



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

10-1036

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

TRIAZOLO (1,5-A) QUINOLINAS COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR
DE ADENOSINA A3

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO

PARIS, FRANCIA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

(FORMA P-10)

En - 07-01-2010

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001036- -00000-0000

Fecha: 2010-01-06 15:53:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 179**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

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

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **SANOFI-AVENTIS**

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia.

Dirección: 174, Avenue de France,
75013 París
FranciaDomicilio: París,
Francia**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 35.456.344

T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

1. Edit SUSÁN /

Dunakeszi,
Hungría

3. Zoltán KAPUI /

Budapest,
Hungría

5. Sándor BÁTORI /

Budapest,
Hungría

7. Endre MIKUS /

Budapest,
Hungría

9. Michel FINET /

Le Vésinet,
Francia

11. Tibor SZABÓ /

Budapest,
Hungría

2. Kinga BOÉR

Pomáz,
Hungría

4. Géza TÍMÁRI /

Vecsés,
Hungría

6. Zoltán SZLÁVIK /

Budapest,
Hungría

8. Judit VARGÁNÉ SZEREDI /

Budapest,
Hungría

10. Katalin URBÁN SZABÓ /

Budapest,
Hungría

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/HU2008/000063Fecha: 02 de junio de 2008Publicación Internacional No. WO 2008/149168 A1Fecha: 11 de diciembre de 2008

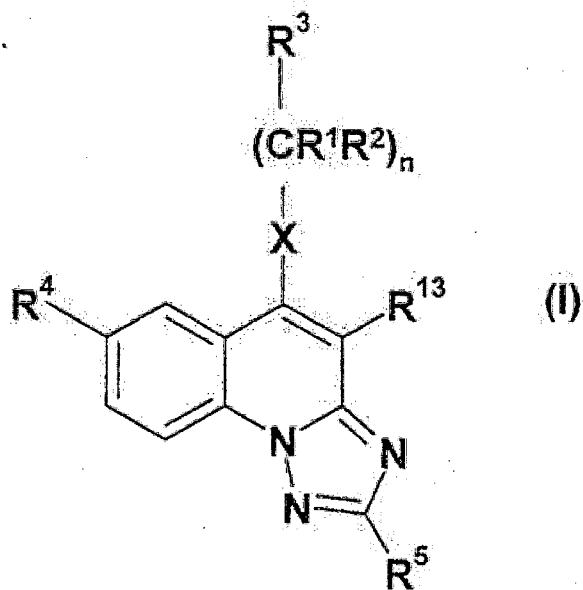
6

Título (54)**TRIAZOLO [1,5-A] QUINOLINAS COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE
ADENOSINA A₃**

7	Clasificación Internacional (51) <u>C07D 215/058</u> A61P 29/00, A61K 31/4745 207.F 7/22			
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>HU</u>	(32) Fecha <u>07 de junio de 2007</u>	(31) Número de Solicitud <u>P0700395</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>09-96,138</u> Fecha: <u>21 de diciembre de 2009</u> Comprobante de pago No.: <u>09-96,151</u> Fecha: <u>21 de diciembre de 2009</u> Comprobante de pago No.: <u>09-96,152</u> Fecha: <u>21 de diciembre de 2009</u> Comprobante de pago No.: <u>09-93,963</u> Fecha: <u>15 de diciembre de 2009</u> Comprobante de pago No.: <u>10-248</u> Fecha: <u>5 de enero de 2010</u>			
10	Anexos:			
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo.			
☒	Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima primera reivindicación por \$416.000.oo..			
☒	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.			
☒	Poderes, si fuere el caso.			
☐	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.			
☐	Declaraciones.			
☒	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)			
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)			
☐	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.			
☐	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.			
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso.			
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.			
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.			
☒	Arte final 12x12			
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.			
☒	Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS			

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/149168 A1

Descripción:

Páginas 56 en el idioma original

Páginas 53 en español

Reivindicaciones: Número (s) 26

Figuras: Número (s) 4

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

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

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

SANOFI-AVENTIS

domiciliado (s) en/of **174, avenue de France**

F-75013 Paris, Francia, hereby ratify the patent

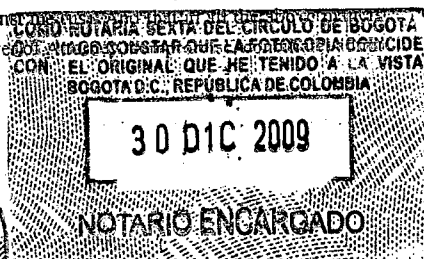
application No. 05.057.645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

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

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

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

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



promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this
en/in
por/by
Firma Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

Vu pour certification
matérielle de la signature
de M. Markus Jacobi
apposée ci-dessus.

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

- 1. - République Française
Le présent acte public
- 2. - a été signé par *Dr. Koenig*
- 3. - agissant en qualité de *NOTAIRE*
- 4. - est revêtu du sceau de *Paris*

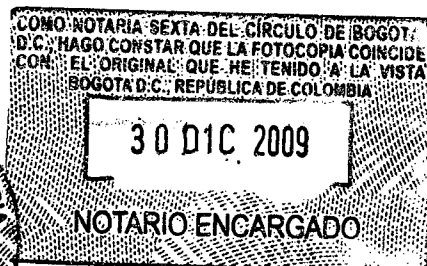
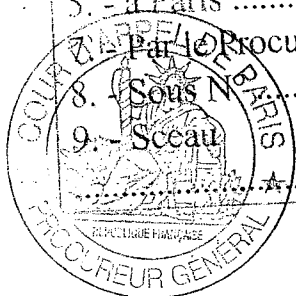
ATTESTE

5. - à Paris le **21 JUIN 2005**

6. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel

8. - Sous N° *81902/2005*

9. - Sceau Le *signature*



CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

K. L. ASSOCIÉS



Notaires
20, rue de la Paix
75002 PARIS
Tél. 01 55 04 70 00 - Fax 01 40 20 42 43

Le Notaire soussigné certifie : que la signature qui précède de :
Markus JACOBI

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations
Brevets Europe
De la société sanofi-aventis,
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français
que la société est sise 174 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents
correspondants et les certifie.

Etabli et signé à Paris

Le 20 / 06 / 05

Le Notaire
(signature – cachet)



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :
Le présent acte public

2. a été signé par

3. agissant en qualité de

4. est revêtu du sceau/cachet de/du

5. à

7. par

8. N°

9. Sceau/cachet :

Attesté

6. le

10. Signature :



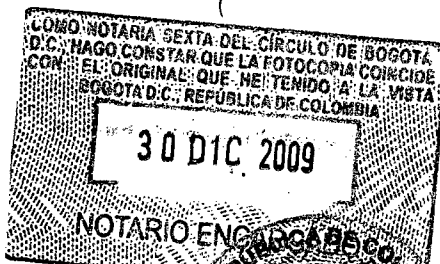
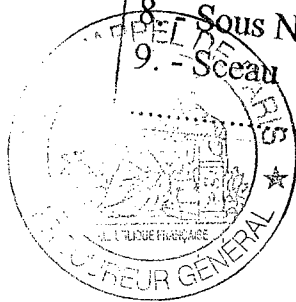
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par *M^e Koenig*
3. - agissant en qualité de *Notaire*
4. - est revêtu du sceau de *Ac. E.T.U.D.E.*

ATTESTE

5. - à Paris le **21 JUIN 2005**
7. - Par le Procureur G^{al} près la Cour d'Appel
8. - Sous N° *81.903*
9. - Sceau

Le. *[Signature]* signature



Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLÉS, el cual, para su identificación se sella con el sello de María Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia.

LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por **SANOFI- AVENTIS**, a favor de EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005.)

(Firma Ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.

(Firma Ilegible)
.L. ASSOCIES
Notarios
20, rue de la Paix
75002 PARIS

Sello del Notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de:

Marcus Jacobi

es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

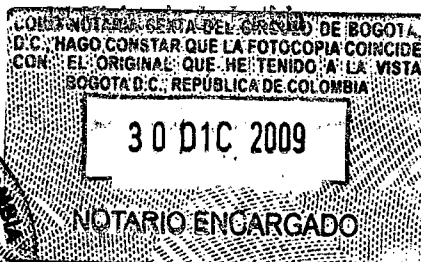
Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

Dado y firmado en París, hoy, 20 de junio de 2005.

El Notario
(Firma – sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 MJS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 MJS
5 DE SEPT. 2005



9

(Ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
20, rue de la Paix, París

APOSTILLA
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Francesa
El presente Documento Público
2. Fue firmado por el Abogado Koenig
3. Quien actúa en calidad de NOTARIO
4. Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

5. En París
6. El 21 de junio de 2005
7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia
8. Bajo el Número 81903
9. Sello/Estampilla:

Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

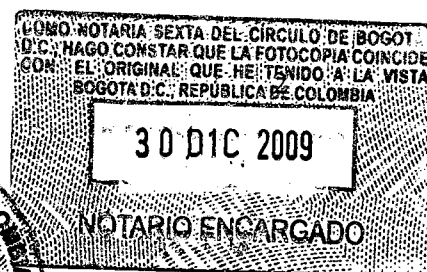
10- Firma: (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 SJS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 SJS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA



2005 JUL 12 12:28

1003
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTIAFE DE BOGOTA D.C.

60
 61
 62
 63
 64
 65
 66
 67
 68
 69
 70
 71
 72
 73
 74
 75
 76
 77
 78
 79
 80
 81
 82
 83
 84
 85
 86
 87
 88
 89
 90
 91
 92
 93
 94
 95
 96
 97
 98
 99
 100

20

James Smith
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENADO
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN JESUS DE
LO MITA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIR
MA(S) PUESTA(S) POR
Maria Eugenia Sanin
~~IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)~~
ES/SON AUTENTICA(S)
SANTAFE DE BOGOTA
12 JUL 2005

A circular notary seal for Pablo Hernandez Esquivel, a Notario Publico in Santo Domingo. The seal is stamped in black ink and features the text "NOTARIO PUBLICO" at the top, "PABLO HERNANDEZ" in the middle, "ESQUIVEL" below it, and "Notario Santo Domingo" at the bottom. A signature is written across the seal.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

30 DIC. 2009

NOTARIO ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA

A circular notary seal. The outer ring contains the text "REPUBLICA DE COLOMBIA" at the top and "NOTARIA SEXTA DE BOGOTA" at the bottom. In the center, there is a coat of arms. Below the coat of arms, the name "Jaime Vargas Cordero" is written in a script font, followed by "NOTARIO ENCARGADO" in a bold, sans-serif font. A large, stylized signature is written over the text "NOTARIO ENCARGADO".

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 December 2008 (11.12.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/149168 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 215/58 (2006.01) A61K 31/4745 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
C07F 7/22 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

~~HEP~~ URBÁN SZABÓ, Katalin [HU/HU]; Budapest (HU). SZABÓ, Tibor [HU/HU]; Budapest (HU).

(74) Agent: SANOFI-AVENTIS; c/o Dr. György Mihályi and János Öri, Tó u. 1-5., H-1045 Budapest (HU).

(21) International Application Number:

PCT/HU2008/000063

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

(22) International Filing Date: 2 June 2008 (02.06.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
P0700395 7 June 2007 (07.06.2007) HU

(71) Applicant (for all designated States except US): SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, Avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and

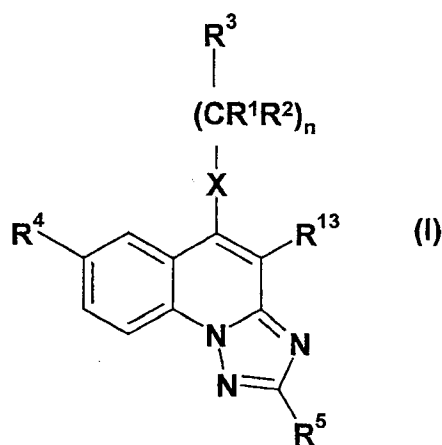
(75) Inventors/Applicants (for US only): SUSÁN, Edit [HU/HU]; Dunakeszi (HU). BOÉR, Kinga [HU/HU]; Pomáz (HU). KAPUI, Zoltán [HU/HU]; Budapest (HU). TÍMÁRI, Géza [HU/HU]; Vecsés (HU). BÁTORI, Sándor [HU/HU]; Budapest (HU). SZLÁVIK, Zoltán [HU/HU]; Budapest (HU). MIKUS, Endre [HU/HU]; Budapest (HU). VARGÁNE SZEREDI, Judit [HU/HU]; Budapest (HU). FINET, Michel [HU/HU]; Le Vésinet

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(54) Title: TRIAZOLO [1, 5-A] QUINOLINES AS ADENOSINE A3 RECEPTOR LIGANDS



(57) Abstract: The present invention relates to the adenosine A3 receptor ligands of the general formula (I), within them favourably to the antagonists, to their salts, solvates, *N*-oxides and isomers, to the pharmaceutical compositions containing the compounds of the general formula (I), their salts, solvates, *N*-oxides and isomers, to the use of the compounds of the general formula (I), their salts, solvates, *N*-oxides and isomers, to the preparation of the compounds of the general formula (I), their salts, solvates, *N*-oxides and isomers, as well as to the new intermediates of the general formula (II), (VI), (XI), (XII) and (XV), and to the preparation thereof.

TRIAZOLO [1, 5-A] QUINOLINES AS ADENOSINE A₃ RECEPTOR LIGANDS

The present invention relates to the adenosine A₃ receptor ligands of the general formula (I), within them favourably to the antagonists, to their salts, solvates, *N*-oxides and isomers, to the pharmaceutical compositions containing the compounds of the general formula (I), their salts, solvates, *N*-oxides and isomers, to the use of the compounds of the general formula (I), their salts, solvates, *N*-oxides and isomers, to the preparation of the compounds of the general formula (I), their salts, solvates, *N*-oxides and isomers, as well as to the new intermediates of the general formula (II), (VI), (XI), (XII) and (XV), and to the preparation thereof.

Adenosine is a well-known component of several biologically active endogenous molecules (ATP, NAD⁺, nucleic acids). Besides, it plays an important regulatory role in many physiological processes. The effect of adenosine on heart function was discovered already in 1929. (Drury and Szentgyörgyi, J Physiol 68:213, 1929). The identification of an increasing number of physiological functions mediated by adenosine and the discovery of new adenosine receptor subtypes give possibilities for therapeutic application of specific ligands (Poulse, S. A. and Quinn, R. J. Bioorganic and Medicinal Chemistry 6:619, 1998).

To date, the receptors for adenosine have been classified into three main classes: A₁, A₂ and A₃. The A₁ subtype is partly responsible for inhibiting the adenylate cyclase by coupling to G_i membrane protein, partly influences other second messenger systems. The A₂ receptor subtype can be subdivided into two further subtypes – A_{2a} and A_{2b} -, which receptors stimulate the adenylate cyclase activity. The sequence of adenosine A₃ receptors have been recently identified from rat testis cDNA library. Later it was proved that it corresponds to a novel, functional adenosine receptor. The activation of the A₃ receptors is connected also with several second-messenger systems, as for instance inhibition of adenylate cyclase and stimulation of phospholipase C and D.

The adenosine receptors are found in several organs and regulate their functions. Both A₁ and A_{2a} receptors play important roles in the central nervous system and cardiovascular system. In the CNS, the adenosine inhibits the release of synaptic transmitters which effect is mediated by A₁ receptors. In the heart, also the A₁ receptors mediate the negative inotropic, chronotropic and dromotropic effects of adenosine. The adenosine A_{2a} receptors, which located relatively in a higher amount in the striatum, display a functional interaction with dopamine receptors in regulating the synaptic

transmission. The A_{2a} adenosine receptors on endothelial and smooth muscle cells are responsible for adenosine-induced vasodilation (Baraldi P G et al. Chem. Rev. 2008, 108, 238-263).

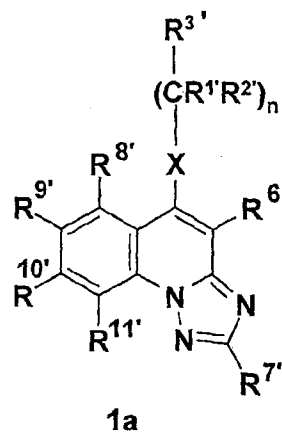
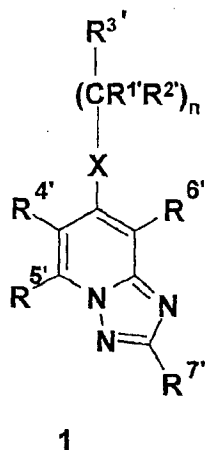
On the basis of mRNA identification, the A_{2b} adenosine receptors are widely distributed in different tissues. They have been identified almost in every cell type, but its expression is the highest in the intestine and the bladder. This subtype probably also has important regulatory function in the regulation of the smooth muscle tone of the blood vessel and plays a role in the function of mast cells (Volpini R et al. Curr. Topics in Med. Chem. 2003, 3, 427-443).

Expression levels for A₃ adenosine receptors are rather low comparing to other subtypes and highly species dependent. A₃ adenosine receptors are expressed primarily in the central nervous system, testis, and immune system and appear to be involved in the modulation of mediator release from mast cells in immediate hypersensitivity reaction and in neutrophilic granulocyte migration (Y.Chen et al., Science 2006,314:1792-1795).

For therapeutic use it is essential to ensure that the molecules are selective towards other adenosine receptors therefore does not bind, or bind only in the case of very high concentration to the A₁, A_{2a} and A_{2b} sub-types of the adenosine receptor.

The A₃ antagonists published so far in the literature belong to the groups of flavonoides, 1,4-dihydropyridine derivatives, thiazolonaphthyridines, thiazolopyrimidines and amino-quinolines. However, many of the effective and to the adenosine subtypes selective antagonists are of strongly lipophilic character, consequently, they have poor aqueous solubility. This property hinders their in vivo application. As it is seen in the literature, the number of studies directed to the preparation of water soluble adenosine A₃ receptor antagonists, is increasing (Ch. E. Müller *et al.*, J. Med. Chem. 45:3440, 2002; A. Maconi *et al.*, J. Med. Chem. 45:3579, 2002).

Patent application WO 03/053968 describes triazolo-quinoline derivatives, a novel structural group of effective adenosine A₃ antagonists. The compounds of the general formulae (1) and (1a) of patent application WO 03/053968 are adenosine A₃ antagonists with high selectivity.



Patent application of publication number WO 03/053968 claims compounds of the general formulae (1) and (1a), -wherein

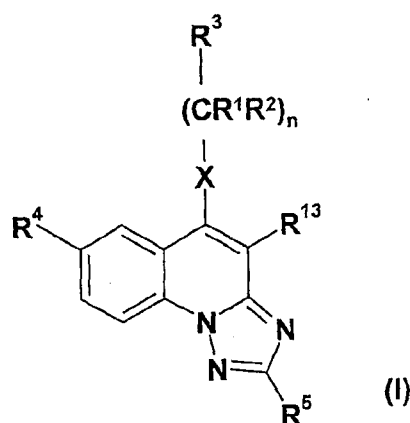
- 5 $R^{1'}$ stands for hydrogen atom or a straight or branched C_{1-4} alkyl group;
 $R^{2'}$ stands for hydrogen atom or a straight or branched C_{1-4} alkyl group;
 $R^{3'}$ stands for hydrogen atom or a straight or branched C_{1-4} alkyl group, or a phenyl group, thienyl group, or furyl group, optionally substituted by one or more straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, or halogen atom, or for a 5- or 6 membered heteroaromatic ring -containing one, two or three
 10 nitrogen atoms or one nitrogen atom and one oxygen atom or one nitrogen atom and one sulphur atom- optionally substituted by one or more straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, or halogen atom;
 $R^{6'}$ stands for hydrogen atom or a cyano group, aminocarbonyl group, C_{1-4} alkoxycarbonyl group, or carboxyl group;
 15 $R^{7'}$ stands for hydrogen atom or a straight or branched C_{1-4} alkyl group, or a phenyl, benzyl, thienyl, furyl group, optionally substituted by a methylenedioxy group, or one or more straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, hydroxyl group, trifluoromethyl group, cyano group or halogen atom, or for
 20 a 5 or 6 membered heteroaromatic ring -containing one, two or three nitrogen atoms or one nitrogen atom and one oxygen atom or one nitrogen atom and one sulphur atom- optionally substituted by one or more straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, or halogen atom,
 $R^{8'}$, $R^{9'}$, $R^{10'}$, and $R^{11'}$ independently mean hydrogen atom, straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, hydroxyl group or halogen atom; or
 25

- $R^{8'}$ and $R^{11'}$ stand for hydrogen atom and $R^{9'}$ and $R^{10'}$ together form a methylenedioxy group;
 X stands for a $-CH_2-$ group, $-NH-$ group, $-NR^{8'}$ group, or a sulphur atom or an oxygen atom or a sulfo group or a sulfoxy group -wherein $R^{8'}$ stands for a straight or branched C_{1-4} alkyl group or C_{3-6} cycloalkyl group-;
 n has a value of zero, 1 or 2 –
 and their salts, solvates and optically active isomers and the salts, solvates thereof.

These compounds, too, have the characteristic disadvantage that they dissolve in water very poorly, sometimes not at all, what renders their drugability difficult.

We aimed to prepare new adenosine A_3 ligands with quinoline skeleton, within them favourably antagonists, which have strong antagonistic effect and are selective to the A_3 receptor, i.e. they inhibit the A_3 receptor in much smaller concentration as compared to the A_1 , A_{2a} and A_{2b} receptors. We also aimed that the stability, bioavailability, metabolism, therapeutic index, toxicity and solubility of the new compounds allow their development into a drug substance. A further aim was that the compounds, due to their favourable enteric absorption, can be administered orally.

We have found that the compounds of the general formula (I),



- wherein

- R^1 stands for hydrogen atom or for straight or branched C_{1-4} alkyl group;
 R^2 stands for hydrogen atom or for straight or branched C_{1-4} alkyl group;
 R^3 stands for hydrogen atom or for straight or branched C_{1-4} alkyl group, or C_{3-6} cycloalkyl group, or

5

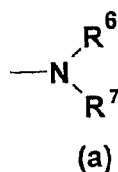
a phenyl- or thienyl-, or furyl group, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, hydroxyl group or halogen atom, or

5 a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three nitrogen atoms, or a 5-membered heterocyclic ring containing one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, hydroxyl group or halogen atom;

10 **R⁴** stands for a phenyl-, benzyl-, thienyl-, or furyl group, optionally substituted with methylenedioxy group, or with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, hydroxyl group, trifluoromethyl group, cyano group, or halogen atom, or

15 a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three or four nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, or halogen atom, or

a group of the general formula (a),

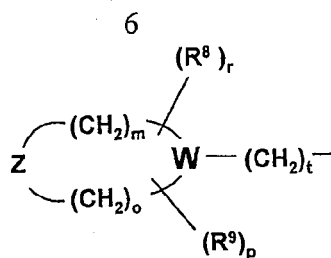


20 - wherein

R⁶ and **R⁷** independently stand for hydrogen atom, C₃₋₆ cycloalkyl group or benzyl group, or

25 a straight or branched C₁₋₄ alkyl group, optionally substituted with amino group, amino group substituted with one or two identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, hydroxyl group, carboxyl group or straight or branched C₁₋₄ alkoxy group -, or

a group of the general formula (b),



(b)

-wherein

R^8 and R^9 independently stand for straight or branched C_{1-4} alkyl group, C_{3-6} cycloalkyl group or hydroxyl group;

Z means oxygen atom, sulphur atom, $-\text{CHR}^{11}$ -group or $-\text{NR}^{12}$ -group - where R^{11} and R^{12} independently stand for hydrogen atom, straight or branched C_{1-4} alkyl group, C_{3-6} cycloalkyl group, benzyl group, or $-\text{CH}_2$ -(C_{1-5} straight or branched acyl)-group, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ -(C_{1-4} straight or branched alkyl)-group or C_{1-5} straight or branched acyl group;

W means nitrogen atom or $-\text{CH}$ -group;

m is a value of 1, 2 or 3;

o is a value of 1, 2 or 3;

p is a value of zero or 1;

r is a value of zero or 1;

t is a value of zero or 1 - ;

R^5 stands for hydrogen atom, straight or branched C_{1-4} alkyl group, or a phenyl-, benzyl-, thienyl-, or furyl group, optionally substituted with methylenedioxy group, or with one or more, identical or different, straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, hydroxyl group, trifluoromethyl group, cyano group, or halogen atom, or a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three or four nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more identical or different straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, hydroxyl group or halogen atom;

R^{13} stands for cyano group, aminocarbonyl group, $-\text{CO-O}$ -(C_{1-4} straight or branched alkyl) group or carboxyl group;

X means $-\text{CH}_2-$ group, $-\text{NH}-$ group, $-\text{NR}^{10}-$ group, or sulphur atom, or oxygen atom, or $-\text{SO}-$ or $-\text{SO}_2-$ group – where R^{10} stands for straight or branched C_{1-4} alkyl group or C_{3-6} cycloalkyl group;

n is a value of zero, 1 or 2; -

5 and their salts, solvates, *N*-oxides and isomers, as well as the salts and solvates thereof, fulfil the above criteria, they have better solubility than the known triazolo-3-cyanoquinoline derivatives, and at the same time, they retain the strong adenosine A3 antagonistic effect and the selectivity.

Furthermore, we have found that the compounds of the general formula (I) according to the invention exhibit outstanding anti-inflammatory effect.

A further advantage of the compounds of the general formula (I) is that they have very favourable metabolism properties. The triazole ring is stable, during its metabolism the undesired aromatic amines are not formed.

Another advantage of the compounds of the general formula (I) according to the present invention is that they have favourable pharmacokinetic properties.

Detailed meanings of the above substituents are as follows:

By halogen atom we mean chloro-, fluoro-, iodo- or bromo atom.

By a straight or branched C_{1-4} alkyl group we mean methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, isobutyl-, secondary-butyl-, tertiary-butyl-, preferably ethyl- or methyl group.

By a straight or branched C_{1-4} alkoxy group we mean methoxy-, ethoxy-, propoxy-, isopropoxy-, butoxy-, isobutoxy-, secondary-butoxy-, tertiary-butoxy-, preferably ethoxy- or methoxy group.

By a C_{3-6} cycloalkyl group we mean cyclopropyl-, cyclobutyl-, cyclopentyl- or cyclohexyl group.

By a C_{1-5} acyl group we mean formyl-, acetyl-, propionyl-, 2-methyl-propionyl-, butyryl- or valeryl group.

By a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one, two, three or four nitrogen atoms we mean an aromatic ring or an unsaturated, partly saturated or fully saturated heterocyclic ring, e.g. pyrrole, imidazole, pyrazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazole, pyridine, pyrimidine, pyridazine, pyrazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,4,5-tetrazine, pyrroline, imidazoline, pyrazoline ring. The ring is optionally substituted with C_{1-4} alkyl-, or alkoxy group or hydroxyl group or with halogen atom.

The heterocycle containing one nitrogen atom and one oxygen or one nitrogen atom and one sulphur atom may be an aromatic ring, unsaturated, partially saturated or saturated heterocycle, for example oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, 1,2-tiazine, 1,3-tiazine, 1,4-tiazine ring. The ring is optionally substituted with C₁₋₄ alkyl or alkoxy group or hydroxyl group or with halogen atom.

Group (b) is preferably pyrrolidino, piperidino, piperazino, 4-methylpiperazino, 4-acetylpiperazino, 4-acetylmethylpiperazino, 4-ethoxyethylpiperazino, 4-benzylpiperazino, morpholino or 2,6-dimethylmorpholino group.

By salts of the compounds of the general formula (I) we mean salts given with inorganic and organic acids. Preferred salts are those given with pharmaceutically accepted acids as for instance hydrochloric acid, sulphuric acid, ethanesulfonic acid, tartaric acid, malic acid, citric acid, fumaric acid. The salts formed during purification or isolation e.g. methanesulfonates and tetrafluoroborates are also subject of the invention.

By solvates we mean solvates given with various solvents, as for instance with water, methyl-ethyl-ketone or ethanol.

The nitrogen atoms in the triazolo-quinoline ring or optionally in the substituents R³, R⁴ or R⁵ may be oxidized to *N*-oxides.

By isomers we mean structural or stereoisomers. The structural isomers may be tautomers being in equilibrium or they may be isolated desmotrops, which are also subjects of the invention. The compounds of the general formula (I) may contain one or more asymmetric carbon atoms (e.g. depending on the meanings of R¹, R², and R³), thus, they can exist in the form of optical isomers, enantiomers or diastereoisomers. These enantiomers and diastereoisomers, as well as their mixtures, including the racemates, are also subjects of the invention.

A narrower group of the compounds of the general formula (I) is formed by the those,

- wherein

- R¹ stands for hydrogen atom or for straight or branched C₁₋₄ alkyl group;
R² stands for hydrogen atom or for straight or branched C₁₋₄ alkyl group;
R³ stands for hydrogen atom or for straight or branched C₁₋₄ alkyl group, or C₃₋₆ cycloalkyl group, or

a phenyl- or thienyl-, or furyl group, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, or halogen atom, or

a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three nitrogen atoms, or a 5-membered heterocyclic ring containing one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, or halogen atom;

R⁴ stands for a phenyl-, benzyl-, thienyl-, or furyl group, optionally substituted with methylenedioxy group, or with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, hydroxyl group, trifluoromethyl group, cyano group, or halogen atom, or

a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three or four nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, or halogen atom, or

a group of the general formula (a), - wherein

R⁶ and **R⁷** independently stands for hydrogen atom, C₃₋₆ cycloalkyl group, benzyl group, or a straight or branched C₁₋₄ alkyl group, optionally substituted with amino group, amino group substituted with one or two identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, hydroxyl group, carboxyl group or straight or branched C₁₋₄ alkoxy group -, or

a group of the general formula (b), -wherein

R⁸ and **R⁹** independently stand for straight or branched C₁₋₄ alkyl group or C₃₋₆ cycloalkyl group;

Z means oxygen atom, sulphur atom, -CHR¹¹-group or -NR¹²- group - where R¹¹ and R¹² independently stand for hydrogen atom, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, C₃₋₆ cycloalkyl group, benzyl group, or -CH₂-(C₁₋₅ straight or branched acyl)-group, -CH₂-CH₂-O-(C₁₋₄ straight or branched alkyl)-group or C₁₋₅ straight or branched acyl group;

W means nitrogen atom or -CH-group;

m is a value of 1, 2 or 3;

o is a value of 1, 2 or 3;

10

p is a value of zero or 1;
r is a value of zero or 1;
t is a value of zero or 1 - ;

R⁵ stands for hydrogen atom, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, or
 5 a phenyl-, benzyl-, thienyl-, or furyl group, optionally substituted with
 methylenedioxy group, or with one or more, identical or different, straight or
 branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, hydroxyl group,
 trifluoromethyl group, cyano group, or halogen atom, or
 10 a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three or four
 nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom
 and one sulphur atom, optionally substituted with one or more, identical or
 different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy
 group, or halogen atom;

R¹³ stands for cyano group, aminocarbonyl group, -CO-O-(C₁₋₄ straight or branched
 15 alkyl) group or carboxyl group;

X means -CH₂- group, -NH- group, -NR¹⁰- group, or sulphur atom, or oxygen
 atom, or -SO- or -SO₂- group - where R¹⁰ stands for straight or branched C₁₋₄ alkyl
 group or C₃₋₆ cycloalkyl group-;

n is a value of zero, 1 or 2; -

20 and their salts, solvates, *N*-oxides and isomers, as well as the salts and solvates thereof

A further narrower group of the compounds of the general formula (I) is formed by
 those

- wherein

25 **R¹** stands for hydrogen atom or for straight or branched C₁₋₄ alkyl group;

R² stands for hydrogen atom or for straight or branched C₁₋₄ alkyl group;

R³ stands for a phenyl- or thienyl-, or furyl group, optionally substituted with one or
 more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or
 branched C₁₋₄ alkoxy group, or halogen atom, or

30 a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing three nitrogen atoms, or a 5-
 membered heterocyclic ring containing one nitrogen atom and one oxygen atom or
 one nitrogen atom and one sulphur atom optionally substituted with straight or
 branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group or halogen atom;

11

R⁴ stands for a phenyl-, benzyl-, thienyl-, or furyl group, optionally substituted with methylenedioxy group, or with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, hydroxyl group, trifluoromethyl group, cyano group, or halogen atom, or

5 a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three or four nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, or halogen atom, or

10 a group of the general formula (a), - wherein

R⁶ and **R⁷** independently stand for hydrogen atom, C₃₋₆ cycloalkyl group or benzyl group, or

a straight or branched C₁₋₄ alkyl group, optionally substituted with amino group, amino group substituted with one or two identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, hydroxyl group, carboxyl group or straight or branched C₁₋₄ alkoxy group -, or

a group of the general formula (b), -wherein

R⁸ and **R⁹** independently stand for straight or branched C₁₋₄ alkyl group or C₃₋₆ cycloalkyl group;

20 **Z** means oxygen atom, sulphur atom, -CHR¹¹-group or -NR¹²- group - where R¹¹ and R¹² independently stand for hydrogen atom, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, C₃₋₆ cycloalkyl group, benzyl group, or -CH₂-(C₁₋₅ straight or branched acyl)-group, -CH₂-CH₂-O-(C₁₋₄ straight or branched alkyl)-group or C₁₋₅ straight or branched acyl group;

25 **W** means nitrogen atom or -CH-group;

m is a value of 1, 2 or 3;

o is a value of 1, 2 or 3;

p is a value of zero or 1;

r is a value of zero or 1;

30 **t** is a value of zero or 1 - ;

R⁵ stands for a phenyl-, benzyl-, thienyl-, or furyl group, optionally substituted with methylenedioxy group, or with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, hydroxyl group, trifluoromethyl group, cyano group, or halogen atom, or

12

5 a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three or four
nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom
and one sulphur atom, optionally substituted with one or more, identical or
different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy
group, or halogen atom;
R¹³ stands for cyano group;
X means -NH- group;
n is a value of zero, 1 or 2; -
and their salts, solvates and isomers and the salts and solvates thereof.

10

Another narrower group of the compounds of the general formula (I) is formed by
those,
- wherein

R¹ stands for hydrogen atom or for methyl group;
15 R² stands for hydrogen atom or for methyl group;
R³ stands for a phenyl- or thienyl-, or furyl group, optionally substituted with one or
more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or
branched C₁₋₄ alkoxy group, or halogen atom, or
a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three nitrogen
20 atoms, or a 5-membered heterocyclic ring containing one nitrogen atom and one
oxygen atom or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted
with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group,
straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, or halogen atom;
R⁴ stands for a 6-membered heterocyclic ring containing one nitrogen or
25 a group of the general formula (a), - wherein
R⁶ and R⁷ independently stands for a straight or branched C₁₋₄ alkyl group-,
or
a group of the general formula (b), -wherein
R⁸ and R⁹ independently stand for straight or branched C₁₋₄ alkyl group;
30 Z means oxygen atom, or -NR¹²- group - where R¹² stands for
hydrogen atom, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, benzyl group or acetyl
group;
W means nitrogen atom;
m is a value of 2;

13

- o** is a value of 2;
- p** is a value of zero or 1;
- r** is a value of zero or 1;
- t** is a value of zero - ;

5 **R⁵** stands for a phenyl-, benzyl-, thienyl-, or furyl group, optionally substituted with methylenedioxy group, or with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, hydroxyl group, trifluoromethyl group, cyano group, or halogen atom, or
10 a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three or four nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, or halogen atom;

R¹³ stands for cyano group;

15 **X** means -NH- group;

n is a value of zero, 1 or 2; -

and their salts, solvates *N*-oxides and isomers and the salts and solvates thereof.

Another narrower group of the compounds of the general formula (I) is formed by

20 those,

- wherein

R¹ stands for hydrogen atom or for methyl group;

R² stands for hydrogen atom or for methyl group;

R³ stands for a phenyl group, or

25 6-membered heterocyclic ring containing one nitrogen atom;

R⁴ stands for a phenyl-, benzyl-, thienyl-, or furyl group, optionally substituted with methylenedioxy group, or with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, hydroxyl group, trifluoromethyl group, cyano group, or halogen atom, or

30 a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three or four nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, or halogen atom, or

14

a group of the general formula (a), - wherein

5 R^6 and R^7 independently stands for hydrogen atom, C_{3-6} cycloalkyl group, benzyl group, or a straight or branched C_{1-4} alkyl group, optionally substituted with amino group, amino group substituted with one or two identical or different, straight or branched C_{1-4} alkyl group, hydroxyl group, carboxyl group or straight or branched C_{1-4} alkoxy group -, or

a group of the general formula (b), -wherein

10 R^8 and R^9 independently stand for straight or branched C_{1-4} alkyl group or C_{3-6} cycloalkyl group;

Z means oxygen atom, sulphur atom, $-CHR^{11}$ -group or $-NR^{12}$ - group - where R^{11} and R^{12} independently stand for hydrogen atom, straight or branched C_{1-4} alkyl group, C_{3-6} cycloalkyl group, benzyl group, or $-CH_2-(C_{1-5}$ straight or branched acyl)-group, $-CH_2-CH_2-O-(C_{1-4}$ straight or branched alkyl)-group or C_{1-5} straight or branched acyl group;

15 W means nitrogen atom or $-CH$ -group;

m is a value of 1, 2 or 3;

o is a value of 1, 2 or 3;

p is a value of zero or 1;

r is a value of zero or 1;

20 t is a value of zero or 1 - ;

R^5 stands for a phenyl-, benzyl-, thienyl-, or furyl group, optionally substituted with methylenedioxy group, or with one or more, identical or different, straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, hydroxyl group, trifluoromethyl group, cyano group, or halogen atom, or

25 a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three or four nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, or halogen atom;

30 R^{13} stands for cyano group;

X means $-NH-$ group;

n is a value of zero, 1 or 2; -

and their salts, solvates, *N*-oxides and isomers and the salts and solvates thereof.

Another narrower group of the compounds of the general formula (I) is formed by those,

- wherein

R^1 stands for hydrogen atom or for methyl group;

5 R^2 stands for hydrogen atom or for methyl group;

R^3 stands for a phenyl- or thienyl-, or furyl group, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, or halogen atom, or

10 a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three nitrogen atoms, or a 5-membered heterocyclic ring containing one nitrogen atom and one oxygen atom or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, or halogen atom;

15 R^4 stands for a phenyl-, benzyl-, thienyl-, or furyl group, optionally substituted with methylenedioxy group, or with one or more, identical or different, straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, hydroxyl group, trifluoromethyl group, cyano group, or halogen atom, or

20 a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three or four nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, or halogen atom, or

a group of the general formula (a), - wherein

25 R^6 and R^7 independently stands for hydrogen atom, C_{3-6} cycloalkyl group, benzyl group, or a straight or branched C_{1-4} alkyl group, optionally substituted with amino group, amino group substituted with one or two identical or different, straight or branched C_{1-4} alkyl group, hydroxyl group, carboxyl group or straight or branched C_{1-4} alkoxy group -, or

a group of the general formula (b), -wherein

30 R^8 and R^9 independently stand for straight or branched C_{1-4} alkyl group or C_{3-6} cycloalkyl group;

Z means oxygen atom, sulphur atom, $-CHR^{11}$ -group or $-NR^{12}$ - group - where R^{11} and R^{12} independently stand for hydrogen atom, straight or branched C_{1-4} alkyl group, C_{3-6} cycloalkyl group, benzyl group, or $-CH_2-(C_{1-5}$

- 16
straight or branched acyl)-group, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{C}_{1-4}$ straight or branched
alkyl)-group or C_{1-5} straight or branched acyl group;
- W** means nitrogen atom or $-\text{CH}-$ group;
- m** is a value of 1, 2 or 3;
- 5 **o** is a value of 1, 2 or 3;
- p** is a value of zero or 1;
- r** is a value of zero or 1;
- t** is a value of zero or 1 - ;
- R⁵** stands for a phenyl group, optionally substituted with methoxy group, hydroxyl
10 group, or halogen atom, or
a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one nitrogen atom, or one nitrogen
atom and one sulphur atom;
- R¹³** stands for cyano group;
- X** means $-\text{NH}-$ group;
- 15 **n** is a value of zero, 1 or 2; -
and their salts, solvates, *N*-oxides and isomers and the salts and solvates thereof.

- A further narrow group of the compounds of the general formula (I) is formed by
those,
- 20 - wherein
- R¹** stands for hydrogen atom or methyl group;
- R²** stands for hydrogen atom or methyl group;
- R³** stands for a phenyl- or thienyl-, or furyl group, or
a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three nitrogen
25 atoms, or a 5-membered heterocyclic ring containing one nitrogen atom and one
oxygen atom or one nitrogen atom and one sulphur atom;
- R⁴** stands for a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three or
four nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen
atom and one sulphur atom, or
30 a group of the general formula (a), - wherein
- R⁶** and **R⁷** independently stands for hydrogen atom, C_{3-6} cycloalkyl group,
benzyl group, or a straight or branched C_{1-4} alkyl group-, or
a group of the general formula (b), -wherein
- R⁸** and **R⁹** independently stand for straight or branched C_{1-4} alkyl group;

- 17
- Z** means oxygen atom, or $-NR^{12}$ - group - where R^{12} stands for hydrogen atom, straight or branched C_{1-4} alkyl group, C_{3-6} cycloalkyl group, benzyl group, or $-CH_2$ -acetyl group, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_3$ group or acetyl group;
- 5 **W** means nitrogen atom or $-CH$ -group;
- m** is a value of 2;
- o** is a value of 2;
- p** is a value of zero or 1;
- r** is a value of zero or 1;
- 10 **t** is a value of zero - ;
- R⁵** stands for a phenyl-, thienyl-, or furyl group, optionally substituted with methylenedioxy group, or with one or more, identical or different, straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, hydroxyl group, trifluoromethyl group, cyano group, or halogen atom, or
- 15 a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three or four nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom;
- R¹³** stands for cyano group;
- X** means $-NH-$ group;
- 20 **n** is a value of 1; -
- and their salts, solvates, *N*-oxides and isomers and the salts and solvates thereof.

An even narrower group of the compounds of the general formula (I) is formed by those,

25 - wherein

- R¹** stands for hydrogen atom;
- R²** stands for hydrogen atom;
- R³** stands for a phenyl group, or a 6-membered heterocyclic ring containing one nitrogen atom;
- 30 **R⁴** stands for a 6-membered heterocyclic ring containing one nitrogen atom, or a group of the general formula (b), -wherein
- R⁸** and **R⁹** stand for methyl group;
- Z** means oxygen atom, or $-NR^{12}$ - group - where R^{12} stands for hydrogen atom, methyl group, or acetyl group;

18

- W means nitrogen atom;
- m is a value of 2;
- o is a value of 2;
- p is a value of zero or 1;
- 5 r is a value of zero or 1;
- t is a value of zero - ;
- R⁵ stands for a phenyl group, optionally substituted with methoxy group, hydroxyl group, or halogen atom, or a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one nitrogen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom;
- 10 R¹³ stands for cyano group;
- X means -NH- group;
- n is a value of 1; -
- and their salts, solvates, N-oxides and isomers and the salts and solvates thereof.

15

Representatives of the compounds of general formula (I) are *e.g.* the following compounds:

- 2-(3-methoxyphenyl)-7-(morpholin-4-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline,
- 20 - 2-(4-methoxyphenyl)-7-(morpholin-4-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline,
- 2-(4-methoxyphenyl)-7-(2,6-*trans*-dimethylmorpholin-4-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline,
- 2-(pyridin-4-yl)-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline,
- 25 - 2-(4-methoxyphenyl)-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline,
- 2-(3-methoxyphenyl)-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline,
- 30 - 2-(3-hydroxyphenyl)-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline,
- 2-(3-methoxyphenyl)-7-(4-acetylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline,

- 2-(3-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-9-benzilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinoline,
- 2-phenyl-7-(pyridin-3-yl)-9-benzilamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline,
- 2-phenyl-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-(2-pyridylmethylamino)-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline,
- 2-(3-methoxyphenyl)-7-(pyridin-3-yl)-9-(4-pyridylmethylamino)-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline,

and their salts, solvates, *N*-oxides and isomers and the salts and solvates thereof.

Representatives of the salts of the compounds of general formula (I) are e.g. the following compounds:

- 2-(3-methoxyphenyl)-7-(morpholin-4-yl)-9-benzilamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline hydrochloride,
- 2-(4-methoxyphenyl)-7-(morpholin-4-yl)-9-benzilamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline hydrochloride,
- 2-(4-methoxyphenyl)-7-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)-9-benzilamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline hydrogensulfate,
- 2-(pyridin-4-yl)-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-benzilamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline maleate,
- 2-(4-methoxyphenyl)-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-benzilamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline-hemifumarate monohydrate,
- 2-(3-methoxyphenyl)-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-benzilamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline-hemifumarate hemihydrate,
- 2-(3-hydroxyphenyl)-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-benzilamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline hydrochloride,
- 2-(3-Methoxyphenyl)-7-(4-acetyl piperazin-1-yl)-9-benzilamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline hydrogensulfate,
- 2-(3-methoxyphenyl)-7-(piperazin-1-yl)-9-benzilamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline maleate,
- 2-Phenyl-7-(pyridin-3-yl)-9-benzilamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline hydrogensulfate,
- 2-phenyl-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-(2-pyridylmethylamino)-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline hydrochloride,

20

- 2-(3-Methoxyphenyl)-7-(pyridin-3-yl)-9-(4-pyridylmethylamino)-10-cyano-s-triazolo[1,5-*a*]quinoline hydrogensulfate.

According to another of its aspects, the present invention also relates to pharmaceutical compositions containing as active principles the compounds of the general formula (I) or their isomers, salts and solvates, which are preferably oral compositions, but inhalable, parenteral and transdermal formulations are also subjects of the invention. The above pharmaceutical compositions may be solids or liquids, such as tablets, pellets, capsules, patches, solutions, suspensions or emulsions. The solid compositions, first of all tablets and capsules are the preferred pharmaceutical forms.

The above pharmaceutical compositions are prepared by applying pharmaceutical excipients commonly used in the pharmaceutical industry and by usual technological operations.

The compounds of the general formula (I) according to the present invention can be used for the treatment of pathologies, where A₃ receptor plays a role in the development of the disease.

The compounds which have a selective effect on the A₃ receptor may be useful in the treatment and/or prevention of disfunctions of the heart (Y. Guo *et al.*, J Mol Cell Cardiol. 2001,33:825-30, R.G. Black *et al.* Circ Res. 2002, 91:165-72.), eye, the kidney (H.T. Lee *et al.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2006, 291:R959-69), the respiratory system, joints (L. Madi J Rheumatol. 2007,34:20-6) the gastrointestinal tract (L. Antonioli *et al.* Inflamm Bowel Dis. 2007 Nov 16, L. Rybaczyn *et al.* Gastroenterology 2007;132(Suppl 2):A-246) and the central nervous system (G.J Chen *et al.* J Neurosci Res. 2006, 84:1848-55). They inhibit the degranulation of the mast cells, inhibit the production of the cytokines, decrease the inner pressure in the eyes, the liberation of TNF α , hinder the migration and activation of the eosinophil and neutrophil granulocytes, and of other inflammation cells, inhibit the constriction of the airway smooth muscles and hinder infiltration of the blood plasma through the blood-vessel. By inhibiting the adenosine A₃ receptor, pathologies which are related to increased mucin production (e.g. asthma and COPD), can be healed.

Mast cells play a key role in the pathomechanism of not only allergy, asthma but Irritable Bowel Syndrome (IBS) too. Mast cells translate the stress signals that has been transmitted through brain gut axis into release of proinflammatory mediators that can cause stimulation of nerve endings that could affect afferent nerve terminals and change their

perception, affect intestinal motility, increase intestinal permeability and, in susceptible individuals, modulate the inflammation (World J Gastroenterol. 2007, 22:3027-30). A subset of patients IBS have an increased number of mast cells in the colonic mucosa (Gut 2008, 57:468-473). Moreover, activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain and visceral hypersensitivity in patients with diarrhea in IBS (Gastroenterology 2004, 126:693-702, J Gastroenterol Hepatol 2006, 21(1 Pt 1):71-8.). Mast cells are under the both paracrine and autocrine regulation of adenosine partly through mast cell adenosine A₃ receptor.

Based on the above effects, adenosine A₃ receptor antagonists may be therapeutically useful as antiasthmatic, antiischemic, antidepressant, antiarrhythmic, antirheumatic, antiglaucomic, antiinflammatory in inflammatory and irritable bowel diseases, antiCOPD, kidney function protective, tumor preventing, antiparkinson and cognitive function stimulating medicaments. They may also be useful in the treatment or prevention of the following diseases: injury of the heart muscle during reperfusion, acute respiratory distress syndrome (ARDS), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) – including chronic bronchitis, pulmonary emphysema or difficult breathing -, allergic reactions (e.g. rhinitis, poison ivy-induced responses, nettle-rush, scleroderma, arthritis), other autoimmune diseases, inflammatory bowel diseases (IBD) – including Crohn disease and ulcerative colitis-, irritable bowel syndrome (IBS), Addison disease, psoriasis, diseases of the joints, hypertonia, abnormal neurological functions, glaucoma and diabetes (Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol. 362:382, 2000; TiPS 21:456, 2000, Am. J. Resp. Cell Mol. Biol. 35: 549, 2006).

The compounds of the present invention can favourably be used in the treatment of disfunctions like asthma (Clin. Exp. Allergy 32:824, 2002; J. Allergy. Clin. Immuno., 114:737, 2004), COPD (Am. J. Respir. Crit. Care Med., 173:398, 2006), ARDS, glaucoma (Investigative Ophthalmology & Visual Science, Vol. 46, 2005.), tumor, IBD, IBS (World J. Gastroenterol. 2007, 22:3027-30.), allergic and inflammatory pain (Pain 121:105, 2006), rheumatoid arthritis (J. Rheumatol. 34:20-6, 2007), ischemia, hypoxia, arrhythmia of the heart, diseases of the kidney and mood diseases (JPET Fast Forward. Published on April 25, 2007 as DOI:10.1124/jpet.107.121665).

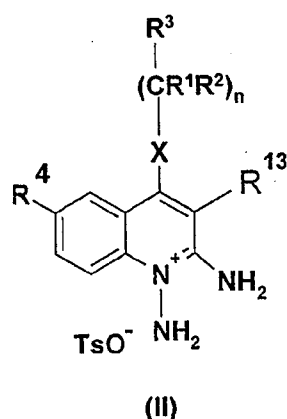
According to another of its aspects, the present invention relates to the use of the compounds of the general formula (I) in the treatment of the above pathologies. Suggested daily dose is 1-100 mg active ingredient depending on the nature and severeness of the disease and on sex, weight etc. of the patient.

A further subject of the invention is the preparation of the compounds of the general formula (I) and of the intermediates of the general formulae (II), (III), (V), (VI), (IX), (X), (XI), (XII), (XIV) and (XV).

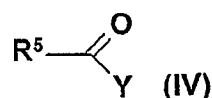
5 A part of the intermediates of the general formulae (II), (III), (V), (VI), (IX), (X), (XI), (XII), (XIV) and (XV) used in the process according to the invention is novel.

Process A) of our invention is outlined in reaction scheme 1 (Figure 1).

10 According to Process A) of our invention for the preparation of the compounds of the general formula (I) – wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} , X and n have the meanings as given above- a 1,2-diamino-azinium salt of the general formula (II)



15 -wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{13} , X and n have the meanings as given above and TsO^- means *p*-toluene-sulfonate anion – is reacted with a compound of the general formula (IV),



20 wherein -the meaning of R^5 is as given above and Y stands for hydrogen atom, halogen atom or C_{1-4} alkoxy group- preferably with the appropriate acid chlorides or esters (D.W. Robertson, J. Med. Chem., 28, 717, 1985) and if desired, the substituents of the compound of the general formula (I) are transformed into each other by a method known *per se*, and/or the resulting compound of the general formula (I) is transformed into its salt, solvate, *N*-oxide or liberated from its salt, solvate, and/or is resolved into its optically active isomers, or the optically active isomer is transformed into the racemic compound, and if desired the structural isomers are separated.

23

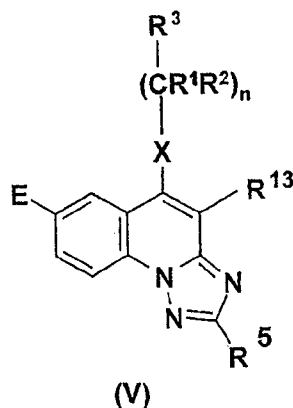
Aldehydes can also be used for the ring closure. As cyclising agent, preferably triethylamine in dimethylformamide can be applied, but other agents of that type, known from the organic chemistry can also be used. The cyclisation can be performed in a wide range of temperature, preferably between 20 °C- 150 °C.

5

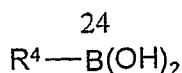
Process B) of our invention is outlined in reaction scheme 2 (Figure 2).

According to our invention for the preparation of the compounds of the general formula (I) – where

- R⁴** means phenyl-, benzyl-, thienyl-, or furyl group substituted with methylenedioxy group or with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, hydroxyl group, trifluoromethyl group, cyano group or halogen atom, or
- a 5- or 6-membered heterocyclic ring linked through a carbon atom, containing one or two or three or four nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, or halogen atom, or
- a group of the general formula (b), -where if the value of t is 1, then W means nitrogen atom or -CH-group, or if the value of t is 0, then W means -CH-group,
- and the meanings of Z, m, o, p, r, R⁸ and R⁹ are as defined above-,
- and the meanings of R¹, R², R³, R⁵, R¹³, X and n, are as defined above-,
- in process B/1) the triazole derivative of the general formula (V),



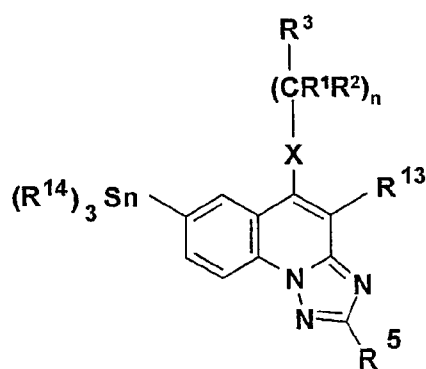
- where E stands for halogen atom or trifluoromethanesulfonyl group, and the meanings of
- R¹, R², R³, R⁵, R¹³, X and n are as defined above-, and a compound of the general formula (VII),



(VII)

- where the meaning of R^4 is as defined above for process B)- are reacted under the conditions of the Suzuki reaction (A. Kotschy, G. Timári, *Heterocycles from Transition Metal Catalysis*. Springer, 2005), or

5 in process B/2) a trialkyltin-triazole derivative of the general formula (VI),



(VI)

-where R^{14} stands for a straight or branched C_{1-4} alkyl group and the meanings of R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{13} , X and n are as defined above-, and compound of the general formula (VIII),

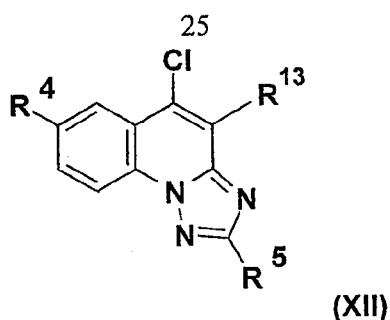
 R^4-E (VIII)

10 - where E stands for halogen atom or trifluoromethanesulfonyl group and the meaning of R^4 is as defined above for process B)- are reacted under the conditions of the a Stille reaction (A. Kotschy, G. Timári, *Heterocycles from Transition Metal Catalysis*. Springer, 2005);

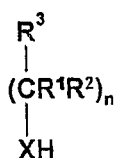
and if desired, the substituents of the compound of the general formula (I) are transformed
15 into each other by a method known *per se*, and/or the resulting compound of the general formula (I) is transformed into its salt, solvate, N-oxide or liberated from its salt, solvate, and/or is resolved into its optically active isomer, or the optically active isomer is transformed into the racemic compound, and if desired the structural isomers are separated.

20 Process C) of our invention is outlined in reaction scheme 3 (Figure 3).

According to process C) of our invention, for the preparation of the compounds of the general formula (I) - where the meanings of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} , X and n are as defined above- a triazole derivative of the general formula (XII),



- where the meanings of R^4 , R^5 and R^{13} are as defined above -, and a compound of the general formula (XIII),

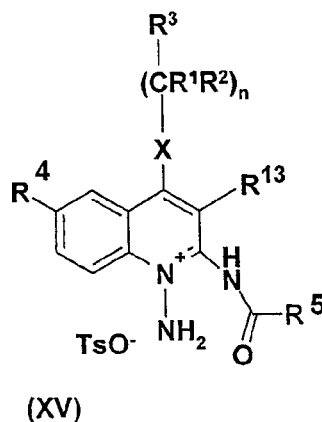


(XIII)

- 5 - where the meanings of X , R^1 , R^2 and R^3 and n are as defined above – are reacted by a method known *per se* (Nan Zhang,, Bioorg. and Med. Chem. Lett., 10, 2825, 2000) and if desired, the substituents of the compound of the general formula (I) are transformed into each other by a method known *per se*, and/or the resulting compound of the general formula (I) is transformed into its salt, solvate, *N*-oxide or liberated from its salt, solvate, and/or is resolved into its optically active isomer, or the optically active isomer is transformed into the racemic compound, and if desired the structural isomers are separated.

Process D) of our invention is outlined in reaction scheme 4 (Figure 4).

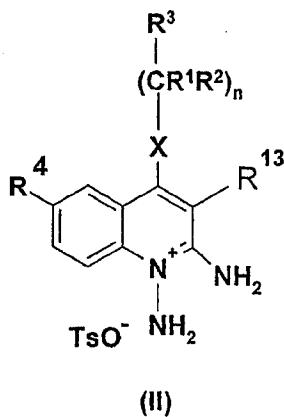
- 15 According to process D) of our invention, for the preparation of the compounds of the general formula (I) – where the meanings of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} , X and n are as defined above- we can also use a compound of the general formula (XV),



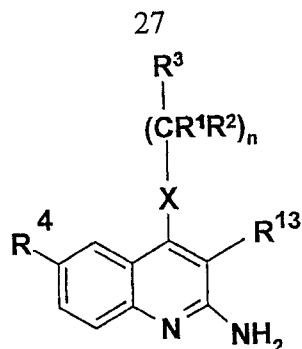
- where the meanings of X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹³ and n are as defined above and TsO⁻ means *p*-toluenesulfonate anion – is cyclized in the presence of an organic or inorganic base, preferably triethylamine or pyridine, and if desired, the substituents of the compound of the general formula (I) are transformed into each other by a method known *per se*, and/or the resulting compound of the general formula (I) is transformed into its salt, solvate, *N*-oxide or liberated from its salt, solvate, and/or is resolved into its optically active isomer, or the optically active isomer is transformed into the racemic compound, and if desired the structural isomers are separated.

The starting materials used in the above processes and their preparations are demonstrated as follows.

The compounds of the general formula (II) –



where the meanings of R¹, R², R³, R⁴, R¹³ and n are as defined above and TsO⁻ means *p*-toluenesulfonate anion – are new materials and they can be prepared by several known methods, among others *e.g.* as outlined in reaction scheme 1 (Figure 1), from a compound of the general formula (III),



(III)

-where the meanings of X, R¹, R², R³, R⁴, R¹³ and n are as defined above- by the N-amination reaction known in the organic chemistry (E.E. Glover, R.T. Rowbottom, J. Chem. Soc. Perkin Trans I., 376, 1976; G. Timári, Gy. Hajós, S. Bátori and A. Messmer, Chem. Ber., 125, 929, 1992). As for N-amination agent preferably O-tosyl-hydroxylamine (TSH) is applied, but other compounds known as N-amination agents can also be used.

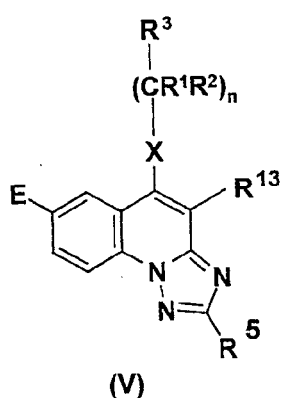
The compounds of the general formula (III) are partly known from the patent application of publication number WO 2005/009969 or they can be prepared by analogy with the method described therein.

Those compounds of the general formula (III), – where
R⁴ stands for a phenyl-, benzyl-, thienyl-, or furyl group, substituted with methylenedioxy group, or one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, hydroxyl group, trifluoromethyl group, cyano group, or halogen atom, or
a 5- or 6-membered heterocyclic ring linked through a carbon atom, containing one or two or three or four nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, or halogen atom, or
a group of the general formula (b), -where
if the value of t is 1, then W stands for nitrogen atom or –CH-group, or if the value of t is 0, W stands for –CH-group, and the meanings of Z, m, o, p, r, R⁸ and R⁹ are as defined above-,
and the meanings of R¹, R², R³, R⁵, R¹³, X and n are as defined above -

28

can be prepared analogously to the process version B/1) of the invention by using a 6-halogeno-aminoquinoline derivative known from patent application WO 02/096879 or its analogues, as starting material.

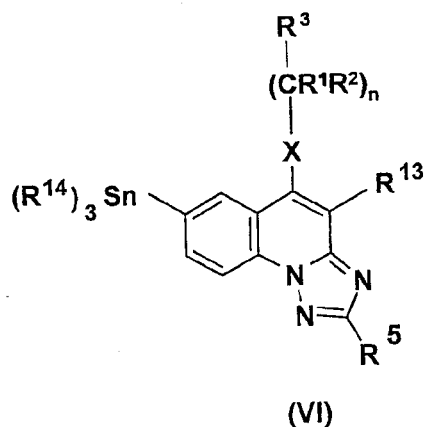
5 Those compounds of the general formula (V),



- where E stands for halogen atom and the meanings of R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{13} , X and n are as defined above are partly known from international patent application of publication number WO 03/053968 or can be prepared by analogy with the method described therein.

10 Those compounds of the general formula (V), - where E stands for trifluoromethanesulfonyl group and the meanings of R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{13} , X and n are as defined above, can be prepared from the appropriate compounds described in international patent application of publication number WO 03/053968 or from their analogues, containing a hydroxyl group for group E, by a method known from the organic chemistry
15 (G. Timári, T. Soós, Gy. Hajós, A. Messmer, J. Nacsa and J. Molnár, Bioorg. Med. Chem. Lett, 2831, 1996).

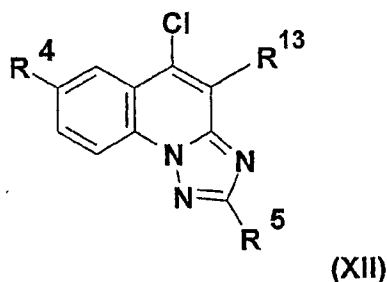
The compounds of the general formula (VI),



29

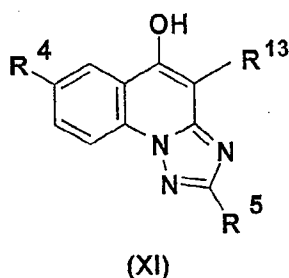
– where R^{14} stands for straight or branched C_{1-4} alkyl group and the meanings of R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{13} , X and n are as defined above, are new compounds. The intermediates of the general formula (VI) can be prepared by several known methods, e.g. according to reaction scheme 2 (Figure 2), from a compound of the general formula (V) by processes known in the organic chemistry (A. Kotschy, G. Timári, *Heterocycles from Transition Metal Catalysis*. Springer, 2005, WO 2006/051341). To build the trialkylstannate group, preferably hexamethyldistannate is used.

The compounds of the general formula (XII),



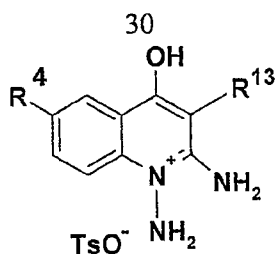
10

– where the meanings of R^4 , R^5 and R^{13} are as defined above – are new compounds. The compounds of the general formula (XII) – where the meanings of R^4 , R^5 and R^{13} are as defined above – can be prepared from a compound of the general formula (XI),



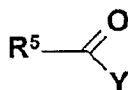
15 – where the meanings of R^4 , R^5 and R^{13} are as defined above – by methods known *per se* (D.L. Leysen, *J. Heterocyclic Chem.*, 24, 1611, 1987) according to reaction scheme 3 (Figure 3).

The compounds of the general formula (XI) – where the meanings of R^4 , R^5 and R^{13} are as defined above – are new compounds. For their preparation a 1,2-diamino-
20 azinium salt of the general formula (X),



(X)

- where the meanings of R^4 and R^{13} are as defined above and TsO^- stands for *p*-toluenesulfonate anion – are reacted with a compound of the general formula (IV),

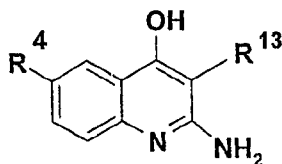


(IV)

- 5 - where the meanings of R^5 is as defined above and Y stands for hydrogen atom, halogen atom or a C_{1-4} alkoxy group-, preferably with the appropriate acid chlorides or esters (D.W. Robertson, J. Med. Chem., 28, 717, 1985). Aldehydes can also be used for the ring closure.

10 As cyclising agent preferably triethylamine in dimethylformamide is applied, but other agents of the type, known from the organic chemistry can also be used. The cyclisation can be performed in a wide range of temperature, preferably between 20 °C-150 °C.

15 The compounds of the general formula (X) –where the meanings of R^4 and R^{13} are as defined above- are new compounds, they can be prepared by several known methods, e.g. according to reaction scheme 3 (Figure 3), from a compound of the general formula (IX),



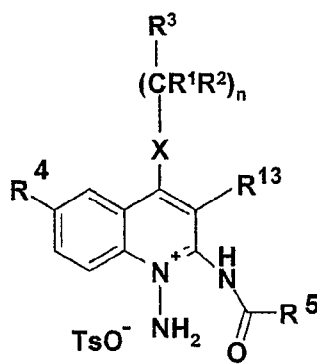
(IX)

- 20 - where the meanings of R^4 and R^{13} are as defined above -, by the *N*-amination reaction known in the organic chemistry (E.E. Glover, R.T. Rowbottom, J. Chem. Soc. Perkin Trans I., 376, 1976, G. Timári, Gy. Hajós, S. Bátori and A. Messmer, Chem. Ber., 125, 929, 1992). As for *N*-amination agent preferably O-tosyl-hydroxylamine (TSH) is applied, but other compounds known as *N*-amination agents can also be used.

31

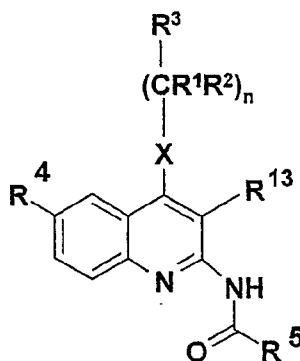
The compounds of the general formula (IX) are partly known from international patent application of publication number WO 2005/009969 or can be prepared by analogy with the method described in international patent application of publication number WO 2005/009969, starting from the 2-nitrobenzoic acid containing the appropriate R⁴ substituent in position-5.

The compounds of the general formula (XV),



(XV)

- where X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹³ and n have the meanings as defined above and TsO⁻ means *p*-toluenesulfonate anion – are new compounds. The intermediates of the general formula (XV) can be prepared by several known methods, *e.g.* according to reaction scheme 4 (Figure 4), from a compound of the general formula (XIV),



(XIV)

- where the meanings of X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹³ and n are as defined above -, by the *N*-amination reaction known in the organic chemistry (E.E. Glover, R.T. Rowbottom, J. Chem. Soc. Perkin Trans I., 376, 1976, G. Timári, Gy. Hajós, S. Bátori and A. Messmer, Chem. Ber., 125, 929, 1992). As *N*-amination agent preferably O-tosyl-hydroxylamine (TSH) is applied, but other compounds known as *N*-amination agents can also be used.

The compounds of the general formula (XIV) are partly known from international patent application of publication number WO 2005/009969 or can be prepared by analogy with the method described in patent application of publication number WO 2005/009969, from the compounds of the general formula (III).

5

General procedure for preparation of *N*-oxides:

The appropriate amine was dissolved in chloroform and excess of mCPBA was added in portion. After stirring at room temperature for 5 hours the reaction mixture was extracted with 10% sodiumcarbonate solution and the organic layer was evaporated. The solid residue was purified by chromatography to give the desired *N*-oxides.

10

General procedure for preparation of the salts:

To the solution of appropriate base, dissolved in tetrahydrofurane, an ethanolic solution of 1.2 equivalent of acid (hydrochloric acid, sulphuric acid, fumaric acid, maleic acid) was added and stirred at room temperature. The resulting precipitate was filtered off and washed with cold ethanol give the desired salts.

15

The compounds according to the invention of the general formulae (I) (II), (III), (V), (VI), (IX), (X), (XI), (XII), (XIV) and (XV), their preparation, and the biological activity of the compounds of the general formula (I) are demonstrated in the examples below, without limiting the claims to the examples.

20

Examples

25 Example 1.

2-(3-methoxyphenyl)-7-(morpholin-4-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline

In the general formula (I) R^1 and R^2 stands for hydrogen atom, R^3 stands for phenyl group, R^5 stands for 3-methoxyphenyl group, R^4 means group (b), where W stands for nitrogen atom, Z stands for oxygen atom, the value of m and o is 2, the value of r, p and t is 0, R^{13} stands for cyano group, X stands for NH group and the value of n is 1.

30

33

a.) 1,2-diamino-3-cyano-4-benzylamino-6-(morpholin-4-yl)quinolinium tosylate:

To the solution of 3 g 2-amino-3-cyano-4-benzylamino-6-morpholino-quinoline in 20 ml dimethylformamide, 2.2 g of O-tosylhydroxylamine dissolved in 25 ml dichloromethane is added dropwise at 20°C in 15 minutes. After 5 hours of stirring the precipitated crystalline material is filtered off. After drying 3.8 g of the title compound is obtained (MH⁺:376).

b.) 2-(3-methoxyphenyl)-7-(morpholin-4-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline:

3.5 g 1,2-diamino-3-cyano-4-benzylamino-6-(morpholin-4-yl)quinolinium tosylate is dissolved in 50 ml ethanol and to the solution are added 12 ml of 1 mol/liter concentration sodium ethylate in ethanol solution and 2 g of 3-methoxybenzaldehyde. The reaction mixture is heated at reflux temperature for 4 hours. The precipitated crystalline material is filtered off and recrystallized from dimethylformamide. After drying 1.8 g of the title compound is obtained (MH⁺:491).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ,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).

Example 1.2.

2-(3-methoxyphenyl)-7-(morpholin-4-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline hydrochloride

To the solution of 0.4 g 2-(3-methoxyphenyl)-7-(morpholin-4-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline in 30 ml ethyl acetate, 5 ml of 4 mol/liter concentration hydrogen chloride in ether solution is added. The precipitated crystalline material is filtered off. After drying 0.42 g of the title compound is obtained (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)

Example 2.

2-(4-methoxyphenyl)-7-(morpholin-4-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline

30

In the general formula (I) R¹ and R² stand for hydrogen atom, R³ stands for phenyl group, R⁵ stands for 4-methoxyphenyl group, R⁴ means group (b), where W stands for nitrogen atom, Z stands for oxygen atom, the value of m and o is 2, the value of r, p and t is 0, R¹³ stands for cyano group, X stands for NH group and the value of n is 1.

a.) 2-(4-methoxyphenyl)-7-(morpholin-4-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline:

To the solution of 3.5 g 1,2-diamino-3-cyano-4-benzylamino-6-(morpholin-4-yl)quinolinium tosylate in 50 ml ethanol, described in Example 1., 12 ml of 1 mol/liter concentration sodium ethylate in ethanol solution and 2 g of 4-methoxybenzaldehyde are added. The reaction mixture is heated at reflux temperature for 4 hours. The precipitated crystalline material is filtered off and recrystallized from dimethylformamide. After drying, 1.65 g of the title compound is obtained (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)

Example 2.2.

2-(4-methoxyphenyl)-7-(morpholin-4-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline hydrochloride

Title compound is prepared by the general method disclosed above by adding a solution of hydrochloric acid to the compound prepared according to Example 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)

Example 3.

2-(4-methoxyphenyl)-7-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline

In the general formula (I) R¹ and R² stand for hydrogen atom, R³ stands for phenyl group, R⁵ stands for 4-methoxyphenyl group, R⁴ means group (b), where W stands for nitrogen atom, Z stands for oxygen atom, the value of m and o is 2, the value of r and p is 1, R⁸ and R⁹ stand for methyl group, the value of t is 0, R¹³ stands for cyano group, X stands for NH group and the value of n is 1.

a.) 2-Nitro-5-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)benzoic acid:

The mixture of 5 g 2-nitro-5-chlorobenzoic acid and 15 ml 2,6-dimethylmorpholine is stirred at 120 °C for 6 hours. To the reaction mixture 150 ml of ethyl acetate is added. The precipitated yellow crystalline material is filtered off, dissolved in 15 ml water. The pH of

35

the mixture is set to 6 with acetic acid. The precipitated material is filtered off, washed with water and dried, to obtain 4.2 g of the title compound (MH^+ : 281).

b.) 2-Amino-5-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)benzoic acid:

The mixture of 6 g 2-nitro-5-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)benzoic acid, 15 ml cyclohexene and 3 g Pd/C (10%) is heated under reflux for 6 hours. The hot reaction mixture is filtered through a celite pad. After evaporation of the filtrate 4.8 g title product is obtained (MH^+ : 251).

c.) 5-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)isatoic anhydride:

To the mixture of 8.9 g of 2-amino-5-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)benzoic acid in 60 ml of dioxane, under stirring and external cold water cooling 10 ml of diphosgene is added dropwise. The mixture is heated under reflux conditions for 4 hours. From the cold reaction mixture the solid material is filtered off, washed with 50 ml of ether. The product is stirred for 5 minutes in the mixture of 50 ml of methanol and 5 ml of triethylamine, then filtered off and washed with 30 ml of methanol. After drying 7 g of the title product is obtained (MH^+ : 277).

d.) 2-Amino-3-cyano-4-hydroxy-6-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)quinoline:

4 g of malonitrile is dissolved in 50 ml of dimethylformamide. To the solution, in several portions, 2.4 g of 60% sodium hydride in oily dispersion are added. To the clear solution 8 g of 5-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)isatoic anhydride is added and the mixture is stirred at room temperature for 10 hours. The reaction mixture is diluted with 70 ml of water and extracted with 2 X 30 ml of ethyl acetate. The aqueous phase is evaporated in vacuum, the solid residue is dissolved in 20 ml of water, and the pH is set to 6. The precipitated material is filtered off, washed with water. After drying 6.5 g of the title compound is obtained. (MH^+ : 299)

e.) 2-Amino-3-cyano-4-chloro-6-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)quinoline:

The mixture of 1.7 g of 2-amino-3-cyano-4-hydroxy-6-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)quinoline and 3.4 ml of phosphoryl chloride is stirred at 120 °C for 4 hours. The cooled reaction mixture is poured onto 30 g of ice, the pH of the mixture is adjusted to 8 with 10% sodium hydroxide solution, and the precipitated material is filtered off. After drying 1.5 g of the title compound is obtained (MH^+ : 317).

f.) 2-Amino-3-cyano-4-benzylamino-6-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)quinoline:

3 g of 2-amino-3-cyano-4-chloro-6-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)quinoline and 6 ml of benzylamine are stirred at 125 °C for 3 hours. The reaction mixture is poured onto 30 ml of

36

water. The precipitated material is filtered off, washed with 20 ml of water. After drying 2.3 g of the title compound is obtained (MH^+ : 388).

g.) 1,2-diamino-3-cyano-4-benzylamino-6-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)quinolinium tosylate:

5 To the solution of 3.2 g of 2-amino-3-cyano-4-benzylamino-6-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)quinoline in 20 ml dimethylformamide, 2.2 g of O-tosylhydroxylamine in 25 ml dichloromethane is dropped at 20°C in 15 minutes. After 5 hours of stirring the precipitated crystalline material is filtered off. After drying 3.4 g of the title compound is obtained (MH^+ :403).

10 h.) 2-(4-methoxyphenyl)-7-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline:

3.5 g of 1,2-diamino-3-cyano-4-benzylamino-6-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)quinolinium tosylate is dissolved in 50 ml ethanol and to this solution 12 ml of 1 mol/l concentration sodium ethylate in ethanol solution and 2 g of 4-methoxybenzaldehyde are added. The reaction mixture is heated at reflux temperature for 4 hours. The precipitated crystalline material is filtered off and recrystallized from dimethylformamide. After drying 1.85 g of the title compound is obtained (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)

20

Example 3.2

2-(4-methoxyphenyl)-7-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline hydrogensulfate:

Title compound is prepared by the general method disclosed above by adding a solution of sulphuric acid to the compound prepared according to Example 3.

1H -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)

Example 4.

30 2-(Pyridin-4-yl)-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline

In the general formula (I) R^1 and R^2 stand for hydrogen atom, R^3 stands for phenyl group, R^5 stands for pyridin-4-yl group, R^4 means group (b) where W stands for nitrogen atom, Z stands for $-NR^{12}$ -group -where R^{12} means methyl group-, the value of m and o is 2, the

37

value of r, p and t is 0, R¹³ stands for cyano group, X stands for NH group and the value of n is 1.

- 5 a.) 1,2-diamino-3-cyano-4-benzylamino-6-(4-amino-4-methylpiperazin-4-ium-1-yl)quinolinium ditosylate.

To the solution of 3.7 g of 2-amino-3-cyano-4-benzylamino-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline in 20 ml dimethylformamide, 4.4 g of O-tosylhydroxylamine in 50 ml dichloromethane is added dropwise at 20°C in 15 minutes. After 5 hours of stirring the precipitated crystalline material is filtered off. After drying 3.3 g of the title compound is
10 obtained (MH⁺: 404).

- b.) 2-(pyridin-4-yl)-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline:

3.2 g of 1,2-diamino-3-cyano-4-benzylamino-6-(4-amino-4-methylpiperazin-4-ium-1-yl)quinolinium ditosylate is dissolved in 50 ml ethanol and to this solution 20 ml of 1
15 mol/liter concentration sodium ethylate in ethanol solution and 2.1 g of pyridin-4-carbaldehyde are added. The reaction mixture is heated at reflux temperature for 4 hours. The precipitated crystalline material is filtered off and recrystallized from dimethylformamide. After drying 1.15 g of the title compound is obtained (MH⁺: 474).
1^H-NMR (DMSO-d₆), δ, ppm: 8.77 (br, 1H); 8.23(d, 1H); 8.12-7.64(m, 6H); 7.43-
20 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).

Example 4.2.

2-(pyridin-4-yl)-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline maleate:

25 Title compound is prepared by the general method disclosed above by adding a solution of maleic acid to the compound prepared according to Example 4.
1^H-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).

30

Example 5.

2-(4-methoxyphenyl)-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline

In the general formula (I) R^1 and R^2 stand for hydrogen atom, R^3 stands for phenyl group, R^5 stands for 4-methoxyphenyl group, R^4 means group (b) where W stands for nitrogen atom, Z stands for $-NR^{12}$ -group—where R^{12} means methyl group—, the value of m and o is 2, the value of r, p and t is 0, R^{13} stands for cyano group, X stands for NH group and the value of n is 1.

a.) 2-(4-methoxyphenyl)-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline:

3.2 g of 1,2-diamino-3-cyano-4-benzylamino-6-(4-amino-4-methylpiperazin-4-ium-1-yl)quinolinium ditosylate, prepared according to Example 4., is dissolved in 50 ml ethanol, and to this solution 20 ml of 1 mol/liter concentration sodium ethylate in ethanol solution and 2 g of 4-methoxybenzaldehyde are added. The reaction mixture is heated at reflux temperature for 4 hours. The precipitated crystalline material is filtered off and recrystallized from dimethylformamide. After drying, 1.1 g of the title compound is obtained (MH^+ :504).

1H -NMR (DMSO- d_6), 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).

Example 5.2.

20 2-(4-methoxyphenyl)-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline-hemifumarate monohydrate:

Title compound is prepared by the general method disclosed above by adding a solution of fumaric acid to the compound prepared according to Example 5.

1H -NMR (DMSO- d_6), δ ,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).

Example 6.

30 2-(3-methoxyphenyl)-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline

In the general formula (I) R^1 and R^2 stand for hydrogen atom, R^3 stands for phenyl group, R^5 stands for 3-methoxyphenyl group, R^4 means group (b) where W stands for nitrogen atom, Z stands for $-NR^{12}$ -group—where R^{12} means methyl group—, the value of m and o is

2, the value of r, p and t is 0, R¹³ stands for cyano group, X stands for NH group and the value of n is 1.

5 a.) 2-(3-methoxyphenyl)-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline:

3.3 g of 1,2-diamino-3-cyano-4-benzylamino-6-(4-amino-4-methylpiperazin-4-ium-1-yl)quinolinium ditosylate, prepared according to Example 4., is dissolved in 50 ml ethanol, and to this solution 20 ml of 1 mol/l concentration sodium ethylate in ethanol solution and 2.1 g of 3-methoxybenzaldehyde are added. The reaction mixture is heated at reflux
10 temperature for 4 hours. The precipitated crystalline material is filtered off and recrystallized from dimethylformamide. After drying, 1.15 g of the title compound is obtained (MH⁺: 504).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ, 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).

15

Example 6.2.

2-(3-methoxyphenyl)-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline-hemifumarate hemihydrate:

Title compound is prepared by the general method disclosed above by adding a solution of
20 fumaric acid to the compound prepared according to Example 6.

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ, 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).

25 Example 7.

2-(3-hydroxyphenyl)-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline

In the general formula (I) R¹ and R² stand for hydrogen atom, R³ stands for phenyl group, R⁵ stands for 3-hydroxyphenyl group, R⁴ means group (b) where W stands for nitrogen atom, Z stands for -NR¹²-group -where R¹² means methyl group-, the value of m and o is 2, the value of r, p and t is 0, R¹³ stands for cyano group, X stands for NH group and the value of n is 1.

a.) 2-(3-hydroxyphenyl)-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline:

3.1 g of 1,2-diamino-3-cyano-4-benzylamino-6-(4-amino-4-methylpiperazin-4-ium-1-yl)quinolinium ditosylate, prepared according to Example 4., is dissolved in 50 ml ethanol, and to this solution 20 ml of 1 mol/liter concentration sodium ethylate in ethanol solution and 2 g of 3-hydroxybenzaldehyde are added. The reaction mixture is heated at reflux temperature for 4 hours. The precipitated crystalline material is filtered off and recrystallized from dimethylformamide. After drying, 1.05 g of the title compound is obtained (MH^+ : 490).

1H -NMR (DMSO- d_6), δ , 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).

Example 7.2.

2-(3-hydroxyphenyl)-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline hydrochloride

Title compound is prepared by the general method disclosed above by adding a solution of hydrochloric acid to the compound prepared according to Example 7.

1H -NMR (DMSO- d_6), δ , 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).

Example 8.

2-(3-Methoxyphenyl)-7-(4-acetylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline

In the general formula (I) R^1 and R^2 stand for hydrogen atom, R^3 stands for phenyl group, R^5 stands for 3-methoxyphenyl group, R^4 means group (b) where W stands for nitrogen atom, Z stands for $-NR^{12}$ -group --where R^{12} means acetyl group--, the value of m and o is 2, the value of r, p and t is 0, R^{13} stands for cyano group, X stands for NH group and the value of n is 1.

a.) 2-Nitro-5-(piperazin-1-yl)benzoic acid:

To the suspension of 50 g 2-nitro-5-chlorobenzoic acid in 750 ml water, 86 g of piperazine is added and the reaction mixture is heated at reflux temperature for 20 hours. The mixture

41

is then neutralized with conc. hydrochloric acid and the precipitated crystalline material is filtered off and dried to obtain 62 g title compound (MH^+ : 252)

b.) 2-nitro-5-(4-acetylpiperazin-1-yl)benzoic acid:

30 g 2-nitro-5-(piperazin-1-yl)benzoic acid is added to 250 ml acetic anhydride and the mixture is stirred at 100 °C for 1 hour. The reaction mixture is diluted with 350 ml ice-water, the precipitated crystalline material is filtered off and dried to obtain 29 g title compound (MH^+ : 294)

c.) 2-amino-5-(4-acetylpiperazin-1-yl)benzoic acid:

The mixture of 7 g 2-nitro-5-(4-acetylpiperazin-1-yl)benzoic acid, 15 ml cyclohexene and 3 g Pd/C (10%) is heated in 120 ml ethyl alcohol at reflux temperature for 6 hours. The reaction mixture is filtered hot through a celit pad, the filtrate is evaporated to obtain 46.4 g title compound (MH^+ : 264)

d.) 5-(4-acetylpiperazin-1-yl)isatoic anhydride:

To the mixture of 18 g 2-amino-5-(4-acetylpiperazin-1-yl)benzoic acid and 60 ml dioxane, 10 ml diphosgene is added dropwise under stirring and cold water cooling. The mixture is then heated at reflux temperature for 2 hours. After cooling the solid material is filtered off, washed with 50 ml ether and dried. 24 g of the title compound is obtained (MH^+ : 290).

e.) 2-Amino-3-cyano-4-hydroxy-6-(4-acetylpiperazin-1-yl)quinoline:

4 g malonitrile is dissolved in 50 ml dimethylformamide and in several portions 2.4 g sodium hydride 60% dispersion is added to it. To the clear solution 8 g 5-(4-acetylpiperazin-1-yl)isatoic anhydride is added and the mixture is stirred at room temperature for 10 hours. The reaction mixture is diluted with 70 ml water and extracted with 2 x 30 ml ethyl acetate. The aqueous phase is evaporated to dryness at reduced pressure, the solid residue is dissolved in 20 ml water and the pH is adjusted to 6 with acetic acid. The precipitated material is filtered off and washed with water. After drying 6.5 g of the title compound is obtained (MH^+ : 312).

f.) 2-Amino-3-cyano-4-chloro-6-(4-acetylpiperazin-1-yl)quinoline:

The mixture of 1.7 g 2-amino-3-cyano-4-hydroxy-6-(4-acetylpiperazin-1-yl)quinoline, 50 ml acetonitrile and 3.4 ml phosphoryl chloride is heated at reflux temperature for 4 hours. The cooled reaction mixture is poured onto 30 g ice, the pH of the mixture is set to 8 with 10% sodium hydroxide solution and the resulting precipitate is filtered off. After drying 1.5 g of the title compound is obtained (MH^+ : 330).

g.) 2-Amino-3-cyano-4-benzylamino-6-(4-acetylpiperazin-1-yl)quinoline:

5 g 2-amino-3-cyano-4-chloro-6-(4-acetylpiperazin-1-yl)quinoline and 15 ml benzylamine is stirred at 125 °C for 1 h. The reaction mixture is then poured onto 30 ml water, the resulting precipitate is filtered off, washed with 20 ml water and dried to obtain 4 g of the title compound (MH⁺: 401).

h.) 3-Methoxy-N-[6-(4-acetylpiperazin-1-yl)-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl]benzamide:

To the solution of 1.2 g 2-amino-3-cyano-4-benzylamino-6-(4-acetylpiperazin-1-yl)quinoline in 20 ml pyridine, 1.5 g 3-methoxybenzoyl chloride is added and the mixture is heated at reflux temperature for 5 hours. The reaction mixture is poured onto 30 g ice-water and the precipitated solid material is filtered off. After drying 0.45 g of the title compound is obtained (MH⁺: 535).

i) 1-Amino-2-(3-methoxybenzoylamino)-3-cyano-4-benzylamino-6-(4-acetylpiperazin-1-yl)quinolinium tosylate:

To the solution of 0.72 g 3-methoxy-N-[6-(4-acetylpiperazin-1-yl)-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl]benzamide in 20 ml dimethylformamide, 0.6 g of O-tosylhydroxylamine in 25 ml dichloromethane is added dropwise at 20 °C in 15 minutes. After 5 hours of stirring the precipitated crystalline material is filtered off. After drying 0.65 g of the title compound is obtained (MH⁺: 551).

j.) 2-(3-Methoxyphenyl)-7-(4-acetylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline:

The solution of 0.7 g 1-amino-2-(3-methoxybenzoylamino)-3-cyano-4-benzylamino-6-(4-acetylpiperazin-1-yl)quinolinium tosylate, 5 ml pyridine and 0.3 ml DBU is heated at reflux temperature for 8 hours. The reaction mixture is poured onto 15 ml water and the precipitated solid material is filtered off. After drying 0.15 g title compound is obtained (MH⁺: 532).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ, 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).

Example 8.2.

2-(3-Methoxyphenyl)-7-(4-acetylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline hydrogensulfate:

Title compound is prepared by the general method disclosed above by adding a solution of sulphuric acid to the compound prepared according to Example 8.

43

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ, 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).

Example 9.

5 2-(3-Methoxyphenyl)-7-(piperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline

In the general formula (I) R¹ and R² stand for hydrogen atom, R³ stands for phenyl group, R⁵ stands for 3-methoxyphenyl group, R⁴ means group (b), where W stands for nitrogen atom, Z stands for -NR¹²-group -where R¹² means hydrogen atom-, the value of m and o
10 is 2, the value of r, p and t is 0, R¹³ stands for cyano group, X stands for NH group and the value of n is 1.

15 a.) 2-(3-methoxyphenyl)-7-(piperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline:

0.24 g of 2-(3-methoxyphenyl)-7-(4-acetylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline in 8 ml 3 N concentration hydrochloric acid solution is heated at reflux temperature for 6 hours. The reaction mixture is neutralized with 10% sodium hydroxide solution and the precipitated solid material is filtered off. After drying 0.1 g title
20 compound is obtained (MH⁺: 490).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ, 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).

Example 9.2.

25 2-(3-methoxyphenyl)-7-(piperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline maleate:

Title compound is prepared by the general method disclosed above by adding a solution of maleic acid to the compound prepared according to Example 9.

30 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).

Example 10.

2-Phenyl-7-(pyridin-3-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline

In the general formula (I) R^1 and R^2 stand for hydrogen atom, R^3 stands for phenyl group, R^4 stands for pyridin-3-yl group R^5 stands for phenyl group, R^{13} stands for cyano group, X stands for NH group and the value of n is 1.

5 a.) 1,2-Diamino-3-cyano-4-hydroxy-6-iodoquinolinium tosylate:

0.62 g of 2-amino-3-cyano-4-hydroxy-6-iodoquinoline is stirred for 40 minutes in 10 ml dimethylformamide in the presence of 1 g solid potassium carbonate, then the solution of 0.6 g O-tosyl-hydroxylamine in 14ml dichloromethane is added dropwise. After stirring the reaction mixture at room temperature for 4 hours, the precipitated solid material is
10 filtered off and dried to obtain 0.57 g of the title compound (MH^+ : 327).

b.) 2-Phenyl-7-iodo-9-hydroxy-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline:

0.32 g of 1,2-diamino-3-cyano-4-hydroxy-6-iodoquinolinium tosylate is dissolved in 15 ml ethanol and to this solution 2 ml of 1 mol/liter concentration sodium ethylate in ethanol solution and 0.16 g of benzaldehyde is added. The reaction mixture is heated at reflux
15 temperature for 1 hour. The precipitated crystalline material is filtered off and washed with ethanol and water. After drying 0.34 g of the title compound is obtained (MH^+ : 413).

c.) 2-Phenyl-7-iodo-9-chloro-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline:

To the solution of 5 g 2-phenyl-7-iodo-9-hydroxy-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline in 50 ml of acetonitrile, 9 g phosphoryl chloride is added and the mixture is heated at reflux
20 temperature for 5 hours. The reaction mixture is poured onto 500 ml ice-water, the solid material is filtered off and dried to obtain 5 g of the title compound (MH^+ : 431).

d.) 2-phenyl-7-iodo-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline:

2.5g of 2-phenyl-7-iodo-9-chloro-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline and 10 g of benzylamine are mixed and stirred at room temperature for 15 minutes. The reaction
25 mixture is diluted with diethyl ether – hexane mixture and the precipitated solid material is filtered off. After drying 1.88g of the title compound is obtained (MH^+ : 562).

e.) 2-phenyl-7-(pyridin-3-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline:

To the suspension of 0.6 g 2-phenyl-7-iodo-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline in 10 ml dimethoxyethane, 0.1 g of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0),
30 0.25g of pyridine-3-boronic acid and 10 ml of 1 mol/liter concentration sodium hydrogen carbonate solution are added. The reaction mixture is stirred under argon atmosphere at reflux temperature for 5 hours, then it is evaporated and the residue is treated with ethyl acetate. The precipitated solid material is filtered off. After drying 0.3 g of the title compound is obtained (MH^+ : 453).

45

The above compound can also be prepared in the following way:

f.) 2-Phenyl-7-trimethylstannyl-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline:

The solution of 0.25 g 2-phenyl-7-iodo-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline, 0.6 g hexamethyldistannate and 0.1 g tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) in 3 ml dioxane is heated at reflux temperature under nitrogen atmosphere for 5 hours. The solvent is then removed and the residue is treated with diethyl ether. The precipitated solid material is filtered off. After drying, 0.24 g title compound is obtained (M^+ : 539).

g.) 2-Phenyl-7-(pyridin-3-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline:

To the solution of 0.2 g 2-phenyl-7-trimethylstannyl-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline in 10 ml dimethylformamide, 0.05 g of tetrakis(triphenyl)palladium(0) and 0.1 g of 3-bromopyridine are added. The solution is stirred at 100 °C under nitrogen atmosphere. The solvent is then removed at reduced pressure and the residue is treated with ethyl acetate. The precipitated solid material is filtered off. After drying 0.1 g title compound is obtained (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).

Example 10.2.

2-Phenyl-7-(pyridin-3-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline hydrogensulfate:

Title compound is prepared by the general method disclosed above by adding a solution of sulphuric acid to the compound prepared according to Example 10.

1H -NMR (DMSO- d_6), 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).

Example 11.

2-Phenyl-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-(2-pyridylmethylamino)-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline

In the general formula (I) R^1 and R^2 stand for hydrogen atom, R^3 stands for pyridin-2-yl group, R^4 means group (b), where W stands for nitrogen atom, Z stands for $-NR^{12}$ -group - where R^{12} means methyl group-, the value of m and o is 2, the value of r, p and t is 0, R^5

46

stands for phenyl group, R¹³ stands for cyano group, X stands for NH group and the value of n is 1.

- 5 a.) 1,2-Diamino-3-cyano-4-hydroxy-6-(4-amino-4-methylpiperazin-4-ium-1-yl)quinolinium ditosylate:

To the solution of 3.7 g of 2-amino-3-cyano-4-hydroxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline in 20 ml dimethylformamide, 4.4 g of O-tosylhydroxylamine in 50 ml dichloromethane is added dropwise at 20°C in 15 minutes. After 5 hours of stirring the precipitated crystalline material is filtered off and dried to obtain 3.1 g of the title compound (MH⁺: 315).

- 10 b.) 2-Phenyl-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-hydroxy-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline:

3.1 g of 1,2-diamino-3-cyano-4-hydroxy-6-(4-amino-4-methylpiperazin-4-ium-1-yl)quinolinium ditosylate is dissolved in 50 ml ethanol and to this solution 20 ml of 1 mol/liter concentration sodium ethylate in ethanol and 2 g of benzaldehyde are added. The reaction mixture is heated at reflux temperature for 4 hours. The precipitated crystalline material is filtered off and recrystallized from dimethylformamide. After drying 1.15 g of the title compound is obtained (MH⁺: 385).

- 15 c.) 2-Phenyl-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-chloro-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline:
20 The mixture of 1.5 g 2-phenyl-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-hydroxy-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline and 3.4 ml phosphoryl chloride is heated at 120 °C for 4 hours. The cooled reaction mixture is poured onto 30 g of ice, the pH of the mixture is set to 8 with 10% sodium hydroxide solution and the resulting precipitate is filtered off. After drying, 1.3 g of the title compound is obtained (MH⁺: 403).

- 25 d.) 2-phenyl-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-(2-pyridylmethylamino)-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline:

1 g of 2-phenyl-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-chloro-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline in 5 ml 2-(aminomethyl)pyridine is stirred at room temperature for 2 hours, then the reaction mixture is diluted with 20 ml of water and the precipitated solid material is filtered off. After drying, 1.1 g of the title compound is obtained (MH⁺: 475).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ,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).

Example 11.2.

2-phenyl-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-(2-pyridylmethylamino)-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline hydrochloride:

Title compound is prepared by the general method disclosed above by adding a solution of
5 hydrochloric acid to the compound prepared according to Example 11.

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ, 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).

Example 12.

10 2-(3-Methoxyphenyl)-7-(pyridin-3-yl)-9-(4-pyridylmethylamino)-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline

In the general formula (I) R¹ and R² stand for hydrogen atom, R³ stands for pyridin-4-yl group, R⁴ stands for pyridin-3-yl group, R⁵ stands for 3-methoxyphenyl group, R¹³ stands
15 for cyano group, X stands for NH group and the value of n is 1.

a.) 1,2-Diamino-3-cyano-4-hydroxy-6-iodo-quinolinium tosylate:

0.62 g 2-amino-3-cyano-4-hydroxy-6-iodoquinoline in 10 ml of dimethylformamide is stirred with 1 g of solid potassium carbonate for 40 minutes. Then, 0.6 g O-tosylhydroxylamine in 14 ml dichloromethane is added dropwise to the reaction mixture.
20 Stirring at room temperature is continued for 4 hours. The precipitated crystalline material is filtered off and dried to obtain 0.57 g of the title compound (MH⁺: 327).

b.) 2-(3-Methoxyphenyl)-7-iodo-9-hydroxy-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline:

0.32 g of 1,2-diamino-3-cyano-4-hydroxy-6-iodoquinolinium tosylate, prepared in
25 Example 10, is dissolved in 15 ml ethanol and to this solution 2 ml of 1 mol/liter concentration sodium ethylate in ethanol solution and 0.16 g of 3-methoxybenzaldehyde are added. The reaction mixture is heated at reflux temperature for 1 hour. The precipitated solid material is filtered off and washed with ethanol and water. After drying, 0.33 g of the title compound is obtained (MH⁺: 442).

30 c.) 2-(3-methoxyphenyl)-7-iodo-9-chloro-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline:

To the solution of 5 g 2-(3-methoxyphenyl)-7-iodo-9-hydroxy-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline in 50 ml of acetonitrile, 9 g phosphoryl chloride is added and the mixture is heated at reflux temperature for 5 hours. The reaction mixture is poured onto 500 ml ice-

water, the precipitate is filtered off and dried to obtain 5 g of the title compound (MH⁺: 461).

d.) 2-(3-Methoxyphenyl)-7-iodo-9-(4-pyridylmethylamino)-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline:

5 2.5g of 2-(3-methoxyphenyl)-7-iodo-9-chloro-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline and 10 g of (4-pyridyl)methylamine are mixed and stirred at room temperature for 15 minutes. The reaction mixture is diluted with diethyl ether/hexane mixture and the precipitated solid material is filtered off. After drying, 1.88 g of the title compound is obtained (MH⁺: 533).

10 e.) 2-(3-Methoxyphenyl)-7-(pyridin-3-yl)-9-(4-pyridylmethylamino)-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline:

To the suspension of 0.6 g 2-(3-methoxyphenyl)-7-iodo-9-(4-pyridylmethylamino)-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline in 10 ml dimethoxyethane, 0.1 g of tetrakis(triphenyl)palladium(0), 0.25 g of pyridine-3-boronic acid and 10 ml of 1 mol/liter concentration sodium hydrogen carbonate solution are added. The reaction mixture is
15 stirred under argon atmosphere at reflux temperature for 5 hours, then it is evaporated and the residue is treated with ethyl acetate. The precipitated solid material is filtered off. After drying 0.35 g of the title compound is obtained (MH⁺: 484).

¹H-NMR (DMSO-d₆), 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).

20

Example 12.2.

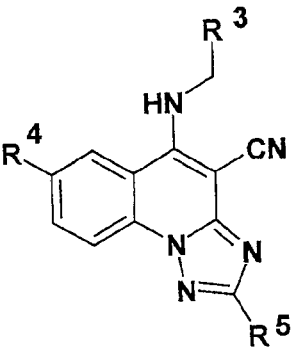
2-(3-Methoxyphenyl)-7-(pyridin-3-yl)-9-(4-pyridylmethylamino)-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline hydrogensulfate:

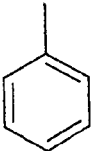
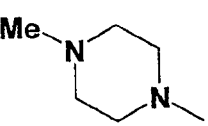
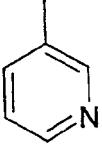
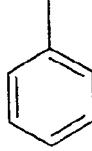
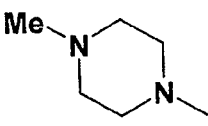
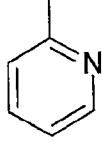
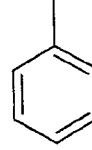
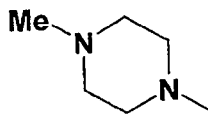
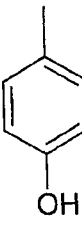
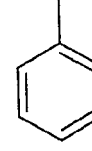
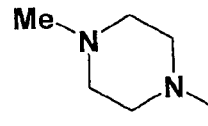
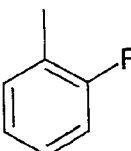
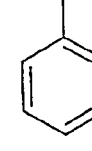
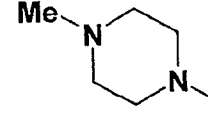
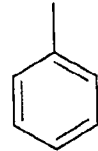
Title compound is prepared by the general method disclosed above by adding a solution of
25 sulphuric acid to the compound prepared according to Example 12.

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).

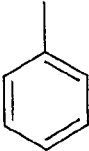
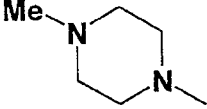
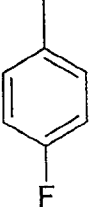
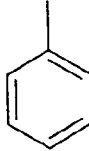
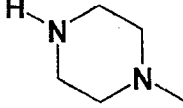
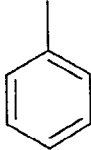
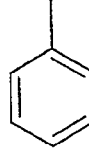
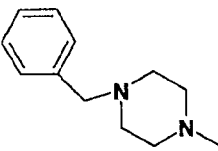
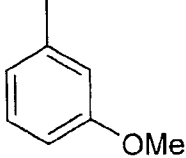
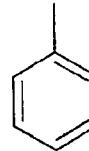
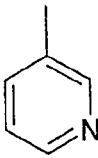
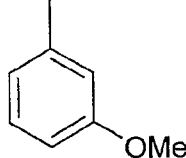
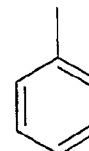
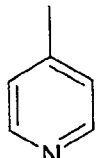
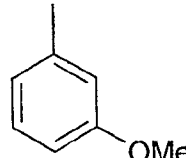
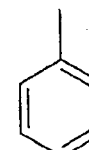
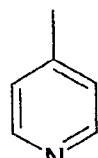
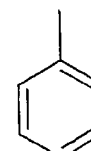
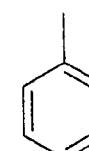
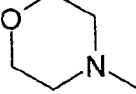
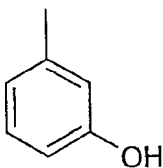
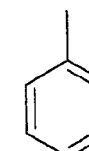
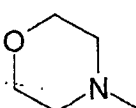
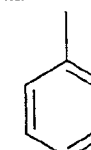
By the above procedures, using the appropriate starting materials, the following
30 compounds of the general formula (I) shown in Table 1. have been prepared:

Table 1.

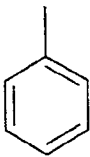
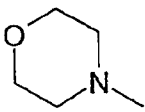
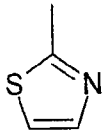
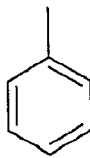
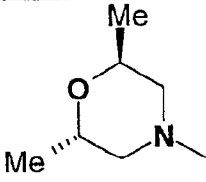
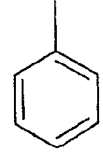
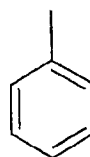
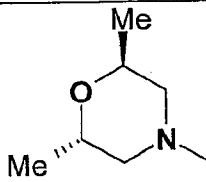
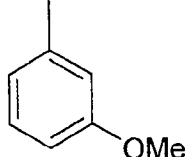
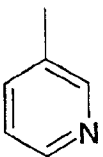
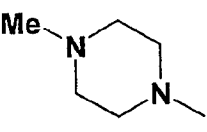
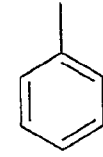
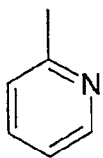
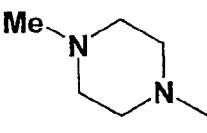
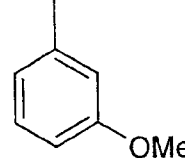
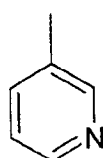
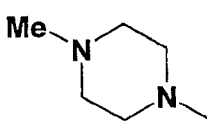
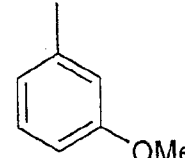
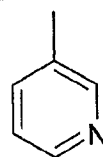
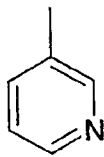
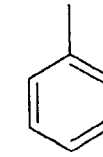
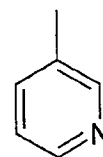
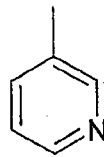
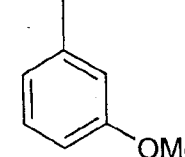


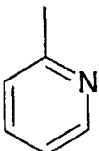
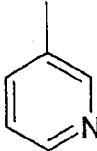
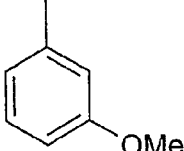
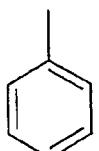
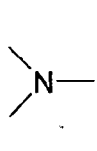
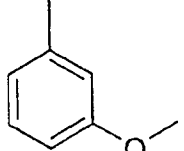
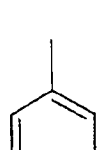
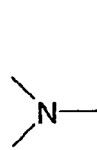
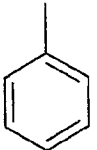
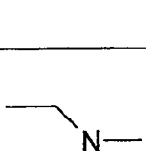
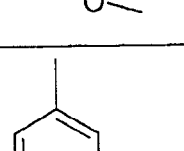
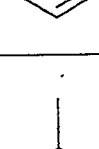
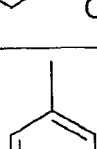
Example	R3	R4	R5	MH ⁺ LC-MS
13.				475
14.				475
15.				490
16.				492
17.				474

50

18.				492
19.				460
20.				580
21.				483
22.				483
23.				453
24.				477
25.				461

51

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

52				
34.				484
35				449
36				449
37				477
38				477

Example 39.

By known methods the tablets of the following composition are prepared:

5	Active ingredient	25 mg
	Lactose	50 mg
	Avicel	21 mg
	Crospovidone	3 mg
	Magnesium stearate	1 mg

Biology

Methods

Human adenosine A₃ receptor binding

5

Preparing membrane suspension: ovarium cells of cloned golden hamster expressing human A₃ receptor (further: CHO-hA₃) are appropriately cultured.. Achieving confluent cell layer, the cultivating liquid is removed from the cells by washing them with 37 °C PBS, then the cell are suspended in ice cold PBS, washed 3 times with PBS, centrifuged (1000 x g 10 minutes) (Sigma 3K30) and homogenated using teflon homogenizer (B.Braun Potter S) at 1500/min rotation speed, for 15 sec. in the following buffer: 50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, pH 8.0. The homogenate is centrifuged (43.000 g, 10 min). The precipitate is suspended in the above buffer, protein concentration 0.1 mg/ml (Bradford method). Aliquots of the membrane preparatum are store at -80 °C.

10 hA3-CHO membrane preparation from Perkin Elmer was used alternatively.

15

Binding protocol: incubate CHO-hA₃ membrane preparation (2 µg protein content) in the presence of the test material and 0.5 nM [¹²⁵I]AB-MECA (4-amino-3-iodo-benzyl-5'-N-methylcarboxamide-adenosine) (100.000 cpm) in incubation buffer (50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 3 U/mL adenosine deaminase, pH 8.0). Define the non-specific radioligand binding in the presence of 100 µM R-PIA (N⁶-[L-2-phenylisopropyl]adenosine). Total volume of the reaction is 50 µL for 60 min at room temperature. Filter the reaction mixture over Whatman GF/B glass fibre filters (pre-soaked in 0.5% polyethylenimine for 3 hours) under 25 Hgmm vacuum, wash 4x with 1 mL ice-cold washing buffer (50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, pH 8.0), on a 96-well Brandel Cell Harvester. Detect the radioactivity in gamma-counter (1470 Wizard, Wallac).

20 Inhibition [%] = 100-((activity in the presence of test compound - non-specific activity)/(total activity - non-specific activity))*100

25

Human Adenosine A₁ receptor binding

30

Binding protocol: incubate membrane preparate of human A₁ adenosine receptor expressing CHO cells (protein content: 10 µg), (source: Perkin-Elmer), in the presence of the test material and 10 nM [³H]DPCPX (8-cyclopenthy-1,3-dipropylxanthine) (200.000 dpm) in incubation buffer (50 mM Tris HCl, pH 7.4, 3 U/mL

54

adenosine deaminase). Define the non-specific radioligand binding in the presence of 10 μ M R-PIA (N^6 -[L-2-phenylisopropyl]adenosine) Total volume of the reaction: 100 μ L, for 3 hr at room temperature. Filter the reaction mixture over Whatman GF/B glass fibre filters (pre-soaked in 0.5% polyethylimine for 3 hours) under 25 Hgmm vacuum, wash 4x with 1 mL ice-cold washing buffer (50 mM Tris HCl, pH 7.4) on a 96-well Brandel Cell Harvester. Detect the radioactivity in beta-counter (1450 Microbeta, Wallac), in the presence of 200 μ L HiSafe-3 cocktail. Inhibition [%] = $100 - ((\text{activity in the presence of test compound} - \text{non-specific activity}) / (\text{total activity} - \text{non-specific activity})) * 100$

10 *Human adenosine A_{2a} receptor binding*

Binding protocol: Incubate membrane preparatum of human A_{2a} adenosine receptor expressing HEK-293 cells (10 μ g protein content), (source: Perkin-Elmer, in the presence of the test material and 20 nM [3 H]CGS-21680 (2-[p-(2-carbonylethyl)phenylethylamino]-5'-N-ethylcarboxamido-adenosine) (200.000 dpm) in incubation buffer (50 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 2 U/mL adenosine deaminase, pH 7.4).

Define the non-specific binding in the presence of 50 μ M NECA (5'-N-ethylcarboxamido-adenosine). Total volume of the reaction: 100 μ L for 90 min at room temperature. Filter the reaction mixture under 25 Hgmm vacuum over Whatman GF/B glass fibre filter (pre-soaked for 3 hours in 0.5% polyethylimine), wash 4x with 1 mL ice-cold washing buffer (50 mM Tris HCl, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 0.9 % NaCl, pH 7.4) on 96-well Brandel Cell Harvester. Detect the radioactivity in beta-counter (1450 Microbeta, Wallac) in the presence of 200 μ L HiSafe-3 cocktail. Inhibition [%] = $100 - ((\text{activity in the presence of test compound} - \text{non-specific activity}) / (\text{total activity} - \text{non-specific activity})) * 100$.

25

Human adenosine A_{2b} receptor binding

Binding protocol: incubate membrane prepareate of human A_{2b} adenosine receptor expressing HEK-293 cells (protein content: 10 μ g), (source: Perkin-Elmer), in the presence of the test material and 32.4 nM [3 H]DPCPX (8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine) (800.000 dpm) in incubation buffer (50 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 0.1 mM benzamidine, 2 U/mL adenosine deaminase, pH 6.5). Define the non-specific radioligand binding in the presence of 100 μ M NECA (5'-N-ethylcarboxamido-adenosine). Total volume of the reaction mixture: 100 μ L for 30 min at room temperature.

30

Filter the reaction mixture under 25 Hgmm vacuum over Whatman GF/C glass fibre filter (pre-soaked in 0.5% polyethylimine for 3 hours), wash 4x with 1 mL ice-cold washing buffer (50 mM Tris-HCl, pH 6.5) on 96-well Brandel Cell Harvester. Detect the radioactivity: in beta-counter (1450 Microbeta, Wallac) in the presence of 200 µL of HiSafe-3 cocktail. Inhibition [%] = 100-((activity in the presence of test compound - non-specific activity)/(total activity - non-specific activity))*100.

Allergic mouse model

10 Male BalbC mice of 20-25 g body weight are used for the experiments. The animals are first allergized with ovalbumin, then three weeks after the first ovalbumin injection they are involved into the experiment. On the day of the experiment the mice are treated (per os) with the experimental material (or with the vehicle containing no active ingredient), then after a suitable waiting period they are narcotized. After surgical opening of the trachea, 10 microliter of 1% ovalbumin solution is injected into the trachea.

15 The control group receives vehicle (physiological salt solution) into the trachea. After surgical closing of the trachea and treatment of the wound, the animals are separated and kept under their usual life conditions for 24 h.

After 24 hours the animals are overnarcotized, the trachea is opened again and the lung is washed with buffer solution. The buffer solution is centrifuged, the cell sediment is resuspended again, and then the cells are counted. The total cell number is determined and the different leukocytes are sorted on the bases of the morphology. To determine the effectivity of the experimental material, the inhibition % is calculated in comparison to the control group. To determine the significance of the effect, statistical evaluation is carried out.

20

25

Biological Results:

We consider a compound biologically active if at a concentration of 1 µM, under the above experimental conditions, it inhibits the binding of the radioligand to the human adenosine A₃ receptors with an activity higher than 80 %.

30

Based on the radioisotope saturation curves using Scatchard analysis (G. Scatchard, Ann. N. Y. Acad. Sci. 51:660, 1949) the dissociation constant (K_d) of the radioligand [¹²⁵I]AB-MECA on the CHO-hA₃ membrane prepartate is determined. From the K_d values, applying the Cheng-Prusoff equation (Y. J. Cheng and W. H. Prusoff, Biochem.

Pharmacol. 22:3099, 1973) the affinity constants (K_i) of the test compounds are calculated from their IC_{50} values.

The compounds of the general formula (I) display in general an IC_{50} value of less than 500 nM. The favourable compounds, shown by the examples, possess an IC_{50} value of less than 100 nM. The most active compounds of the general formula (I) possess an IC_{50} value in the range of 1 nM to 20 nM.

The compounds of the general formula (I) have good bioavailability and are selective compared to the human adenosine A_1 , A_{2a} and A_{2b} receptor subtypes.

The in vivo studies the compounds of the general formula (I) according to the invention revealed that they are very active inhibitors of the inflammation processes occurring in asthma.

Furthermore, the duration of action of the compounds of the general formula (I) following intravenous and oral administration is long, their ID_{50} values are low and their toxicological and side-effect profiles are advantageous.

As an example, the values of the adenosine A_3 receptor binding, the solubility and the anti-inflammatory activity of the compounds of the general formula (I) described in examples 1, 17 and 18 are demonstrated as follows:

Example: IC_{50} [nM] Solubility[mg/l pH:1; 6.5; 7.5] Inhibition of cell migration [%]*

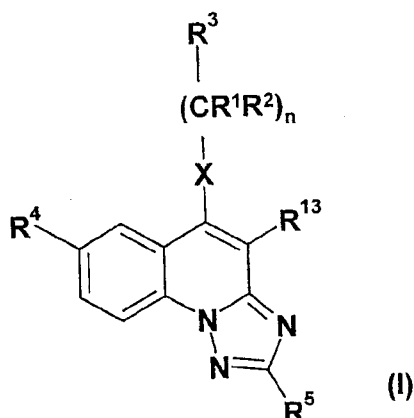
1.	38	500; 0.2; 2	81
17.	7.7	3000; 0.5; 5	88
18.	11	2500; 0.5; 13	57

* Ovalbumin induced cell migration, % inhibition (full), p.o. mice 24 h, 10 mg/kg CMC.

The above data are showing that the compounds of the general formula (I) according to the invention are potential outstanding therapeutic agents.

57
Claims

1. The compounds of the general formula (I),



5 - wherein

R^1 stands for hydrogen atom or for straight or branched C_{1-4} alkyl group;

R^2 stands for hydrogen atom or for straight or branched C_{1-4} alkyl group;

R^3 stands for hydrogen atom or for straight or branched C_{1-4} alkyl group, or C_{3-6} cycloalkyl group, or

10 a phenyl- or thienyl-, or furyl group, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, hydroxyl group or halogen atom, or

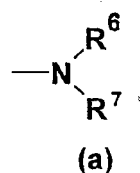
15 a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three nitrogen atoms, or a 5-membered heterocyclic ring containing one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, hydroxyl group or halogen atom;

20 R^4 stands for a phenyl-, benzyl-, thienyl-, or furyl group, optionally substituted with methylenedioxy group, or with one or more, identical or different, straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, hydroxyl group, trifluoromethyl group, cyano group, or halogen atom, or

25 a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three or four nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, or halogen atom, or

58

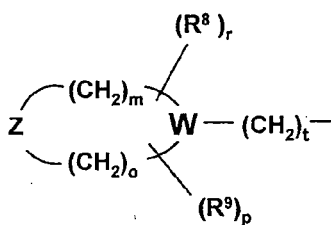
a group of the general formula (a),



- wherein

R^6 and R^7 independently stands for hydrogen atom, C_{3-6} cycloalkyl group, benzyl group, or a straight or branched C_{1-4} alkyl group, optionally substituted with amino group, amino group substituted with one or two identical or different, straight or branched C_{1-4} alkyl group, hydroxyl group, carboxyl group or straight or branched C_{1-4} alkoxy group -, or

a group of the general formula (b),



(b)

-wherein

R^8 and R^9 independently stand for straight or branched C_{1-4} alkyl group, C_{3-6} cycloalkyl group or hydroxyl group;

Z means oxygen atom, sulphur atom, ---CHR^{11} -group or ---NR^{12} - group - where R^{11} and R^{12} independently stand for hydrogen atom, straight or branched C_{1-4} alkyl group, C_{3-6} cycloalkyl group, benzyl group, or $\text{---CH}_2\text{---}(\text{C}_{1-5}$ straight or branched acyl)-group, $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---O---}(\text{C}_{1-4}$ straight or branched alkyl)-group or C_{1-5} straight or branched acyl group;

W means nitrogen atom or ---CH -group;

m is a value of 1, 2 or 3;

o is a value of 1, 2 or 3;

p is a value of zero or 1;

r is a value of zero or 1;

t is a value of zero or 1 - ;

R^5 stands for hydrogen atom, straight or branched C_{1-4} alkyl group, or

59

- a phenyl-, benzyl-, thienyl-, or furyl group, optionally substituted with methylenedioxy group, or with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, hydroxyl group, trifluoromethyl group, cyano group, or halogen atom, or
- 5 a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three or four nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, hydroxyl group or halogen atom;
- 10 **R¹³** stands for cyano group, aminocarbonyl group, -CO-O-(C₁₋₄ straight or branched alkyl) group or carboxyl group;
- X** means -CH₂- group, -NH- group, -NR¹⁰- group, or sulphur atom, or oxygen atom, or -SO- or -SO₂- group - where R¹⁰ stands for straight or branched C₁₋₄ alkyl group or C₃₋₆ cycloalkyl group-;
- 15 **n** is a value of zero, 1 or 2; -
- and their salts, solvates, *N*-oxides and isomers, as well as the salts and solvates thereof.

2. Compounds of the general formula (I) according to claim 1,

- wherein

- 20 **R¹** stands for hydrogen atom or for straight or branched C₁₋₄ alkyl group;
- R²** stands for hydrogen atom or for straight or branched C₁₋₄ alkyl group;
- R³** stands for hydrogen atom or for straight or branched C₁₋₄ alkyl group, or C₃₋₆ cycloalkyl group, or
- 25 a phenyl- or thienyl-, or furyl group, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, or halogen atom, or
- a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three nitrogen atoms, or a 5-membered heterocyclic ring containing one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted
- 30 with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, or halogen atom;
- R⁴** stands for a phenyl-, benzyl-, thienyl-, or furyl group, optionally substituted with methylenedioxy group, or with one or more, identical or different, straight or

60

branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, hydroxyl group, trifluoromethyl group, cyano group, or halogen atom, or

a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three or four nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, or halogen atom, or

a group of the general formula (a), - wherein

R⁶ and R⁷ independently stands for hydrogen atom, C₃₋₆ cycloalkyl group, benzyl group, or a straight or branched C₁₋₄ alkyl group, optionally substituted with amino group, amino group substituted with one or two identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, hydroxyl group, carboxyl group or straight or branched C₁₋₄ alkoxy group -, or

a group of the general formula (b),-wherein

R⁸ and R⁹ independently stand for straight or branched C₁₋₄ alkyl group or C₃₋₆ cycloalkyl group;

Z means oxygen atom, sulphur atom, -CHR¹¹-group or -NR¹²- group - where R¹¹ and R¹² independently stand for hydrogen atom, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, C₃₋₆ cycloalkyl group, benzyl group, or -CH₂-(C₁₋₅ straight or branched acyl)-group, -CH₂-CH₂-O-(C₁₋₄ straight or branched alkyl)-group or C₁₋₅ straight or branched acyl group;

W means nitrogen atom or -CH-group;

m is a value of 1, 2 or 3;

o is a value of 1, 2 or 3;

p is a value of zero or 1;

r is a value of zero or 1;

t is a value of zero or 1 - ;

R⁵ stands for hydrogen atom, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, or a phenyl-, benzyl-, thienyl-, or furyl group, optionally substituted with methylenedioxy group, or with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, hydroxyl group, trifluoromethyl group, cyano group, or halogen atom, or

a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three or four nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom

61

and one sulphur atom, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, or halogen atom;

5 **R¹³** stands for cyano group, aminocarbonyl group, -CO-O-(C₁₋₄ straight or branched alkyl) group or carboxyl group;

X means -CH₂- group, -NH- group, -NR¹⁰- group, or sulphur atom, or oxygen atom, or -SO- or -SO₂- group - where R¹⁰ stands for straight or branched C₁₋₄ alkyl group or C₃₋₆ cycloalkyl group-;

n is a value of zero, 1 or 2; -

10 and their salts, solvates, *N*-oxides and isomers, as well as the salts and solvates thereof.

3. The compounds of the general formula (I) according to Claim 1 or 2,

- wherein

R¹ stands for hydrogen atom or for straight or branched C₁₋₄ alkyl group;

15 **R²** stands for hydrogen atom or for straight or branched C₁₋₄ alkyl group;

R³ stands for a phenyl- or thienyl-, or furyl group, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, or halogen atom, or

20 a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three nitrogen atoms, or a 5-membered heterocyclic ring containing one nitrogen atom and one oxygen atom or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, or halogen atom;

R⁴ stands for a phenyl-, benzyl-, thienyl-, or furyl group, optionally substituted with methylenedioxy group, or with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, hydroxyl group, trifluoromethyl group, cyano group, or halogen atom, or

25 a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three or four nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, or halogen atom, or

30 a group of the general formula (a), - wherein

62

- R^6 and R^7 independently stands for hydrogen atom, C_{3-6} cycloalkyl group, benzyl group, or a straight or branched C_{1-4} alkyl group, optionally substituted with amino group, amino group substituted with one or two identical or different, straight or branched C_{1-4} alkyl group, hydroxyl group, carboxyl group or straight or branched C_{1-4} alkoxy group -, or
- 5 a group of the general formula (b), -wherein
- R^8 and R^9 independently stand for straight or branched C_{1-4} alkyl group or C_{3-6} cycloalkyl group;
- Z means oxygen atom, sulphur atom, $-CHR^{11}$ -group or $-NR^{12}$ - group -
- 10 where R^{11} and R^{12} independently stand for hydrogen atom, straight or branched C_{1-4} alkyl group, C_{3-6} cycloalkyl group, benzyl group, or $-CH_2-(C_{1-5}$ straight or branched acyl)-group, $-CH_2-CH_2-O-(C_{1-4}$ straight or branched alkyl)-group or C_{1-5} straight or branched acyl group;
- W means nitrogen atom or $-CH$ -group;
- 15 m is a value of 1, 2 or 3;
- o is a value of 1, 2 or 3;
- p is a value of zero or 1;
- r is a value of zero or 1;
- t is a value of zero or 1 - ;
- 20 R^5 stands for a phenyl-, benzyl-, thienyl-, or furyl group, optionally substituted with methylenedioxy group, or with one or more, identical or different, straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, hydroxyl group, trifluoromethyl group, cyano group, or halogen atom, or
- 25 a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three or four nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, or halogen atom;
- R^{13} stands for cyano group;
- 30 X means $-NH-$ group;
- n is a value of zero, 1 or 2; -
- and their salts, solvates, *N*-oxides and isomers and the salts and solvates thereof.

4. The compounds of the general formula (I) according to any of claims 1 to 3,

- wherein

R^1 stands for hydrogen atom or for methyl group;

R^2 stands for hydrogen atom or for methyl group;

5 R^3 stands for a phenyl- or thienyl-, or furyl group, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, or halogen atom, or

a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three nitrogen atoms, or a 5-membered heterocyclic ring containing one nitrogen atom and one oxygen atom or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, or halogen atom;

R^4 stands for a 6-membered heterocyclic ring containing one nitrogen or a group of the general formula (a), - wherein

15 R^6 and R^7 independently stands for a straight or branched C_{1-4} alkyl group-, or

a group of the general formula (b), -wherein

R^8 and R^9 independently stand for straight or branched C_{1-4} alkyl group;

20 Z means oxygen atom, or $-NR^{12}-$ group - where R^{12} stands for hydrogen atom, straight or branched C_{1-4} alkyl group, benzyl group or acetyl group;

W means nitrogen atom;

m is a value of 2;

o is a value of 2;

25 p is a value of zero or 1;

r is a value of zero or 1;

t is a value of zero - ;

30 R^5 stands for a phenyl-, benzyl-, thienyl-, or furyl group, optionally substituted with methylenedioxy group, or with one or more, identical or different, straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, hydroxyl group, trifluoromethyl group, cyano group, or halogen atom, or

a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three or four nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more, identical or

64

different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, or halogen atom;

R¹³ stands for cyano group;

X means -NH- group;

5 n is a value of zero, 1 or 2; -

and their salts, solvates *N*-oxides and isomers and the salts and solvates thereof.

5. The compounds of the general formula (I) according any of claims 1 to 3,

- wherein

10 R¹ stands for hydrogen atom or for methyl group;

R² stands for hydrogen atom or for methyl group;

R³ stands for a phenyl group, or
6-membered heterocyclic ring containing one nitrogen atom;

15 R⁴ stands for a phenyl-, benzyl-, thienyl-, or furyl group, optionally substituted with methylenedioxy group, or with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, hydroxyl group, trifluoromethyl group, cyano group, or halogen atom, or

a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three or four nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more, identical or
20 different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, or halogen atom, or

a group of the general formula (a), - wherein

25 R⁶ and R⁷ independently stands for hydrogen atom, C₃₋₆ cycloalkyl group, benzyl group, or a straight or branched C₁₋₄ alkyl group, optionally substituted with amino group, amino group substituted with one or two identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, hydroxyl group, carboxyl group or straight or branched C₁₋₄ alkoxy group -, or

a group of the general formula (b), -wherein

30 R⁸ and R⁹ independently stand for straight or branched C₁₋₄ alkyl group or C₃₋₆ cycloalkyl group;

Z means oxygen atom, sulphur atom, -CHR¹¹-group or -NR¹²- group - where R¹¹ and R¹² independently stand for hydrogen atom, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, C₃₋₆ cycloalkyl group, benzyl group, or -CH₂-(C₁₋₅

65

straight or branched acyl)-group, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{C}_{1-4}$ straight or branched alkyl)-group or C_{1-5} straight or branched acyl group;

W means nitrogen atom or $-\text{CH}-$ group;

m is a value of 1, 2 or 3;

5 **o** is a value of 1, 2 or 3;

p is a value of zero or 1;

r is a value of zero or 1;

t is a value of zero or 1 - ;

10 **R⁵** stands for a phenyl-, benzyl-, thienyl-, or furyl group, optionally substituted with methylenedioxy group, or with one or more, identical or different, straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, hydroxyl group, trifluoromethyl group, cyano group, or halogen atom, or
a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three or four
nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom
15 and one sulphur atom, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, or halogen atom;

R¹³ stands for cyano group;

X means $-\text{NH}-$ group;

20 **n** is a value of zero, 1 or 2; -

and their salts, solvates, *N*-oxides and isomers and the salts and solvates thereof.

6. The compounds of the general formula (I) according to any of claims 1 to 3,

- wherein

25 **R¹** stands for hydrogen atom or for methyl group;

R² stands for hydrogen atom or for methyl group;

R³ stands for a phenyl- or thienyl-, or furyl group, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, or halogen atom, or
30 a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three nitrogen atoms, or a 5-membered heterocyclic ring containing one nitrogen atom and one oxygen atom or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, or halogen atom;

66

- R⁴** stands for a phenyl-, benzyl-, thienyl-, or furyl group, optionally substituted with methylenedioxy group, or with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, hydroxyl group, trifluoromethyl group, cyano group, or halogen atom, or
- 5 a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three or four nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, or halogen atom, or
- 10 a group of the general formula (a), - wherein
- R⁶** and **R⁷** independently stands for hydrogen atom, C₃₋₆ cycloalkyl group, benzyl group, or a straight or branched C₁₋₄ alkyl group, optionally substituted with amino group, amino group substituted with one or two identical or different, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, hydroxyl group, carboxyl
- 15 group or straight or branched C₁₋₄ alkoxy group -, or
- a group of the general formula (b), -wherein
- R⁸** and **R⁹** independently stand for straight or branched C₁₋₄ alkyl group or C₃₋₆ cycloalkyl group;
- Z** means oxygen atom, sulphur atom, -CHR¹¹-group or -NR¹²- group -
- 20 where **R¹¹** and **R¹²** independently stand for hydrogen atom, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, C₃₋₆ cycloalkyl group, benzyl group, or -CH₂-(C₁₋₅ straight or branched acyl)-group, -CH₂-CH₂-O-(C₁₋₄ straight or branched alkyl)-group or C₁₋₅ straight or branched acyl group;
- W** means nitrogen atom or -CH-group;
- 25 **m** is a value of 1, 2 or 3;
- o** is a value of 1, 2 or 3;
- p** is a value of zero or 1;
- r** is a value of zero or 1;
- t** is a value of zero or 1 - ;
- 30 **R⁵** stands for a phenyl group, optionally substituted with methoxy group, hydroxyl group, or halogen atom, or
- a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one nitrogen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom;
- R¹³** stands for cyano group;

X means -NH- group;

n is a value of zero, 1 or 2; -

and their salts, solvates, *N*-oxides and isomers and the salts and solvates thereof.

- 5 7. The compounds of the general formula (I) according to any of claims 1 to 3,
- wherein

R¹ stands for hydrogen atom or methyl group;

R² stands for hydrogen atom or methyl group;

10 **R³** stands for a phenyl- or thienyl-, or furyl group, or
a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three nitrogen
atoms, or a 5-membered heterocyclic ring containing one nitrogen atom and one
oxygen atom or one nitrogen atom and one sulphur atom;

R⁴ stands for a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three or
15 four nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen
atom and one sulphur atom, or

a group of the general formula (a), - wherein

R⁶ and **R⁷** independently stands for hydrogen atom, C₃₋₆ cycloalkyl group,
benzyl group, or a straight or branched C₁₋₄ alkyl group-, or

a group of the general formula (b), -wherein

20 **R⁸** and **R⁹** independently stand for straight or branched C₁₋₄ alkyl group;

Z means oxygen atom, or -NR¹²- group - where R¹² stands for
hydrogen atom, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, C₃₋₆ cycloalkyl group,
benzyl group, or -CH₂-acetyl group, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₃ group or acetyl
group;

25 **W** means nitrogen atom or -CH-group;

m is a value of 2;

o is a value of 2;

p is a value of zero or 1;

r is a value of zero or 1;

30 **t** is a value of zero - ;

R⁵ stands for a phenyl-, thienyl-, or furyl group, optionally substituted with
methylenedioxy group, or with one or more, identical or different, straight or
branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, hydroxyl group,
trifluoromethyl group, cyano group, or halogen atom, or

68

a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or two or three or four nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom;

R^{13} stands for cyano group;

5 X means $-NH-$ group;

n is a value of 1; -

and their salts, solvates, *N*-oxides and isomers and the salts and solvates thereof.

8. The compounds of the general formula (I) according to any of claims 1 to 7,

10 - wherein

R^1 stands for hydrogen atom;

R^2 stands for hydrogen atom;

R^3 stands for a phenyl group, or
6-membered heterocyclic ring containing one nitrogen atom;

15 R^4 stands for a 6-membered heterocyclic ring containing one nitrogen atom, or
a group of the general formula (b), -wherein

R^8 and R^9 stand for methyl group;

Z means oxygen atom, or $-NR^{12}-$ group. - where R^{12} stands for
hydrogen atom, methyl group, benzyl group or acetyl group;

20 W means nitrogen atom;

m is a value of 2;

o is a value of 2;

p is a value of zero or 1;

r is a value of zero or 1;

25 t is a value of zero - ;

R^5 stands for a phenyl group, optionally substituted with methoxy group, hydroxyl
group, or halogen atom, or

a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one nitrogen atom, or one nitrogen
atom and one sulphur atom;

30 R^{13} stands for cyano group;

X means $-NH-$ group;

n is a value of 1; -

and their salts, solvates, *N*-oxides and isomers and the salts and solvates thereof.

69

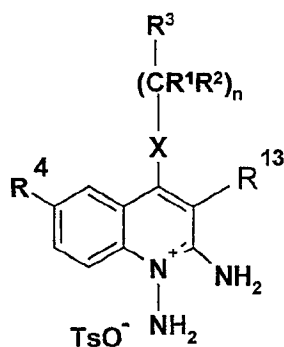
9. The following compounds according to any of claims 1 to 8:
 - 2-(3-methoxyphenyl)-7-(morpholin-4-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline,
 - 2-(4-methoxyphenyl)-7-(morpholin-4-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline,
 - 2-(4-methoxyphenyl)-7-(2,6-*trans*-dimethylmorpholin-4-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline,
 - 2-(pyridin-4-yl)-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline,
 - 2-(4-methoxyphenyl)-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline,
 - 2-(3-methoxyphenyl)-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline,
 - 2-(3-hydroxyphenyl)-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline,
 - 2-(3-methoxyphenyl)-7-(4-acetylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline,
 - 2-(3-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-9-benzilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinoline,
 - 2-phenyl-7-(pyridin-3-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline,
 - 2-phenyl-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-(2-pyridylmethylamino)-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline,
 - 2-(3-methoxyphenyl)-7-(pyridin-3-yl)-9-(4-pyridylmethylamino)-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline,
- 25 and their salts, solvates, *N*-oxides and isomers and the salts and solvates thereof.

10. The following compounds according to any of claims 1 to 9:

- 2-(3-methoxyphenyl)-7-(morpholin-4-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline hydrochloride,
- 2-(4-methoxyphenyl)-7-(morpholin-4-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline hydrochloride,
- 2-(4-methoxyphenyl)-7-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline hydrogensulfate,

70

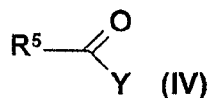
- 2-(pyridin-4-yl)-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline maleate,
 - 2-(4-methoxyphenyl)-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline-hemifumarate monohydrate,
 - 5 - 2-(3-methoxyphenyl)-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline-hemifumarate hemihydrate,
 - 2-(3-hydroxyphenyl)-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline hydrochloride,
 - 2-(3-Methoxyphenyl)-7-(4-acetylpiperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline hydrogensulfate,
 - 10 - 2-(3-methoxyphenyl)-7-(piperazin-1-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline maleate,
 - 2-Phenyl-7-(pyridin-3-yl)-9-benzylamino-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline hydrogensulfate,
 - 15 - 2-phenyl-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-(2-pyridylmethylamino)-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline hydrochloride,
 - 2-(3-Methoxyphenyl)-7-(pyridin-3-yl)-9-(4-pyridylmethylamino)-10-cyano-s-triazolo[1,5-a]quinoline hydrogensulfate.
- 20 11. Process for the preparation of the compounds of the general formula (I) according to Claim 1, and their salts, solvates and isomers, *N*-oxides characterized in that
- A) for the preparation of the compounds of the general formula (I) – wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} , X, and n have the meanings as defined in Claim 1- a 1,2-diamino-azinium salt of the general formula (II)



(II)

71

-wherein $R^1, R^2, R^3, R^4, R^{13}, X$ and n have the meanings as defined in Claim 1, and TsO^- means *p*-toluene-sulfonate anion – is reacted with a compound of the general formula (IV),



5

wherein -the meaning of R^5 is as defined in Claim 1 and Y stands for hydrogen atom, halogen atom or C_{1-4} alkoxy group-, or

B) for the preparation of the compounds of the general formula (I) – wherein

10

R^4 means phenyl-, benzyl-, thienyl-, or furyl group substituted with methylenedioxy group or with one or more, identical or different, straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, hydroxyl group, trifluoromethyl group, cyano group or halogen atom, or

15

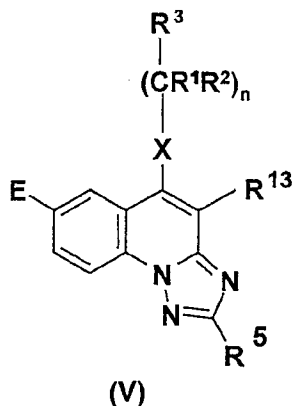
a 5- or 6-membered heterocyclic ring linked through a carbon atom, containing one or two or three or four nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more, identical or different, straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, or halogen atom, or

20

a group of the general formula (b), -wherein if the value of t is 1, then W means nitrogen atom or $-CH-$ group, or if the value of t is 0, then W means $-CH-$ group, and the meanings of Z, m, o, p, r, R^8 and R^9 are as defined in Claim 1 -,

and the meanings of $R^1, R^2, R^3, R^5, R^{13}, X$ and n , are as defined in Claim 1 -,

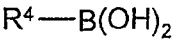
B/1) a triazole derivative of the general formula (V),



25

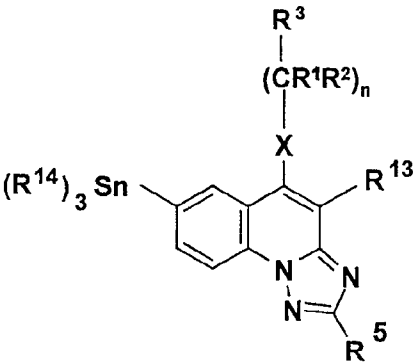
72

-wherein E stands for halogen atom or trifluoromethanesulfonyl group, and the meanings of R¹, R², R³, R⁵, R¹³, X and n are as defined in Claim1-, and a compound of the general formula (VII),



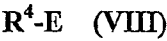
(VII)

- 5 - wherein the meaning of R⁴ is as defined above for process B)- are reacted, or
B/2) a trialkyltin-triazole derivative of the general formula (VI),

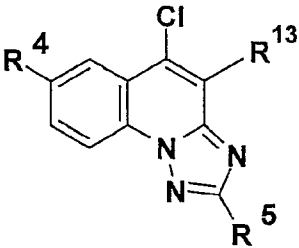


(VI)

- 10 - wherein R¹⁴ stands for a straight or branched C₁₋₄ alkyl group and the meanings of R¹, R², R³, R⁵, R¹³, X and n are as defined in Claim 1 -, and compound of the general formula (VIII),

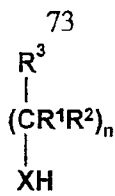


- 15 - wherein E stands for halogen atom or trifluoromethanesulfonyl group and the meaning of R⁴ is as defined above for process B)- are reacted; or
C) for the preparation of the compounds of the general formula (I) - where the meanings of R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹³, X and n are as defined in claim 1.- a triazole derivative of the general formula (XII),



(XII)

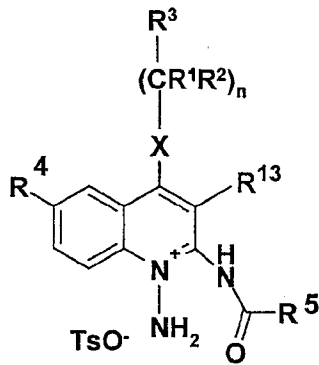
- wherein the meanings of R⁴, R⁵ and R¹³ are as defined in Claim 1-, and a compound of the general formula (XIII),



(XIII)

- wherein the meanings of X, R¹, R² and R³ and n are as defined in Claim 1 – are reacted; or

- D) for the preparation of the compounds of the general formula (I) – where the meanings of R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹³, X and n are as defined in Claim 1 - a compound of the general formula (XV),



(XV)

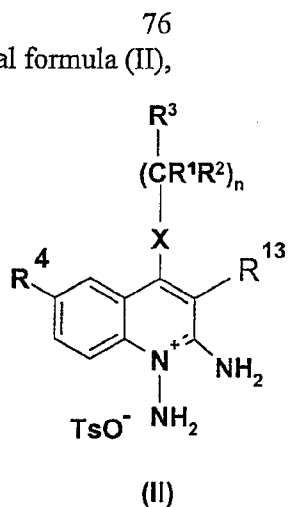
- where the meanings of X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹³ and n are as defined in Claim 1, and TsO⁻ means *p*-toluenesulfonate anion – is cyclized in the presence of an organic or inorganic base; and
- if desired, the substituents of the compound of the general formula (I) are transformed into each other by a method known *per se*, and/or the resulting compound of the general formula (I) is transformed into its salt, solvate, *N*-oxide or liberated from its salt, solvate, and/or is resolved into its optically active isomer, or the optically active isomer is transformed into the racemic compound, and if desired the structural isomers are separated.

12. Pharmaceutical composition characterized in that it contains one or more of the compounds of the general formula (I), where R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹³, X and n have the meanings as defined in Claim 1 – and/or its salt, solvate, isomer, *N*-oxide or the salt or solvate thereof, and one or more excipients used in the pharmaceutical industry.

13. Pharmaceutical composition according to Claim 12, characterized in that it contains one or more of the compound according to claims 9 or 10.
14. Compounds of the general formula (I), where R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} , X and n have the meanings as defined in Claim 1, and their salts, solvates, isomers, N-oxides or the salts or solvates thereof for use in the treatment of diseases where in the development of the disease the adenosine A_3 receptor plays a role.
15. Compounds of the general formula (I), where R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} , X and n have the meanings as defined in Claim 1, and their salts, solvates, isomers, N-oxides or the salts or solvates thereof for use according to Claim 14 as adenosine A_3 receptor ligands, for the treatment of disfunctions of the heart, eye, kidney, respiratory system, gastro-intestinal tract, joints and central nervous system, for the inhibition of the degranulation of the mast cells, for inhibition of the production of the cytokines, for decreasing the inner pressure of the eye, for inhibition of the $TNF\alpha$ liberation, for hindering the migration and activation of the eosinofil and neutrofil granulocytes and other inflammation cells, for inhibition of the constriction of the airway smooth muscles, and for hindering infiltration of the blood plasma through the blood-vessel and inhibition of the increase of the mucin overproduction.
16. Compounds of the general formula (I), where R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} , X and n have the meanings as defined in Claim 1 and their salts, solvates, isomers, N-oxides or the salts or solvates thereof for use according to any of claims 14 to 15, as adenosine A_3 receptor antagonists, as active pharmaceutical ingredient in antiasthmatic, antiischemic, antidepressant, antiarrhythmic, antirheumatic, antiglaucomatic, antiinflammatory in inflammatory and irritable bowel diseases, antiCOPD, kidney function protective, tumor preventing, antiparkinson or cognitive function stimulating medicaments, and in the treatment or prevention of the following diseases: injury of the heart muscle during reperfusion, acute respiratory distress syndrome, chronic obstructive pulmonary disease – including chronic bronchitis, pulmonary emphysema or difficult breathing –, allergic reactions –including rhinitis, poison ivy-induced responses, nettle-rush, scleroderma, arthritis-, other autoimmune diseases, inflammatory bowel diseases –including Chron disease and ulcerative colitis-, irritable bowel syndrome, Addison disease, psoriasis, diseases of the joints, hypertonia, abnormal neurological functions, glaucoma and diabetes.

17. Compounds of the general formula (I), where R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} , X and n have the meanings as defined in Claim 1, and their salts, solvates, isomers, N-oxides or the salts or solvates thereof for use according to any of claims 14 to 16 in the treatment of diseases
5 like asthma, chronic obstructive pulmonary disease, acute respiratory distress syndrome, glaucoma, tumor, inflammatory bowel diseases, irritable bowel syndrome, allergic and inflammatory pain, rheumatoid arthritis, ischemia, hypoxia, arrhythmia of the heart, diseases of the kidney and mood diseases.
- 10 18. Use of the compounds of the general formula (I), where R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} , X and n have the meanings as defined in Claim 1, and/or their salts, solvates, isomers, N-oxides or the salts or solvates thereof for the preparation of a medicament useful in the treatment of diseases where in the development of the disease the A_3 receptor plays a role.
- 15 19. Use of the compound of the general formula (I), where R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} , X and n have the meanings as defined in Claim 1, and/or their salts, solvates, isomers, N-oxides or the salts or solvates thereof according to Claim 18 for the preparation of a medicament for the treatment of diseases like asthma, chronic obstructive pulmonary disease, acute
20 respiratory distress syndrome, glaucoma, tumor, inflammatory bowel diseases, irritable bowel syndrome, allergic and inflammatory pain, rheumatoid arthritis, ischemia, hypoxia, arrhythmia of the heart, diseases of the kidney and mood diseases.
20. A method of treatment or prevention in a patient of the development of the disease in which the receptor A_3 plays a role, comprising administering to said patient a
25 pharmaceutically effective amount of one or more of the compounds of the general formula (I), where R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} , X and n have the meanings as defined in Claim 1 – or a salt, solvate, N-oxide or isomer thereof or a salt or solvate of the N-oxide or isomer.
21. The method according to Claim 20, wherein the disease is asthma, chronic
30 obstructive pulmonary disease, acute respiratory distress syndrome, inflammatory bowel diseases, irritable bowel syndrome, glaucoma, tumor, allergic and inflammatory pain, rheumatoid arthritis, ischemia, hypoxia, arrhythmia of the heart, diseases of the kidney and mood diseases.

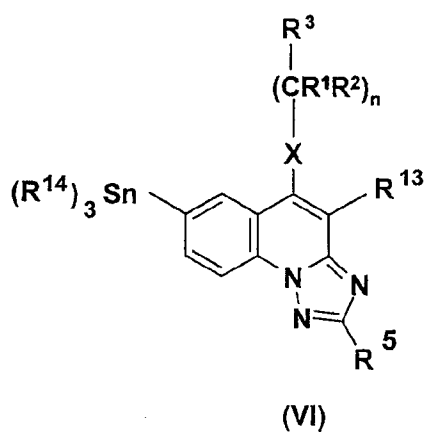
22. Compounds of the general formula (II),



wherein the meanings of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{13} , X and n are as defined in Claim 1 and TsO^- means *p*-toluenesulfonate anion.

5

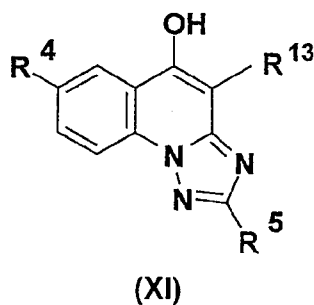
23. The compounds of the general formula (VI),



wherein R^{14} stands for straight or branched C_{1-4} alkyl group and the meanings of R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{13} , X and n are as defined in Claim 1.

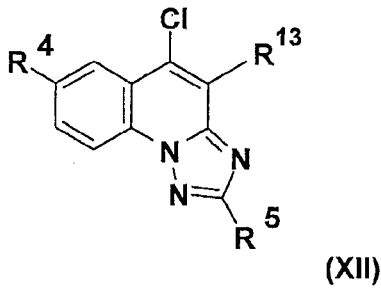
10

24. The compounds of the general formula (XI),



- wherein the meanings of R^4 , R^5 and R^{13} are as defined in Claim 1.

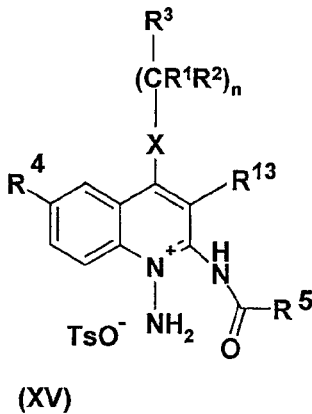
25. The compounds of the general formula (XII),



- wherein the meanings of R^4 , R^5 and R^{13} are as defined in Claim 1.

5

26. The compounds of the general formula (XV),



- wherein the meanings of X , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} and n are as defined in Claim 1 and TsO^- means *p*-toluenesulfonate anion.

10

Figure 1

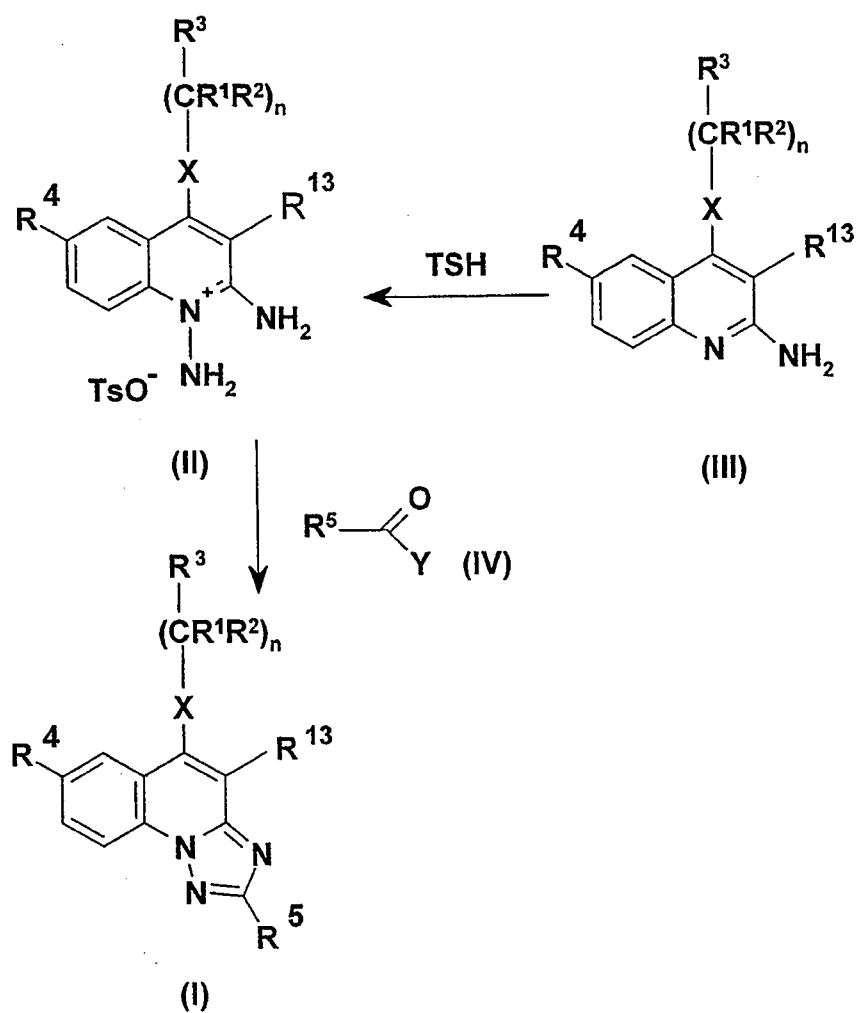


Figure 2

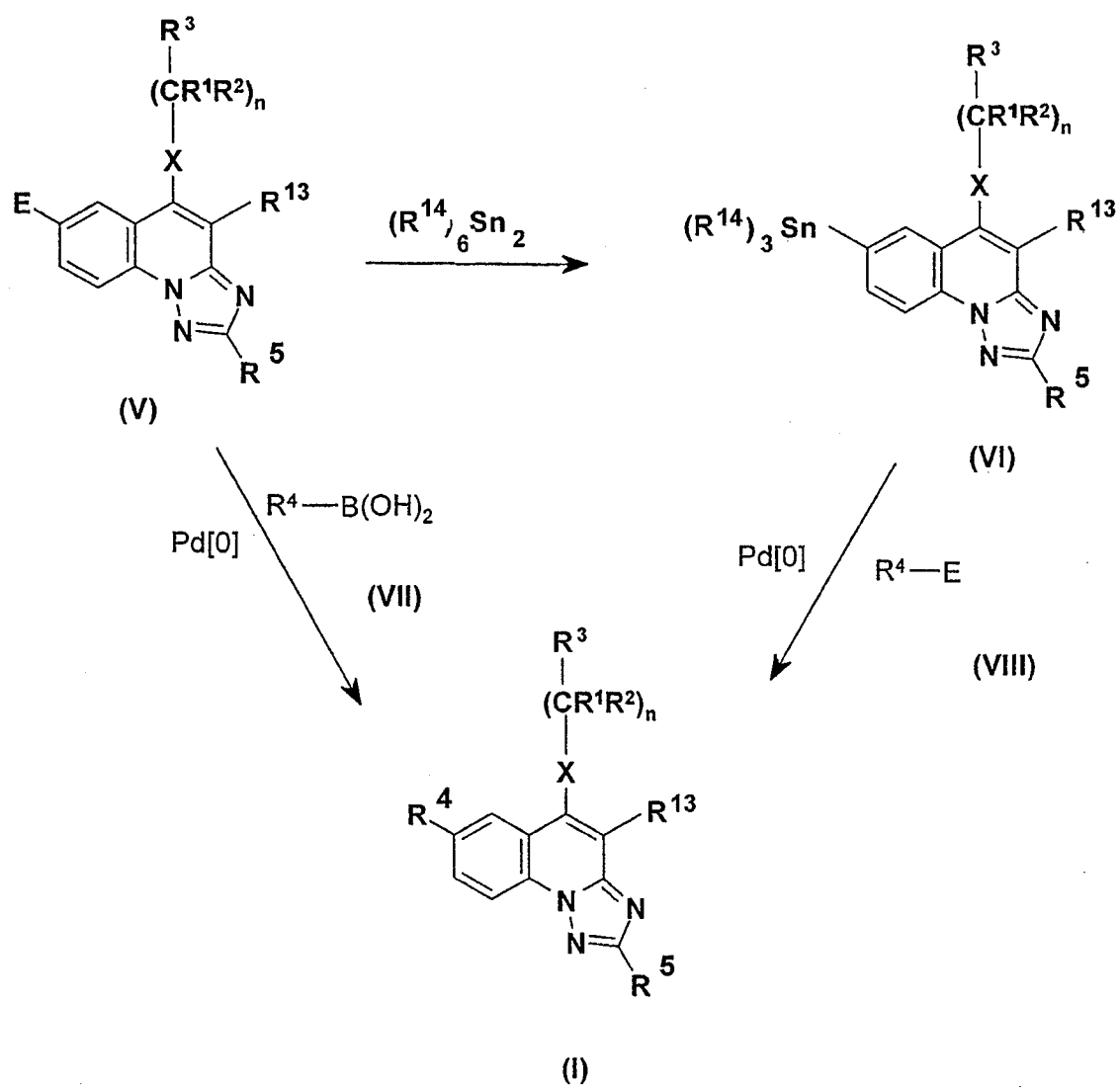


Figure 3

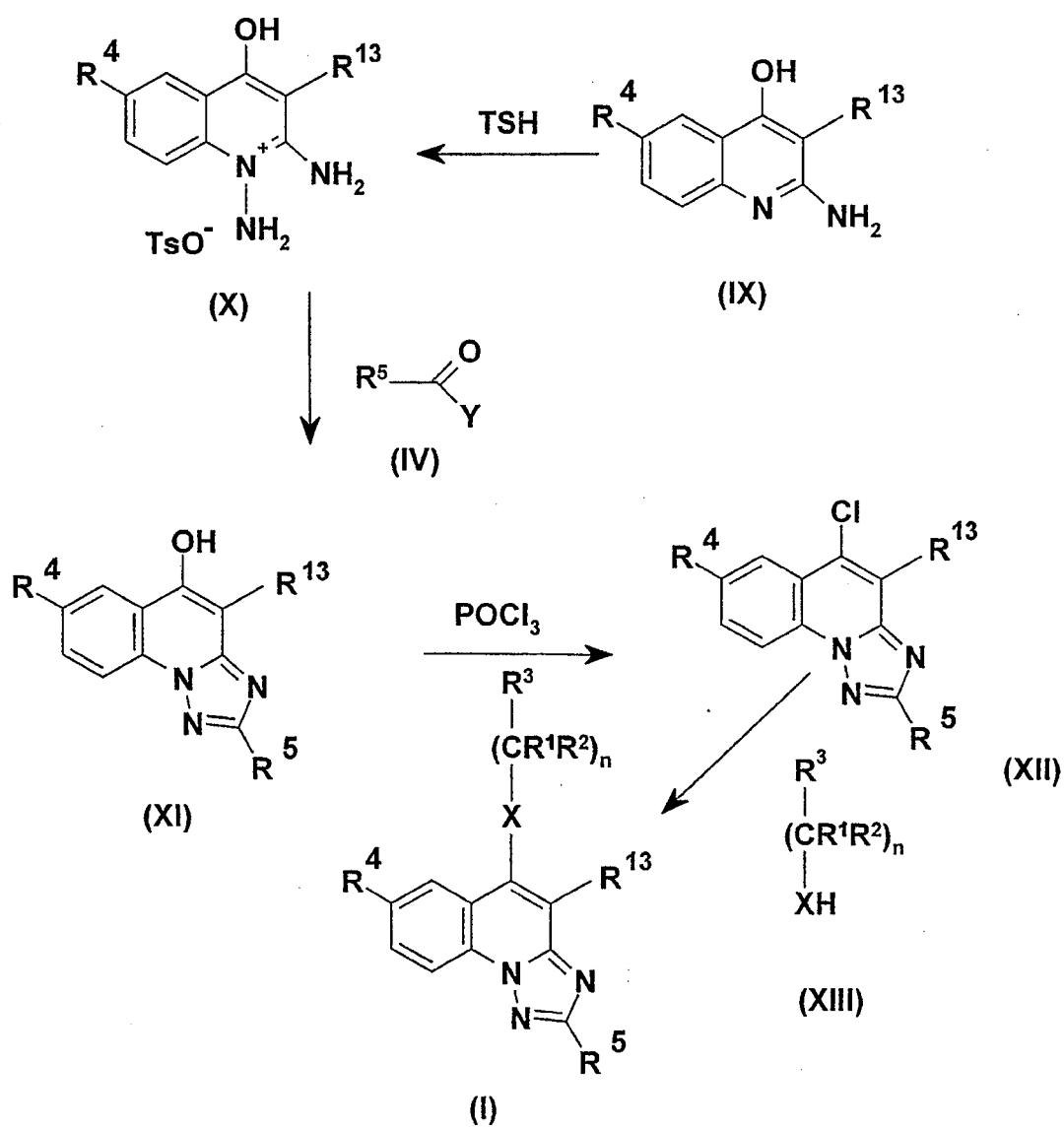
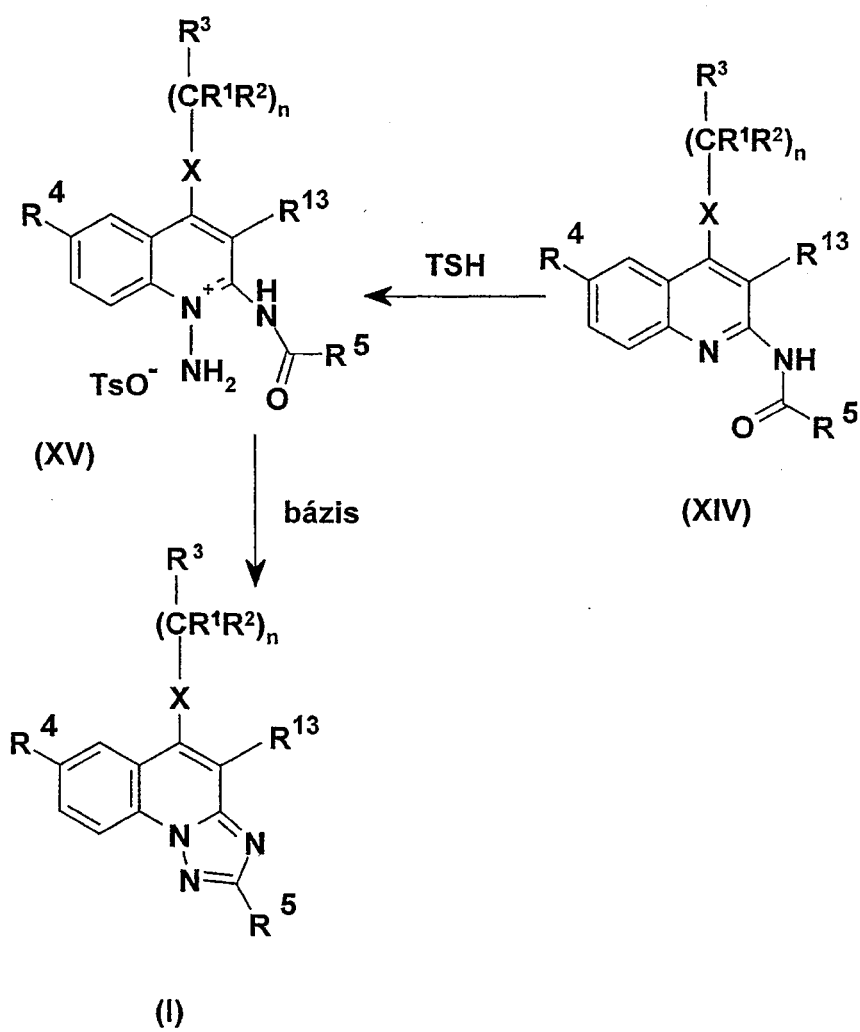


Figure 4



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

5 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*-
10 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).
15
20

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.
25
30

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 A₁. En el corazón, también los receptores A₁ 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,
35

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).

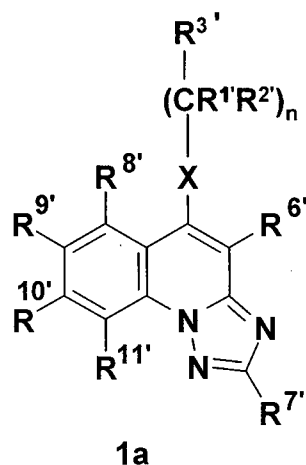
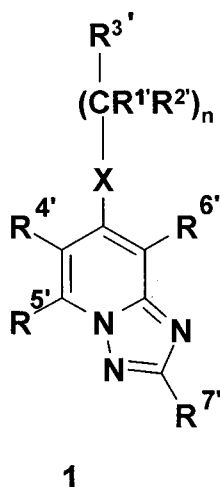
5 Sobre la base de la identificación de mRNA, los receptores de adenosina A_{2b} están ampliamente distribuidos en diferentes tejidos. Ellos se han identificado casi en todos los tipos de células, pero su expresión es la más alta en el intestino y en la vejiga. Este subtipo probablemente también tiene importancia en la función reguladora en la regulación del tono del músculo liso de los vasos sanguíneos y juega un papel en la
10 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 A₃ son más bajos en comparación con otros subtipos y dependen altamente de las especies. Se expresan los receptores de adenosina A₃ principalmente en el sistema nervioso central, en los
15 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
20 otros receptores de adenosina por lo tanto no se unen, o se unen sólo en el caso de muy alta concentración, a los subtipos A₁, A_{2a} y A_{2b} del receptor de adenosina.

 Los antagonistas A₃ 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
25 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 A₃ solubles en agua (Ch. E. Müller et al., J. Med. Chem. 45:3440, 2002; A. Maconi et al., J. Med. Chem. 45:3579, 2002).

30 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.



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;
- 5 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
- 10 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
- 15 alcóxicarbonilo-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
- 20 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;
- 25 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 $-\text{CH}_2-$, grupo $-\text{NH}-$, grupo $-\text{NR}^{8'}$, o un átomo de azufre o un átomo de oxígeno o un grupo sulfo o un grupo sulfoxi -donde $\text{R}^{8'}$ significa un grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo- C_{3-6} ;

n tiene un valor de cero, 1 ó 2.

5 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.

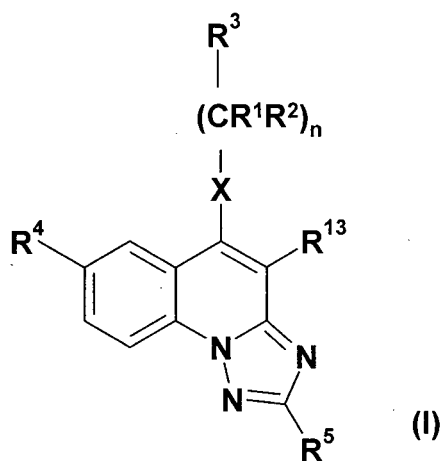
10

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

15 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.

20

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



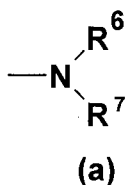
en donde

25

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

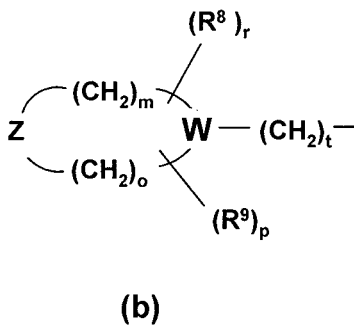
un grupo fenilo, grupo tienilo, o grupo furilo, opcionalmente sustituido con uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado idénticos o diferentes, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo o átomo de halógeno, o un anillo heterocíclico de 5- o 6 miembros que contiene uno, dos o tres 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

R⁶ y **R⁷** independientemente significan 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

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), $-CH_2-CH_2-O-($ 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;

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

R^{13} significa un grupo ciano, grupo aminocarbonilo, grupo $-CO-O-($ alquilo- C_{1-4} 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 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 A_3 , 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.

5 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.

10 Por grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado entendemos grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, preferiblemente grupo etilo o metilo.

Por grupo alcoxi- C_{1-4} lineal o ramificado entendemos un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi secundario, butoxi terciario, preferiblemente etoxi o metoxi.

15 Por grupo cicloalcoxi- C_{3-6} entendemos un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Por grupo acilo- C_{1-5} entendemos un grupo formilo, acetilo, propionilo, 2-metilpropionilo, butirilo o valerilo.

20 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- C_{1-4} o un grupo alcoxi o un grupo hidroxilo o con un átomo de halógeno.

25 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- C_{1-4} o un grupo alcoxi o un grupo hidroxilo o con un átomo de halógeno.

30 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.

35 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.

5 Los átomos de nitrógeno en el anillo triazolo-quinolina u opcionalmente en los sustituyentes R^3 , R^4 o R^5 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
10 general (I) pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos (*por ejemplo*, que dependen de los significados de R^1 , R^2 , 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.

15

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; |
| 20 | 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
25 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
30 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
35 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

5 **R**⁶ y **R**⁷ independientemente significa 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

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

R⁸ y **R**⁹ independientemente significan un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo cicloalquilo-C₃₋₆;

15 **Z** significa un átomo de oxígeno, átomo de azufre, grupo -CHR¹¹-o grupo -NR¹²- en donde **R**¹¹ y **R**¹² 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;

20 **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;

25 **R**⁵ 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

30 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;

35 **R**¹³ significa un grupo ciano, grupo aminocarbonilo, grupo -CO-O-(alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado) o grupo carboxilo;

X significa grupo $-\text{CH}_2-$, grupo $-\text{NH}-$, grupo $-\text{NR}^{10}-$, o átomo de azufre, o átomo de oxígeno, o grupo $-\text{SO}-$ o $-\text{SO}_2-$ - 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; -

5 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

10 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 con 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

15 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- C_{1-4} lineales o ramificados, grupo alcoxi- C_{1-4} lineal o ramificado, o átomos de halógeno;

20 **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

25 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

30 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 con 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

35

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} ;

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 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- 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 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- 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-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

5 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

10 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

15 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

20

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;

25

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;

30

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;

35

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

105

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

5 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;

10 **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.

15 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;

20 **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

25 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;

30 **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

35 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

5 R^6 y R^7 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

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

10 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 $-CH_2-CH_2-O-(alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado) o grupo acilo- C_{1-5} lineal o ramificado;$

15 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;

20 r tiene un valor de cero o 1;

t tiene un valor de cero o 1;

R^5 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;

25 R^{13} significa un grupo ciano;

X significa un grupo $-NH-$;

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

30 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

35 R^1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R^2 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R^3 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;
- 5 **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
- 10 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;
- 15 **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;
- 20 **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;
- 25 **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

- 30 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,
 - 35 - 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-metilpiperacina-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,
- 5 - 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,
- 10 - 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,
- 15

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:

- 20 - 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,
- 25 - 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,
- 30 - 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,
- 35 - 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-metilpiperacina-1-il)-9-(2-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazol[1,5-*a*]quinolina,
- 5 - 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 A₃ juega un papel en el desarrollo de la enfermedad.

Los compuestos que tienen un efecto selectivo sobre los receptores A₃ 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. Rybaczkyk *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 A₃ 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

111

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.).

10 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, antiarrítmicos, antirreumáticos, antiglaucómicos, antiinflamatorio en

15 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 reperusión, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), enfermedad pulmonar

20 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,

25 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

35 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

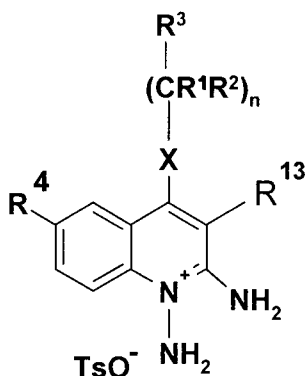
anteriores. La dosis diaria sugerida es de 1-100 mg del ingrediente activo dependiendo de la naturaleza y la severidad de la enfermedad, y del sexo, peso, etc. del paciente.

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).

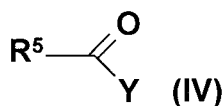
Una parte de los intermedios de las fórmulas generales (II), (III), (V), (VI), (IX), (X), (XI), (XII), (XIV) y (XV) utilizados en el proceso de acuerdo con la invención es novedosa.

El Proceso A) de nuestra invención se bosqueja en el Esquema I.

De 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).

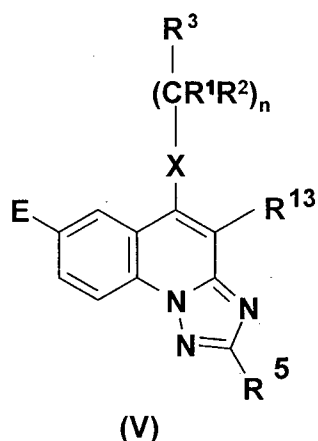
De acuerdo con nuestra invención para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) – en donde

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

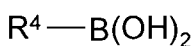
o un anillo heterocíclico con 5- o 6 miembros enlazado a través de un átomo de carbono, que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido por uno o más, grupos alquilo-C₁₋₄ lineales 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),



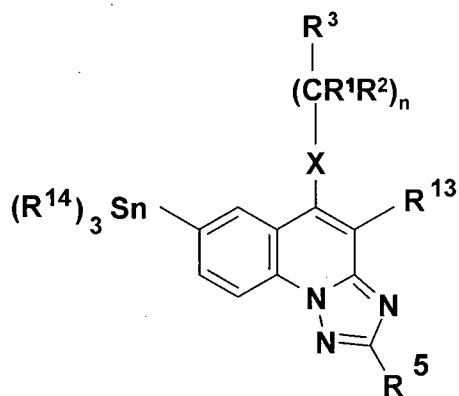
en donde E significa un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonilo, y el significado de R¹, R², R³, R⁵, R¹³, X y n, es como se definió anteriormente, con el compuesto de la fórmula general (VII),



(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

5 en el proceso B/2) un derivado del trialquiltintrialzol 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),

10

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);

15

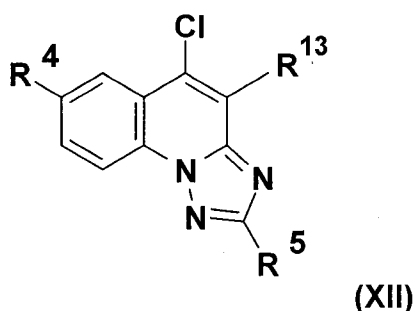
y si se desea, se transforman los sustituyentes del compuesto de la fórmula general (I) en cada uno del otro mediante algún método conocido *per se*, y/o se transforma el compuesto resultante de la fórmula general (I) en su sal, solvato, *N*-óxido o se libera a partir de su sal, solvato y/o se resuelve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

20

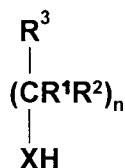
El Proceso C) de la presente invención se bosqueja en el Esquema 3 (Figura 3).

25

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),

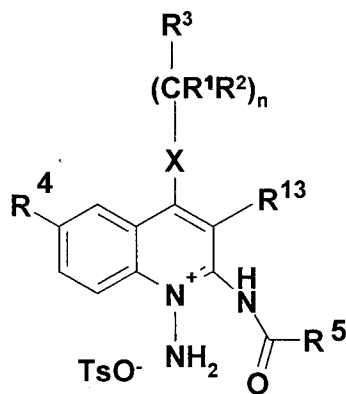


(XIII)

- 5 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,
- 10 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 4 (Figura 4).

- 15 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),



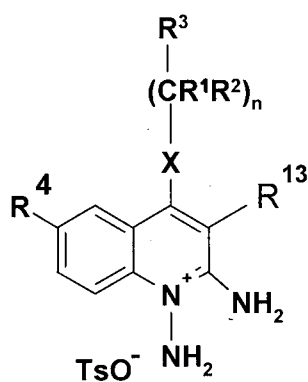
(XV)

- 20 en donde los significados de X , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} 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.

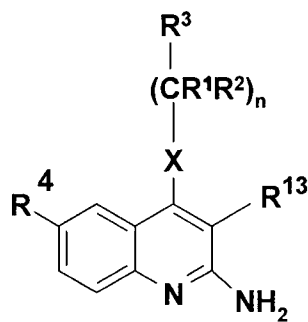
Los materiales de partida usados en los procesos anteriores y sus preparaciones se demuestran como sigue.

Los compuestos de la fórmula general (II)



(II)

en donde los significados de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{13} 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, a partir del compuesto de la fórmula general (III),



(III)

en donde los significados de X , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{13} 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*-

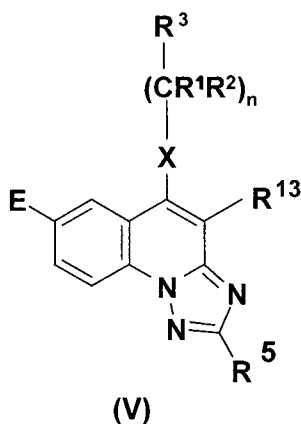
aminación preferiblemente se aplica O-tosil-hidroxilamina (TSH), pero se pueden utilizar otros compuestos conocidos como agentes de N-aminación.

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 R^4 significa un 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 el significado de Z, m, o, p, r, R^8 y R^9 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),

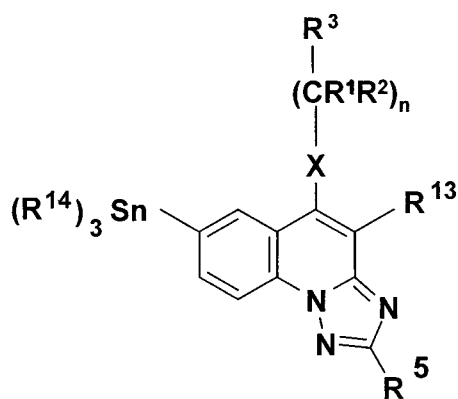


en donde E significa un átomo de halógeno y los significados de R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{13} , X y n son como se definieron anteriormente, son parcialmente conocidos a partir de la

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).

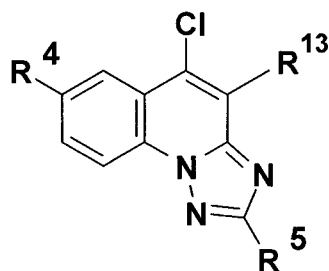
Los compuestos de la fórmula general (VI),



(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.

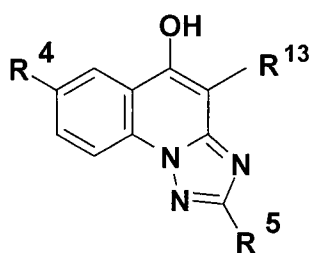
Los compuestos de la fórmula general (XII),



(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 ,

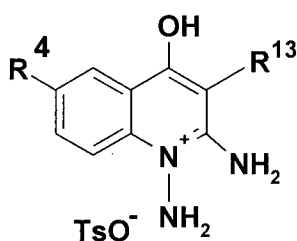
R^5 y R^{13} es como se definió anteriormente,- se pueden preparar a partir del compuesto de la fórmula general (XI),



(XI)

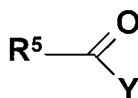
en donde el significado de R^4 , R^5 y R^{13} es como se definió anteriormente, mediante métodos conocidos *per se* (D.L. Leysen, J. Heterocyclic Chem., 24, 1611, 1987) de acuerdo al esquema de reacción 3 (Figura 3).

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),



(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),



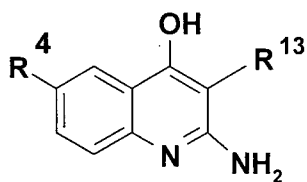
(IV)

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),



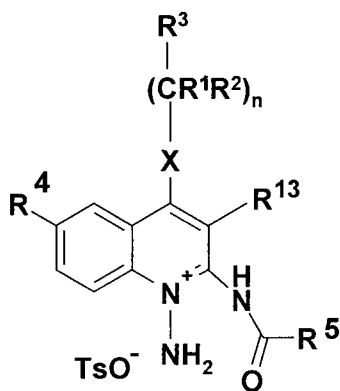
(IX)

en donde el significado de R^4 y R^{13} es como se definió anteriormente, mediante una
 5 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.

10

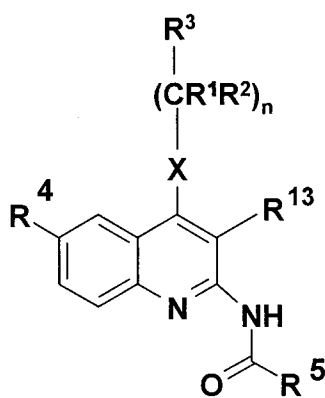
Los compuesto de la fórmula general (IX) son parcialmente conocidos a partir de la solicitud de patente internacional de número de publicación es WO 2005/009969 y se pueden preparar por analogía con el método descrito en dicha solicitud de patente internacional de número WO 2005/009969, comenzando a partir del ácido 2-nitrobenzoico que contenga el sustituyente R^4 apropiado en la posición 5.
 15

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
 20 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.

5 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- d_6), δ ,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 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- d_6), 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) 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, p y t es 0, R^{13} significa un grupo ciano, X significa un grupo NH y el valor de n es 1.

10 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- d_6), 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)

20

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- d_6), 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)

30 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.

35

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 hidruro de sodio al 60% en dispersión oleaginosa. 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:

5 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).

10 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
15 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)

20

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
25 con el Ejemplo 3.

1H -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)

30 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
35 un átomo de nitrógeno, Z significa un 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.) Ditosilato de 1,2-diamino-3-ciano-4-bencilamino-6-(4-amino-4-metilpiperacin-4-io-1-il)quinolinio.

A una solución de 3.7 g 2-amino-3-ciano-4-bencilamino-6(4-metilpiperacin-1-il)-quinolina en 20 ml de dimetilformamida, se agrega gota a gota 4.4 g de O-

5 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-metilpiperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

10 3.2 g de ditosilato de 1,2-diamino-3-ciano-4-bencilamino-6-(4-amino-4-metilpiperacin-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
15 secado se obtiene 1.8 g del compuesto del título (MH⁺:474).

¹H-NMR (DMSO-d₆), 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.

20 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.

25 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.

30 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
35 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
5 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).

10 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.

15 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.

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆), δ,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.

25 2-(3-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 3-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
30 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:

35 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).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ,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).

5

Ejemplo 6.2.

Hemihidrato de hemifumarato de 2-(3-metoxifenil)-7-(4-metilpiperacín-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.

10

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ,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).

15

Ejemplo 7.

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

20

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

25

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

30

3.1 g de ditosilato de 1,2-diamino-3-ciano-4-bencilamino-6-(4-amino-4-metilpiperacín-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).

35

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ,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

5 Ejemplo 7.

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ,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.

10 2-(3-Metoxifenil)-7-(4-acetilpiperacin-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 3-metoxifenilo, R⁴ significa el grupo (b), en donde W significa un átomo de nitrógeno, Z significa el grupo -NR¹² -donde R¹² significa un
15 grupo acetilo, 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.) 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
20 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:

25 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:

30 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).

35 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 de hidruro de sodio al 60% en dispersión oleaginoso. 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 em 25 ml de diclorometano 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).

1H -NMR (DMSO- d_6), δ ,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.

1H -NMR (DMSO- d_6), δ ,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 $-NR^{12}$ —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).

1H -NMR (DMSO- d_6), δ ,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-(piperacina-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

5 Ejemplo 9.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), 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).

10 Ejemplo 10.

2-Fenil-7-(piridin-3-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^4 significa el grupo piridin-3-ilo, R^5 significa el grupo fenilo, R^{13} significa un grupo ciano, X significa un grupo NH y el valor de n es 1.

15

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).

20

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).

25

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).

30

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

35

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 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 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.

Hidrogenosulfato de 2-Fenil-7-(piridin-3-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 10.

1H -NMR (DMSO- d_6), 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-metilpiperacin-1-il)-9-(2-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina

- 5 En la fórmula general (I) R^1 y R^2 significan átomos de hidrógeno, R^3 significa un grupo piridin-2-ilo, 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^5 significa un grupo fenilo, R^{13} significa un grupo ciano, X significa un grupo NH y el valor de n es 1.

10

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

- 15 A una solución de 3.7 g de 2-amino-3-ciano-4-hidroxi-6-(4-metilpiperacin-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-metilpiperacin-1-il)-9-hidroxi-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

- 20 3.1 g de ditosilato de 1,2-Diamino-3-ciano-4-hidroxi-6-(4-amino-4-metilpiperacin-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 recrystaliza a partir de dimetilformamida. Después de secarlo se obtiene 1.15 g del compuesto del título (MH^+ :385).

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

- La mezcla de 1.5 g de 2-fenil-7-(4-metilpiperacin-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. 30 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 35 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- d_6), δ ,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-metilpiperacín-1-il)-9-(2-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:

- 5 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), δ,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).

10

Ejemplo 12.

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

- 15 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:

- 20 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).

- 25 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:

- 35 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:

10 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 tetrakistrifenilpaladio(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-d₆), 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).

20 Ejemplo 12.2.

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

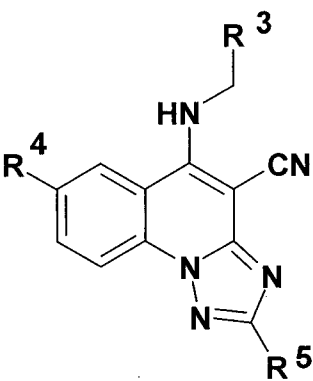
El compuesto del título se prepara mediante el método general descrito anteriormente al agregar una solución de ácido sulfúrico al compuesto preparado de acuerdo con el

25 Ejemplo 12.

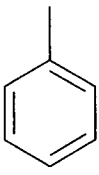
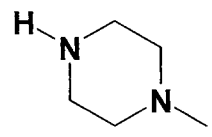
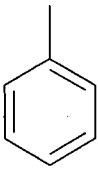
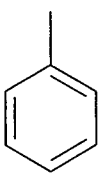
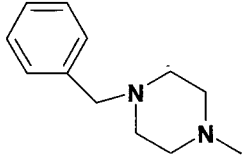
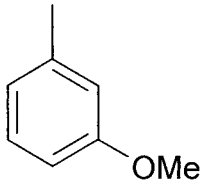
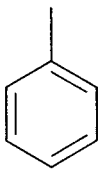
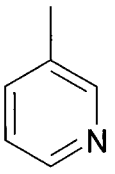
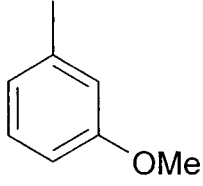
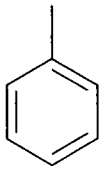
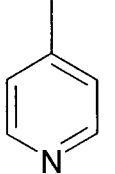
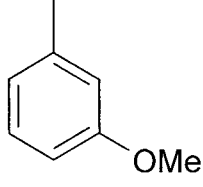
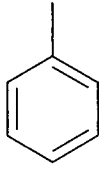
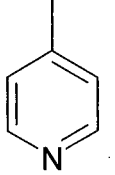
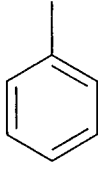
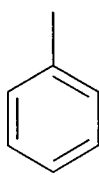
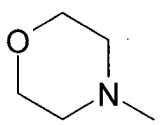
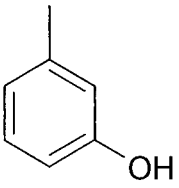
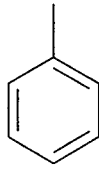
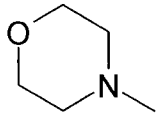
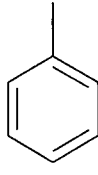
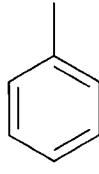
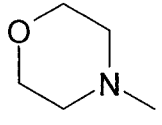
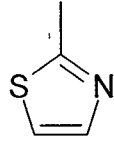
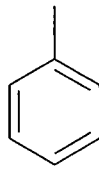
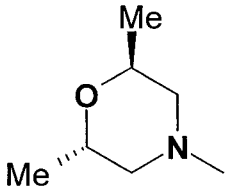
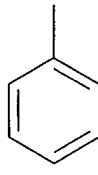
¹H-NMR (DMSO-d₆), δ,ppm: 8.78 (br,1H); 8.38(d,1H); 8.36-7.89(m,4H); 7.79-7.69(m,3H); 7.63-7.05(m,7H); 5.18(d,2H); 3.91(s,3H).

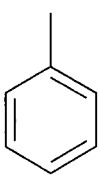
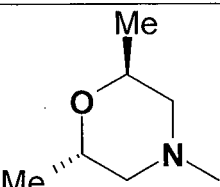
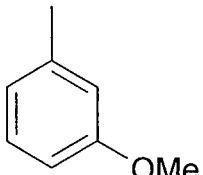
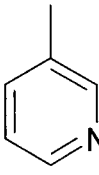
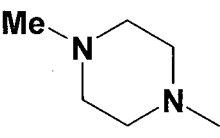
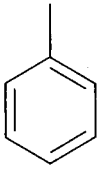
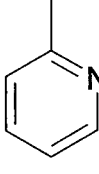
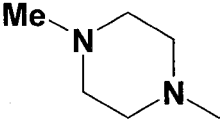
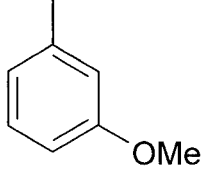
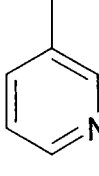
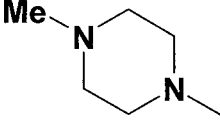
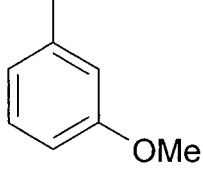
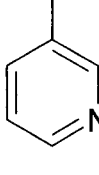
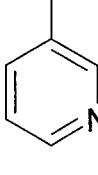
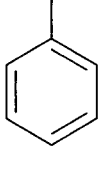
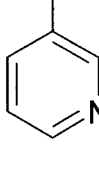
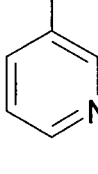
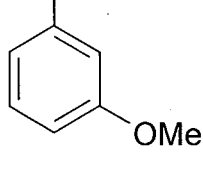
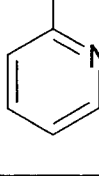
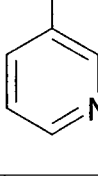
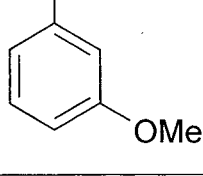
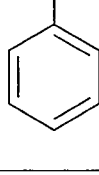
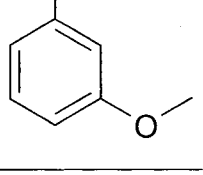
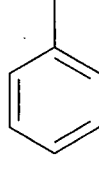
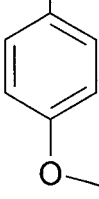
Mediante los procedimientos anteriores y utilizando los materiales de partida apropiados, también se prepararon los siguientes compuestos de la fórmula general (I) mostrados en la Tabla 1,:

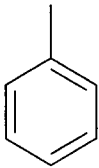
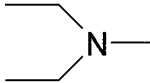
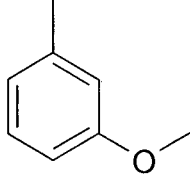
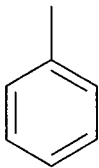
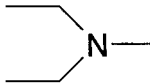
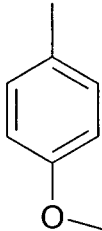
Tabla 1.



Ejemplo	R ³	R ⁴	R ⁵	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:

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

10

Biología

Métodos

Receptor enlazante de adenosina A₃ humana

15 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

20 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

25 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

5 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

10 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

15 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

20 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 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-((actividad en presencia del compuesto

25 testeado - actividad no específica)/(actividad total- 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),

30 (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'-

35 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.

5 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%.

10 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 [¹²⁵I]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
15 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)
20 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
25 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
30 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:

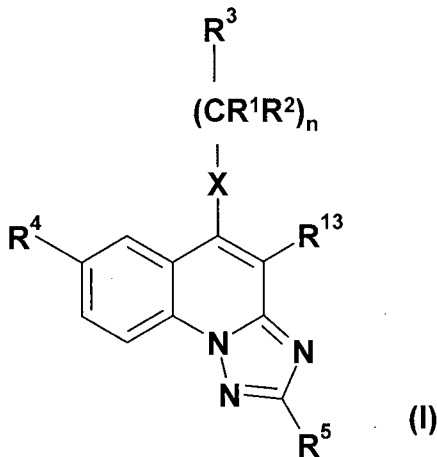
<u>Ejemplo: IC₅₀ [nM] Solubilidad[mg/l] pH:1; 6.5; 7.5 Inhibición de migración</u>			
<u>Celular [%]*</u>			
35 1.	38	500; 0.2; 2	81
17.	7.7	3000; 0.5; 5	88
18.	11	2500; 0.5; 13	57

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

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

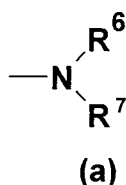
Reivindicaciones

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



5 en donde

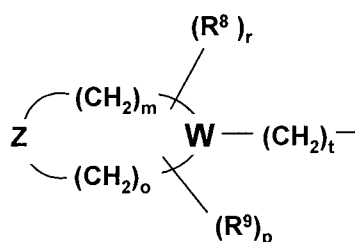
- R¹** significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado
- R²** significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado
- R³** significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado; o un grupo cicloalquilo-C₃₋₆, o
 - 10 un grupo fenilo, 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,
 - 15 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
 - 20 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,
 - 25 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 -(acilo C_{1-5} lineal o ramificado), ---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;

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- 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 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;

10 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;

20 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

25 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;

30 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

35 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

5 **R**⁶ y **R**⁷ 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

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

R⁸ y **R**⁹ independientemente significan un grupo alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo cicloalquilo-C₃₋₆;

15 **Z** significa un átomo de oxígeno, átomo de azufre, grupo -CHR¹¹-o grupo -NR¹²- en donde **R**¹¹ y **R**¹² 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;

20 **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;

25 **R**⁵ 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

30 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, grupo alcoxi-C₁₋₄ lineal o ramificado, o átomos de halógeno;

35 **R**¹³ significa un grupo ciano, grupo aminocarbonilo, grupo -CO-O-(alquilo-C₁₋₄ lineal o ramificado) o grupo carboxilo;

X significa grupo $-\text{CH}_2-$, grupo $-\text{NH}-$, grupo $-\text{NR}^{10}-$, o átomo de azufre, o átomo de oxígeno, o grupo $-\text{SO}-$ o $-\text{SO}_2-$ - 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; -

5 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,

10 **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

15 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;

20 **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

25 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

30 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

35

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} ;

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 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;

R¹³ significa un grupo ciano;

X significa um 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- 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-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

10 **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;

15 **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;

20 **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

25 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;

35 **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;

5 **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

10

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

15

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

20

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;

25

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;

30

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;

35

- 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
- 5 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, grupo
- 10 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; -
- 15 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;
- 20 **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
- 25 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;
- 30 **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
- 35 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

5 R^6 y R^7 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

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

15 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 ó 3;

o tiene un valor de 1, 2 ó 3;

20 p tiene un valor de cero o 1;

r tiene un valor de cero o 1;

t tiene un valor de cero o 1;

25 R^5 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;

R^{13} significa un grupo ciano;

X significa un grupo $-NH-$;

n tiene un valor de cero, 1 ó 2; -

30 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,

35 R^1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R^2 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R^3 un grupo fenilo, o tienilo, o furilo, o

155

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 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,

R^1 significa un átomo de hidrógeno;

R^2 significa un átomo de hidrógeno;

5 R^3 un grupo fenilo, o
un anillo heterocíclico con 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno;

R^4 significa un anillo heterocíclico con 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno; o

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

10 R^8 y R^9 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;

15 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;

20 R^5 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;

R^{13} significa un grupo ciano;

X significa un grupo $-NH-$;

25 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:

30 - 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,

35 - 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,
- 5 - 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,
- 10 - 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,
- 15

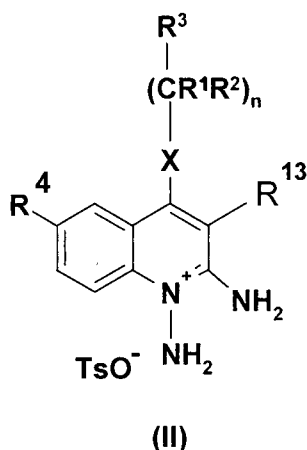
y sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros y las sales y solvatos de los mismos.

10. Los siguientes compuestos de acuerdo con cualquiera de la reivindicaciones de 1 a 9:
- 20 - 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,
 - 25 - 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,
 - 30 - 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,
 - 35 - Maleato de 2-(3-metoxifenil)-7-(piperacin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina,

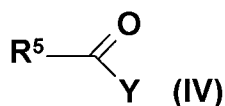
- Hidrogenosulfato de 2-Fenil-7-(piridin-3-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-*a*]quinolina,
- Clorhidrato de 2-fenil-7-(4-metilpiperacina-1-il)-9-(2-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazol[1,5-*a*]quinolina,
- 5 - Hidrogenosulfato de 2-(3-Metoxifenil)-7-(piridin-3-il)-9-(4-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazol[1,5-*a*]quinolina.

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

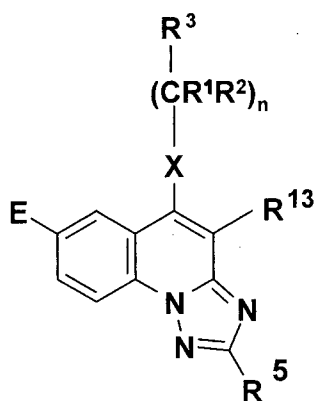
B) para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) – en donde R^4 significa grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado idéntico o diferente, grupo alcoxi- C_{1-4} lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno; o 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

5 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, R^8 y R^9 son como se define en la reivindicación 1,

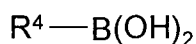
y el significado de R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{13} , X y n, son como se define en la reivindicación 1,

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



(V)

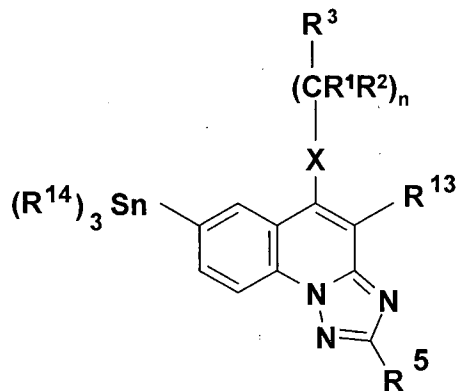
10 en donde E significa un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonilo, y el significado de R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{13} , X y n, son como se define en la reivindicación 1, con el compuesto de la fórmula general (VII),



(VII)

15 en donde el significado de R^4 es como se definió anteriormente para el proceso B), se hace reaccionar, o

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



(VI)

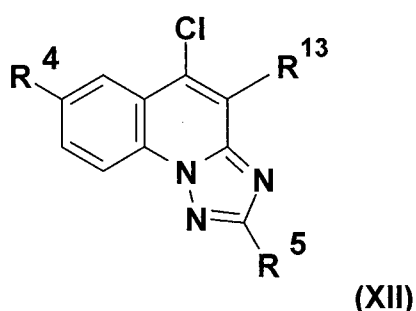
en donde R^{14} significa un grupo alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado y el significado de R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{13} , X y n, son como se definió en la reivindicación 1, y el compuesto de la fórmula general (VIII),

5

R^4 -E (VIII)

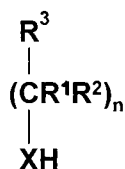
en donde E significa un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonyl, y el significado de R^4 es como se definió anteriormente para el proceso B); se hace reaccionar o

- 10 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),



15

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),

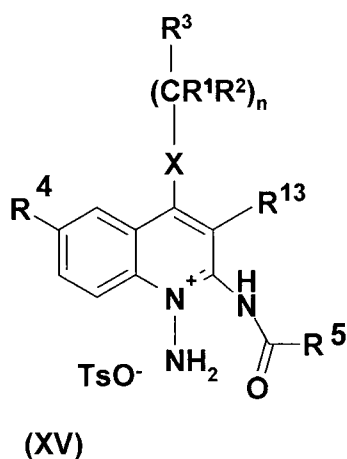


(XIII)

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

20

- 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),



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 cicliza 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.

10 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.

15

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.

20 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.

25 15. Compuestos de la fórmula general (I), en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹³, 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 A₃, 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
30 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.
35

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 ,
5 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
10 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
15 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
25 irritable, dolor alérgico e inflamatorio, artritis reumatoide, isquemia, hipoxia, arritmia del corazón, enfermedades renales y enfermedades del estado de ánimo.

18. Uso de los compuesto 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/o sus sales, solvatos, isómeros, N-óxidos o las sales o solvatos de los mismos para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de enfermedades en donde juega un papel en el desarrollo de la enfermedad el receptor de adenosina A_3 .
30

19. Uso de los compuesto 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/o sus sales, solvatos, isómeros, N-óxidos o las sales o solvatos de los mismos de acuerdo con la reivindicación 18 para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de enfermedades como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de
35

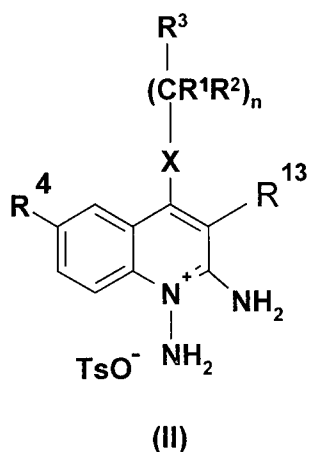
dificultad respiratoria aguda, glaucoma, tumor, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad irritable del intestino, dolor alérgico e inflamatorio, artritis reumatoide, isquemia, hipoxia, arritmia del corazón, enfermedades renales y enfermedades del estado de ánimo.

5

20. Un método de tratamiento o prevención en un paciente, del desarrollo de una enfermedad en la que el receptor A₃ juega un papel, que comprende administrar a dicho paciente de una cantidad farmacéuticamente aceptable de uno o más compuestos de la fórmula general (I), en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹³, X y n tienen los significados como se definieron en la reivindicación 1, o su sal, solvato, N-óxido, isómero de de los mismos, 10 o una sal o solvato del N-óxido o isómero.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 20, donde la enfermedad es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, glaucoma, tumor, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad del intestino 15 irritable, glaucoma, tumor, dolor alérgico e inflamatorio, artritis reumatoide, isquemia, hipoxia, arritmia del corazón, enfermedades renales y enfermedades del estado de ánimo.

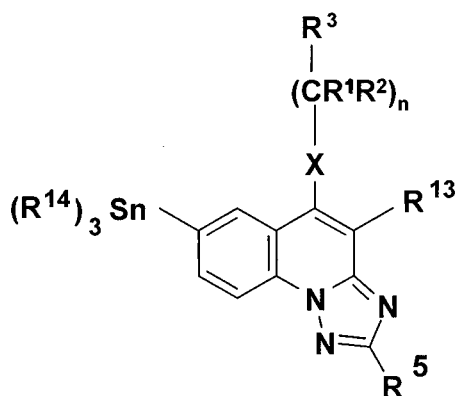
22. Compuestos de la fórmula general (II),



20

en donde el significado de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹³, X y n es como se definió en la reivindicación 1 y TsO⁻ significa el anión *p*-toluensulfonato.

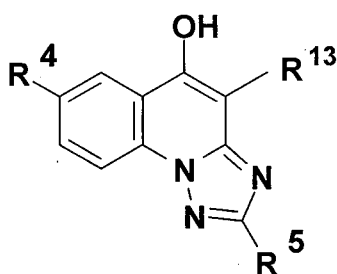
23. El compuesto de la fórmula general (VI),



(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^4 , R^5 , R^{13} , X y n es como se definió en la reivindicación 1.

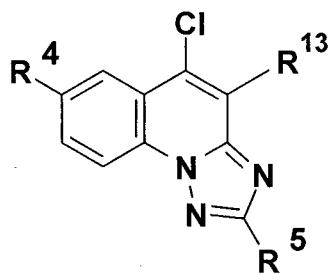
- 5 24. El compuesto de la fórmula general (XI),



(XI)

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

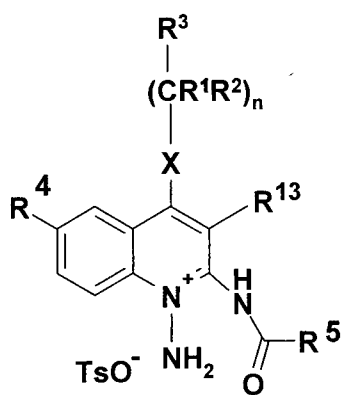
25. El compuesto de la fórmula general (XII),



(XII)

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

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

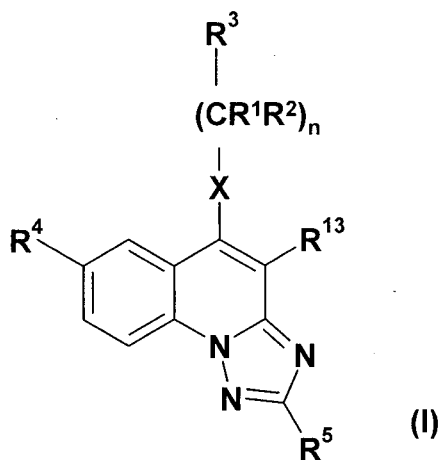


(XV)

en donde el significado de X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹³ y n es como se definió en la reivindicación 1 y TsO⁻ significa el anión *p*-toluensulfonato.

Resumen

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



5

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 intermediarios de la fórmula general (II), (VI), (XI), (XII) y (XV) y a la preparación de los mismos.

10

FIGURA 1

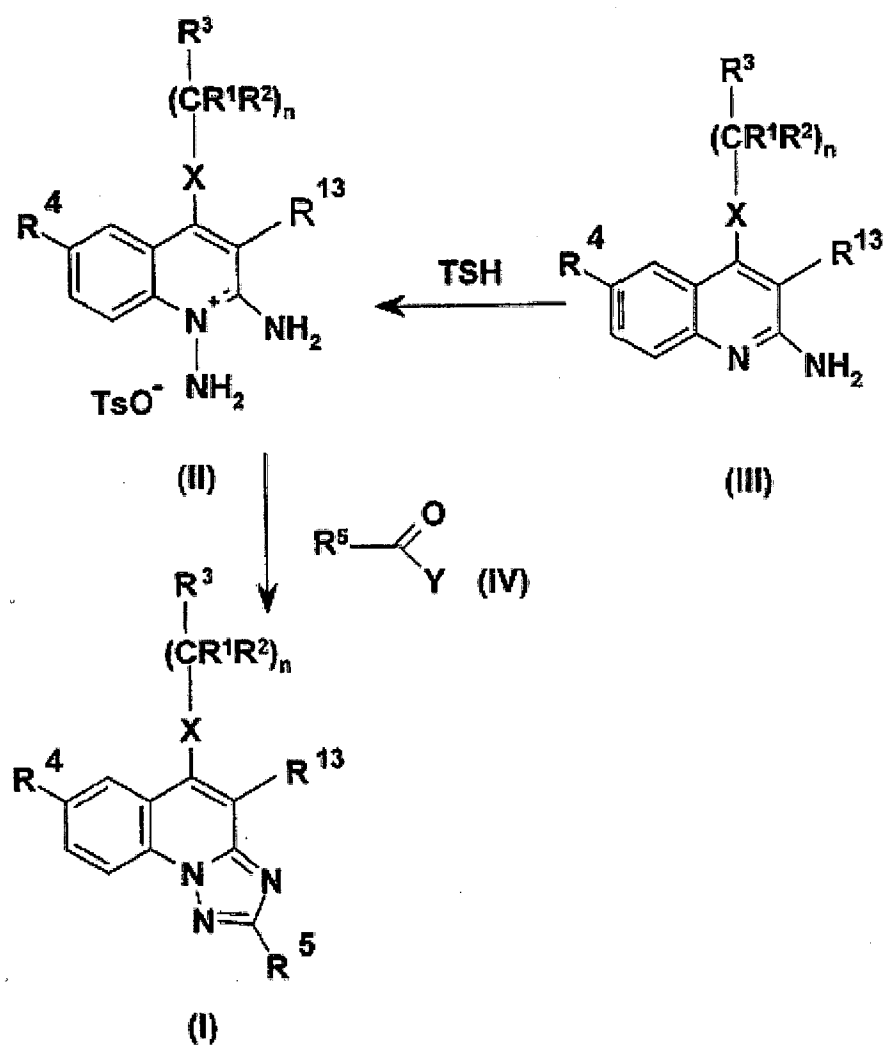
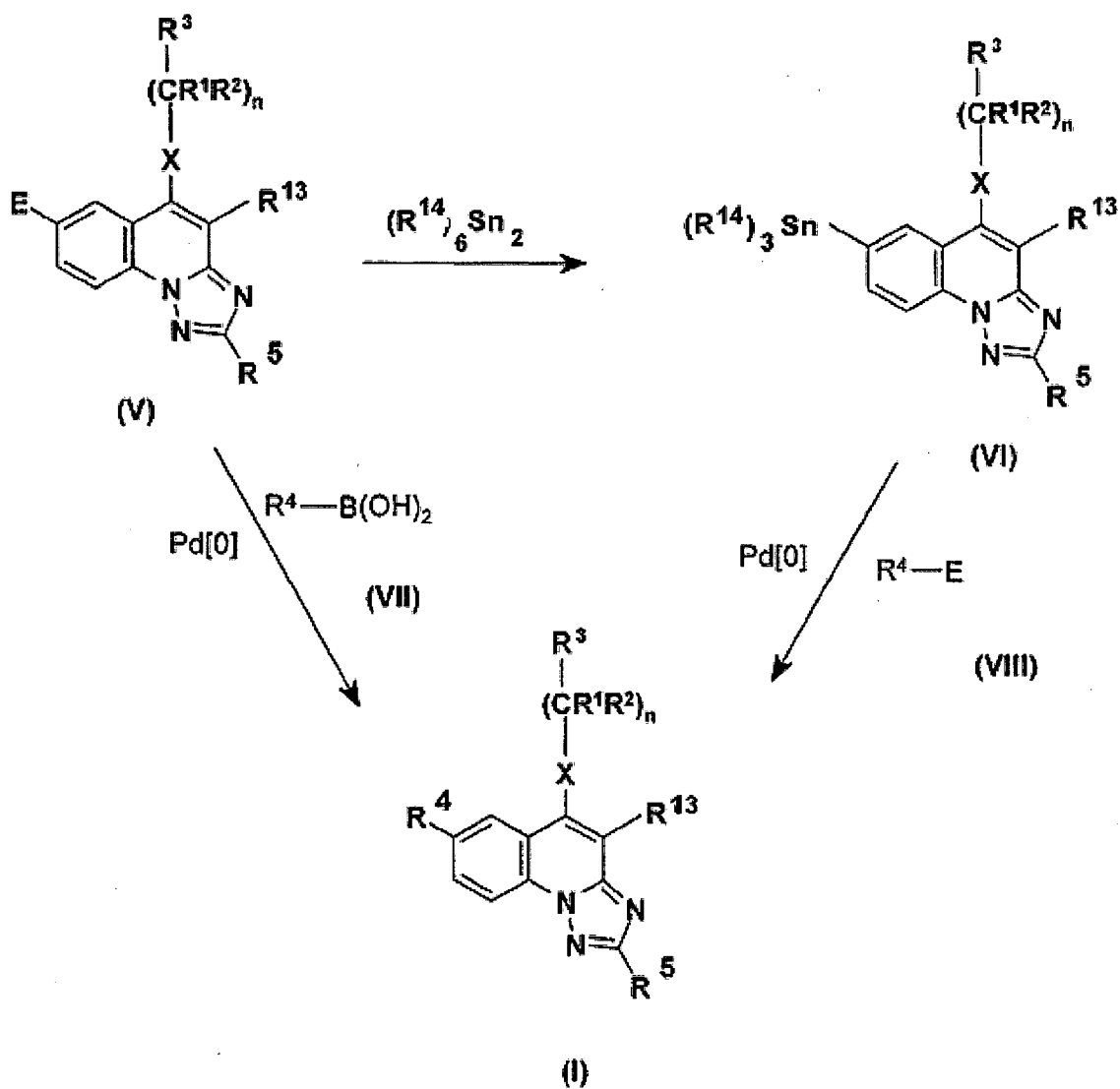


FIGURA 2



169

FIGURA 3

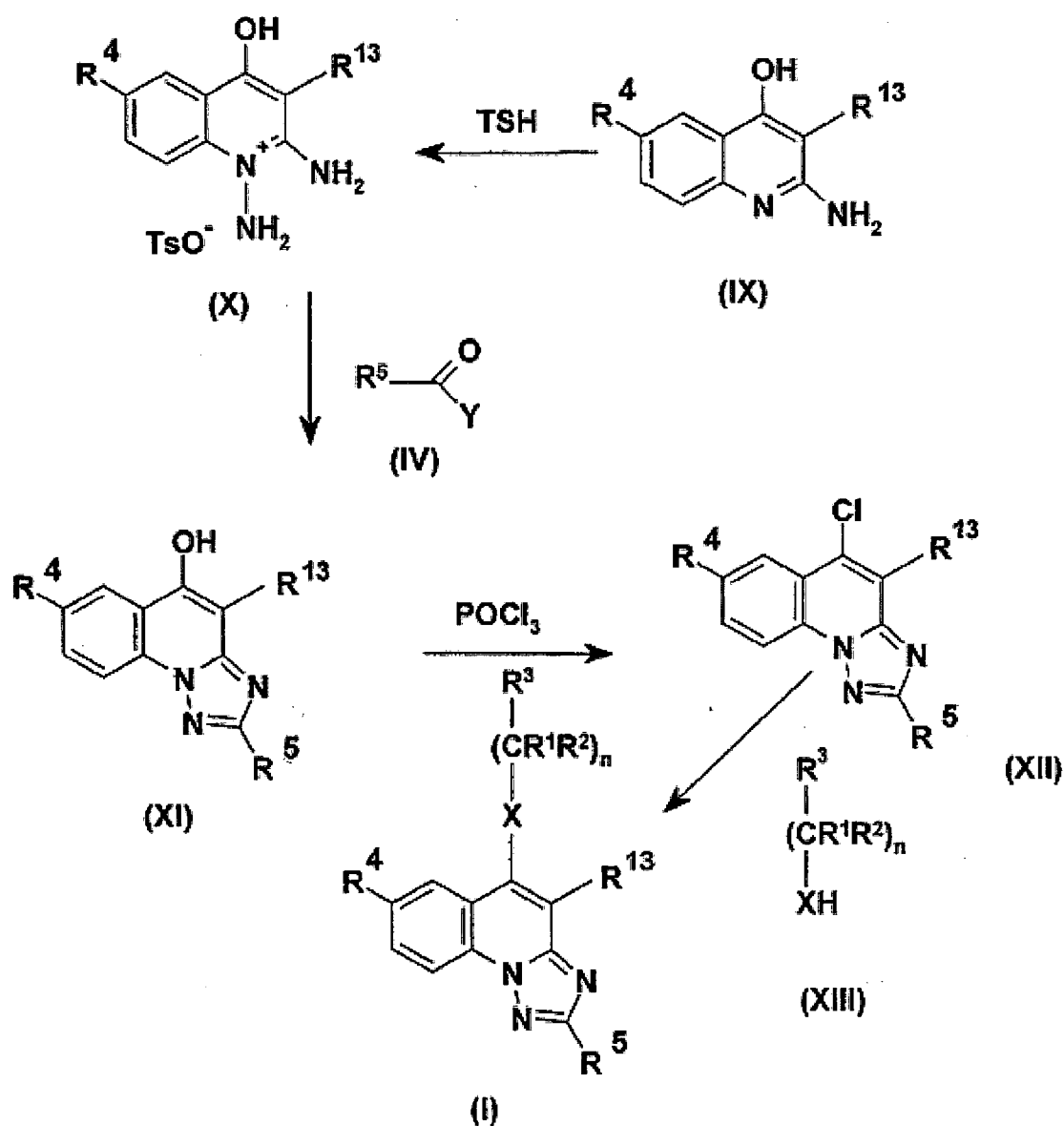
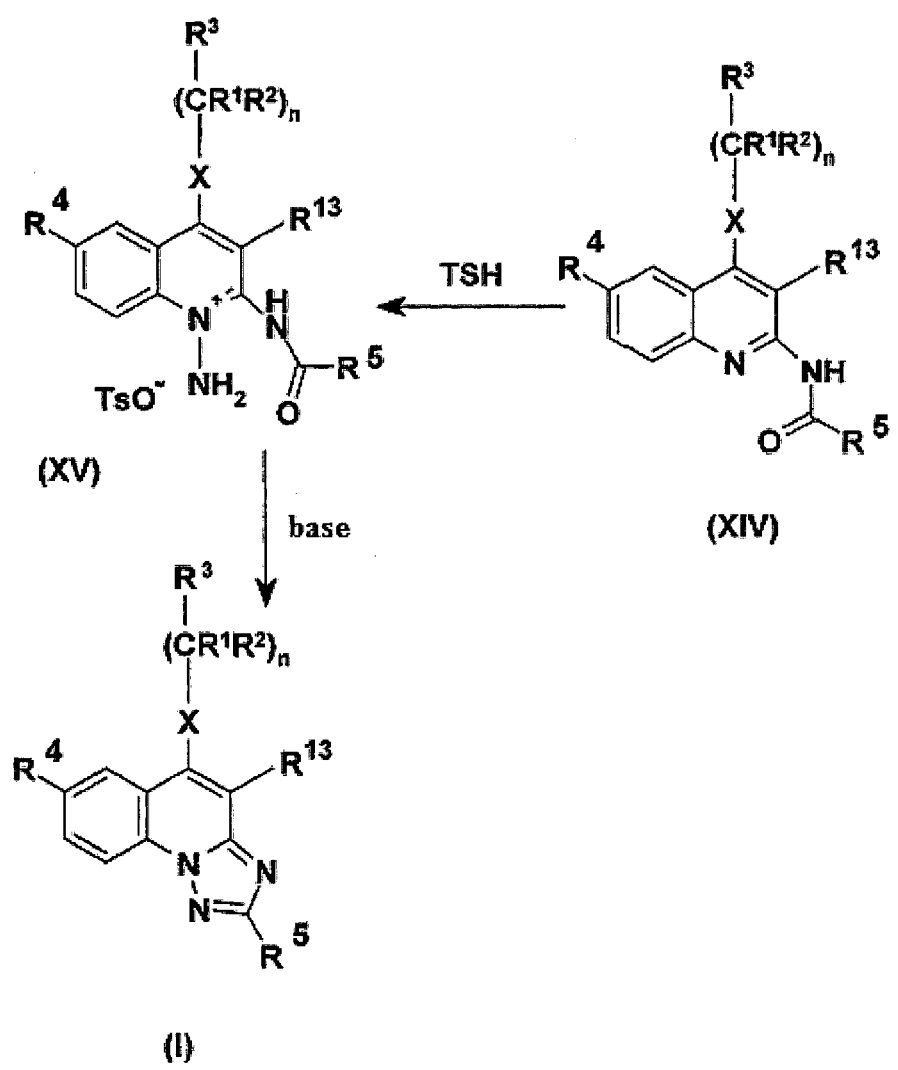


FIGURA 4



5

171

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/HU2008/000063

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D215/58 C07D471/04 C07F7/22 A61K31/4745 A61P11/06
A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D C07F A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 25 51 879 A (GRUPPO LEPETIT S.P.A.) 26 May 1976 (1976-05-26) claims 1-7	1-26
A	WO 03/053968 A (SANOFI-SYNTHELABO) 3 July 2003 (2003-07-03) cited in the application claims 1-15	1-26

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 October 2008

Date of mailing of the international search report

29/10/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herz, Claus

172

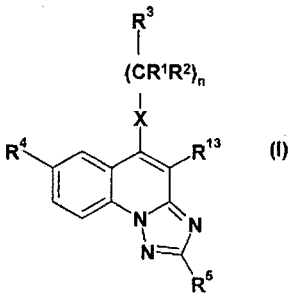
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

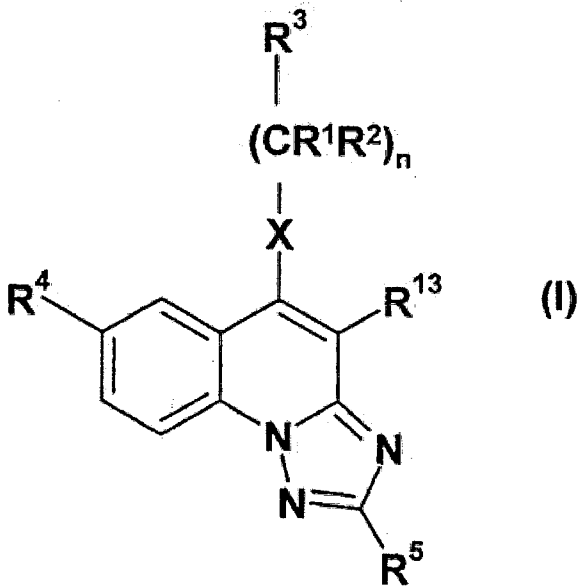
Information on patent family members

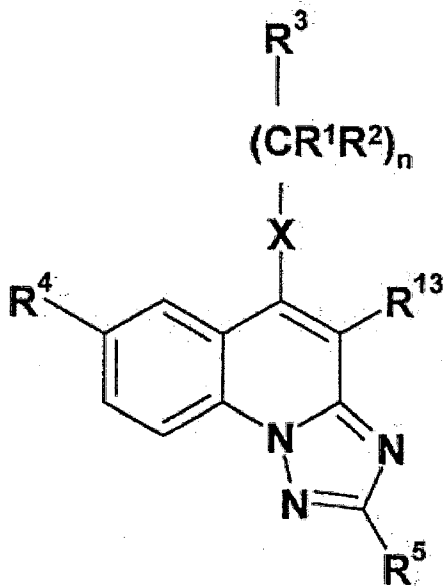
International application No

PCT/HU2008/000063

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2551879	A	26-05-1976	BE 835835 A1 16-03-1976
			CH 609347 A5 28-02-1979
			DK 522075 A 24-05-1976
			FR 2291746 A1 18-06-1976
			GB 1479759 A 13-07-1977
			JP 51075097 A 29-06-1976
			LU 73848 A1 11-06-1976
			NL 7512847 A 25-05-1976
			PH 13047 A 21-11-1979
			SE 7513136 A 24-05-1976
			US 4024149 A 17-05-1977
WO 03053968	A	03-07-2003	AU 2002353240 A1 09-07-2003
			BR 0215276 A 14-12-2004
			CA 2470064 A1 03-07-2003
			CN 1606556 A 13-04-2005
			EP 1456204 A1 15-09-2004
			HR 20040672 A2 31-08-2005
			HU 0105407 A2 28-10-2003
			IS 7318 A 16-06-2004
			JP 2005518384 T 23-06-2005
			MA 27094 A1 20-12-2004
			MX PA04006113 A 08-06-2005
			NZ 534016 A 29-04-2005
			UA 79955 C2 10-08-2007
			US 2008146604 A1 19-06-2008
			US 2005124648 A1 09-06-2005
			YU 56004 A 27-10-2006
			ZA 200404802 A 29-08-2005







(I)

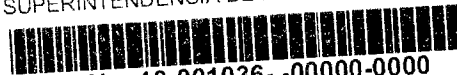
175

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 76,138
FECHA : DICIEMBRE 21 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001036-00000-0000

Fecha: 2010-01-06 15:53:38
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 179

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	173644833	21/12/2009	15,460,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	87 SOL RENOVACION REGISTRO CON RECAR	805,000.00
TOTAL :			805,000.00

SON: OCHOCIENTOS CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 14775-841-107-7.

176

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 96,151
FECHA : DICIEMBRE 21 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001036- -00000-0000

Fecha: 2010-01-06 15:53:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 179

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	173644833	21/12/2009	15,460,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

0020: 14725-841-107-7.

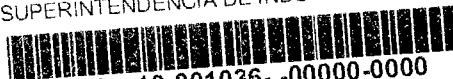
177

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 96,152
FECHA : DICIEMBRE 21 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001036-00000-0000

Fecha: 2010-01-06 15:53:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 179

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	173644833	21/12/2009	15,460,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Cole: 14775-841-107-7.

178

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 93,963
FECHA : DICIEMBRE 15 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001036- -00000-0000

Fecha: 2010-01-06 15:53:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 179

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	305830	14/12/2009	91,584,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SI	151,000.00
TOTAL :			\$ 151,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo: 14775-841-107-7
~~Colo: 11256-861-096-1~~

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 248
FECHA : ENERO 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001036- -00000-0000

Fecha: 2010-01-06 15:53:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 179

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vº. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	305863	05/01/2010	57.686.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I 99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	4,000.00
TOTAL :			4,000.00

CON: CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SÓLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO: 14775-841-107-7.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001036- -00000-0000

Fecha: 2010-01-06 15:53:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 179



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

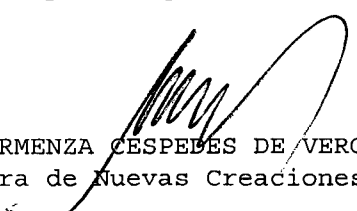
REFERENCIA	Radicación No.	10 1036
	Solicitud internacional	PCT/HU2008/000063
	Fecha inicio fase nacional	07/01/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2158

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 19 FEB. 2010
adpall

Al contestar favor indique el número
de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia