

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03107462 00000002

Folios: 02 n

Fecha (MES): 2004-03-12 17:26:50

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 329 COMPLETEN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10**

1

SOLICITUD DE:

☐

Corrección de Error Material

☒

Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: **SANOFI-SYNTHELABO**

sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia

Dirección: 174, Avenue de France
F-75013, París,
Francia.Teléfono: 548 09 70
E-mail: clientes@camyp.com
Fax: 249 40 70
Domicilio: París, Francia

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número: _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: Emilio FERRERO

Dirección: Carrera 4ª No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

E-mail: caveller@caveller.com

Fax: 217 92 11

Domicilio: Bogotá, Colombia

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐Número: 438.019 TP 31.929

4

Número de expediente: 03.107.462 Clase: C07D 215/48

Título del Invento:

DERIVADOS DE AMINOQUINOLINA Y SU USO COMO LIGANDOS A3 DE ADENOSINA

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento aquí nuevo título de la invención, la cual de ahora en adelante se denominará **DERIVADOS DE AMINOQUINOLINA Y SU USO COMO LIGANDOS A3 DE ADENOSINA**.

Presento también nuevo capítulo descriptivo y reivindicatorio en donde se han realizado correcciones en la traducción, y modificaciones que limitan el alcance de la invención.

6

Comprobante de pago No. 04 - 12,054 Fecha: 16 de Febrero de 2004

7

Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa por \$ 87.000.00☐ Poderes, si fuere el caso☐ Certificado de existencia y representación legal, cuando el solicitante sea persona jurídica

8

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

PRP

244
246

DERIVADOS DE AMINOQUINOLINA Y SU USO COMO LIGANDOS A₃ DE

ADENOSINA

La presente invención se relaciona con ligandos del recepto A₃ de adenosina de la fórmula general (I), dentro de aquellos preferiblemente antagonistas, así como también su sales, solvatos e isómeros, y las composiciones farmacéuticas que los contienen, con el uso de los compuestos de la fórmula general (I), así como también sus sales, solvatos e isómeros, con la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) y sus sales, solvatos e isómeros, adicionalmente con intermedios nuevos de las fórmulas generales (II) (III) y (IV) y con la preparación de estos.

La adenosina es un componente bien conocido de varias moléculas endógenas (ATP, NAD⁺, ácido nucleico). Además, esta juega un papel regulatorio importante en muchos procesos fisiológicos. El efecto de la adenosina sobre la función cardíaca fue descubierto alrededor de 1929. (Dury y Szentgyörgyi, J Physiol 68:213, 1929). La identificación de un número creciente de funciones fisiológicas mediadas por adenosina y el descubrimiento

de nuevos subtipos receptores de adenosina dan posibilidades para aplicación terapéutica de ligandos específicos (Poulse, S:A: y Quinn, R.J. Bioorganic and Medicinal Chemistry 6:619, 1998).

A la fecha, los receptores para adenosina se han clasificado en tres clases importantes: A_1 , A_2 y A_3 . el subtipo A_1 es parcialmente responsable de inhibir la adelinata ciclase al acoplar una proteína de membrana G_i , influencia parcialmente otros segundos sistemas de mensajeros. El subtipo receptor A_2 se puede subdividir en dos subtipos adicionales $-A_{2a}$ y A_{2b} -, cuyos receptores estimulan la actividad de adenilato ciclase. Las secuencias de los receptores de A_3 adenosina han sido recientemente identificados en biblioteca cDNA de testículo de rata. Posteriormente se probó que este corresponde a un receptor de adenosina funcional nuevo. La activación de los receptores A_3 está conectada también con varios sistemas mensajeros segundos: inhibición del adenilato ciclase, estimulación de la fosfolipasa C y D.

Los receptores de adenosina son encontrados en varios órganos y regulan sus funciones. Tanto los receptores A_1 como A_{2a} juegan papeles importantes n el

sistema nervioso central y sistema cardiovascular. En el CNS, la adenosina inhibe la liberación de transmisores sinápticos cuyo efecto es mediado por receptores A_1 . en el corazón, también los receptores A_1 median los efectos inotrópicos, cronotrópicos y dromotrópicos negativos de la adenosina. Los receptores A_2 de adenosina localizados relativamente en cantidades más altas en el striatum, muestran interacción funcional con receptores de dopamina en la regulación de transmisión sinóptica. Los receptores de adenosina A_{2a} sobre las células musculares endoteliales y suaves son responsables de la vasodilatación inducida por adenosina.

Sobre la base de identificación de mRNA, los receptores de adenosina A_{2b} son ampliamente distribuidos en diferentes tejidos. Ellos se han identificado casi en cada tipo de célula, pero su expresión es la más alta del intestino y en la vejiga. Es subtipo probablemente tiene también importante función regulatoria en la regulación del tono vascular y juega un papel importante en la función de las células más til.

Contrario a los receptores A_1 y A_{2a} , donde la distribución de tejidos se detectó sobre el nivel de

proteína, la presencia de los receptores A_{2b} y A_3 se detectó sobre la base de su nivel mRNA. Los niveles de expresión para receptores de adenosina A_3 son por el contrario bajos comparados con otros subtipos y altamente dependientes de las especies. Los receptores de adenosina A_3 son expresados primariamente en el sistema nervioso central, los testículos, el sistema inmune y parecen estar involucrados en la modulación de la liberación mediadora de células mástil en la reacción hipersensitiva inmediata.

Los antagonistas A_3 publicados hasta ahora en la literatura pertenecen a los grupos de flavonoides, derivados de 1,4-dihidropiridina, trizoloquinazolinás, tiazolonaftiridinas y tiazolopirimidinas. La presente invención se relaciona con un tipo novedoso de antagonista A_3 efectivo, que tiene la estructura aminoquilonina.

Para uso terapéutico es esencial asegurar que la molécula no se una, o se una solamente en el caso de una concentración muy alta a los subtipos A_1 , A_{2a} y A_{2b} del receptor de adenosina. Nuestra presente invención se relaciona con los compuestos de la fórmula general (I)

así como también sus sales, solvatos e isómeros que tienen gran selectividad para el subtipo A₃ del receptor de adenosina.

Nuestro objetivo fue preparar ligandos A₃ primero que todo con la estructura quinquina, y dentro de aquellos preferiblemente antagonistas, que tienen un fuerte efecto antagonista y muestran alta selectividad para el receptor A₃, es decir, ellos inhiben el receptor A₃ en mucha menor concentración que lo que ellos inhiben los receptores A₁, A_{2a} y A_{2b}. Objetivos adicionales fueron tener estabilidad, biodisponibilidad, índice terapéutico y datos de toxicidad que hagan posible el desarrollo de nuevos compuestos en sustancias de droga y que debido a su absorción enteral favorable los compuestos se pueden aplicar oralmente.

Hemos encontrado que los compuestos de la fórmula general (I)- en donde

R¹ representa átomo de hidrogeno o grupo alquilo C₁₋₄ recto o ramificado;

R^2 representa átomo de hidrogeno o grupo alquilo C_{1-4} recto o ramificado;

R^3 representa átomo de hidrogeno o un grupo alquilo C_{1-4} recto o ramificado, o un grupo fenilo, grupo tienilo, o grupo furilo, opcionalmente sustituido mediante uno o más grupos alquilos C_{1-4} rectos o ramificados, grupo alcoxi C_{1-4} recto o ramificado, o átomo de halógeno, o para un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contienen uno, dos o tres átomos de nitrógeno o un átomo de hidrogeno y un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre-

Opcionalmente sustituido mediante uno o más grupos alquilo C_{1-4} recto o ramificado, grupos alcoxi C_{1-4} rectos o ramificados, o átomo de halógeno;

R^4 y R^5 forman en conjunto un grupo 1,3-butadienilo, opcionalmente sustituido mediante un grupo metilenedioxi o uno o más grupos alquilo C_{1-4} rectos o ramificados, grupo alcoxi C_{1-4} recto o ramificado, grupo hidroxilo o átomo de halógeno.

R⁶ representa átomo de hidrogeno o grupo ciano, un grupo aminocarbonilo, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₄ o un grupo a carboxi;

R⁷ representa átomo de hidrogeno o un grupo alquilo C₁₋₄ recto o ramificado, o un grupo fenilo, grupo benzilo, grupo tienilo, o grupo furilo, opcionalmente sustituido mediante un grupos metilenedioxi o uno o más grupos alquilo C₁₋₄ recto o ramificado, grupo alcoxi C₁₋₄ recto o ramificado, grupo hidroxí, grupo difluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o para un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros - que contienen uno, dos o tres átomos de nitrógeno o un átomo de hidrogeno y un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre-

Opcionalmente sustituido mediante uno o más grupos alquilo C₁₋₄ recto o ramificado, grupos alcoxis C₁₋₄ rectos o ramificados, o átomo de halógeno,

X representa un grupo -CH₂-, grupo -NH-, grupo -NR⁸-, o un átomo de azufre o un átomo de oxígeno o un grupo sulfo o un grupo sulfoxi- en donde R⁸ representa un grupo alquilo C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo cicloalquilo C₃₋₆ -;

n representa cero, 1 o 2- y su sales, solvatos e isómeros y las sales , solvatos de los últimos, llenan los criterios anteriores.

Los significados detallados de los sustituyentes anteriormente listados son como sigue:

Mediante un grupo alquilo C_{1-4} recto o ramificado nosotros significamos metilo-, etilo-, propilo-, isopropilo-, butilo-, isobutilo-, butilo secundario-, butilo terciario-, preferiblemente etilo- o grupo metilo.

Mediante un grupo alcoxi C_{1-4} recto o ramificado nosotros significamos metoxi-, etoxi-, propoxi-, isopropoxi-, butoxi-, isobutoxi-, butoxi secundario-, butoxi terciario-, preferiblemente etoxi- o grupo metoxi.

Mediante un grupo cicloalquilo C_{3-6} nosotros significamos ciclopropil-, ciclobutil-, ciclopentil- o el grupo ciclohexilo.

Mediante el grupo 1,3-butadienil- nosotros significamos un grupo $(-CH=CH-CH=CH-)$ es decir el anillo

de piridina sustituido mediante los sustituyentes R^4 y R^5 significan un anillo de benzopiridina o mediante su nombre trivial un anillo de quinolina.

El anillo heteroaromático que contiene uno o dos o tres átomos de nitrógeno significan pirrol, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina y 1,3,4-triazina. El anillo es opcionalmente sustituido mediante alquilo C_{1-4} , o grupo alcoxi o mediante un átomo de halógeno.

El anillo heteroaromático que contiene uno átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno o azufre significa el oxazol, isoxazol, tiazol o anillo de isotiazol. El anillo es opcionalmente sustituido mediante alquilo C_{1-4} , o grupo alcoxi o mediante un átomo de halógeno.

Las sales y los compuestos de fórmula general (I) significan sales dadas con ácidos y bases inorgánicas u orgánicas. Las sales preferidas son aquellas dadas con ácidos farmacéuticamente aceptados como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido etanosulfónico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido málico,

253
255

ácido cítrico, y bases, como por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etanolamina.

Los sulfatos significan solvatos dados con varios solventes, como por ejemplo con agua o etanol.

Los compuestos para la fórmula general (I) muestran isómeros geométricos y ópticos, por lo tanto la invención también se relaciona con mezclas de los isómeros geométricos, con isómeros geométricos racémicos u óptimamente activos, así como también con sus sales y solvatos.

Un grupo favorable de los compuestos de la fórmula general (I) es el formado por los compuestos de la fórmula general (IA), en donde

R^1 representa átomo de hidrogeno o un grupo alquilo C_{1-4} recto o ramificado;

R^2 representa átomo de hidrogeno o un grupo alquilo C_{1-4} recto o ramificado;

R^3 representa átomo de hidrogeno o un grupo alquilo C_{1-4} recto o ramificado, o un grupo fenilo, grupo tienilo, grupo furilo, opcionalmente sustituido mediante un o más grupos alquilos C_{1-4} rectos o ramificados, grupo alcoxi C_{1-4} recto o ramificado, o átomo de halógeno, o por anillo heteraromático 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 mediante uno o más grupos alquilo C_{1-4} rectos o ramificados, grupo alcoxi C_{1-4} recto o ramificado, o átomo de halógeno;

R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} independientemente significan átomo de hidrogeno o grupo alquilo C_{1-4} recto o ramificado, o grupo alcoxi C_{1-4} recto o ramificado, o grupo hidroxil o átomo de halógeno, o

R^9 , y R^{12} representan átomo de hidrogeno y R^{10} y R^{11} forman juntos un grupo metilenedioxi;

R^6 representan átomo de hidrogeno o grupo ciano, grupo aminocarbonilo, grupo alcoxicarbonilo C_{1-4} , o grupo carboxi;

255
257

R⁷ representan átomo de hidrogeno o grupo alquilo C₁₋₄, recto o ramificado, un grupo fenilo, grupo benzilo, grupo tienilo, grupo furilo, opcionalmente sustituido mediante un grupo metilenedioxi, o uno o más grupos alquilo C₁₋₄, recto o ramificados, grupo alcoxi C₁₋₄, recto o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o un anillo heteroaromático de 5 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 mediante uno o más grupos alquilo C₁₋₄, rectos o ramificados, grupo alcoxi C₁₋₄, recto o ramificado, o átomo de halógeno,

X representa un grupo -CH₂-, grupo -NH-, grupo -NR⁸-, o un átomo de azufre o un átomo de oxígeno o un grupo sulfo o un grupo sulfoxi- en donde R⁸ representa un grupo alquilo C₁₋₄, recto o ramificado o un grupo cicloalquilo C₃₋₆;

n representa cero, 1 o 2- y su sales, solvatos e isómeros y las sales, solvatos de estos.

Un grupo favorable de los compuestos de la fórmula general (IA) es el formado por los compuestos en donde

R^1 representa átomo de hidrogeno, o un grupo metilo;

R^2 representa átomo de hidrogeno, o un grupo metilo;

R^3 representa grupo fenil- o tienil- o furilo;

R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{12} independientemente significan átomo de hidrogeno o grupo alquilo C_{1-4} recto o ramificado, o grupo alcoxi C_{1-4} recto o ramificado, o grupo hidroxí o átomo de halógeno, o

R^9 , y R^{12} representan átomo de hidrogeno y R^{10} y R^{11} forman juntos un grupo metilenedioxi;

R^6 representan átomo de hidrogeno, o grupo ciano;

R^7 representan 4-metoxifenil-, 3-metifenil-, 3-metoxifenil-, 3-tienil-, o el grupo 3-furil-,

X representa un grupo -NH-, o átomo de oxígeno

257
259

n representa 1-

y sus sales, solvatos, isómeros y las sales, solvatos de estos.

Especialmente favorable son los compuestos siguientes que cumplen con los criterios anteriores:

3-metil-N-(4-benzilamino-3-cianoquinolin-2-il)
benzamida;

4-metoxi-N-(4-benzilamino-3-cianoquinolin-2-il)
benzamida;

3-metoxi-N-(4-benzilamino-3-cianoquinolin-2-il)
benzamida;

3,4-metilenedioxi-N-(4-benzilamino-3-cianoquinolin-
2-il) benzamida;

N-(4-benzilamino-3-cianoquinolin-2-il) tiofeno-2-
carboxamida;

258
260

N-(4[2-tienilmetilamino] -3-cianoquinolin-2-il)
tiofeno-3-carboxamida;

4-metoxi-N-(4-[2- tienilmetilamino] -3-
cianoquinolin-2-il) benzamida;

3,4-metilenedioxi-N-(4-[2- tienilmetilamino] -3-
cianoquinolin-2-il) benzamida;

N-(4[2-furilmetilamino]-3-cianoquinolin-2-il) furan-
2-carboxamida;

N-(4[2-furilmetilamino]-3-cianoquinolin-2-il)
tiofeno-3-carboxamida,

y sus sales, solvatos, isómeros y las sales, solvatos
de estos.

De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente
invención también se relaciona con composiciones
farmacéuticas que contienen los principios activos de los
compuestos de fórmula general (I) o sus isómeros, sales y
solvatos, que son preferiblemente composiciones orales
pero inhalable, formulaciones parenterales y

transdérmicas también son sujeto de la invención. Las composiciones farmacéuticas anteriores pueden ser sólidas o líquidas, tales tabletas, glóbulos, cápsulas, parches, soluciones, suspensiones o emulsiones. Las composiciones sólidas, primero que todas las tabletas y cápsulas son formas farmacéuticamente preferidas.

Las composiciones farmacéuticas anteriores son preparadas al aplicar excipientes farmacéuticos usuales y al utilizar métodos estándar.

Los compuestos de la fórmula general (I) se pueden utilizar en patología de tratamiento, en el desarrollo de los cuales el receptor A_3 juega un papel.

Los compuestos de la presente invención que tienen actividad selectiva del receptor A_3 se puede utilizar en el tratamiento terapéutico y/o preventivo y disfunciones del corazón, riñón, sistema respiratorio, sistema nervioso central. Ellos inhiben el efecto protector de la adenosina en el crecimiento de células tumorales, evitan la desgranulación de las células mástil, inhiben la producción de citoquina, reduce la presión intraocular,

260
262

inhiben la liberación de $\text{TNF}\alpha$, inhibe la migración de eosinófilos, neutrófilos y otras células inmune, inhiben la broncoconstricción y la extravasación de plasma.

Con base en estos efectos, los antagonistas del receptor A3 de adenosina de la presente invención se puede utilizar terapéuticamente como antiinflamatorios, antiasmático, antiisquémicos, antidepresivos, antiaritmicos, protectores reales, antitumorales, drogas antiparkinson y mejoramiento cognitivo. También ellas pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de daño por repercusión de miocardio, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y síndrome de desetres respiratorio (ARDS) incluyendo bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea, reacciones alérgicas (por ejemplo rinitis, respuestas inducidas por hiedra venenosa, urticaria, escleroderma, artritis) otras enfermedades auto inmunes, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Addison, enfermedad de Crohn, soriasis, reumatismo, hipertensión, desordenes de la función neurológica, glaucoma y diabetes (K.N. Klotz, Naunyn-Schmiedberg's Arch.farmacol. 362:382,2000; P.G. Baraldi es P:A: Borea, TiPs 21:456,2000).

261
263

Los compuestos de la presente invención puede ser preferiblemente utilizados para el tratamiento de enfermedad tal como asma, COPD y ARDS, glaucoma, tumor, enfermedad alérgica e inflamatoria, isquemia, hipoxia, arritmia y enfermedades renales.

De acuerdo con otro 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 de ingrediente activo dependiendo de la naturaleza de la severidad de la enfermedad y del sexo, peso, etc. del paciente.

Un objeto adicional de la invención es la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) y los intermedios de las fórmulas generales (II) (III) y (IV).

Los intermedios de las fórmulas generales (II), (III) y (IV) que son utilizados en el proceso de preparación de acuerdo con la invención, son novedosos. Los sustituyentes de las fórmulas generales (II), (III) y

766
264

(IV) tienen los significados como se definieron anteriormente.

En el proceso de acuerdo con nuestra invención la bis-carboxamida de la fórmula general (II) es selectivamente hidrolisada y el compuesto resultante a la fórmula general (I) es, si se desea, transformado en sus sales, solvatos o, liberado de su sal como solvato y separada en sus isómeros geométricos u ópticos.

Los sustituyentes de los compuestos de la fórmula general (I) se pueden transformar uno en el otro mediante métodos conocidos.

La hidrólisis selectiva se desarrolla al utilizar solución alcohólica, preferiblemente solución de hidróxido alcalino metanólico, preferiblemente soluciones de potasio y/o sodio, pero otros agentes que ayudan la hidrólisis de las amidas también se puedan utilizar.

La hidrólisis selectiva se puede llevar a cabo en un amplio rango de temperaturas favorablemente entre 20 °C - 100 °C.

263
265

Los compuestos de la fórmula general (II)-en donde los significados $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^8, X$ y n son como se definió anteriormente, se pueden obtener mediante varios métodos conocidos, entre ellos el demostrado en el esquema 1 (Figura 6), mediante la acilación del compuesto de fórmula (III), al utilizar un método de acilación conocido en la química orgánica. Para el agente de acilación preferiblemente cloruro de acilo, para el agente ácida trietilamina y/o piridina se pueden aplicar, pero también se puede utilizar otros agentes de unión ácida.

Los compuestos de la fórmula general (III)-en donde los significados $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^8, X$ y n son como se definió anteriormente, se pueden preparar de los compuestos de la fórmula (IV)- al utilizar métodos conocidos per se (Nan Zhang, Bioorg. y Med. Chem. Lett., 10, 2825, 2000).

Los compuestos de la fórmula general (IV)-en donde los significados R^4, R^5 y R^6 son como se definió anteriormente - se pueden preparar de los compuestos de la fórmula (V), al utilizar métodos conocidos per se (D.L: Leysen, J. Heterocyclic Chem., 24, 1611, 1987).

264
266

Los compuestos de la fórmula general (V)-en donde los significados R^4 , R^5 y R^6 son como se definió anteriormente - se pueden preparar de los compuestos de la fórmula (VI), al utilizar métodos conocidos per se (Pfizer (Inc) USP 4, 175, 193).

Los compuestos de la invención de las fórmulas generales (I), (II), (III) y (IV), u preparación y su actividad biológica son demostrados en los siguientes ejemplos, sin limitar el alcance de las reivindicaciones a los ejemplos.

La figura 1 muestra la fórmula general (I), la figura 2 muestra la fórmula general (IA), la figura 3 muestra la fórmula general (II), la figura 4 muestra la fórmula general (III) y la figura 5 muestra la fórmula general (IV). La figura 6 muestra el esquema 1 la ruta de reacción para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I).

Ejemplos 1

265
2673-Metil-N-(4-benzilamino-3-cianoquinolin-2-il)benzamida:

En la fórmula general (I) R^1 y R^2 representa átomos de hidrogeno, R^3 representan grupo fenilo, R^4 y R^5 forman juntos un grupo 1,3-butadienilo, R^6 representa grupo ciano, R^7 representa un grupo 3-metilfenilo, el significado de X es el grupo -NH-, n es 1.

a) 2-Amino-3-ciano-4-cloroquinolina:

La mezcla 10 g de 2-amino-3-ciano-4-hidroxiquinilina y 15 ml de cloruro de fosforilo se calientan bajo agitación a 110 °C. la mezcla de reacción se enfría, se vierte sobre 100 ml de hielo-agua y se neutraliza con 60 ml de una solución de hidróxido de sodio al 10%. El precipitado amarillo resultante se filtra, se lava con 50 ml de agua. Después de secado 7,5 g del compuesto del título se obtienen, pf.: 210 °C.

NMR, δ_H (400 MHz, DMSO- d_6): 57,21 ppm, (s, 2H, NH_2), 7,35-7,40 ppm, (dd, 1H, 6-H), 7,53-7,57 ppm, (d, 1H, 5-

H), 7,70-7,75 ppm, (dd, 1H, 7-H), 7,93-7,98 ppm, (d, 1H, 8-H)

b) 2-Amino-3-ciano-4-benzilaminoquinolina

5 g de 2-amino-3-ciano-4-cloroquinolina y 11 ml de benzilamina son calentados bajo agitación a 130 °C. la mezcla de reacción se vierte sobre 50 ml de agua, el precipitado resultante se filtra, se lava con 50 ml de agua, el precipita amarillo pálido se recristaliza de metilformamida para obtener 5,2 g del compuesto del título.

NMR, δ_H (400 MHz, DMSO- d_6): 5,02-5,03 ppm, (d, 2H, N-CH₂), 6,22 ppm, (s, 2H, NH₂), 7,14-7,16 ppm, (dd, 1H, 6-H), 7,24-7,26 ppm, (dd, 1H, 5-H), 7,30 ppm, (s, 5H, Ph), 7,50-7,52 ppm, (dd, 1H, 7-H), 8,16-8,19 ppm, (d, 1H, 8-H), 8,30-8,33 ppm, (t, 1H, NH)

Utilizando 2-aminometilpiridina o 3-aminometilpiridina o 4-aminometilpiridina en lugar de benzilamina, los compuestos apropiados de la fórmula general III se pueden obtener.

267
269

c) 3-metil-N-(3-metilbenzoil)-N-(4-benzilamino-3-cianoquinolin-2-il)benzamida:

A la solución 5 g de 2-amino-3-ciano-4-benzilaminoquinolina en 30 ml de piridina se gotean 6 ml de 3-metilbenzoil cloruro, bajo agitación a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a 80 °C durante 8h, luego se vierten sobre 150 ml de hielo-agua, el precipitado resultante se filtra, se lava dos veces con 40 ml de agua, el material cristalino blanco resultante se recrystaliza de 200 ml de etanol para dar 9,2 g del compuesto del título, pf.: 234 °C.

Al utilizar cloruro de piridina-3-carbonilo como agente acilante, el compuesto apropiado de la fórmula general II se puede obtener.

d) 3-metil-N-(4-benzilamino-3-cianoquinolin-2-il)benzamida

A la solución 5 g de 3-metil-N-(3-metilbenzoil)-N-(4-benzilamino-3-cianoquinolin-2-il) benzamida en 80 ml de acetonitrilo 20 ml de solución de hidróxido de

268
270

potasio metanólico 1N se agregan. La mezcla de reacción se refluje durante 3 minutos, luego 3 ml de ácido acético glacial se agregan a esta, luego se neutralizan con 50 ml de una solución de carbonato ácido de hidrogeno 1M y los cristales resultantes se filtran. El material cristalino blanco se recrystaliza de 130 ml de acetonitrilo para dar 3,1 g del compuesto del título de fórmula general (I). Pf.: 230 °C.

Ejemplo 2

4-metoxi-N-(4-benzilamino-3-cianoquinolin-2-il)benzamida

En la fórmula general (I) el significado R^1 y R^2 es átomos de hidrogeno, R^3 es grupo fenilo, R^4 y R^5 significan juntos un grupo 1,3-butadienilo, R^6 representa grupo ciano, R^7 representa un grupo 4-metoxifenilo, el significado de X es el grupo -NH-, n es 1.

2-amino-3-ciano-4-benzilaminoquinilina, preparado como se describió en el ejemplo 1, se transforma con

269
271

cloruro de 4-metoxibenzoilo análogamente como se describió en el ejemplo 1, en 4-metoxi-N-(4-metoxibenzoil)-N-(4-benzilamino-3-cianoquinolin-2-il)benzamida, el cual después de hidrólisis selectiva, mediante el método descrito en el ejemplo 1, da como resultado el compuesto del título de fórmula general (I). El punto de fusión del compuesto del título: 188 °C.

La sal de sodio del compuesto del título se prepara mediante el siguiente método:

4-metoxi-N-(4-benzilamino-3-cianoquinolin-2-il)benzamida se disuelve en metanol y una cantidad equivalente de hidróxido de sodio en metanol se agrega a esta. El material cristalino blanco precipitado se filtra. Pf. 255 °C.

Sal de etanosulfonato del compuesto del título se prepara del siguiente método:

4-metoxi-N-(4-benzilamino-3-cianoquinolin-2-il)benzamida se disuelve en metanol y cantidad equivalente de ácido etanosulfónico se agrega a esta.

~~270~~
272

El material cristalino blanco resultado se filtra.

Pf.: 223 °C.

Ejemplo 3

3-metoxi-N-(4-benzilamino-3-cianoquinolin-2-il)benzamida

En la fórmula general (I) el significado R^1 y R^2 es átomos de hidrogeno, R^3 es grupo fenilo, R^4 y R^5 significan juntos un grupo 1,3-butadienilo, R^6 significa grupo ciano, R^7 significa un grupo 3-metoxifenilo, el significado de X es el grupo -NH-, n es 1.

2-amino-3-ciano-4-benzilaminoquinolina, preparado como se describió en el ejemplo 1, se transforma con cloruro de 3-metoxibenzoilo análogamente como se describió en el ejemplo 1, en 3-metoxi-N-(3-metoxibenzoil)-N-(4-benzilamino-3-cianoquinolin-2-il)benzamida, el cual después de hidrólisis selectiva, mediante el método descrito en el ejemplo 1, da como resultado el compuesto del título de fórmula general

~~271~~
273

(I). El punto de fusión del compuesto del título: 186 °C.

Ejemplo 4

3,4-metilenedioxy-N-(4-benzilamino-3-cianoquinolin-2-il)benzamida

En la fórmula general (I) el significado R^1 y R^2 es átomos de hidrogeno, R^3 es grupo fenilo, R^4 y R^5 significan juntos un grupo 1,3-butadienilo, R^6 significa grupo ciano, R^7 significa un grupo 3,4-metilenedioxifenilo, el significado de X es el grupo -NH-, n es 1.

2-amino-3-ciano-4-benzilaminoquinolina, preparado como se describió en el ejemplo 1, se transforma con cloruro de 4-metoxibenzoilo análogamente como se describió en el ejemplo 1, en 3-metilenedioxi-N-(3,4-metilenedioxibenzoilo)-N-(4-benzilamino-3-cianoquinolin-2-il)benzamida, el cual después de hidrólisis selectiva, mediante el método descrito en el ejemplo 1; da como resultado el compuesto del

272
274

título de fórmula general (I). El punto de fusión del compuesto del título: 231 °C.

Ejemplo 5

N-(4-benzilamino-3-cianoquinolin-2-il)tiofeno-2-carboxamida

En la fórmula general (I) el significado R^1 y R^2 es átomos de hidrogeno, R^3 es grupo fenilo, R^4 y R^5 significan juntos un grupo 1,3-butadienilo, R^6 significa grupo ciano, R^7 significa un grupo 2-tienilo, el significado de X es el grupo -NH-, n es 1.

2-amino-3-ciano-4-benzilaminoquinolina, preparado como se describió en el ejemplo 1, se transforma con cloruro de tiofeno-2-carbonilo, análogamente como se describió en el ejemplo 1, en N-(2-tiofenocarbonil)-N-(4-benzilamino-3-cianoquinolin-2-il)tiofeno-2-carboxamida, el cual después de hidrólisis selectiva, mediante el método descrito en el ejemplo 1; da como resultado el compuesto del título de fórmula general

273
275

(I). El punto de fusión del compuesto del título: 197 °C.

Ejemplo 6

N-(4-[2-tienilmetilamino]-3-cianoquinolin-2-il)tiofeno-3-carboxamida

En la fórmula general (I) el significado R¹ y R² es átomos de hidrogeno, R³ es grupo 2-tienilo, R⁴ y R⁵ significan juntos un grupo 1,3-butadienilo, R⁶ significa grupo ciano, R⁷ significa un grupo 3-tienilo, el significado de X es el grupo -NH-, n es 1.

a) 2-amino-3-ciano-4-(2-tienilmetilamino)quinolina

5 g de 2-amino-3-ciano-4-cloroquinolina preparada como se describió en el ejemplo 1 se agitan con 11 ml de 2-tienilmetilamino a 130 °C durante 3h. La mezcla de reacción se vierte sobre 50 ml de agua el precipitado resultante se filtra, se lava con 50 ml de agua. El material amarillo pálido se recristaliza de

~~274~~
276

25 ml de etanol para obtener 5,2 g del compuesto del título se obtienen, pf.: 208 °C.

La 2-amino-3-ciano-4-(2-tienilmetilamino)quinolina preparada como se describió anteriormente se transforma con cloruro de tiofeno -3-carbonilo, análogamente como se describió en el ejemplo 1, en N-(3-tiofenocarbonil)-N-(4-[2-tienilmetilamino]-3-cianoquinolin-2-il)tiofeno-3-carboxamida, el cual después de hidrólisis selectiva, mediante el método descrito en el ejemplo 1; da como resultado el compuesto del título de fórmula general (I). El punto de fusión del compuesto del título: 223 °C.

Ejemplo 7

4-metoxi-N-(4-[2-tienilmetilamino]-3-cianoquinolin-2-il)benzamida

En la fórmula general (I) el significado R¹ y R² es átomos de hidrogeno, R³ es grupo 2-tienilo, R⁴ y R⁵ significan juntos un grupo 1,3-butadienilo, R⁶ significa grupo ciano, R⁷ significa un grupo 4-

275
277

metoxifenil, el significado de X es el grupo -NH-, n es 1.

La 2-amino-3-ciano-4-(2-tienilmetilamino)quinolina preparada como se describió en el ejemplo 6, se transforma con cloruro de 4-metoxibenzoilo en 4-metoxi-N-metoxibenzoil)-N-(4-[2-tienilmetilamino]-3-cianoquinolin-2-il)benzamida, mediante el método descrito en el ejemplo 1, el cual después de hidrólisis selelctiva da el compuesto del título de fórmula general (I). El punto de fusión del compuesto del título: 173 °C.

Ejemplo 8

3,4-metilenedioxi-N-(4-[2-tienilmetilamino]-3-cianoquinolin-2-il)benzamida

En la fórmula general (I) el significado R¹ y R² es átomos de hidrogeno, R³ es grupo 2-tienilo, R⁴ y R⁵ significan juntos un grupo 1,3-butadienilo, R⁶ significa grupo ciano, R⁷ significa un grupo 3,4-metilenedioxifenilo, el significado de X es el grupo -NH, n es 1.

2-amino-3-ciano-4-(2-tienilmetilamino)quinolina preparada como se describió en el ejemplo 6, transforma con cloruro de 3,4-metilenedioxibenzoilo en 3,4-metilenedioxi-N-(3,4-metetilenedioxibenzoilo)-N-(4-[2-tienilmetilamino]-3-cianoquinolin-2-il)benzamida, mediante el método descrito en el ejemplo 1, el cual después de hidrólisis selectiva da el compuesto del título de fórmula general (I). El punto de fusión del compuesto del título: 241 °C.

Ejemplo 9

N-(4-[2-furilmetilamino]-3-cianoquinolin-2-il)furan-2-carboxamida

En la fórmula general (I) el significado R^1 y R^2 es átomos de hidrogeno, R^3 es grupo 2-furilo, R^4 y R^5 significan juntos un grupo 1,3-butadienilo, R^6 significa grupo ciano, R^7 significa un grupo 2-furilo, el significado de X es el grupo -NH-, n es 1.

a) 2-amino-3-ciano-4-(2-furilmetilamino)quinolina

5 g de 2-amino-3-ciano-4-cloroquinolina preparada como se describió en el ejemplo 1 se agitan con 1 ml de 2-furilmetilamina (furfurilamina) a 130 °C durante 3h. La mezcla de reacción se vierte sobre 50 ml de agua, el precipitado resultante se filtra, se lava con 50 ml de agua. El material amarillo pálido se recrystaliza de 20 ml de etanol para obtener 4,8 g del compuesto del título, pf.: 208 °C.

La 2-amino-3-ciano-4-(2-furimetilamino)quinolina preparada como se describió anteriormente se transforma con cloruro de furan-2-carbonilo, mediante el método descrito en el ejemplo 1, N-(2-furancarbonil)-N-(4-[2-furilmetilamino]-3-cianoquinolin-2-il)furan-2-carboxamida, el cual después de hidrólisis selectiva, da como resultado el compuesto del título de fórmula general (I). El punto de fusión del compuesto del título: 196 °C.

Ejemplo 10

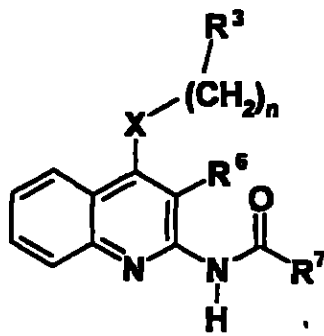
N-(4-[2-furilmetilamino]-3-cianoquinolin-2-il)tiofeno-3-carboxamida

En la fórmula general (I) el significado R^1 y R^2 es átomos de hidrogeno, R^3 es grupo 2-furilo, R^4 y R^5 significan juntos un grupo 1,3-butadienilo, R^6 significa grupo ciano, R^7 significa un grupo 3-tienilo, el significado de X es el grupo -NH-, n es 1.

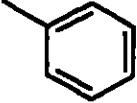
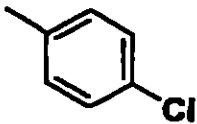
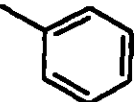
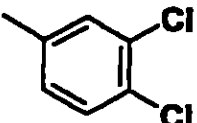
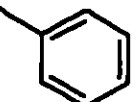
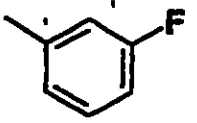
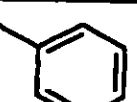
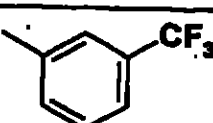
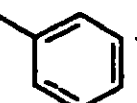
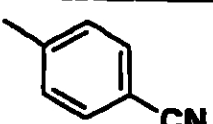
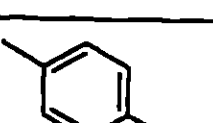
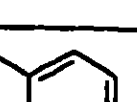
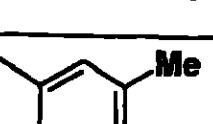
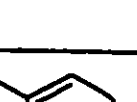
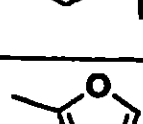
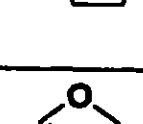
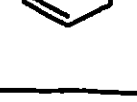
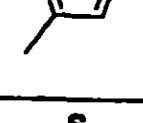
1. La 2-amino-3-ciano-4-(2-furimetilamino)quinolina preparada análogamente como se describió en el ejemplo 6, se transforma con cloruro de tiofeno-3-carbonilo, mediante el método descrito en el ejemplo 1. En N-(3-tiofenocarbonil)-N-(4-[2-furilmetilamino]-3-cianoquinolin-2-il)tiofeno-3-carboxamida, el cual después de hidrólisis selectiva, desarrollada análogamente como se describió en el ejemplo 1 da el compuesto del título de fórmula general (I). El punto de fusión del compuesto del título: 118 °C.

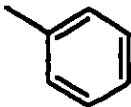
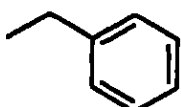
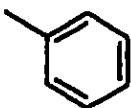
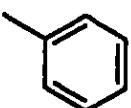
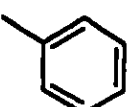
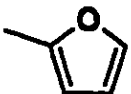
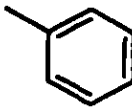
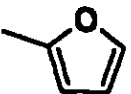
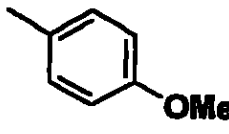
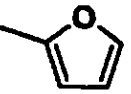
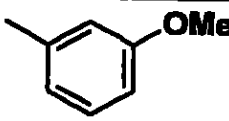
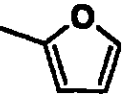
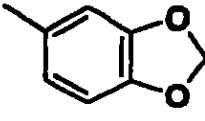
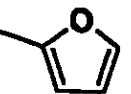
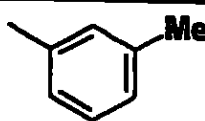
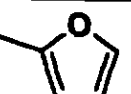
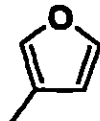
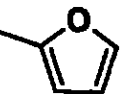
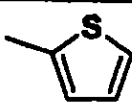
La estructura y las características físicas de los compuestos adicionales de la fórmula general (I) preparado por el método descrito en el ejemplo 1, son mostrados en las tablas I y II.

TABLA I

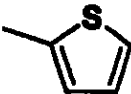
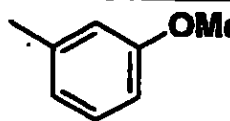
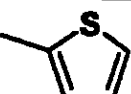
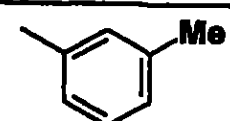
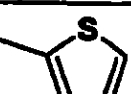
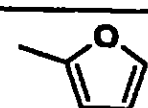
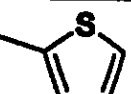
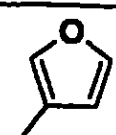
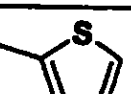
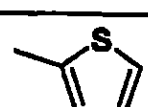
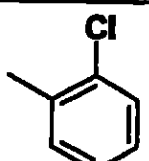
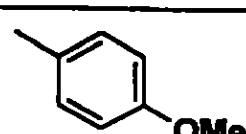
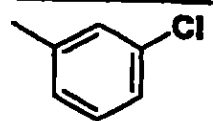
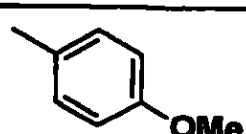
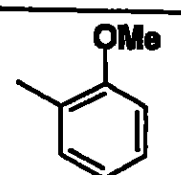
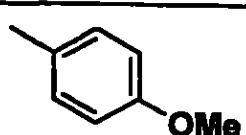
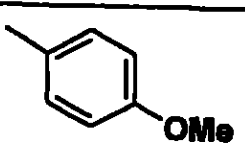
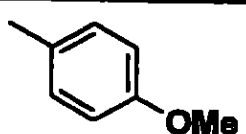
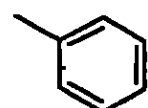
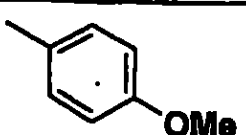


No.:	X	R ³	R ⁶	R ⁷	n	Mp [°C]
11.	NH		CN		1	237
12.	NH		CN		1	128
13.	NH		CN		1	116
14.	NH		CN		1	100,5
15.	NH		CN		1	223

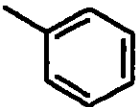
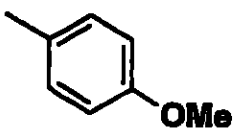
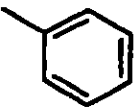
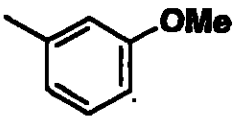
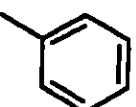
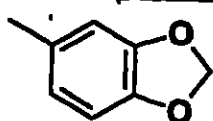
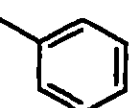
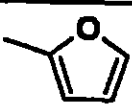
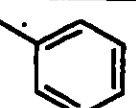
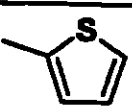
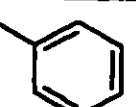
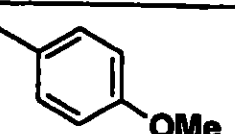
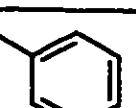
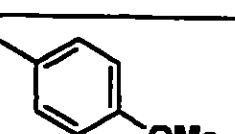
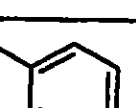
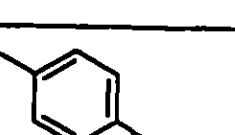
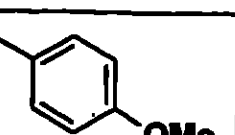
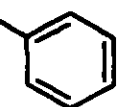
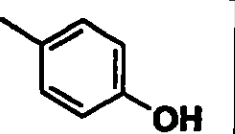
16.	NH		CN		1	193,5
17.	NH		CN		1	193
18.	NH		CN		1	208
19.	NH		CN		1	215
20.	NH		CN		1	250
21.	NH		CN		1	205
22.	NH		CN		1	238
23.	NH		CN		1	212
24.	NH		CN		1	215
25.	NH		CN		1	234

26.	NH		CN		1	160,5
27.	NH		CN	—Me	1	184
28.	NH		CN	 Me	1	141,5
29.	NH		CN	 Me Me Me	1	194
30.	NH		CN		1	203
31.	NH		CN	 OMe	1	152
32.	NH		CN	 OMe	1	190
33.	NH		CN		1	202
34.	NH		CN	 Me	1	207
35.	NH		CN		1	159
36.	NH		CN	 S	1	200

282
284

37.	NH		CN		1	206
38.	NH		CN		1	221
39.	NH		CN		1	198
40.	NH		CN		1	158
41.	NH		CN		1	178
42.	NH		CN		1	198,5
43.	NH		CN		1	197,5
44.	NH		CN		1	191
45.	NH		CN		1	168,5
46.	N-Me		CN		1	155

283
285

47.	NH		H		1	172
48.	NH		H		1	250
49.	NH		H		1	264
50.	NH		H		1	265
51.	NH		H		1	163
52.	O		CN		1	157
53.	S		CN		1	196
54.	S=O		CN		1	205
55.	NH	H	CN		0	266
56.	NH		CN		1	154

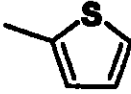
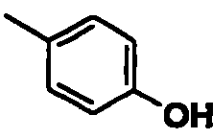
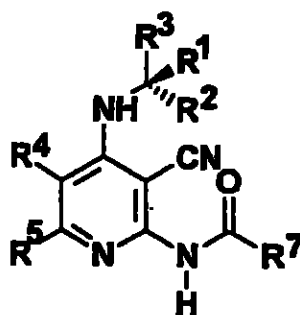
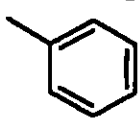
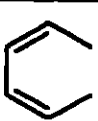
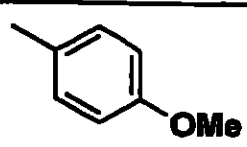
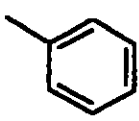
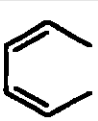
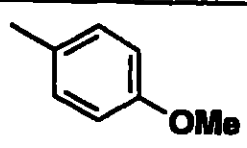
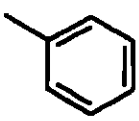
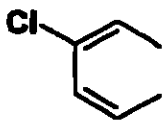
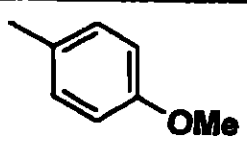
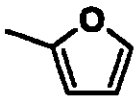
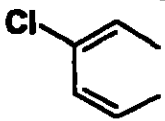
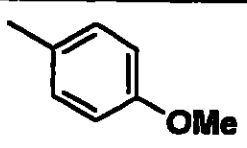
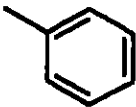
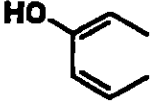
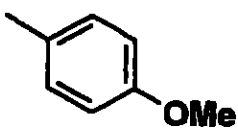
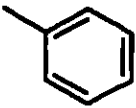
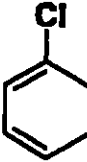
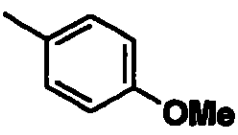
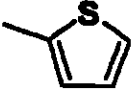
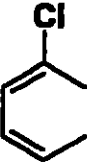
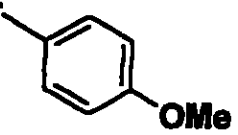
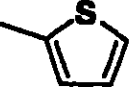
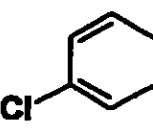
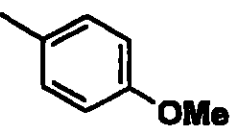
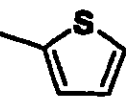
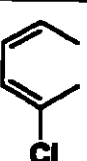
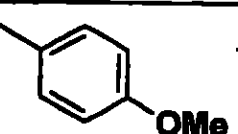
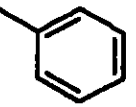
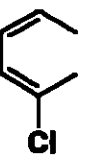
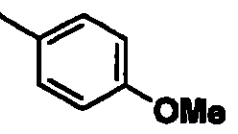
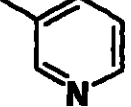
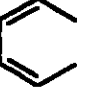
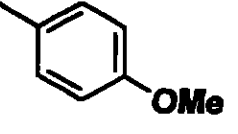
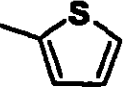
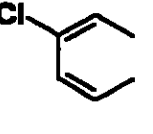
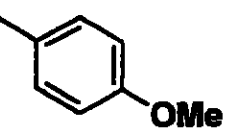
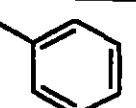
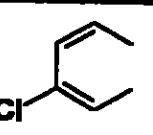
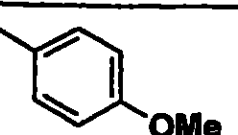
57	NH		CN		1	145
----	----	---	----	--	---	-----

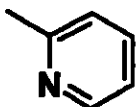
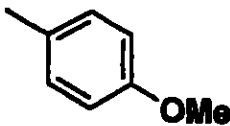
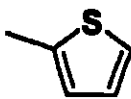
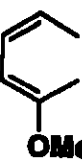
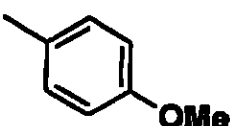
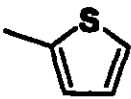
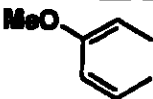
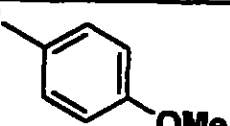
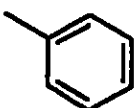
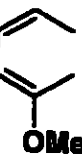
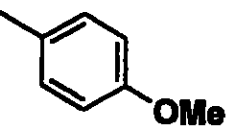
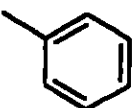
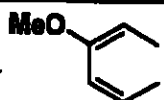
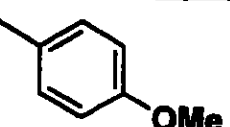
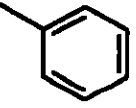
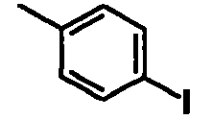
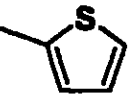
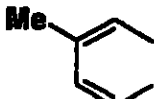
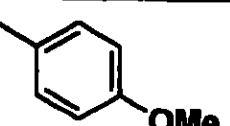
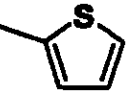
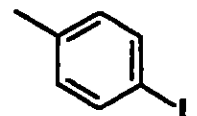
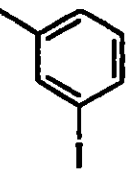
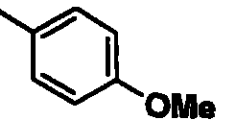
TABLA II.

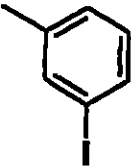
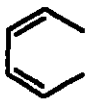
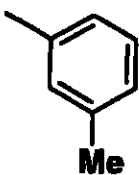
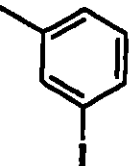
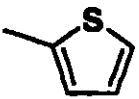
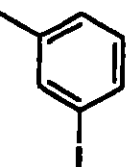
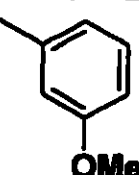
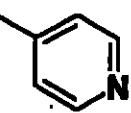
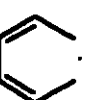
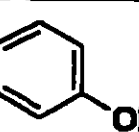
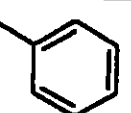
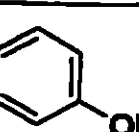
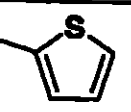
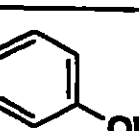
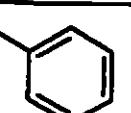
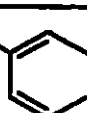
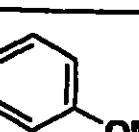
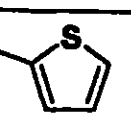
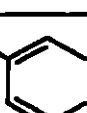
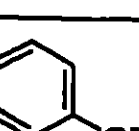
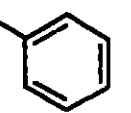
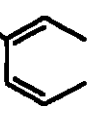
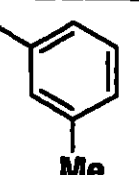


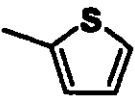
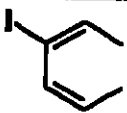
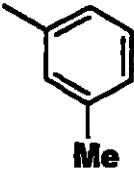
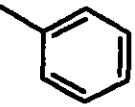
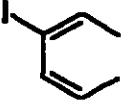
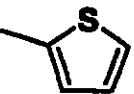
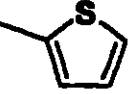
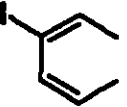
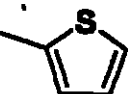
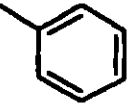
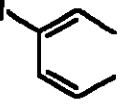
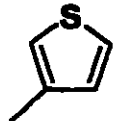
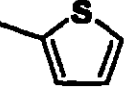
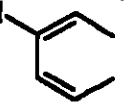
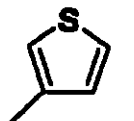
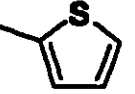
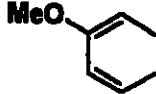
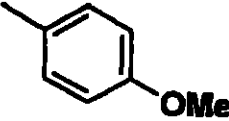
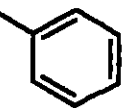
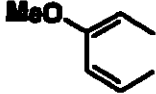
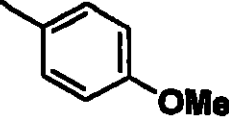
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Mp [°C]
58.	Me	H					165
59.	H	Me					145
60.	H	H					119
61.	H	H					119

62.	H	H				243
63.	H	H				176
64.	H	H				171
65.	H	H				199
66.	H	H				203
67.	H	H				180
68.	H	H				117
70.	H	H				153
71.	H	H				215

296
288

72.	H	H				237
73.	H	H				275
74.	H	H				245
75.	H	H				247
76.	H	H				222
77.	H	H				218
78.	H	H				214
79.	H	H				252
80.	H	H				178

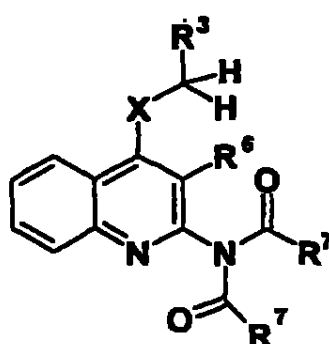
81.	H	H				173
82.	H	H				212
83.	H	H				184
84.	H	H				150
85.	H	H				195
86.	H	H				171
87.	H	H				217
88.	H	H				149
89.	H	H				135

90.	H	H				127
91.	H	H				257
92.	H	H				260
93.	H	H				153
94.	H	H				145
95.	H	H				214
96.	H	H				183

289
291

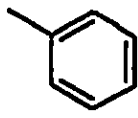
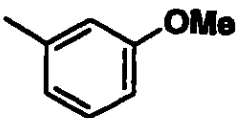
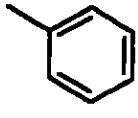
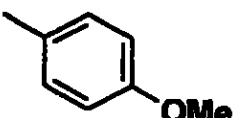
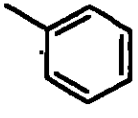
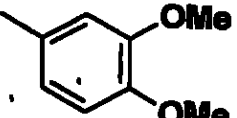
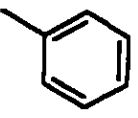
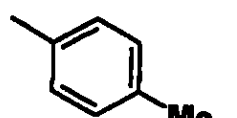
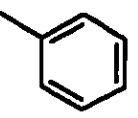
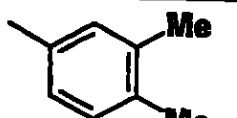
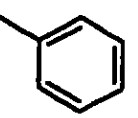
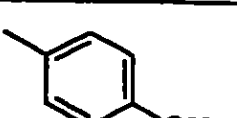
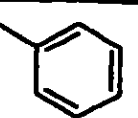
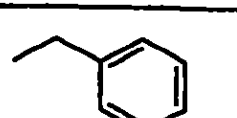
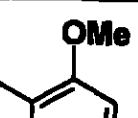
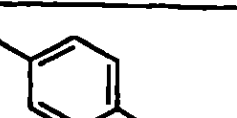
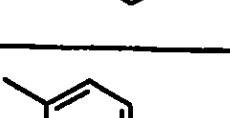
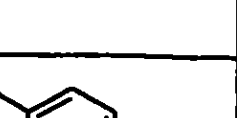
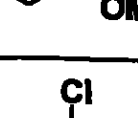
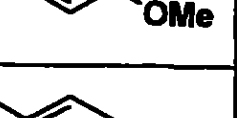
La estructura y las características físicas de los intermedios de la fórmula general (II) preparados por el método descrito en el Ejemplo 1. Se muestran en la Tabla III.

Tabla III

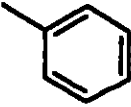
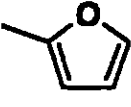
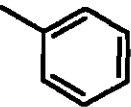
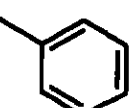
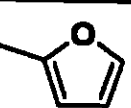
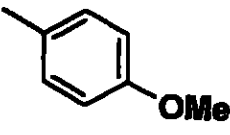
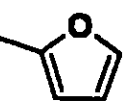
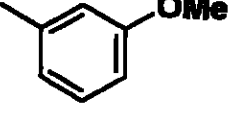
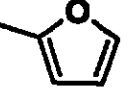
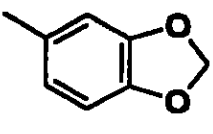
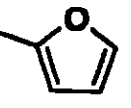
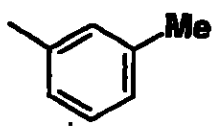
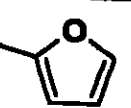
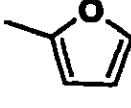
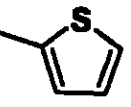
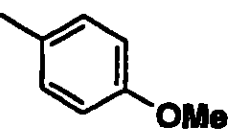
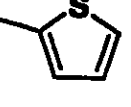
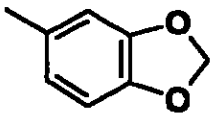


No.:	X	R ³	R ⁶	R ⁷	Mp [°C]
97	NH		CN		213
98	NH		CN		208

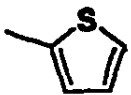
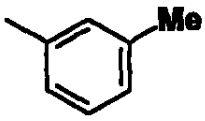
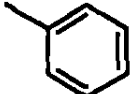
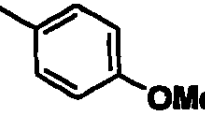
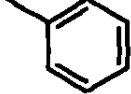
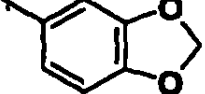
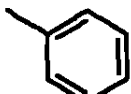
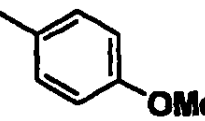
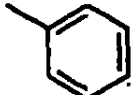
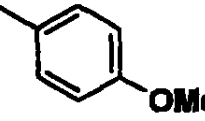
~~290~~
292

99	NH		CN		178s
100	NH		CN		158
101	NH		CN		210
102	NH		CN		223
103	NH		CN		224
104	NH		CN		212
105	NH		CN		198
106	NH		CN		208
107	NH		CN		168
108	NH		CN		168

294
293

109	NH		CN		225
110	NH		CN	Me	152
111	NH		CN	Et	192
112	NH		CN		177
113	NH		CN		169
114	NH		CN		151
115	NH		CN		218
116	NH		CN		194
117	NH		CN		188
118	NH		CN		179

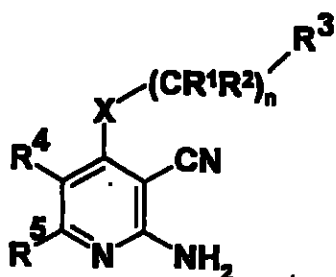
~~292~~
294

119	NH		CN		239
120	NH		H		162
121	NH		H		262
122	S		CN		170
123	$\text{O}=\text{S}=\text{O}$		CN		228

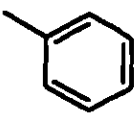
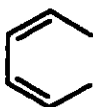
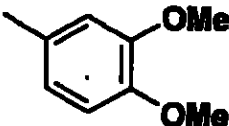
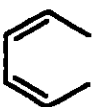
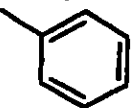
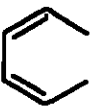
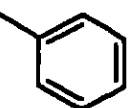
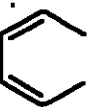
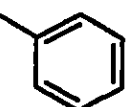
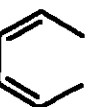
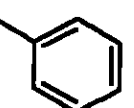
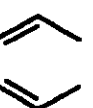
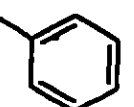
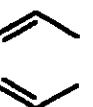
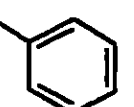
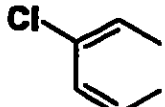
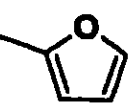
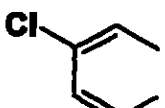
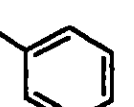
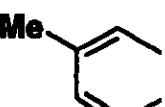
La estructura y las características físicas de los intermedios de la fórmula general (III) y (IIIa) preparados mediante el método descrito en el ejemplo 1. Se muestran en la tabla IV.

296
295

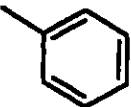
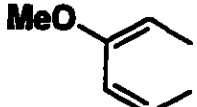
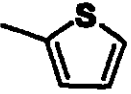
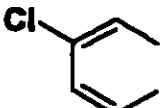
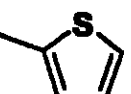
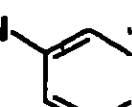
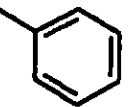
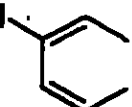
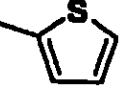
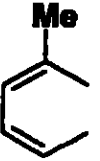
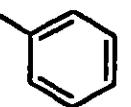
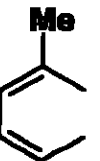
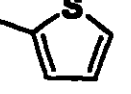
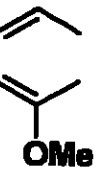
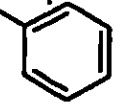
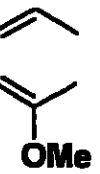
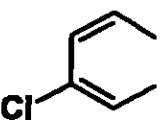
Tabla IV

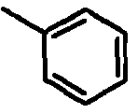
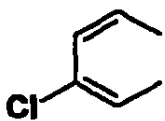
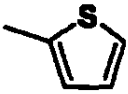
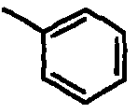
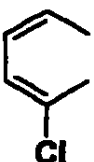
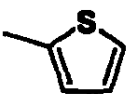
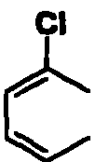
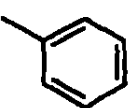
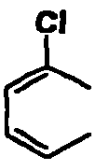
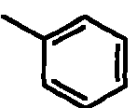
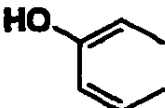
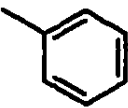
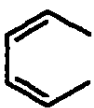


No.:	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	n	Mp [°C]
124	H	H				NH	1	192
125	H	H				NH	1	202
126	H	H				NH	1	250
127	H	H				NH	1	167
128	H					NH	1	183
129	H					NH	1	182

130	H	H			NH	2	172
131	H	H			NH	2	143
132	H				NH	2	129
133	H				NH	2	136
134	H	H			N-Me	1	212
135	H	H			S	1	168
136	H	H			O	1	213
137	H	H			NH	1	234
138	H	H			NH	1	221
139	H	H			NH	1	198

~~295~~
297

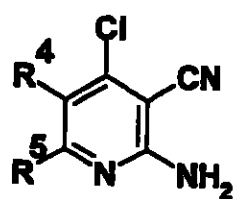
140	H	H			NH	1	201
141	H	H			NH	1	213
142	H	H			NH	1	198
143	H	H			NH	1	201
144	H	H			NH	1	167
145	H	H			NH	1	156
146	H	H			NH	1	187
147	H	H			NH	1	178
148	H	H			NH	1	207

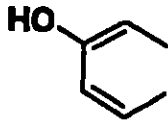
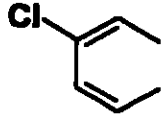
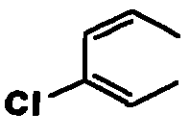
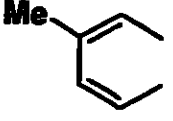
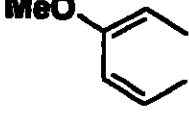
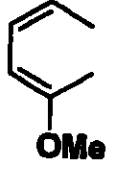
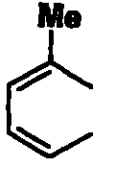
149	H	H			NH	1	217
150	H	H			NH	1	204
151	H	H			NH	1	216
152	H	H			NH	1	205
153	H	H			NH	1	213
154	H	H			NH	1	200
155					NH	0	214

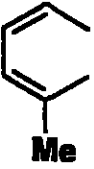
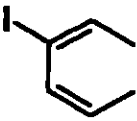
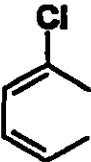
Estructura y características físicas de los intermedios de la fórmula general (V) preparados mediante el método descrito en el ejemplo 1, se muestran en la tabla V.

~~247~~
299

TABLA V



No:	R ⁴	R ⁵	Mp [°C]
156			360
157			250
158			278
159			283
160			360
161			234
162			246

164		267
163		293
165		289
166		307

Ejemplo 167.

Las tabletas de la siguiente composición son hechas mediante métodos conocidos utilizados en la industria farmacéutica

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

Biología**Métodos****Unión de receptor de A₃ adenosina humano**

Preparación de suspensión de membrana: recolectar células CHO que expresan receptores hA3 al lavar tres veces con hielo PBS frío, centrifuga a 1000 x g 10 min, homogenizar durante 15 sec en amortiguador (50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, pH 8.09), centrifuga a 43.000 x g durante 10 min (Sigma 3K30), suspender la

300
302

preparación de membrana en amortiguador mencionado anteriormente, almacenar las alícuotas a -80 C.

Protocolo de unión: incubar la preparación de membrana CHO-hA₃ (contenido de proteína 2 µg) en amortiguador de incubación (50mM Tris, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 3 U/mL adenosina deaminasa, pH 8.0), en la presencia de 0,5 nM [¹²⁵]AB-MECA (p-amino-benzilo-metilcarboxamido-adenosina) (100.000 cpm) y 100 µM R-PIA (N⁶-[L-2-fenilisopropil]adenosina) para definir una unión no específica o un compuesto de ensayo en un volumen total de 50 µL durante 1 hr a temperatura ambiente. Filtrar sobre filtros de fibra de vidrio Whatman GF/B (preempapado en 0,5% de polietilenimina durante 3 horas), lavar 4x con 1 mL de hielo- 50 mM de Tris frío, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA (pH 8.0) sobre un cosechador de celda Brandel de 96 posos. Detección de actividad: en contador gama (1470 Wizard, Wallac).
 Inhibición [%] = $100 - \left(\frac{\text{actividad en la presencia del compuesto de ensayo} - \text{actividad no específica}}{\text{actividad total} - \text{actividad no específica}} \right) * 100$

Unión de receptor A₁ de adenosina humana

Preparación de suspensión de membrana: recolectar células CHO que expresan receptores hA₁ al lavar tres veces con hielo PBS frío, centrifuga a 1000 x g 10 min, homogenizar durante 15 sec en amortiguador (50 mM Tris, pH 7,4), centrifuga a 43.000 x g durante 10 min (Sigma 3K30), suspender la preparación de membrana en amortiguador mencionado anteriormente, almacenar las alícuotas a -80 C.

Protocolo de unión: incubar la preparación de membrana CHO-hA₁ (contenido de proteína 50 µg) en amortiguador de incubación (50 mM Tris, 3 U/mL de adenosina deaminasa, pH 7.4), 10 nM [³H]CCPA (2-cloro-N⁶-ciclofenil-adenosina)

(80.000 dpm) y 10 µM R-PIA (N⁶-[L-2-fenilisopropil] adenosina) para definir el compuesto de unión de ensayo no especifica en un volumen total de 100 µL durante 3 hr a temperatura ambiente de cuarto. Filtrar sobre filtros de fibra de vidrio Whatman GF/B (preempapados en 0,5% de polietilenimina durante 3 horas), lavar 4x con 1 mL de hielo- 50 mM de

Tris frío, (pH 7,4) sobre un cosechador de celda Brandel de 96 posos. Detección de actividad: en

un plato de 96 posos en la presencia de un cóctel HiSafe-3 en un contador beta (1450 Microbeta, Wallac).
 Inhibición [%] = $100 - \left(\frac{\text{actividad en la presencia del compuesto de ensayo} - \text{actividad no específica}}{\text{actividad total} - \text{actividad no específica}} \right) * 100$

Unión de receptor A_{2a} de adenosina humana

Protocolo de unión: incubar 7 µg de membranas (receptores de adenosina A_{2a} humano tranfectada en HEK-293, fuente: Receptor Biology, Inc), amortiguador (50 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 2 U/mL de adenosina deaminasa, pH 7,4), 20 nM [³H]CGS-21680 (2-[p-(2-carboniletil)feniletilamino]-5'-N-etilcarboxamido-adenosina) (200.000 dpm) y 50 µM NECA (5'-N-etilcarboxamido-adenosina) para definir la unión no específica o compuesto de ensayo en un volumen total de 100 µL durante 90 min a temperatura ambiente de cuarto. Filtrar sobre filtros de fibra de vidrio Whatman GF/B (preempapados en 0,5% de

207
305

polietilenimina), lavar 4x con 1 mL de hielo- 50 mM de Tris frío, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA, 0,9% NaCl, pH 7,4 sobre un cosechador de celda Brandel de 96 posos. Detección de actividad: en un plato de 96 posos en la presencia de un cóctel HiSafe-3 en un contador beta (1450 Microbeta, Wallac). Inhibición [%] = $100 - ((\text{actividad en la presencia del compuesto de ensayo} - \text{actividad no especifica}) / (\text{actividad total} - \text{actividad no especifica})) * 100$

Unión de receptor A_{2b} de adenosina humana

Protocolo de unión: incubar 20,8 μg de membranas (receptores de adenosina A_{2b} humano transfectadas en celulas HEK-293, fuente: Receptor Biology, Inc), amortiguador (50 mM Tris-HCl, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA, 0,1 nM benzamidina, 2 U/mL de adenosina deaminasa, pH 6,5), 32,4 nM [3H]DPCPX (8-ciclopentil-1,3-dipropilxantina) (800.000 dpm) y 100 μM NECA (5'-N-etilcarboxamido-adenosina) para definir la unión no especifica o compuesto de ensayo en un volumen total de 100 μL durante 30 min a temperatura ambiente. Filtrar sobre filtros de fibra de vidrio Whatman GF/C (preempapados en 0,5% de polietilenimina), lavar 4x

con 1 mL de hielo- 50 mM de Tris-HCl (pH 6,5) sobre un cosechador de celda Brandel de 96 posos. Detección de actividad: en un plato de 96 posos en la presencia de un cóctel HiSafe-3 en un contador beta (1450 Microbeta, Wallac). Inhibición [%] = $100 - \left(\frac{\text{actividad en la presencia del compuesto de ensayo} - \text{actividad no específica}}{\text{actividad total} - \text{actividad no específica}} \right) * 100$

Resultados

Consideramos los compuestos como biológicamente activos si ellos inhiben la unión del radioligandos sobre los receptores A₃ de adenosina humana con una actividad superior al 80% a 1 µM en nuestras condiciones experimentales.

La constante de disociación (K_d) de [¹²⁵I]AB-MECA sobre reparación de CHO-hA₃ se determina mediante estudios de saturación de isótopo con la ayuda de análisis Scatchard (G. Scatchard, Ann. N. Y. Acad. Sci. 51:660, 1949). El IC₅₀ se convierte a una constante de afinidad (K_i) mediante la aplicación de

una adecuación Cheng-Prusoff (Y. J. Cheng y W.H: Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22:3099, 1973).

Varios compuestos de la fórmula general (I), (II), (III) y (IV) muestran efectos biológicos notorios. Los compuestos de la formula general (IA), definido en la reivindicación 2, como el subgrupo de la formula general (I), definido en la reivindicación 1, ejercen las actividades más importantes. Excepto los compuestos 5, sus valore K_1 no son más altos de 20 nM. Los compuestos dados como ejemplos son especialmente ventajosos. Sus valores K_1 en los estudios de unión de receptor A_3 de adenosina humana están entre 0,19 y 0,69 nM. Los valores K_1 de los compuestos más ventajosos son 0,14 y 0,15 nM.

Los compuestos poseen biodisponibilidades propias y ejercen al menos una selectividad de 10.000 veces con respecto a los subtipos de receptor A_1 , A_{2a} y A_{2b} de adenosina humana.

Además, la duración de su acción en administración intravenosa y oral es suficientemente

larga, sus valores ED_{50} son bajos, sus perfiles toxicológicos y efectos colaterales son ventajosos.

Los datos anteriores hacen los compuestos de la fórmula general (I) probables para aplicaciones terapéuticas.

REIVINDICACIONES

1) compuestos de la fórmula general (I)- en donde

R¹ representa átomo de hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₄
recto o ramificado;

R² representa átomo de hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₄
recto o ramificado;

R³ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄
recto o ramificado, o un grupo fenilo, grupo
tienilo, o grupo furilo, opcionalmente sustituido
mediante uno o más grupos alquilos C₁₋₄ rectos o
ramificados, grupo alcoxi C₁₋₄ recto o ramificado, o
átomo de halógeno, o para uno, dos o tres átomos de
nitrógeno o un átomo de hidrógeno y un átomo de
oxígeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre
que contiene un anillo heteroaromático de 5 o 6
miembros, opcionalmente sustituido mediante uno o
más grupos alquilo C₁₋₄ recto o ramificado, grupos
alcoxi C₁₋₄ rectos o ramificados, o átomo de
halógeno;

R⁴ y R⁵ forman en conjunto un grupo 1,3-butadienilo, opcionalmente sustituido mediante un grupo metilenedioxi o uno o más grupos alquilo C₁₋₄ rectos o ramificados, grupo alcoxi C₁₋₄ recto o ramificado, grupo hidroxilo o átomo de halógeno;

R⁶ representa átomo de hidrógeno o grupo ciano, un grupo aminocarbonilo, un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₄ o un grupo carboxi;

R⁷ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ recto o ramificado, o un grupo fenilo, grupo benzilo, grupo tienilo, o grupo furilo, opcionalmente sustituido mediante un grupo metilendioxi o uno o más grupos alquilo C₁₋₄ recto o ramificado, grupo alcoxi C₁₋₄ recto o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o para 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 que contienen anillos heteroaromáticos de 5 o 6 miembros, Opcionalmente sustituido mediante uno o más grupos alquilo C₁₋₄ recto o ramificado, grupos

alcoxi C₁₋₄, rectos o ramificados, o átomo de halógeno;

X representa un grupo -CH₂-, grupo -NH-, grupo -NR⁸-, o un átomo de azufre o un átomo de oxígeno o un grupo sulfo o un grupo sulfoxi- en donde R⁸ representa un grupo alquilo C₁₋₄, recto o ramificado o un grupo cicloalquilo C₃₋₆-;

n representa cero, 1 o 2- y sus sales, solvatos e isómeros y sus sales y solvatos.

2) Compuestos de la fórmula general (IA) de acuerdo con la reivindicación 1- en donde

R¹ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ recto o ramificado;

R² representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ recto o ramificado;

R³ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ recto o ramificado, o un grupo fenilo, grupo

310
312

tienilo, grupo furilo, opcionalmente sustituido mediante un o más grupos alquilos C₁₋₄, rectos o ramificados, grupo alcoxi C₁₋₄, recto o ramificado, o átomo de halógeno, o representan 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 que contienen anillo heteraromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido mediante uno o más grupos alquilo C₁₋₄, rectos o ramificados, grupo alcoxi C₁₋₄, recto o ramificado, o átomo de halógeno;

R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² representan independientemente uno de otro átomo de hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₄, recto o ramificado, o grupo alcoxi C₁₋₄, recto o ramificado, o grupo hidroxí o átomo de halógeno, o

R⁹, y R¹² representan átomo de hidrógeno y R¹⁰ y R¹¹ forman juntos un grupo metilenedioxí;

R⁶ representan átomo de hidrógeno o grupo ciano, grupo aminocarbonilo, grupo alcoxicarbonilo C₁₋₄, o grupo carboxi;

R⁷ representan átomo de hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo fenilo, grupo benzilo, grupo tienilo, grupo furilo, opcionalmente sustituido mediante un grupo metilenedioxy, o uno o más grupos alquilo C₁₋₄ recto o ramificados, grupo alcoxi C₁₋₄ recto o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o representa 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 que contienen anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene - opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄ rectos o ramificados, grupo alcoxi C₁₋₄ recto o ramificado, o átomo de halógeno;

X representa un grupo -CH₂-, grupo -NH-, grupo -NR⁸-, o un átomo de azufre o un átomo de oxígeno o un grupo sulfo o un grupo sulfoxi- en donde R⁸ representa un grupo alquilo C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo cicloalquilo C₃₋₆;

n representa cero, 1 o 2- y su sales, solvatos e isómeros y sus sales y solvatos.

3) Compuestos de la fórmula (IA) de acuerdo a la reivindicación 2, en donde

R^1 representa átomo de hidrógeno, o un grupo metilo;

R^2 representa átomo de hidrógeno, o un grupo metilo;

R^3 representa grupo fenilo- o tienilo- o furilo;

R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{12} representa independientemente uno del otro átomo de hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4} recto o ramificado, o grupo alcoxi C_{1-4} recto o ramificado, o grupo hidroxilo o átomo de halógeno, o

R^9 , y R^{12} representan átomo de hidrógeno y R^{10} y R^{11} forman juntos un grupo metilenedioxi;

R^6 representan átomo de hidrógeno, o grupo ciano;

R^7 representan 4-metoxifenilo-, 3-metifenilo-, , 3-tienilo-, o el grupo 3-furilo;

X representa un grupo -NH-, o átomo de oxígeno y

n representa 1-

y sus sales, solvatos e isómeros y sus sales y solvatos.

4) Compuestos de acuerdo a la reivindicación 1-3 como sigue:

3-metil-N-(4-benzilamino-3-ciano-quinolin-2-il)

benzamida;

4-metoxi-N-(4-benzilamino-3-ciano-quinolin-2-il)

benzamida;

3-metoxi-N-(4-benzilamino-3-ciano-quinolin-2-il)

benzamida;

3, 4-metilenedioxi-N-(4-benzilamino-3-ciano-quinolin-2-il) benzamida;

N-(4-benzilamino-3-ciano-quinolin-2-il) tiofeno-3-carboxamida;

N-(4[2-tienilmetilamino] -3-ciano-quinolin-2-il) tiofeno-3-carboxamida;

4-metoxi-N-(4-[2- tienilmetilamino] -3-ciano-quinolin-2-il) benzamida;

344
316

3, 4-metilenedioxi-N-(4-[2- tienilmetilamino] -3-
ciano-quinolin-2-il) benzamida;

N-(4[2-furilmetilamino]-3-ciano-quinolin-2-il) furan-
2-carboxamida;

N-(4[2-furilmetilamino]-3-ciano-quinolin-2-il)
tiofeno-2-carboxamida,

y sus sales, solvatos e isómeros y sus sales y
solvatos.

5) Proceso para la preparación de un compuesto de
fórmula general (I), sus sales, solvatos, isómeros
y sus sales y solvatos - en donde la fórmula R^1 , R^2 , R^3 ,
 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X y n tiene los mismos significados
como se definieron en la reivindicación 1,
caracterizados por hidrólisis selectiva o una amida bis
ácida de la fórmula general (II)- en donde R^1 , R^2 , R^3 ,
 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X y n tienen los mismos significados
como se definieron en la reivindicación 1- y si se desea
transformar los sustituyentes de los compuestos de

la fórmula general (I) así obtenida uno en el otro mediante los métodos conocidos per se y/o transformar el compuesto de fórmula general (I) así obtenido en sus sales, o solvatos, o liberar esta de sus sales o solvatos y/o separarla en sus formas isoméricas óptimamente activas o transformar las formas ópticamente activas en la forma racémica.

- 6) proceso de acuerdo a la reivindicación 5, caracterizado por llevar a cabo la hidrólisis selectiva en un medio alcohólico en la presencia de un hidróxido alcalino, preferiblemente hidróxido de potasio o sodio.
- 7) Composiciones farmacéuticas que contienen con ingrediente activo uno o más compuestos de la fórmula general (I) -en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X y n tienen los mismos significados como se definieron en la reivindicación 1 - o sus sales, solvatos o isómeros y las sales, solvatos de estos, en mezcla con uno o más excipientes utilizados en la industria farmacéutica.

- 8) Composiciones farmacéuticas acuerdo con la reivindicación 7 que contienen como ingrediente activo uno o más compuestos de la fórmula general (IA) -en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , X y n tienen los mismos significados como se definieron en la reivindicación 2 - o sus sales, solvatos o isómeros y las sales, solvatos de estos, en mezcla con uno o más excipientes utilizados en la industria farmacéutica.
- 9) Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 8 que contienen como ingrediente activo uno o más compuestos de la fórmula (IV)
- 10) Uso de los compuestos de la fórmula general (I) - en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X y n tienen los mismos significados como se definieron en la reivindicación 1 - para la manufactura de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades en las cuales el receptor A_3 juega un papel en su desarrollo.
- 11) Uso de los compuestos de la fórmula general (I) - en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X y n tienen los mismos significados como se definieron en la

reivindicación 1 - de acuerdo a la reivindicación 10 A₃ como ligando, para la manufactura de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades del nervioso central, para la inhibición de la protección de la adenosina en el crecimiento de células tumorales, prevención de desgranulación de las células mástil, inhibición de la producción de citoquina, reducción de presión intraocular, inhibición de la liberación de TNF α , inhibición de eosinófilos, neutrófilos y la inhibición de la migración de otras células inmunes, inhibición de la broncoconstricción y la extravasación de plasma.

- 12) Uso de los compuestos de la fórmula general (I) - en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, X y n tienen los mismos significados como se definieron en la reivindicación 1 - de acuerdo a la reivindicación 10 y 11 como antagonistas de receptores A₃ en la manufactura de composiciones farmacéuticas antiinflamatorias, antiasmáticas, antiisquémicas, antidepresivas, antiaritmicas, protectoras renales, antitumorales, antiparkinson y de mejoramiento cognitivo, y de composiciones para el tratamiento o

prevención de lesión miocárdica de reperfusión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y síndrome de distrés respiratorio en adultos (ARDS) incluyendo bronquitis crónica, efisema pulmonar o diseña, reacciones alérgicas (Por ejemplo, rinitis, respuestas inducidas por la hiedra venenosa, urticaria, escleroderma, artritis) otras enfermedades autoinmunes, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Addison, enfermedad de Crohn, psoriasis, reumatismo, hipertensión, enfermedades de la función neurológica, glaucoma y diabetes.

- 13) Uso de los compuestos de la fórmula general (I) - en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X y n tienen los mismos significados como se definieron en la reivindicación 1 - de acuerdo a la reivindicación la manufactura de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades tales como asma, EPOC y ARDS, glaucoma, tumor, enfermedades alérgicas e inflamatorias, isquemia, hipoxia, arritmia y enfermedades renales como ingrediente activo.

- 14) Uso del compuesto de fórmula general (IA) -en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , X y n tienen el mismo significado como se definieron en la reivindicación 2 - para la manufactura de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades en las cuales el receptor A_3 juega un papel en su desarrollo.
- 15) Uso de los compuestos de la fórmula general (IA) - en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , X y n tienen los mismos significados como se definieron en la reivindicación 2 - de acuerdo a la reivindicación 13 como ligando A_3 para la manufactura de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades del corazón, riñón, órganos respiratorios, sistema nervioso central, para la inhibición de la protección de la adenosina en el crecimiento de células tumorales, prevención de desgranulación de las células mástil, inhibición de la producción de citoquina, reducción de presión intraocular, inhibición de la liberación de $TNF\alpha$, inhibición de eosinófilos, neutrófilos y otra migración de células inmune, inhibición de broncoconstricción y la extravasación de plasma.

16) Uso de los compuestos de la fórmula general (IA) - en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , X y n tienen los mismos significados como se definieron en la reivindicación 2 - de acuerdo a la reivindicación 13, 14 como antagonistas de receptores A_1 para la manufactura de composiciones farmacéuticas antiinflamatorias, antiasmáticas, antiisquémicas, antidepresivas, antiarrítmicas, protectores renales, antitumorales, antiparkinson y de mejoramiento cognitivo y en composiciones para el tratamiento o prevención de daño por repercusión de miocardio, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y síndrome de desetres respiratorio (ARDS) incluyendo bronquitis crónica, enfisema pulmonar o dispnea, reacciones alérgicas (por ejemplo rinitis, respuestas inducidas por hiedra venenosa, urticaria, escleroderma, artritis) otras enfermedades auto inmunes, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Addison, enfermedad de Crohn, soriasis, reumatismo, hipertensión, desordenes de la función neurológica, glaucoma y diabetes como ingrediente activo.

321
323

- 17) Uso de los compuestos de fórmula general (IA) - en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X y n tienen los mismos significados como se definieron en la reivindicación 1 - de acuerdo a la reivindicación 14, 15 y 16 como antagonistas de receptores A_3 para la manufactura de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades tales como asma, COPD y ARDS, glaucoma, tumor, reacciones alérgicas, enfermedades inflamatorias, isquemia, hipoxia, arritmia y enfermedades renales.
- 18) Compuestos de la fórmula general (IA) y sus sales, solvatos isómeros y sus sales y solvatos - donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X y n tienen el mismo significado definido en la reivindicación 1 - preparados de acuerdo como cualquiera de los ejemplos 1 a 97.
- 19) Compuesto de fórmula general (II) - en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X y n tienen el mismo significado como se definieron en la reivindicación 1

20) Compuesto de fórmula general (III) -en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X y n tienen el mismo significado como se definieron en la reivindicación 1, con la condición de que R^3 no puede representar un grupo fenil, si R^1 y R^2 representan un átomo de hidrógeno, $n=1$, X representa un grupo -NH-, R^4 y R^5 forman juntos un grupo 1, 3-butadienilo y R^6 representa un grupo ciano, con la condición adicional de que R^3 no represente un alquilo C_{1-4} recto o ramificado o un grupo fenilo sustituido por un grupo alcoxi C_{1-4} recto o ramificado, si $n=0$, X representa un grupo -NH o -NR⁸, R^6 tiene el significado definido en la reivindicación 1, R^4 y R^5 forman en conjunto un grupo 1,3 butadienil y R^6 representa un grupo ciano, y con la condición adicional de que R^3 no represente un átomo de hidrógeno, si, $n=0$, X representa un grupo -CH₂, R^4 y R^5 forman en conjunto un grupo 1,3 butadienil y R^6 representa un grupo ciano o aminocarbonilo.

21) Compuesto de fórmula general (IV) -en donde R^4 , R^5 y R^6 tienen el mismo significado como se definieron en la reivindicación 1, con la condición de que R^6 no represente un átomo de hidrógeno, si R^4 y R^5 son un átomo de hidrógeno.

DERIVADOS DE AMINOQUINOLINA Y AMINOPIRIDINA Y SU USO COMO
LIGANDOS A3 ADENOSINA

RESUMEN

Los compuestos de fórmula general (I), en donde R⁴ y R⁵ representan el átomo de hidrogeno o forman juntos un grupo 1,3-butadienilo, opcionalmente sustituido por un grupo metilenidioxo o uno o más grupos alquilo C₁₋₄ rectos o ramificados, grupo alcoxi C₁₋₄ recto o ramificado, grupo hidroxilo o átomo de halógeno, son ligandos fuertes de receptor A₃ de adenosina preferiblemente antagonistas.

324
326

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03107462 00000002 Folios: 02
Fecha (AMB): 2004-03-12 17:36:50
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLETEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 12,054
FECHA : FEBRERO 16 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	10497421	16/02/2004	14,067,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEYAS COMERCIALES	87,000.00
	TOTAL :	\$ 87,000.

SON: OCHENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 12555- 841- 002-8