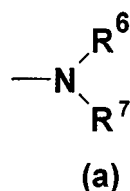
REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. El compuesto de la fórmula general (I),



en donde

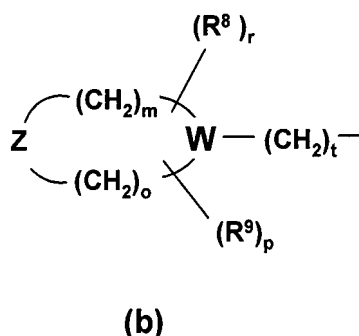
- R¹** significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado
- R²** significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado
- R³** significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado; o un grupo cicloalquilo-C₃₋₆, o un grupo fenilo, grupo tienilo, o grupo furilo, opcionalmente sustituido por uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado idénticos o diferentes, un grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo o átomo de halógeno, o o un anillo heterocíclico de 5- o 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno o un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo o átomo de halógeno;
- R⁴** significa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado idéntico o diferente, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno; o un anillo heterocíclico de 5- o 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, o átomo de halógeno;
- un grupo de la fórmula general (a),



en donde

R^6 y R^7 independientemente significan átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo- C_{3-6} o grupo bencilo; o un grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con grupo amino, grupo amino sustituido por uno o dos grupos alquilo- C_{1-4} lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo hidroxilo, grupo carboxilo, grupo alcoxi- C_{1-4} lineal o ramificado-, o

un grupo de la fórmula general (b),



en donde

R^8 y R^9 independientemente significan un grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado, grupo cicloalquilo- C_{3-6} o grupo hidroxilo;

Z significa un átomo de oxígeno, átomo de azufre, grupo - CHR^{11} -o grupo - NR^{12} - en donde R^{11} y R^{12} independientemente significan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado, grupo cicloalquilo- C_{3-6} , grupo bencilo, o grupo - CH_2 -(alquilo- C_{1-5} lineal o ramificado), - $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ -(alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado) o grupo acilo- C_{1-5} lineal o ramificado;

W significa un átomo de nitrógeno o un grupo - CH ;

m tiene un valor de 1, 2 o 3;

o tiene un valor de 1, 2 o 3;

p tiene un valor de cero o 1;

r tiene un valor de cero o 1;

t tiene un valor de cero o 1;

R^5 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado; o un grupo fenilo, grupo bencilo, grupo tienilo, o grupo furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, grupos alquilo- C_{1-4}

lineales o ramificados idénticos o diferentes, un grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano, o un átomo de halógeno, o

un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros - que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo, o átomos de halógeno;

R¹³ significa un grupo ciano, grupo aminocarbonilo, grupo -CO-O-(alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado) o grupo carboxilo;

X significa grupo -CH₂-, grupo -NH-, grupo -NR¹⁰-, o átomo de azufre, o átomo de oxígeno, o grupo -SO- o -SO₂- - en donde R¹⁰ significa un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado, o grupo cicloalquilo-C₃₋₆;

n tiene un valor de cero, 1 o 2; -

y sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, así como las sales y los solvatos de los mismos.

2. Compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R¹ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado;

R² significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado;

R³ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado; o un grupo cicloalquilo-C₃₋₆, o

un grupo fenilo, o tienilo, o furilo, opcionalmente sustituido con uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado o un átomo de halógeno, o

un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros - que contiene uno, dos, o tres átomos de nitrógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, o átomos de halógeno;

R⁴ significa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o

ramificado idéntico o diferente, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno; o
o un anillo heterocíclico de 5- o 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, o átomo de halógeno; o

un grupo de la fórmula general (a), en donde

R⁶ y **R⁷** independientemente significan un átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo-C₃₋₆ o grupo bencilo; o un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con grupo amino, grupo amino sustituido por uno o dos grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo hidroxilo, grupo carboxilo, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado-, o

un grupo de la fórmula general (b), en donde

R⁸ y **R⁹** independientemente significan un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo cicloalquilo-C₃₋₆;

Z significa un átomo de oxígeno, átomo de azufre, grupo -CHR¹¹-o grupo -NR¹²- en donde R¹¹ y R¹² independientemente significan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo cicloalquilo- C₃₋₆, grupo bencilo, o grupo -CH₂-(acilo C₁₋₅ lineal o ramificado), o grupo -CH₂-CH₂-O-(alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado) o grupo acilo-C₁₋₅ lineal o ramificado;

W significa un átomo de nitrógeno o un grupo -CH;

m tiene un valor de 1, 2 o 3;

o tiene un valor de 1, 2 o 3;

p tiene un valor de cero o 1;

r tiene un valor de cero o 1;

t tiene un valor de cero o 1;

R⁵ significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado; o un grupo fenilo, grupo bencilo, grupo tienilo, o grupo furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, un grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano, o un átomo de halógeno, o

un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros - que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido por uno o más grupos, grupos alquilo- C_{1-4} lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi- C_{1-4} lineal o ramificado, o átomos de halógeno;

R¹³ significa un grupo ciano, grupo aminocarbonilo, grupo $-CO-O-(\text{alquilo-}C_{1-4} \text{ lineal o ramificado})$ o grupo carboxilo;

X significa grupo $-CH_2-$, grupo $-NH-$, grupo $-NR^{10}-$, o átomo de azufre, o átomo de oxígeno, o grupo $-SO-$ o $-SO_2-$ - en donde R^{10} significa un grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado, o grupo cicloalquilo- C_{3-6} ;

n tiene un valor de cero, 1 o 2; -

y sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, así como las sales y los solvatos de los mismos.

3. Los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en donde,

R¹ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado

R² significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado;

R³ un grupo fenilo, o tienilo, o furilo, opcionalmente sustituido por uno o más, grupos alquilo- C_{1-4} lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi- C_{1-4} lineal o ramificado o un átomo de halógeno, o

un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros - que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, grupos alquilo- C_{1-4} lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi- C_{1-4} lineal o ramificado, o átomos de halógeno;

R⁴ significa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado idéntico o diferente, grupo alcoxi- C_{1-4} lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno; o

o un anillo heterocíclico de 5- o 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, grupos alquilo- C_{1-4} lineales o ramificados

idénticos o diferentes, grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, o átomo de halógeno; o

un grupo de la fórmula general **(a)**, en donde

R⁶ y **R⁷** independientemente significan un átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo-C₃₋₆ o grupo bencilo; o un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con grupo amino, grupo amino sustituido por uno o dos grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo hidroxilo, grupo carboxilo, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado-, o

un grupo de la fórmula general **(b)**, en donde

R⁸ y **R⁹** independientemente significan un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo cicloalquilo-C₃₋₆;

Z significa un átomo de oxígeno, átomo de azufre, grupo -CHR¹¹-o grupo -NR¹²- en donde R¹¹ y R¹² independientemente significan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo cicloalquilo-C₃₋₆, grupo bencilo, o grupo -CH₂-(acilo C₁₋₅ lineal o ramificado), o grupo -CH₂-CH₂-O-(alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado) o grupo acilo-C₁₋₅ lineal o ramificado;

W significa un átomo de nitrógeno o un grupo -CH;

m tiene un valor de 1, 2 o 3;

o tiene un valor de 1, 2 o 3;

p tiene un valor de cero o 1;

r tiene un valor de cero o 1;

t tiene un valor de cero o 1;

R⁵ significa un grupo fenilo, grupo bencilo, grupo tienilo, o grupo furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, un grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano, o un átomo de halógeno, o

un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros - que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, o átomos de halógeno;

R¹³ significa un grupo ciano;

X significa un grupo –NH–;

n tiene un valor de cero, 1 o 2; -

y sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, así como las sales y los solvatos de los mismos.

4. Los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en donde,

R¹ significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R² significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R³ un grupo fenilo, o tienilo, o furilo, opcionalmente sustituido por uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado o un átomo de halógeno, o un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros - que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, o átomos de halógeno;

R⁴ significa un anillo heterocíclico con 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, o

un grupo de la fórmula general (a), en donde

R⁶ y **R⁷** independientemente significan un grupo alquilo-C₁₋₄;

o

un grupo de la fórmula general (b), en donde

R⁸ y **R⁹** independientemente significan un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado;

Z significa un átomo de oxígeno, -o grupo –NR¹²- en donde R¹² significan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo bencilo, o un grupo acetilo;

W significa un átomo de nitrógeno;

m tiene un valor de 2;

o tiene un valor de 2;

p tiene un valor de cero o 1;

r tiene un valor de cero o 1;

t tiene un valor de cero;

R⁵ significa un grupo fenilo, grupo bencilo, grupo tienilo, o grupo furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, un grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano, o un átomo de halógeno, o un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros - que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, o átomos de halógeno;

R¹³ significa un grupo ciano;

X significa un grupo -NH-;

n tiene el valor de cero, 1 o 2; -

y sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, así como las sales y los solvatos de los mismos.

5. Los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en donde,

R¹ significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R² significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R³ un grupo fenilo, o

un anillo heterocíclico con 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno;

R⁴ significa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado idéntico o diferente, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno; o un anillo heterocíclico de 5- o 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, o átomo de halógeno; o

un grupo de la fórmula general (**a**), en donde

R⁶ y **R⁷** independientemente significan un átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo-C₃₋₆ o grupo bencilo; o un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o

ramificado, opcionalmente sustituido con grupo amino, grupo amino sustituido por uno o dos grupos alquilo- C_{1-4} lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo hidroxilo, grupo carboxilo, grupo alcoxi- C_{1-4} lineal o ramificado-, o

un grupo de la fórmula general **(b)**, en donde

R⁸ y **R⁹** independientemente significan un grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado, grupo cicloalquilo- C_{3-6} ;

Z significa un átomo de oxígeno, átomo de azufre, grupo - CHR^{11} -o grupo $-NR^{12}$ - en donde R^{11} y R^{12} independientemente significan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado, grupo cicloalquilo- C_{3-6} , grupo bencilo, o grupo $-CH_2$ -(acilo C_{1-5} lineal o ramificado), o grupo $-CH_2-CH_2-O$ -(alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado) o grupo acilo- C_{1-5} lineal o ramificado;

W significa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CH$;

m tiene un valor de 1, 2 o 3;

o tiene un valor de 1, 2 o 3;

p tiene un valor de cero o 1;

r tiene un valor de cero o 1;

t tiene un valor de cero o 1;

R⁵ significa un grupo fenilo, grupo bencilo, grupo tienilo, o grupo furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, grupos alquilo- C_{1-4} lineales o ramificados idénticos o diferentes, un grupo alcoxi- C_{1-4} lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano, o un átomo de halógeno, o

un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros - que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido por uno o más grupos, grupos alquilo- C_{1-4} lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi- C_{1-4} lineal o ramificado, o átomos de halógeno;

R¹³ significa un grupo ciano;

X significa un grupo $-NH-$;

n tiene un valor de cero, 1 o 2; -

y sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, así como las sales y los solvatos de los mismos.

6. Los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en donde,

R¹ significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R² significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R³ un grupo fenilo, o tienilo, o furilo, opcionalmente sustituido por uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado o un átomo de halógeno, o un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros - que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido por uno o más grupos, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, o átomos de halógeno;

R⁴ significa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado idéntico o diferente, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno; o o un anillo heterocíclico de 5- o 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, o átomo de halógeno; o

un grupo de la fórmula general **(a)**, en donde

R⁶ y **R⁷** independientemente significan un átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo-C₃₋₆ o grupo bencilo; o un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con grupo amino, grupo amino sustituido por uno o dos grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo hidroxilo, grupo carboxilo, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado-, o

un grupo de la fórmula general **(b)**, en donde

R⁸ y **R⁹** independientemente significan un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo cicloalquilo-C₃₋₆;

Z significa un átomo de oxígeno, átomo de azufre, grupo -CHR¹¹-o grupo -NR¹²- en donde R¹¹ y R¹² independientemente significan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o

ramificado, grupo cicloalquilo- C_{3-6} , grupo bencilo, o grupo $-CH_2-$ (acilo C_{1-5} lineal o ramificado), o grupo $-CH_2-CH_2-O-$ (alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado) o grupo acilo- C_{1-5} lineal o ramificado;

W significa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CH$;

m tiene un valor de 1, 2 ó 3;

o tiene un valor de 1, 2 ó 3;

p tiene un valor de cero o 1;

r tiene un valor de cero o 1;

t tiene un valor de cero o 1;

R⁵ significa un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con un grupo metoxi, grupo hidroxilo, o un átomo de halógeno, o un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros - que contiene un átomo de nitrógeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre;

R¹³ significa un grupo ciano;

X significa un grupo $-NH-$;

n tiene un valor de cero, 1 o 2; -

y sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, así como las sales y los solvatos de los mismos.

7. Los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde,

R¹ significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R² significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R³ un grupo fenilo, o tienilo, o furilo, o un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros - que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre;

R⁴ significa un anillo heterocíclico de 5- o 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre; o

un grupo de la fórmula general (a), en donde

R⁶ y **R⁷** independientemente significan un átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo- C_{3-6} o grupo bencilo; o un grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado; o

un grupo de la fórmula general (b), en donde

R⁸ y **R⁹** independientemente significan un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado;

Z significa un átomo de oxígeno, grupo -NR¹²- en donde R¹² significan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo cicloalquilo- C₃₋₆, grupo bencilo, o grupo -CH₂-acetilo, o grupo -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₃ o grupo acetilo;

W significa un átomo de nitrógeno o un grupo -CH;

m tiene un valor de 2;

o tiene un valor de 2;

p tiene un valor de cero o 1;

r tiene un valor de cero o 1;

t tiene un valor de cero;

R⁵ significa un grupo fenilo, grupo bencilo, grupo tienilo, o grupo furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales o ramificados idénticos o diferentes, un grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano, o un átomo de halógeno, o un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros - que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre;

R¹³ significa un grupo ciano;

X significa un grupo -NH-;

n tiene un valor de 1; -

y sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, así como las sales y los solvatos de los mismos.

8. los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en donde,

R¹ significa un átomo de hidrógeno;

R² significa un átomo de hidrógeno;

R³ un grupo fenilo, o

un anillo heterocíclico con 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno;

R⁴ significa un anillo heterocíclico con 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno; o

un grupo de la fórmula general (b), en donde

R⁸ y **R⁹** significan un grupo metilo;

Z significa un átomo de oxígeno, grupo $-NR^{12}$ en donde R^{12} significan un átomo de hidrógeno, grupo metilo o grupo acetilo;

W significa un átomo de nitrógeno;

m tiene un valor de 2;

o tiene un valor de 2;

p tiene un valor de cero o 1;

r tiene un valor de cero o 1;

t tiene un valor de cero;

R⁵ significa un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con un grupo metóxido, grupo hidroxilo, o un átomo de halógeno, o un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros - que contiene un átomo de nitrógeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre;

R¹³ significa un grupo ciano;

X significa un grupo $-NH-$;

n tiene un valor de 1;

y sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, así como las sales y los solvatos de los mismos.

9. Los siguientes compuestos de acuerdo con cualquiera de la reivindicaciones de 1 a 8:

- 2-(3-metoxifenil)-7-(morfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- 2-(4-metoxifenil)-7-(morfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- 2-(4-metoxifenil)-7-(2,6-*trans*-dimetilmorfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- 2-(piridin-4-il)-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- 2-(4-metoxifenil)-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- 2-(3-metoxifenil)-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- 2-(3-hidroxifenil)-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- 2-(3-metoxifenil)-7-(4-acetilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,

- 2-(3-metoxifenil)-7-(piperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- 2-fenil-7-(piridin-3-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- 2-fenil-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-(2-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- 2-(3-metoxifenil)-7-(piridin-3-il)-9-(4-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,

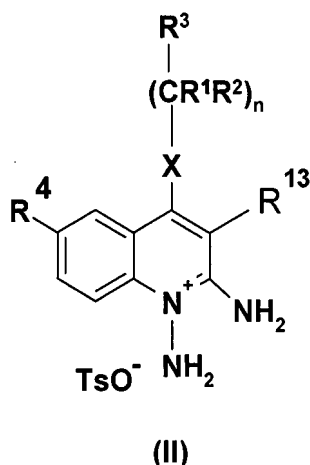
y sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros y las sales y solvatos de los mismos.

10. Los siguientes compuestos de acuerdo con cualquiera de la reivindicaciones de 1 a 9:

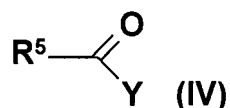
- Clorhidrato de 2-(3-metoxifenil)-7-(morfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- Clorhidrato de 2-(4-metoxifenil)-7-(morfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- Hidrogenosulfato de 2-(4-metoxifenil)-7-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- Maleato de 2-(piridin-4-il)-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- Monohidrato del hemifumarato de 2-(4-metoxifenil)-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- Hemihidrato del hemifumarato de 2-(3-metoxifenil)-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- Clorhidrato de 2-(3-hidroxifenil)-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- Hidrogenosulfato de 2-(3-Metoxifenil)-7-(4-acetilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- Maleato de 2-(3-metoxifenil)-7-(piperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- Hidrogenosulfato de 2-Fenil-7-(piridin-3-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- Clorhidrato de 2-fenil-7-(4-metilpiperacin-1-il)-9-(2-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,
- Hidrogenosulfato de 2-(3-Metoxifenil)-7-(piridin-3-il)-9-(4-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina.

11. Proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, y sus sales, solvatos e isómeros, *N*-óxidos caracterizados porque que:

- A) para la preparación de compuestos de la fórmula general (I) – en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} , X y n tienen el significado definido en la reivindicación 1, - una sal 1,2-diamino-acinio de la fórmula general (II)



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{13} , X y n tienen el significado como se dio anteriormente y TsO^- significa el anión *p*-toluensulfonato, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general (IV),

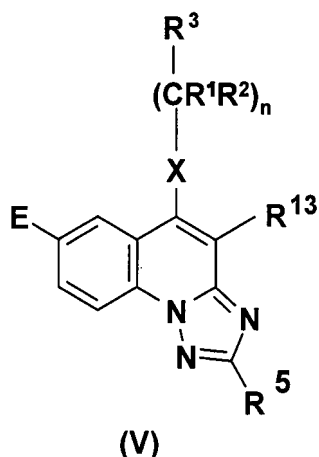


en donde el significado de R^5 es como se define en la reivindicación 1 y Y significa un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno o grupo alquilo- C_{1-4} ; ó

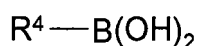
- B) para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) – en donde R^4 significa grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado idéntico o diferente, grupo alcoxi- C_{1-4} lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno; o o un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros enlazado a través de un átomo de carbono, que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, grupos alquilo- C_{1-4} lineales o ramificados idénticos o diferentes, grupo alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, o átomo de halógeno; o

un grupo de la fórmula general (b), en donde si el valor de t es 1, entonces **W** significa un átomo de nitrógeno ó un grupo -CH, o si el valor de t es 0, entonces **W** significa un grupo -CH, y los significados de Z, m, o, p r, R⁸ y R⁹ son como se define en la reivindicación 1, y el significado de R¹, R², R³, R⁵, R¹³, X y n, son como se define en la reivindicación 1,

B/1) un derivado del triazol de la fórmula general (V),



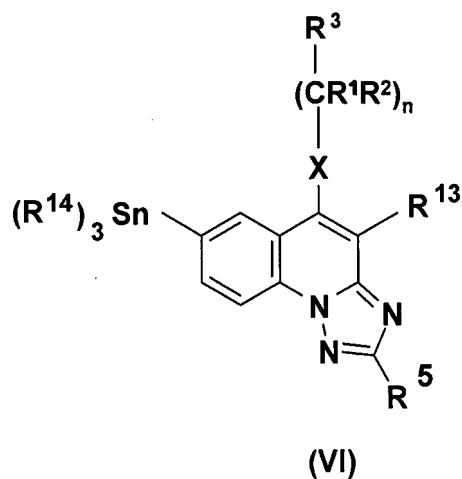
en donde E significa un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonilo, y el significado de R¹, R², R³, R⁵, R¹³, X y n, son como se define en la reivindicación 1, con el compuesto de la fórmula general (VII),



(VII)

en donde el significado de R⁴ es como se definió anteriormente para el proceso B), se hace reaccionar, o

B/2) un derivado del trialquiltintrialzol de la fórmula general (VI),

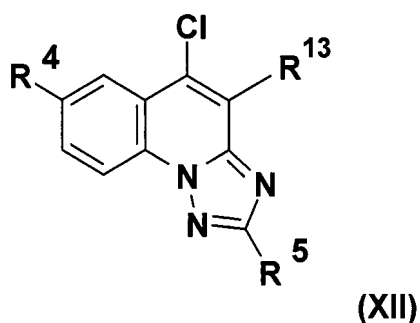


en donde R^{14} significa un grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado y el significado de R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{13} , X y n, son como se definió en la reivindicación 1, y el compuesto de la fórmula general (VIII),

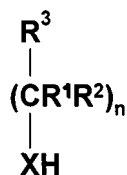
R^4 -E (VIII)

en donde E significa un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonyl, y el significado de R^4 es como se definió anteriormente para el proceso B); se hace reaccionar o

- C) para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I), en donde los significados de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} , X y n son como se definen en la reivindicación 1, un derivado de triazol de la fórmula general (XII),



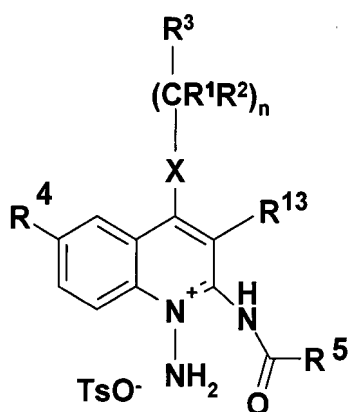
en donde los significados de R^4 , R^5 y R^{13} son como se define en la reivindicación 1, y un compuesto de la fórmula general (XIII),



(XIII)

en donde los significados de X, R^1 , R^2 y R^3 y n son como se definieron en la reivindicación 1; se hace reaccionar o

- D) para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I), en donde los significados de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} , X y n son como se definieron en la reivindicación 1, un compuesto de la fórmula general (XV),



(XV)

en donde los significados de X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹³ y n son como se definieron en la reivindicación 1 y TsO⁻ significa anion *p*-toluensulfonato, y se cicla en presencia de una base orgánica o inorgánica; y

si se desea se transforman los sustituyentes del compuesto de la fórmula general (I) uno en el otro mediante un método conocido *per se*, y/o se transforma el compuesto resultante de la fórmula general (I) en su sal, solvato, *N*-óxido o se libera a partir de su sal, solvato y/o se resuelve en su isómero ópticamente activo, o se transforma el isómero ópticamente activo en el compuesto racémico, y si se desea se separan los isómeros estructurales.

12. Composiciones farmacéuticas caracterizadas porque contienen uno o más compuestos de la fórmula general (I) en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹³, X y n tienen el significado como se definió en la reivindicación 1, y/o su sal, solvato, isómero, *N*-óxido o la sal o solvato de los mismos, y uno o más excipientes usados en la industria farmacéutica.

13. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 caracterizada por que contiene uno o más compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10.

14. Compuestos de la fórmula general (I), en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹³, X y n tienen el significado como se definió en la reivindicación 1, y sus sales, solvatos, isómeros, *N*-óxidos o las sales o solvatos de los mismos para uso en el tratamiento de enfermedades donde juega un papel en el desarrollo de la enfermedad el receptor de adenosina A₃.

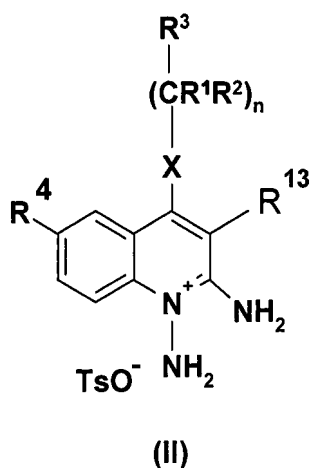
15. Compuestos de la fórmula general (I), en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} , X y n tienen los significados como se definieron en la reivindicación 1, y sus sales, solvatos, isómeros, N-óxidos o las sales o solvatos de los mismos para uso de acuerdo con la reivindicación 14 como ligandos del receptor de adenosina A_3 , para el tratamiento de disfunciones del corazón, ojos, riñón, sistema respiratorio, tracto gastrointestinal, articulaciones y sistema nervioso central, para la inhibición de la degranulación de los mastocitos, para la inhibición de la producción de las citocinas, para disminución de la presión interna del ojo, para la inhibición de la liberación de TNF-alfa, para el impedimento de la migración y activación de los granulocitos eosinófilos y neutrófilos y otras células inflamatorias, para la inhibición de la construcción del músculo liso de las vías respiratorias, y para el impedimento de la infiltración del plasma sanguíneo a través de los vasos sanguíneos y para la inhibición del incremento de la sobreproducción de mucina.

16. Compuestos de la fórmula general (I), en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} , X y n tienen los significados como se definieron en la reivindicación 1, y sus sales, solvatos, isómeros, N-óxidos o las sales o solvatos de los mismos para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 15 como ligandos del receptor de adenosina A_3 , como ingrediente farmacéutico activo en medicamentos antiasmáticos, antiisquémicos, antidepresivos, antiarrítmicos, antirreumáticos, antiglaucómicos, antiinflamatorio en enfermedades del intestino inflamatorias e irritables, antiCOPD, protectores de las funciones renales, preventivos de tumores, como medicamentos antiparkinsonianos y estimulantes de la función cognitiva; y en el tratamiento o prevención de las siguientes enfermedades: daño en el músculo cardíaco durante la reperfusión, síndrome de dificultad respiratoria aguda, enfermedad pulmonar obstructiva crónica – que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o dificultad respiratoria –, reacciones alérgicas que incluyen rinitis, respuesta inducida al veneno de la hiedra, urticaria, esclerodermia, artritis, otras enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias del intestino – que incluyen enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa –, síndrome irritable del intestino, enfermedad de Addison, soriasis, enfermedades de las articulaciones, hipertensión, funciones neurológicas anormales, glaucoma y diabetes.

17. Compuestos de la fórmula general (I), en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} , X y n tienen los significados como se definieron en la reivindicación 1, y sus sales, solvatos, isómeros, N-óxidos o las sales o solvatos de los mismos para uso de

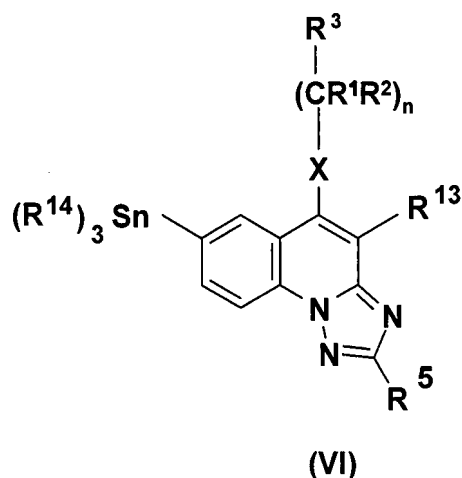
acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16 para el tratamiento de enfermedades como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, glaucoma, tumor, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad del intestino irritable, dolor alérgico e inflamatorio, artritis reumatoide, isquemia, hipoxia, arritmia del corazón, enfermedades renales y enfermedades del estado de ánimo.

18. Compuestos de la fórmula general (II),



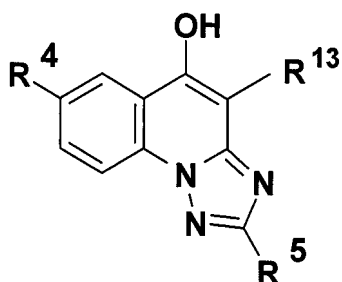
en donde el significado de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} , X y n es como se definió en la reivindicación 1 y TsO^- significa el anión *p*-toluensulfonato.

19. El compuesto de la fórmula general (VI),



en donde R^{14} significa un grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado, y el significado de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} , X y n es como se definió en la reivindicación 1.

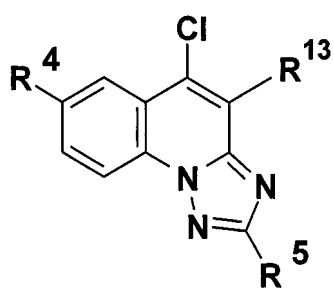
20. El compuesto de la fórmula general (XI),



(XI)

en donde el significado de R^4 , R^5 y R^{13} son como se definieron en la reivindicación 1.

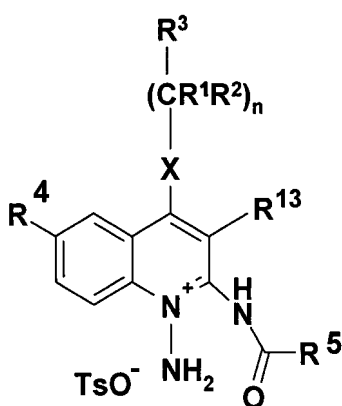
21. El compuesto de la fórmula general (XII),



(XII)

en donde el significado de R^4 , R^5 y R^{13} son como se definieron en la reivindicación 1.

22. El compuesto de la fórmula general (XV),



(XV)

en donde el significado de X , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} y n es como se definió en la reivindicación 1 y TsO^- significa el anión *p*-toluensulfonato.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0083390

Bogotá D.C., Agosto 15 de 2012 - 08:05:57

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	194851215	14/08/2012	32.045.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	120.000.00	120.000.00
				\$120.000.00

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001036-00004-0000

Fecha: 2012-08-17 16:43:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 85

Colo: 14775-841-07-7

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 15 de 2012 - 08:06:07