



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-18278

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADOS DE AMENOQUINOLINA Y SU USO COMO LIGANDO

A3 DE ADENOSINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D215/54, C07C229/60, A61K31/47,
A61P11/00, 9/00

71. SOLICITANTE

SANOPI-AVENTIS

DOMICILIO

PARIS FRANCIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 0601276 0000000

Folios: 135

Fecha (AMB): 2006-02-23 17:17:01

Trámite : 011 PET-PATENT 376 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 28-02-2006

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SANOFI-AVENTIS**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.

Dirección: 174 avenue de France
Paris 75013
Francia

Domicilio: Paris 75013
Francia

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camvp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Péter ARÁNYI**
Bimbó út 216,
Budapest 1028
Hungria

3. **Géza TÍMARI**
Zöldfa u. 8.
Vecsés 2220
Hungria

5. **Zoltan KAPUI**
Etele 56/a
Budapest 1115
Hungria

7. **Katalin URBÁN-SZABÓ**
Szent László u. 158
Budapest 1131
Hungria

9. **Judit VARGÁNÉ SZEREDI**
Telkes u. 12.
Budapest 1046
Hungria

2. **Sándor BÁTORI**
Rákóczi F 268/A
Budapest 1214
Hungria

4. **Kinga BOÉR**
Tas u. 16
Pomáz. 2013
Hungria

6. **Endre MIKUS**
Ida u. 96
Budapest 1162
Hungria

8. **Katalin GERBER**
Kós Károly tér 3.
Budapest 1192
Hungria

10. **Michel FINET**
Szent István u. 41
Budapest 1023
Hungria

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/HU2004/000080

Fecha: 23 de julio de 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/009969 A1

Fecha: 3 de febrero de 2005

6

Título (54)

DERIVADOS DE AMIN QUINOLINA Y SU USO COMO LIGANDOS A3 DE
ADENOSINA

7

Clasificación Internacional (51) C07D 215/54, 405/12, 409/12, 265/28, C07C 229/80, A61K 31/47, A61P 11/00, A61K 31/47/06, A61P 9/00.

8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	<u>HU</u> <u>HU</u> <u>HU</u>	<u>31 de julio de 2003</u> <u>21 de julio de 2004</u> <u>21 de julio de 2004</u>	<u>P0302440</u> <u>P0401467</u> <u>P0401468</u>

9

Comprobante de pago No.: 06-12.150 Fecha: 14 de febrero de 2006

10

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.

☐

Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☐

Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐

Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☒

Arte final 12x12

☐

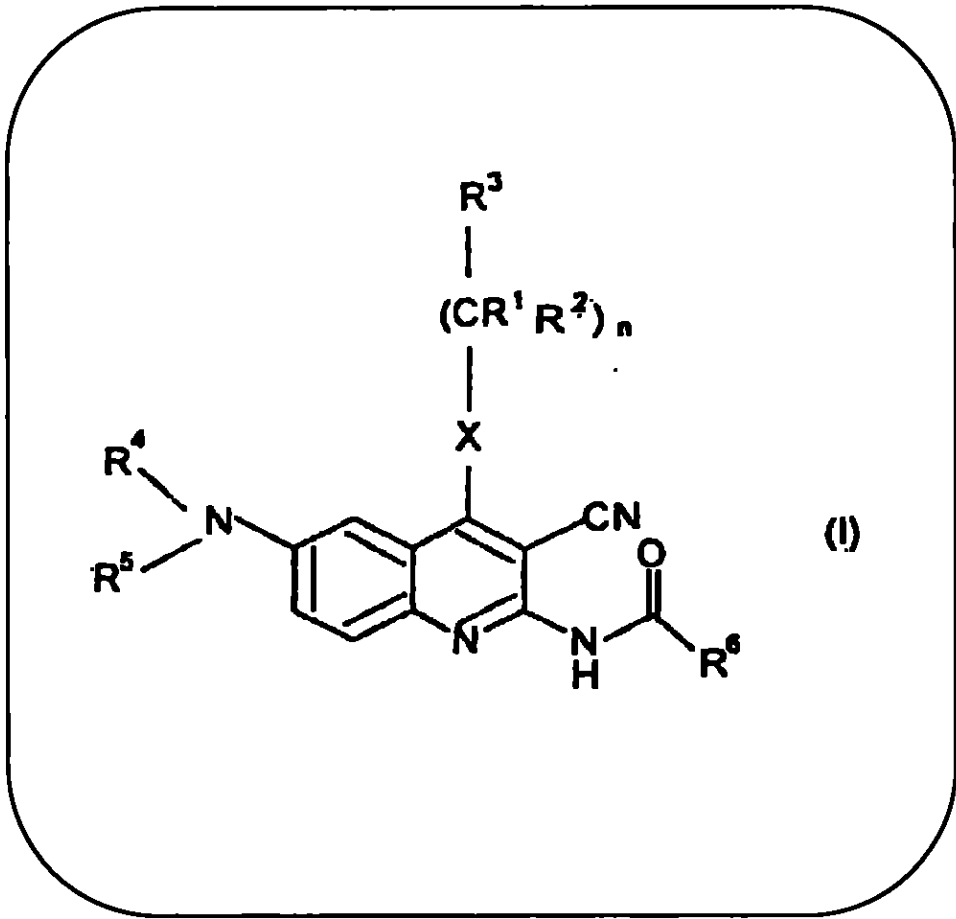
De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : *Emilio Ferrero*
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2005/009969 A1**

Descripción:

Páginas 60 en el idioma original

Páginas 57 en español

Reivindicaciones: Número (s) 21

Figuras: Número (s) 16

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**
3. ☒ **Forma PCT/ISA/237. Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.**
4. ☒ **Extracto de publicación.**

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, D. C. COLOMBIA

179

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (firmados) (we), the undersigned
SANOFI-AVENTIS

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

R-75013 Paris, Francia, hereby ratify the patent

application No. 05,057,645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

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

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

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

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

ME-43

14775
7804

NOTARIO
BARRAJAS

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba designados, puedan
sustituir este mandato, transmitir, consultar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de
agentes oficiales.

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

Dado y firmado hoy/Oven and signed this
en/ta
por/ty
Firma
Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

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

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

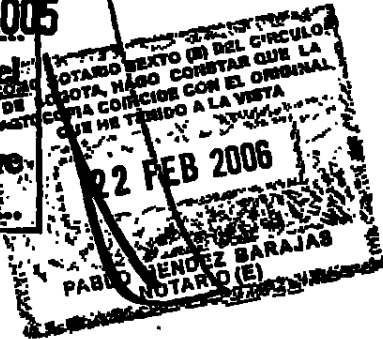
- 1. - République Française
Le présent acte public
- 2. - a été signé par M. KORNIG
- 3. - agissant en qualité de NATURAL
- 4. - est revêtu du sceau de la Cour

ATTESTE
le **21 JUIN 2005**

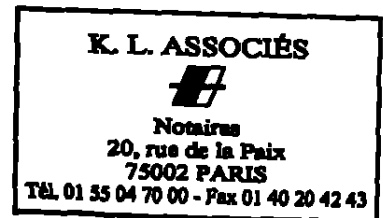
5. - à Paris
Procureur G^{al} près la Cour d'Appel



Le signature



CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)



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

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

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

Etabli et signé à Paris

Le 20/06/05

Le Notaire
(signature - cachet)



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :	
2. Le présent acte public	
3. a été signé par	
4. agissant en qualité de	
5. est revêtu du sceau/cachet de/du	
Attesté	
6. le	
7. à	
8. par	
9. N°	
10. Sceau/cachet :	
10. Signature :	

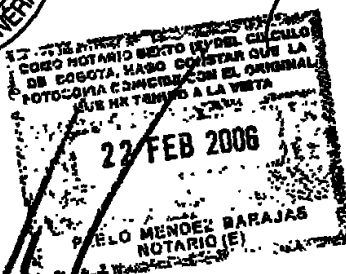
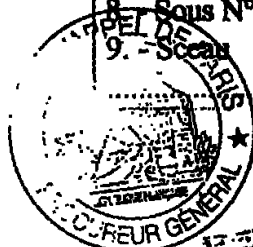


APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par *M^r KORNIG*
3. - agissant en qualité de *Notaire*
4. - est revêtu du sceau de *Ac. Ét. U.D. 6*

ATTESTE **21 JUIN 2005**

5. - à Paris le
7. - Par le Procureur G^{ral} près la Cour d'Appel
8. - Sous N^o *71.903*
9. - Sceau Le *[Signature]* signature



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

LEGALIZACIONES

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

(Firma ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

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

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

Sello del Notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de

Marcus Jacobi

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

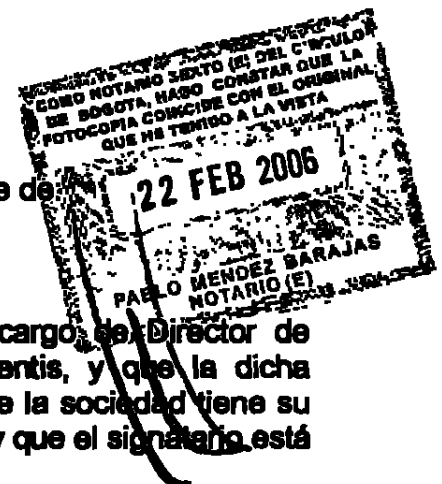
Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

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

El Notario
(Firma – sello)

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

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 4110 DEL
5 DE SEPT. 1990
del Ministerio de Justicia



9

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

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

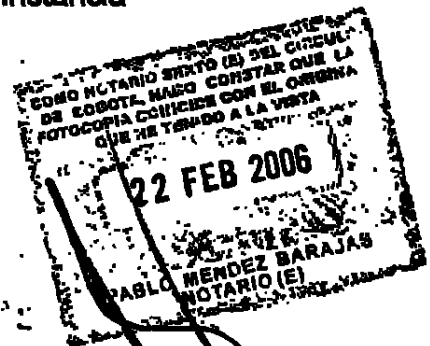
1. País: República Francesa
El presente Documento Público
2. Fue firmado por el Abogado Koenig
3. Quien actúa en calidad de NOTARIO
4. Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

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

Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

10- Firma: (Ilegible)



ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA
Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 815
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 110 DEL
J DE SE. ... 30
del Ministerio de Justicia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN FE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIORES) FIR
MA(S) PUESTA(S) POR.

Maria Eugenia Sant

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES. (S) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA 12 JUL 2005



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

WOS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243
Paula Mendez Barajas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 February 2005 (03.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/009969 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 215/54,
405/12, 409/12, 265/26, C07C 229/60, A61K 31/47, A61P
11/00

Michel [HU/HU]; Szent István u. 41., H-1023 Budapest
(HU).

(21) International Application Number:
PCT/HU2004/000080

(74) Agents: MIHÁLYI, György et al.; Sanofi-Synthelabo, Tó
u. 1-5., H-1045 Budapest (HU).

(22) International Filing Date: 23 July 2004 (23.07.2004)

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
P 0302440 31 July 2003 (31.07.2003) HU
P 0401467 21 July 2004 (21.07.2004) HU
P 0401468 21 July 2004 (21.07.2004) HU

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ARÁNYI, Péter
[HU/HU]; Bimbó út 216., H-1026 Budapest (HU). BÁ-
TORI, Sándor [HU/HU]; Rákóczi F. 268/A, H-1214
Budapest (HU). TÍMARI, Géza [HU/HU]; Zöldfa u. 3.,
H-2220 Vécse (HU). BOÉR, Kinga [HU/HU]; Tisza u. 16.,
H-2013 Pomáz (HU). KAPU, Zoltán [HU/HU]; Dele
56/a., H-1115 Budapest (HU). MIKUS, Endre [HU/HU];
Ida u. 96, H-1162 Budapest (HU). URBÁN-SZABÓ,
Katalin [HU/HU]; Szent László u. 158., H-1131 Budapest
(HU). GERBER, Katalin [HU/HU]; Köcs Károly tér 3.,
H-1192 Budapest (HU). VARGÁNÉ SZEREDI, Judit
[HU/HU]; Telkes u. 12., H-1046 Budapest (HU). FINEK,

Declaration under Rule 4.17:

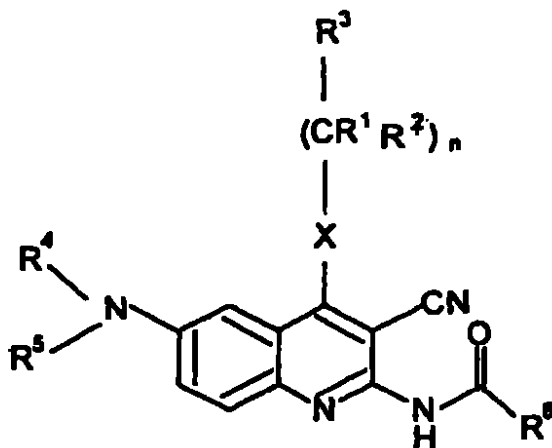
— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: AMINOQUINOLINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS ADENOSINE A3 LIGANDS



(I)

(57) Abstract: Compounds of the general
formula (I), and their salts, solvates, isomers
(tautomers, desmotrops, optically active isomers)
as well as the salts and solvates, are strong
adenosine A₃ receptor ligands preferably
antagonists.

B-44
LUPC1477J

AMINOQUINOLINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS ADENOSINE A₃ LIGANDS

The present invention relates to the adenosine A₃ receptor ligands of
5 the general formula (I), within those preferably to the antagonists, as well as
to their salts, solvates and isomers (tautomers, desmotrops, optically active
isomers), to the pharmaceutical compositions containing them, to the use of
the compounds of the general formula (I) and their salts, solvates and
isomers, to the preparation of the compounds of the general formula (I) and
10 their salts, solvates and isomers, to the partly novel intermediates of the
general formula (II"), (III"), (IV"), (V"), (VI"), (VII"), (VIII") and (XIII")
and to the preparation thereof.

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

To date, the receptors for adenosine have been classified into three
main classes: A₁, A₂ and A₃. The A₁ subtype is partly responsible for the
inhibition of the adenylate cyclase by coupling to G_i membrane protein, and
25 partly influences other second messenger systems. The A₂ receptor subtype
can be subdivided into two further subtypes – A_{2a} and A_{2b} –, which
stimulate the adenylate cyclase activity. The sequence of the adenosine A₃

receptors have been first identified from rat testis cDNA library. Later it was proved that it corresponds to a novel, functional adenosine receptor. The activation of the A_3 receptors is also connected with several second-messenger systems: inhibiting of adenylate cyclase, stimulating
5 phospholipase C and D.

The adenosine receptors are found in several organs and regulate their functions. Both A_1 and A_{2a} receptors play important role in the central nervous system and cardiovascular system. In the CNS, the adenosine inhibits the release of synaptic transmitters which effect is mediated by A_1
10 receptors. In the heart, the A_1 receptors also mediate the negative inotropic, chronotropic and dromotropic effects of adenosine. The adenosine A_{2a} receptors, which are located in a relatively high amount in the striatum, display functional interaction with the dopamine receptors in regulating the synaptic transmission. The A_{2a} adenosine receptors on endothelial and
15 smooth muscle cells are responsible for adenosine-induced vasodilation.

On the basis of RNA identification, the A_{2b} adenosine receptors are widely distributed in different tissues. They have been identified in almost every cell type, but its expression is the highest in the intestine and the bladder. This subtype probably also has important regulatory function in
20 the regulation of the vascular tone and plays a role in the function of mast cells.

Contrary to A_1 and A_{2a} receptors, where the tissue distribution was detected on the protein level, the presence of A_{2b} and A_3 receptors was detected on the basis of their mRNA level. Expression levels for A_3
25 adenosine receptors are rather low compared to other subtypes and they are highly species dependent. A_3 adenosine receptors are expressed primarily in the central nervous system, in the testis and in the immune system, and

appear to be involved in the modulation of the mediator release from the mast cells in immediate hypersensitivity reaction.

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

Our present invention relates to the compounds of the general formula (I) as well as their salts, solvates and isomers, which have high selectivity for the A₃ sub-type of the adenosine receptor.

A₃ antagonists published so far in the literature, belong to the groups of flavonoides, 1,4-dihydropyridine derivatives, triazoloquinazolines, thiazolonaphthyridines and thiazolopyrimidines. Most of the effective and for the adenosine subtypes selective antagonists, however possess strong lipophilic character, and they are therefore sparingly soluble in water. This feature hinders the in vivo applicability of the compounds. In the literature more and more studies are to find aiming the preparation of water soluble adenosine A₃ receptor antagonists (Ch. E. Müller et al., J. Med. Chem. 45:3440, 2002; A. Maconi et al., J. Med. Chem. 45:3579, 2002).

Patent application WO 02/096879 discloses 2-amino-3-cyanoquinoline derivatives as structurally novel type, effective A₃ antagonists. The compounds of the formula (I) described in patent application WO 02/096879 are A₃ antagonists with high selectivity.

In the general formula (I)

- R¹ stands for hydrogen atom or straight or branched C₁₋₄ alkyl group;
R² stands for hydrogen atom or straight or branched C₁₋₄ alkyl group;
R³ stands for hydrogen atom or straight or branched C₁₋₄ alkyl group, phenyl, thienyl, or furyl group, optionally substituted with one or more straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄

- alkoxy group or halogen atom; a six- or five-membered heteroaromatic ring containing one, two or three nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group or halogen atom;
- 5 R⁹, R¹⁰, R¹¹, and R¹² independently stand for hydrogen atom, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, hydroxy group or halogen atom, or R⁹ and R¹² stand for hydrogen atom and R¹⁰ and R¹¹ form together a methylenedioxy group;
- 10 R⁶ stands for hydrogen atom or a cyano group, aminocarbonyl group, C₁₋₄ alkoxycarbonyl group, or carboxy group;
- R⁷ stands for hydrogen atom or straight or branched C₁₋₄ alkyl group, phenyl, benzyl, thienyl, or furyl group, optionally substituted with methylenedioxy-group or with one or more straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, hydroxy group, trifluoromethyl group, cyano group or halogen atom; or a six- or five-membered heteroaromatic ring containing one, two or three nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group or halogen atom;
- 15 20
- X stands for -CH₂- group, -NH- group, -NR⁸- group, or sulphur atom, oxygen atom, sulpho group or sulphoxy group, wherein R⁸ stands for straight or branched C₁₋₄ alkyl group or C₃₋₆ cycloalkyl group;
- 25 n represents zero, 1 or 2;

These compounds too, have the characteristic disadvantage that they are only sparingly soluble, which hampers their development into a drug.

Our aim was to prepare A_3 ligands, within them preferably antagonists, with quinoline structure, which exert strong antagonistic effect and high selectivity for the A_3 receptor, i.e. they inhibit the A_3 receptor in much lower concentration than they inhibit the A_1 , A_{2a} and A_{2b} receptors. Further aims were to have stability, bioavailability, therapeutic index, toxicity and solubility data, which enable these new compounds to develop into drug substances, and that the new compounds possess favourable enteric absorption to be applied orally.

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

- R^1 stands for hydrogen atom or a straight or branched C_{1-4} alkyl group;
15 R^2 stands for hydrogen atom or a straight or branched C_{1-4} alkyl group;
 R^3 stands for hydrogen atom, or a straight or branched C_{1-4} alkyl group, C_{3-6} cycloalkyl group, a phenyl, thienyl, or furyl group, optionally substituted with one or more straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, or halogen atom; a six- or
20 five-membered heteroaromatic ring containing one, two or three nitrogen atoms, or a five-membered heteroaromatic ring containing one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, or
25 halogen atom;
 R^4 and R^5 independently stand for hydrogen atom, C_{3-6} cycloalkyl group, straight or branched C_{1-4} alkyl group - optionally containing an

amino group, or an amino group substituted with one or two straight or branched C₁₋₄ alkyl group, a hydroxy group, a carboxy group, or an alkoxy group substituted with a straight or branched C₁₋₄ alkyl group -; or

5 R⁴ stands for hydrogen atom or a straight or branched C₁₋₄ alkyl group or a benzyl group, and

R⁵ stands for hydrogen atom, -SO₂OH group or a straight or branched C₁₋₄ acyl group, or

10 R⁴ and R⁵, together with the nitrogen atom, form a group of the general formula a.), wherein R⁷ and R⁸ independently stand for hydrogen atom, straight or branched C₁₋₄ alkyl group or C₃₋₆ cycloalkyl group;

R⁶ stands for hydrogen atom or straight or branched C₁₋₄ alkyl group, phenyl, benzyl, thienyl, or furyl group, optionally substituted with methylenedioxy group, or with one or more straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, hydroxy group, trifluoromethyl group, cyano group or halogen atom; or a six- or
15 five-membered heteroaromatic ring containing one, two or three nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one
20 or more straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group or halogen atom;

X stands for -CH₂- group, -NH- group, -NR⁹- group, or sulphur atom, oxygen atom, sulpho group or sulphony group, wherein R⁹ stands for straight or branched C₁₋₄ alkyl group or C₃₋₆ cycloalkyl group;

25 Z stands for oxygen atom sulphur atom, -CHR¹⁰-group or -NR¹¹-group, wherein R¹⁰ stands for hydrogen atom, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, or C₃₋₆ cycloalkyl group and R¹¹ stands for

hydrogen atom, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, C₃₋₆ cycloalkyl group, -SO₂OH group or a straight or branched C₁₋₄ acyl group ;

n represents zero, 1 or 2;

m represents 1, 2, or 3;

5 o represents 1, 2, or 3;

p represents zero or 1;

r represents zero or 1,

and their salts, solvates, isomers (tautomers, desmotrops, optically active isomers) as well as the salts and solvates thereof fulfil the above criteria,
10 their solubility data are by far better than those of the known 2-amino-3-cyanoquinolines, and besides, they are highly active.

As shown by liquid phase NMR studies, in solution the compounds of the general formula (I) are equilibrium mixtures of the tautomeric forms (IA) and (IB). In solid phase the tautomers (IA) and (IB) can be isolated
15 separately, as the desmotrops (IA) and (IB).

According to the above findings, the present invention also relates to the desmotropic isomers (IA) and (IB). The meanings of the substituents in the general formulae (IA) and (IB) are as defined for the general formula (I).

20 The compounds of the general formula (I) may have a chiral centre depending for instance on the meaning of the set of substituents R¹, R², and R³. Thus, the invention also relates to the racemic and optically active forms of the compounds of the general formula (I) and their salts, tautomers and desmotrops.

25 Detailed meanings of the above substituents are as follows:

By a straight or branched C₁₋₄ alkyl group we mean a methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, secondary-butyl or tertiary-butyl group, preferably ethyl or methyl group.

By a straight or branched C₁₋₄ alkoxy group we mean a methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, secondary-butoxy, tertiary-butoxy, preferably ethoxy or methoxy group.

By a C₃₋₆ cycloalkyl group we mean a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl group.

By a straight or branched C₁₋₄ acyl group we mean a formyl, acetyl, propionyl, 2-methyl-propionyl, or butyryl group.

By the heteroaromatic ring containing one, two or three nitrogen atoms we mean a pyrrole, imidazole, pyrazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, pyridine, pyrimidine, pyridazine, pyrazine or 1,2,4-triazine ring. The ring may optionally be substituted with a C₁₋₄ alkyl group, C₁₋₄ alkoxy group, or halogen atom.

By the heteroaromatic ring containing one nitrogen atom and one oxygen- or one sulphur atom we mean an oxazole, isoxazole, thiazole or isothiazole ring. The ring may optionally be substituted with a C₁₋₄ alkyl group, C₁₋₄ alkoxy group, or halogen atom.

The a.) group preferably represents a pyrrolidino, piperidino, piperazino, 4-methylpiperazino, 4-formylpiperazino, 4-sulfonylpiperazino or morpholino group.

By salts of the compounds of the general formula (I) we mean salts formed with inorganic or organic acids and bases. Preferred salts are given with pharmaceutically accepted acids, as for instance hydrochloric acid, sulphuric acid, ethanesulphonic acid, tartaric acid, malic acid, citric acid, fumaric acid, and with pharmaceutically accepted bases, as for instance

15 sodium hydroxide, potassium hydroxide, and ethanolamine. Salts used for purification or isolation, as for instance the methanesulphonate or tetrafluoroborate salts are also subjects of the invention.

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

A favoured group of the compounds of the general formula (I) are those, wherein

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

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

10 R³ stands for hydrogen atom, or a straight or branched C₁₋₄ alkyl group, C₃₋₆ cycloalkyl group, a phenyl, thienyl, or furyl group, optionally substituted with one or more straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, or halogen atom;

R⁴ and R⁵ independently stand for hydrogen atom, C₃₋₆ cycloalkyl group, 15 straight or branched C₁₋₄ alkyl group - optionally containing an amino group, or an amino group substituted with one or two straight or branched C₁₋₄ alkyl group, a hydroxy group, a carboxy group, or an alkoxy group substituted with a straight or branched C₁₋₄ alkyl group -; or

20 R⁴ stands for hydrogen atom or a straight or branched C₁₋₄ alkyl group or a benzyl group, and

R⁵ stands for hydrogen atom, -SO₂OH group or a straight or branched C₁₋₄ acyl group, or

R⁴ and R⁵, together with the nitrogen atom, form a group of the general 25 formula a.), wherein R⁷ and R⁸ independently stand for hydrogen atom, straight or branched C₁₋₄ alkyl group or C₃₋₆ cycloalkyl group;

- R⁶** stands for hydrogen atom or straight or branched C₁₋₄ alkyl group, phenyl, benzyl, thienyl, or furyl group, optionally substituted with a methylenedioxy group, or with one or more straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, hydroxy group, trifluoromethyl group, cyano group, or halogen atom; or a six- or five-membered heteroaromatic ring containing one, two or three nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group or halogen atom;
- X** stands for -CH₂- group, -NH- group, -NR⁹- group, or sulphur atom, oxygen atom, sulpho group or sulphonyl group, wherein R⁹ represents a straight or branched C₁₋₄ alkyl group or C₃₋₆ cycloalkyl group;
- Z** stands for oxygen atom, sulphur atom, -CHR¹⁰-group or -NR¹¹-group, wherein R¹⁰ represents hydrogen atom, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, or C₃₋₆ cycloalkyl group and R¹¹ stands for hydrogen atom, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, C₃₋₆ cycloalkyl group, -SO₂OH group or formyl group;
- n** represents zero, 1 or 2;
- m** represents 1, 2, or 3;
- o** represents 1, 2, or 3;
- p** represents zero or 1;
- r** represents zero or 1,
- and their salts, solvates, isomers (tautomers, desmotrops, optically active isomers) as well as the salts and solvates thereof.

A specially favoured group of the compounds of the general formula (I) are those, wherein

R¹ stands for hydrogen atom or methyl group;

R² stands for hydrogen atom or methyl group;

5 R³ stands for phenyl, thienyl, or furyl group;

R⁴ and R⁵ independently stand for hydrogen atom, C₃₋₆ cycloalkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkyl group - optionally containing an amino group, or an amino group substituted with one or two straight or branched C₁₋₄ alkyl group, a hydroxy group, a carboxy group, or an alkoxy group substituted with a straight or branched C₁₋₄ alkyl group -; or

R⁴ stands for hydrogen atom or a straight or branched C₁₋₄ alkyl alkyl group or a benzyl group, and

R⁵ stands for hydrogen atom, -SO₂OH group or a straight or branched C₁₋₄ acyl group, or

R⁴ and R⁵, together with the nitrogen atom, form a group of the general formula a.), wherein R⁷ and R⁸ independently stand for hydrogen atom, straight or branched C₁₋₄ alkyl group or C₃₋₆ cycloalkyl group;

R⁶ stands for 4-methoxyphenyl, 3-methylphenyl, 3-methoxyphenyl, 3,4-methylenedioxyphenyl group, 4-fluorophenyl, 2-thienyl or 2-furyl group;

X stands for -NH- group, or oxygen atom;

Z stands for oxygen atom, sulphur atom, -CH₂- group, -NH- group or -NR¹¹- group -wherein R¹¹ represents a straight or branched C₁₋₄ alkyl group, C₃₋₆ cycloalkyl group, -SO₂OH group or formyl group; and

n represents 1;

m represents 2;
 o represents 2;
 p represents zero;
 r represents zero,

5 and their salts, solvates, isomers (tautomers, desmotrops, optically active isomers) as well as the salts and solvates thereof.

Especially favoured are the following compounds, which fulfil the above criteria:

- 10 4-Methoxy-N-[6-(morpholin-4-yl)-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl]-benzamide
4-Methoxy-N-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl]benzamide
4-Methoxy-N-(6-dimethylamino-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-
 15 yl)benzamide
3,4-Methylenedioxy-N-(6-dimethylamino-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl)benzamide
4-Fluoro-N-(6-dimethylamino-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl)benzamide
 20 4-Methoxy-N-(6-(piperazin-1-yl)-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl)benzamide
4-Methoxy-N-(6-amino-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl)benzamide
N-[4-(Benzylamino)-3-cyano-6-(4-formylpiperazin-1-yl)quinolin-2-yl]-4-
 25 methoxybenzamide
4-{4-(Benzylamino)-3-cyano-2-[(4-methoxybenzoyl)amino]quinolin-6-yl}piperazine-1-sulfonic acid

The compounds of the general formula (I) according to the present invention as well as their salts, solvates, and isomers (tautomers, desmotrops, optically active isomers) and the salts, solvates thereof, display suitable solubility, therefore they can favourably be used as active substances of pharmaceutical compositions.

Solubility values in water and in aqueous buffer solutions (pH = 6.5 and 7.5) for the compounds of the formula (I) of patent application WO 02/096879 are less than 1 mg/L, whereas those for the compounds of the general formula (I) of the present invention are between 1-200 mg/L.

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

The above pharmaceutical compositions are prepared by applying usual pharmaceutical auxiliary materials and by using standard methods.

The compounds of the general formula (I) can be used for the treatment of pathologies, where A_3 receptor plays a role in the development of the disease.

The compounds of the present invention having selective activity on the A_3 receptor can be used in the therapeutic and/or preventive treatment of disfunctions of the heart, kidney, respiratory system, central nervous system. They inhibit the protective effect of adenosine in growing tumor cells, prevent mast cell degranulation, inhibit the cytokine production,

- N-{3-Cyano-6-(formylamino)-4-[(2-thienylmethyl)amino]quinolin-2-yl}-4-methoxybenzamide
- 5 N-{3-Cyano-6-(formylamino)-4-[(2-thienylmethyl)amino]quinolin-2-yl}-1,3-benzodioxole-5-carboxamide
- N-[4-(Benzylamino)-3-cyano-6-(formylamino)quinolin-2-yl]-1,3-benzodioxole-5-carboxamide
- 10 N-[4-(Benzylamino)-3-cyano-6-(formylamino)quinolin-2-yl]-4-methoxybenzamide
- N-[4-(Benzylamino)-3-cyano-6-[formyl(methyl)amino]quinolin-2-yl]-4-methoxybenzamide
- 15 N-{3-Cyano-6-[formyl(methyl)amino]-4-[(2-thienylmethyl)amino]quinolin-2-yl}-4-methoxybenzamide
- 20 {3-Cyano-2-[(4-methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-thienylmethyl)amino]quinolin-6-yl} methylsulfamic acid
- {4-(Benzylamino)-3-cyano-2-[(4-methoxybenzoyl)amino]quinolin-6-yl} methylsulfamic acid
- 25 {4-(Benzylamino)-3-cyano-2-[(4-methoxybenzoyl)amino]quinolin-6-yl} sulfamic acid
- [2-[(1,3-Benzodioxol-5-ylcarbonyl)amino]-4-(benzylamino)-3-cyanoquinolin-6-yl] sulfamic acid
- 30 [2-[(1,3-Benzodioxol-5-ylcarbonyl)amino]-3-cyano-4-[(2-thienylmethyl)amino]quinolin-6-yl] sulfamic acid
- 35 {3-Cyano-2-[(4-methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-thienylmethyl)amino]quinolin-6-yl} sulfamic acid

and

their salts, solvates, isomers (tautomers, desmotrops), as well as the salts and solvates thereof.

reduce the intraocular pressure, inhibit the TNF α release, inhibit the migration of eosinophils, neutrophils and other immune cells, inhibit the bronchoconstriction and plasma extravasation.

Based on these effects, adenosine A₃ receptor antagonists of the present invention may be therapeutically useful as antiinflammatory, antiasthmatic, antiischemic, antidepressant, antiarrhythmic, renal protective, antitumor, antiparkinson and cognitive enhancing drugs. They also may be useful in the treatment or prevention of myocardial reperfusion injury, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and adult respiratory distress syndrome (ARDS) including chronic bronchitis, pulmonary emphysema or dyspnea, allergic reactions (e.g. rhinitis, poison ivy induced responses, urticaria, scleroderma, arthritis) other autoimmune diseases, inflammatory bowel disease, Addison's disease, Crohn's disease, psoriasis, rheumatism, hypertension, neurological function disorders, glaucoma and diabetes (K. N. Klotz, Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol. 362:382, 2000; P. G. Baraldi és P. A. Borea, TiPS 21:456, 2000).

The compounds of the present invention may be preferably used for the manufacture of a pharmaceutical composition for the treatment of diseases such as asthma, COPD and ARDS, glaucoma, tumor, allergic and inflammatory diseases, ischemia, hypoxia, arrhythmia and renal diseases.

The present invention relates furthermore to the use of the compounds of the general formula (I) in the treatment of the above pathologies. The suggested daily dose is 0.1 - 1000 mg active ingredient, depending on the nature and severeness of the disease and on the sex, weight etc. of the patient.

A further subject of the invention is the preparation of the compounds of the general formula (I).

The substituents in the formulae of the intermediates and reagents of the general formulae (I"), (II"), (III"), (IV"), (V"), (VI"), (VII"), (VIII"), (IX"), (X"), (XI"), (XII"), (XIII") and (XIV") have the meanings as follows.

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

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

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

C_{3-6} cycloalkyl group, a phenyl, thienyl, or furyl group, optionally

substituted with one or more straight or branched C_{1-4} alkyl group,

straight or branched C_{1-4} alkoxy group, or halogen atom; a six- or

five-membered heteroaromatic ring containing one, two or three

nitrogen atoms, or a five-membered heteroaromatic ring containing

one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and

one sulphur atom, optionally substituted with one or more straight or

branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, or

halogen atom;

R^4 and R^5 independently stand for hydrogen atom, C_{3-6} cycloalkyl group,

straight or branched C_{1-4} alkyl group - optionally containing an

amino group, or an amino group substituted with one or two straight

or branched C_{1-4} alkyl group, a hydroxy group, a carboxy group, or

an alkoxy group substituted with a straight or branched C_{1-4} alkyl

group - or a protective group; or

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

or a benzyl group, and

R^5 stands for hydrogen atom, $-SO_2OH$ group or a straight or branched

C_{1-4} acyl group or a protective group, or

- $R^{4'}$ and $R^{5'}$, together with the nitrogen atom, form a nitro group or a group of the general formula a.), wherein $R^{7'}$ and $R^{8'}$ independently stand for hydrogen atom, straight or branched C_{1-4} alkyl group or C_{3-6} cycloalkyl group;
- 5 $R^{6'}$ stands for hydrogen atom or straight or branched C_{1-4} alkyl group, phenyl, benzyl, thienyl, or furyl group, optionally substituted with methylenedioxy group, or with one or more straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, hydroxy group, trifluoromethyl group, cyano group or halogen atom; or a six-
- 10 or five-membered heteroaromatic ring containing one, two or three nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group or halogen atom;
- 15 X' stands for $-CH_2-$ group, $-NH-$ group, $-NR^{9'}$ group, or sulphur atom, oxygen atom, sulpho group or sulphony group, wherein $R^{9'}$ stands for straight or branched C_{1-4} alkyl group or C_{3-6} cycloalkyl group;
- Z' stands for oxygen atom sulphur atom, $-CHR^{10'}$ -group or $-NR^{11'}$ -group, wherein $R^{10'}$ stands for hydrogen atom, straight or branched
- 20 C_{1-4} alkyl group, or C_{3-6} cycloalkyl group and $R^{11'}$ stands for hydrogen atom, straight or branched C_{1-4} alkyl group, C_{3-6} cycloalkyl group, $-SO_2OH$ group, a straight or branched C_{1-4} acyl group or a protective group;
- $R^{12'}$ stands for a straight or branched C_{1-3} alkyl group;
- 25 Y'' represents a living group;
- n'' represents zero, 1 or 2;
- m'' represents 1, 2, or 3;

o represents 1, 2, or 3;

p represents zero or 1;

r represents zero or 1,

A further subject of the invention is the preparation of the
 5 compounds of the general formula (I) and of the partly novel intermediates
 of the general formulae (I'), (II'), (III'), (IV'), (V'), (VI'), (VII'), (VIII'),
 and (XIII').

In the process according to the invention

v.) the bis-carboxamide of the general formula (II') is selectively
 10 hydrolysed and if desired the protective group removed, or

v/i.) for the preparation of a compound of the general formula (I),
 wherein R^4 stands for hydrogen atom, a straight or branched C_{1-4} alkyl
 group or benzyl group and R^5 stands for a straight or branched C_{1-4} acyl
 group, or R^4 and R^5 together with the nitrogen atom form a group of the
 15 general formula a.), wherein Z stands for a $-NR^{11}$ group, where R^{11} stands
 for a straight or branched C_{1-4} acyl group and $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^9, X,$
 n, m, o, p and r are as defined above,

a compound of the general formula (I), wherein R^4 stands for
 hydrogen atom, a straight or branched C_{1-4} alkyl group or benzyl group and
 20 R^5 stands for hydrogen atom, or R^4 and R^5 together with the nitrogen atom
 form a group of the general formula a.), wherein Z stands for $-NH$ group
 and $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^9, X, n, m, o, p$ and r are as defined above,

is acylated with a compound of the general formula $R^{12''}COY''$,
 wherein $R^{12''}$ and Y'' are as defined above, or

25 v/ii.) for the preparation of a compound of the general formula (I), wherein
 R^4 stands for hydrogen atom, a straight or branched C_{1-4} alkyl group or
 benzyl group and R^5 stands for $-SO_2OH$ group, or R^4 and R^5 together with

the nitrogen atom form a group of the general formula a.), wherein Z stands for $-NR^{11}-$ group, where R^{11} stands for $-SO_2OH$ group and $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^9, X, n, m, o, p$ and r are as defined above,

a compound of the general formula (I), wherein R^4 stands for
 5 hydrogen atom, a straight or branched C_{1-4} alkyl group or benzyl group and R^5 stands for hydrogen atom, or R^4 and R^5 together with the nitrogen atom form a group of the general formula a.), wherein Z stands for $-NH-$ group and $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^9, X, n, m, o, p$ and r are as defined above,

is reacted with a pyridine- SO_3 complex, or with $ClSO_3H$, or

10 v/iii.) for the preparation of a compound of the general formula (I), wherein R^4 stands for hydrogen atom, a straight or branched C_{1-4} alkyl group or benzyl group and R^5 stands for $-SO_2OH$ group and $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^9, X, Z, n, m, o, p$ and r are as defined above,

a compound of the general formula (XIII"), wherein $R^1, R^2, R^3, R^6, R^9, X$, and n are as defined above

is reacted with $Na_2S_2O_4$ or $NaHSO_3$,

or

is reduced and the compound of the general formula (XIV"), thus obtained, wherein R^{4*} stands for hydrogen atom and $R^{1*}, R^{2*}, R^{3*}, R^{6*}, R^{9*}, X'',$ and n'' , are as defined above, is sulphated with a pyridine- SO_3 complex
 20 or with $ClSO_3H$,

if desired after transforming the R^{4*} hydrogen atom into a straight or branched C_{1-4} alkyl group or a benzyl group, or

v/iv.) for the preparation of a compound of the general formula (I), wherein
 25 R^4 stands for hydrogen atom, C_{3-6} cycloalkyl group, benzyl group, straight or branched C_{1-4} alkyl group - optionally containing an amino group, or an amino group substituted with one or two straight or branched C_{1-4} alkyl

group, a hydroxy group, a carboxy group, or an alkoxy group substituted with a straight or branched C₁₋₄ alkyl group- and R⁵ stands for hydrogen atom, or

R⁴ and R⁵, together with the nitrogen atom, form a group of the general formula a.), wherein R⁷ and R⁸ independently stand for hydrogen atom, straight or branched C₁₋₄ alkyl group or C₃₋₆ cycloalkyl group and Z stands for -NR¹¹ group, where R¹¹ stands for hydrogen atom,

removing the protective group of a compound of the general formula (I"), wherein

10 R⁴ stands for hydrogen atom, C₃₋₆ cycloalkyl group, benzyl group, straight or branched C₁₋₄ alkyl group - optionally containing an amino group, or an amino group substituted with one or two straight or branched C₁₋₄ alkyl group, a hydroxy group, a carboxy group, or an alkoxy group substituted with a straight or branched C₁₋₄ alkyl group - and R⁵ stands for a protective group, or

R⁴ and R⁵, together with the nitrogen atom, form a group of the general formula a.), wherein R⁷ and R⁸ independently stand for hydrogen atom, straight or branched C₁₋₄ alkyl group or C₃₋₆ cycloalkyl group and Z stands for -NR¹¹ group, where R¹¹ stands for a protecting group,

20 and -if desired- the substituents of the resulting compound of the general formula (I) are transformed into each other by known methods, and/or the the compound of the general formula (I) thus obtained is transformed into its salt or solvate, or liberated from its salt or solvate and -if desired- resolved into its optically active isomers and -if desired- a given desmotrop

25 is transformed into an other desmotropic form.

As for agents for the selective hydrolysis, alkali hydroxides, preferably potassium hydroxide and/or sodium hydroxide dissolved in an

alcohol, preferably in methanol can be used, but other agents known in the organic chemistry helping the amide hydrolysis, can also be applied.

The selective hydrolysis can be carried out in a broad temperature range, preferable is the range between 20 °C and 100 °C.

- 5 The reaction v/i.) can be performed using an ester derivative of the appropriate acid at elevated temperature or using an activated acid derivative (e.g. acid-halogenid) at room temperature or elevated temperature applying a suitable base (e.g. triethylamine).

- 10 The reaction v/ii.) can be performed using pyridine-SO₃ complex in a suitable solvent (preferably in pyridine) or using ClSO₃H in a suitable solvent (preferably in pyridine or chloroform) applying a strong organic base (like DBU) or an inorganic base (like K₂CO₃) at room temperature or elevated temperature.

- 15 The reaction v/iii.) can be performed in an appropriate aqueous alkaline solution of the nitro compound using an excess of Na₂S₂O₄ or NaHSO₃ as reagent at room temperature or at elevated temperature (100°).

- 20 According to a variation of the reaction v/iii.) the nitro derivative is reduced by any of the known methods and the resulting amino derivative is alkylated or benzylated first under known reductive alkylation or benzylation conditions and the alkylamino or benzylamino derivatives, thus obtained will be sulphated as described under ii.).

- 25 The protective group may be any known protective group. Examples of protecting groups, as well as methods for protecting and deprotecting various functional groups are given in "Protective Groups in Organic Synthesis", Green et al., 2nd Edition *John Wiley & Sons, Inc, New York.,

1991. Preferred protective groups are Boc, ethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, etc, most preferably benzyl group.

The substituents of the compounds of the general formula (I) can be transformed into each other by known methods (Comprehensive Organic Transformation, R. C. Larock, VCH Publisher, New York, 1989).

The salts can be prepared by adding one equivalent of the acid to the alcoholic, preferably ethanol solution of the base and diluting the solution with diethyl ether and finally filtering off and drying the resulting crystals.

The compounds of the general formula (II') -wherein the meanings of $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{8'}$, X' , Z' , n' , o' , p' , r' and m' are as defined above- can be prepared by several known methods, among them by the method demonstrated on reaction scheme 1., by acylation of the compounds of formula (III'') by an acylation method known from the organic chemistry. As for acylating agent preferably an acid chloride, for acid binding agent triethyl amine and/or pyridine can be used, but other compounds known as acid binders can also be applied.

The compounds of the general formula (III'') -wherein the meanings of $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{8'}$, X' , Z' , n' , o' , p' , r' and m' are the same as defined above- can be prepared from the compounds of formula (IV'''), by methods known per se (Nan Zhang, Bioorg. and Med. Chem. Lett., 10, 2825, 2000).

The compounds of the general formula (IV''') -wherein the meanings of $R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{8'}$, X' , Z' , r' , o' , p' and m' are as defined above- can be

prepared from the compounds of formula (V''), by methods known per se (D.L. Leysen, J. Heterocyclic Chem., 24, 1611, 1987).

The compounds of the general formula (V'') -wherein the meanings of R^{4'}, R^{5'}, R^{7'}, R^{8'}, Z', r', o', p' and m' are as defined above- can be prepared from the compounds of formula (VI''), by methods known per se (Pfizer (Inc) USP 4,175,193).

The compounds of the general formula (VI'') -wherein the meanings of R^{4'}, R^{5'}, R^{7'}, R^{8'}, Z', r', o', p' and m' are as defined above- can be prepared from the compounds of formula (VII''), by methods known per se (D.L. Leysen, J. Heterocyclic Chem., 24, 1611, 1987).

The compounds of the general formula (VII'') -wherein the meanings of R^{4'}, R^{5'}, R^{7'}, R^{8'}, Z', r', o', p' and m' are as defined above- can be prepared from the compounds of formula (VIII''), by methods known per se (D. H. Klaubert and J. H. Sellstedt, J. Med. Chem, 24, 742, 1981), or are products on the market, such as the compound where R^{4'} and R^{5'} together with the nitrogen atom form a nitro group

The compounds of the general formula (VIII'') -wherein the meanings of R^{4'}, R^{5'}, R^{7'}, R^{8'}, Z', r', o', p' and m' are as defined above- can be prepared from the compounds of formula (IX''), by methods known per se (J. H. Hutchinson and J. J. Cook, J. Med. Chem. 39, 4583, 1996).

The compounds of the general formulae (I), (I') (II''), (III''), (IV''), (V''), (VI''), (VII''), (VIII''), (XIII'') and (XIV'') according to the invention, as well as their preparation and biological activity are demonstrated by the examples below, without limiting the claims to the examples.

Example 1.**4-Methoxy-N-[6-(morpholin-4-yl)-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl]benzamide**

5 In the general formula (I) R¹ and R² stand for hydrogen atom, R³ for phenyl group, group a.) for morpholino group, R⁶ for 4-methoxyphenyl group.

a.) 2-Nitro-5-(morpholin-4-yl)benzoic acid:

10 The mixture of 5 g of 2-nitro-5-chlorobenzoic acid and 15 ml of morpholine is stirred at 120 °C for 6 hours. To the reaction mixture 150 ml of ethyl acetate is added. The precipitated yellow crystalline material is filtered off, dissolved in 15 ml of water. The pH of the mixture is adjusted to 6 with acetic acid. The precipitated material is
15 filtered off, washed with water and dried, to obtain 4.2 g of the title compound. Mp.: 172 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.85 ppm (m, 1H), 7.0-6.9 (m, 2H), 3.67 (m, 4H), 2.85 (m, 4H).

20 **b.) 2-Amino-5-(morpholin-4-yl)benzoic acid:**

The mixture of 6 g of 2-nitro-5-(morpholin-4-yl)benzoic acid, 15 ml of cyclohexene and 3 g of Pd/C (10%) is heated under reflux conditions in 120 ml of ethanol for 6 hours. The hot reaction mixture is filtered through celite filter. The filtrate is evaporated to obtain 4.8 g of the title
25 compound. M.p.: 242 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.25 ppm (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 3.69 (m, 4H), 2.85 (m, 4H).

c.) 5-(Morpholin-4-yl)isatoic anhydride:

To the mixture of 8.9 g of 2-amino-5-(morpholin-4-yl)benzoic acid in 60 ml of dioxane, under stirring and external cold water cooling 10 ml of diphosgene is added dropwise. The mixture is heated under reflux conditions for 4 hours. From the cold reaction mixture the solid material is filtered off, washed with 50 ml of ether. The product is stirred for 5 minutes in the mixture of 50 ml of methanol and 5 ml of triethylamine, it is filtered off and washed with 30 ml of methanol. After drying 7 g of the title product is obtained, m.p.: 235 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.8ppm (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 3.73 (m, 4H), 2.92 (m, 4H).

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

4 g of malonitrile is dissolved in 50 ml of dimethylformamide. To the solution, in several portions, 2.4 g of 60% oily dispersion of sodium hydride are added. To the clear solution 8 g of 5-(morpholin-4-yl)isatoic anhydride is added and the mixture is stirred at room temperature for 10 hours. The reaction mixture is diluted with 70 ml of water and extracted with 2 X 30 ml of ethyl acetate. The aqueous phase is evaporated in vacuum, the solid residue is dissolved in 20 ml of water, the pH is adjusted to 6 with acetic acid. The precipitated material is filtered off, washed with water. After drying 6.5 g of the title compound is obtained, m.p.: 291 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.27ppm (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.12 (m, 4H).

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

The mixture of 1.7 g of 2-amino-3-cyano-4-hydroxy-6-(morpholin-4-yl)quinoline and 3.4 ml of phosphoryl chloride is stirred at 120 °C for 4 hours. The cooled reaction mixture is poured onto 30 g of ice, the pH of the mixture is adjusted to 8 with 10% sodium hydroxide solution, and the precipitated material is filtered off. After drying 1.5 g of the title compound is obtained, m.p.: 206 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.69 ppm (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 3.74 (m, 4H), 3.08 (m, 4H).

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

3 g of 2-amino-3-cyano-4-chloro-6-(morpholin-4-yl)quinoline and 6 ml of benzylamine are stirred at 125 °C for 3 hours. The reaction mixture is poured onto 30 ml of water. The precipitated material is filtered off, washed with 20 ml of water. After drying 2.3 g of the title compound is obtained, m.p.: 202 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.14 ppm (m, 1H), 7.5-7.2 (m, 8H), 5.85 (s, 2H), 5.04 (d, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.1 (m, 4H).

g.) 4-Methoxy-N-(4-methoxybenzoyl)-N-(6-(morpholin-4-yl)-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl)benzamide:

To the solution of 0.4 g of 2-amino-3-cyano-4-benzylamino-6-(morpholin-4-yl)quinoline in 2 ml of pyridine, 0.4 ml of 4-methoxybenzoyl chloride is added under stirring and cooling. The reaction mixture is stirred at 80 °C for 8 hours, and then poured onto

5 ml of ice-water. The precipitated material is filtered off, washed twice with 3 ml of water. After drying 0.53 g of the title compound is obtained, m.p.: 157 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.92 ppm (t, 1H), 8.32 (m, 4H), 7.61 (m, 3H),
 5 7.38 (m, 5H), 7.12 (m, 4H), 5.1 (d, 2H), 3.82 (m, 8H).

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

To the solution of 2.3 g of 4-methoxy-N-(4-methoxybenzoyl)-N-(6-
 10 (morpholin-4-yl)-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl)benzamide in 20 ml of acetonitrile, 5 ml of 1N methanolic potassium hydroxide solution is added. The reaction mixture is heated under reflux conditions for 10 minutes, 1.5 ml of glacial acetic acid is added to it, then it is
 15 neutralized with 15 ml of 1M sodium hydrogen carbonate solution. The precipitate is filtered off, the yellow crystalline material is recrystallized from the mixture of 5 ml of dimethylformamide and 40 ml of ethanol. After drying 1.3 g of the title compound is obtained, m.p.: 260 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.5 ppm (s, 1H), 8.92 (t, 1H), 8.4 (m, 2H), 7.66 (m, 3H), 7.35 (m, 5H), 7.05 (, 2H), 5.1 (d, 2H), 3.82 (m, 8H).

Example 2.

4-Methoxy-N-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl]benzamide

In the general formula (I) R¹ and R² stand for hydrogen atom, R³ for
 25 phenyl group, group a.) for 4-methylpiperazin-1-yl group, R⁶ for 4-methoxyphenyl group.

a.) 2-Nitro-5-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoic acid:

The mixture of 10 g of 2-nitro-5-chlorobenzoic acid and 30 ml of *N*-methylpiperazine is stirred at 120 °C for 6 hours. To the reaction mixture 150 ml of ethyl acetate is added. The precipitated yellow crystalline material is filtered off, dissolved in 15 ml of water. The pH of the mixture is adjusted to 6 with acetic acid. The precipitated material is filtered off, washed with water and dried, to obtain 11.2 g of the title compound. Mp.: 212 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.89 ppm (d, 1H), 7.03-6.93 (m, 2H), 3.7-3.45 (m, 8H), 2.25 (s, 3H).

b.) 2-Amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoic acid:

The mixture of 9 g of 2-nitro-5-(4-methylpiperazino)benzoic acid, 20 ml of cyclohexene and 3.5 g of Pd/C (10%) is heated under reflux conditions in 120 ml of ethanol for 6 hours. The hot reaction mixture is filtered through celite filter. The filtrate is evaporated to obtain 3.5 g of the title compound. M.p.: 212 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.19 ppm (d, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.69 (d, 1H), 2.9 (m, 4H), 2.43 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).

c.) 5-(4-methylpiperazin-1-yl)isatoic anhydride:

To the mixture of 5.3 g of 2-amino-5-(4-methylpiperazino)benzoic acid in 30 ml of dioxane, under stirring and external cold water cooling 6 ml of diphosgene is added dropwise. The mixture is heated under reflux conditions for 4 hours. From the cold reaction mixture the solid material is filtered off, washed with 50 ml of ether. The product is stirred for 5 minutes in the mixture of 50 ml of methanol and 5 ml of triethylamine,

filtered off, washed with 30 ml of methanol. After drying 5.4 g of the title product is obtained, m.p.: 285 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.81 ppm (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 3.73-2.92 (m, 8H), 2.23 (s, 3H).

5

d.) 2-Amino-3-cyano-4-hydroxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline:

2 g of malonitrile is dissolved in 30 ml of dimethylformamide. To the solution, in several portions, 1.3 g of 60% oily dispersion of sodium hydride are added. To the clear solution 6.5 g of 5-(4-methylpiperazino)isatoic acid anhydride is added and the mixture is stirred at room temperature for 10 hours. The reaction mixture is diluted with 70 ml of water and extracted with 2 X 30 ml of ethyl acetate. The aqueous phase is evaporated in vacuum, the solid residue is dissolved in 20 ml of water, the pH is adjusted to 6 with acetic acid. The precipitated material is filtered off, washed with water. After drying 5.2 g of the title compound is obtained, m.p.: 156 °C.

10

15

¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.23 ppm (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 3.65-2.83 (m, 8), 2.1 (s, 3H).

e.) 2-Amino-3-cyano-4-chloro-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline:

The mixture of 2 g of 2-amino-3-cyano-4-hydroxy-6-(4-methylpiperazino)quinoline and 4 ml of phosphoryl chloride is stirred at 120 °C for 4 hours. The cooled reaction mixture is poured onto 40 g of ice, the pH of the mixture is adjusted to 8 with 10% sodium hydroxide solution, and the precipitated material is filtered off. After drying 1.5 g of the title compound is obtained, m.p.: 189 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.69 ppm (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 3.25-2.57 (m, 8H), 2.29 (s, 3H).

f.) 2-Amino-3-cyano-4-benzylamino-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline:

3 g of 2-amino-3-cyano-4-chloro-6-(4-methylpiperazino)quinoline and 6 ml of benzylamine are stirred at 125 °C for 3 hours. The reaction mixture is poured onto 30 ml of water. The precipitated material is filtered off, washed with 20 ml of water. After drying 2.3 g of the title compound is obtained, m.p.: 176 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.5 ppm (t, 1H), 7.5-7.15 (m, 8H), 5.85 (s, 2H), 5.04 (d, 2H), 3.65-3.12 (m, 8H), 2.23 (s, 3H).

g.) 4-Methoxy-N-(4-methoxybenzoyl)-N-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl]benzamide:

To the solution of 0.6 g of 2-amino-3-cyano-4-benzylamino-6-(4-methylpiperazino)quinoline in 2 ml of pyridine, 0.6 ml of 4-methoxybenzoyl chloride is added under stirring and cooling. The reaction mixture is stirred at 80 °C for 8 hours, and then poured onto 5 ml of ice-water. The precipitated material is filtered off, washed twice with 3 ml of water. After drying 0.63 g of the title compound is obtained, m.p.: 176 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.39 ppm (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.47 (m, 5H), 7.32 (m, 5H), 7.14 (m, 4H), 5.1 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.52-2.98 (m, 8H), 2.25 (s, 3H).

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

To the solution of 2.3 g of 4-methoxy-N-(4-methoxybenzoyl)-N-(6-(4-methylpiperazino)-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl)benzamide in 15 ml of acetonitrile, 4 ml of 1N methanolic potassium hydroxide solution is added. The reaction mixture is heated under reflux conditions for 10 minutes, 1 ml of glacial acetic acid is added to it, then it is neutralized with 12 ml of 1M sodium hydrogen carbonate solution. The precipitate is filtered off, the yellow crystalline material is recrystallized from the mixture of 15 ml of methanol and 35 ml of water. After drying 1.1 g of the title compound is obtained, m.p.: 173 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.53 ppm (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.57 (m, 3H), 7.34 (m, 5H), 7.04 (m, 2H), 5.1 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.52-2.98 (m, 8H), 2.25 (s, 3H).

20 Example 3.

4-Methoxy-N-(6-dimethylamino-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl)benzamide

In the general formula (I) R¹ and R² stand for hydrogen atom, R³ for phenyl group, group a.) for dimethylamino group, R⁶ for 4-methoxyphenyl group.

a.) 2-Nitro-5-dimethylaminobenzoic acid:

The mixture of 5 g of 2-nitro-5-chlorobenzoic acid and 15 ml of 60% aqueous dimethylamine solution is stirred at 100 °C for 6 hours. The reaction mixture is evaporated, the residue dissolved in 15 ml of water. The pH of the mixture is adjusted to 6 with acetic acid. The precipitated yellow crystalline material is filtered off, washed with water and dried, to obtain 3.4 g of the title compound. Mp.: 189 °C.
¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.78 ppm (d, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.0 (s, 6H).

10 b.) 2-Amino-5-dimethylaminobenzoic acid:

The mixture of 2.1 g of 2-nitro-5-dimethylaminobenzoic acid, 7 ml of cyclohexene and 1.5 g of Pd/C (10%) is heated under reflux conditions in 60 ml of ethanol for 6 hours. The hot reaction mixture is filtered through celite filter. The filtrate is evaporated to obtain 1.1 g of the title compound. M.p.: 232 °C
¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.01 ppm (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 2.88 (s, 6H).

c.) 5-Dimethylaminoisatoic anhydride:

20 To the mixture of 8.9 g of 2-amino-5-dimethylaminobenzoic acid in 60 ml of dioxane, under stirring and external cold water cooling 10 ml of diphosgene is added dropwise. The mixture is heated under reflux conditions for 4 hours. From the cold reaction mixture the solid material is filtered off, washed with 50 ml of ether. The product is stirred for 5 minutes in the mixture of 50 ml of methanol and 5 ml of triethylamine, filtered off, washed with 30 ml of methanol. After drying 7 g of the title product is obtained, m.p.: 258 °C

27

¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.56 ppm (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 2.97 (s, 6H).

d.) 2-Amino-3-cyano-4-hydroxy-6-dimethylaminoquinoline:

5 To the solution of 4 g of malonitrile in 50 ml of dimethylformamide in several portions 2.4 g of sodium hydride 60% oily dispersion is added. To the clear solution 8 g of 5-dimethylaminoisatoic anhydride is added and the mixture is stirred at room temperature for 10 hours. The mixture is diluted with 70 ml of water and extracted with 2 X 30 ml of ethyl acetate.
10 The aqueous phase is evaporated in vacuum, the solid residue is dissolved in 20 ml of water, the pH is adjusted to 6 with acetic acid. The precipitated material is filtered off, washed with water. After drying 6.5 g of the title compound is obtained, m.p.: 360 °C.

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.43 ppm(m, 1H), 7.23(m, 1H), 7.11(m, 1H), 2.95(s, 6H).

e.) 2-Amino-3-cyano-4-chloro-6-dimethylaminoquinoline:

The mixture of 1.7 g of 2-amino-3-cyano-4-hydroxy-6-dimethylaminoquinoline and 3.4 ml of phosphoryl chloride is stirred at
20 120 °C for 4 hours. The cooled reaction mixture is poured onto 30 g of ice, the pH of the mixture is adjusted to 8 with 10% sodium hydroxide solution and the precipitated material is filtered off. After drying 1.5 g of the title compound is obtained, m.p.: 285 °C.

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.43 ppm(mm, 1H), 7.21(m, 1H), 7.05(m, 1H), 6.75(s, 2H), 2.99(s, 6H).

f.) 2-Amino-3-cyano-4-benzylamino-6-dimethylaminoquinoline:

3 g of 2-amino-3-cyano-4-chloro-6-dimethylaminoquinoline and 6 ml of benzylamine are stirred at 125 °C for 3 hours. The reaction mixture is poured onto 30 ml of water. The precipitated material is filtered off,
5 washed with 20 ml of water. After drying 2.3 g of the title compound is obtained, m.p.: 265 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.55-8.45 ppm(m, 2H), 7.8(m, 1H), 7.5-7.23(m, 7H), 6.25(s, 2H), 5.08(d, 2H), 2.99(s, 6H).

10 g.) 4-Methoxy-N-(4-methoxybenzoyl)-N-(6-dimethylamino-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl)benzamide:

To the solution of 0.4 g of 2-amino-3-cyano-4-benzylamino-6-dimethylaminoquinoline in 2 ml of pyridine, 0.4 ml of 4-methoxybenzoyl chloride is added under stirring and cooling. The reaction mixture is
15 stirred at 80 °C for 8 hours, then poured onto 5 ml of ice-water. The precipitated material is filtered off, washed twice with 3 ml of water. After drying 0.53 g of the title compound is obtained, m.p.: 156 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.35 ppm(m, 1H), 7.9(m, 2H), 7.47(m, 5H), 7.3(m, 5H), 7.1(m, 4H), 5.12(m, 2H), 3.82(s, 3H), 3.0(s, 6H).

20

h.) 4-Methoxy-N-(6-dimethylamino-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl)benzamide

To the solution of 2.3 g of 4-methoxy-N-(4-methoxybenzoyl)-N-(6-dimethylamino-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl)benzamide in 20 ml
25 of acetonitrile, 5 ml of 1N methanolic potassium hydroxide solution is added. The reaction mixture is heated under reflux conditions for 10 minutes, 1.5 ml of glacial acetic acid is added to it, then it is neutralized with 15 ml of 1M sodium hydrogen carbonate solution. The precipitate is

filtered off, the yellow crystalline material is recrystallized from the mixture of 5ml of dimethylformamide and 40 ml of ethanol. After drying 1.3 g of the title compound is obtained, m.p.: 185 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.5 ppm(m, 1H), 8.35(m, 1H), 7.91(m, 2H),
 5 7.53(m, 3H), 7.3(m, 5H), 7.02(m, 2H), 5.1(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.0(s, 6H).

Example 4

4-Methoxy-N-(6-dimethylamino-4-[2-furylmethylamino]-3-cyanoquinolin-2-yl)benzamide

10 In the general formula (I) R¹ and R² stand for hydrogen atom, R³ for 2-furylamino group, group a.) for dimethylamino group, R⁶ for 4-methoxyphenyl group.

a.) 2-Amino-3-cyano-4-[2-furylmethylamino]-6-dimethylaminoquinoline:

3 g of 2-amino-3-cyano-4-chloro-6-dimethylaminoquinoline and 6 ml of furfurylamine are stirred at 125 °C for 3 hours. The reaction mixture is poured onto 30 ml of water. The precipitated material is filtered off,
 20 washed with 20 ml of water. After drying 2.05 g of the title compound is obtained, m.p.: 235 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.7 ppm(m, 1H), 7.6(m, 1H), 7.35-7.23(m, 3H), 6.8 (s, 2H), 6.4(m, 2H), 5.06(d, 2H), 2.96(s, 6H).

b.) 4-Methoxy-N-(4-methoxybenzoyl)-N-(6-dimethylamino-4-[2-furylmethylamino]-3-cyanoquinolin-2-yl)benzamide:

25 To the solution of 0.4 g of 2-amino-3-cyano-4-[2-furylmethylamino]-6-dimethylaminoquinoline in 2 ml of pyridine, 0.4 ml of 4-methoxybenzoyl

chloride is added under stirring and cooling. The reaction mixture is stirred at 80 °C for 8 hours, then poured onto 5 ml of ice-water. The precipitated material is filtered off, washed twice with 3 ml of water. After drying 0.5 g of the title compound is obtained, m.p.: 143 °C.

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.35 ppm(m, 1H), 7.9-7.1(m, 14H), 5.12(m, 2H), 3.82(s, 6H), 3.0(s, 6H).

c.) 4-Methoxy-N-(6-dimethylamino-4-[2-furylmethylamino]-3-cyanoquinolin-2-yl)benzamide

10 To the solution of 2.3 g of 4-methoxy-N-(4-methoxybenzoyl)-N-(6-dimethylamino-4-[2-furylmethylamino]-3-cyanoquinolin-2-yl)benzamide in 20 ml of acetonitrile, 5 ml of 1N methanolic potassium hydroxide solution is added. The reaction mixture is heated under reflux conditions for 10 minutes, 1.5 ml of glacial acetic acid is added to it, then it is

15 neutralized with 15 ml of 1M sodium hydrogen carbonate solution. The precipitate is filtered off, the yellow crystalline material is recrystallized from the mixture of 5ml of dimethylformamide and 40 ml of ethanol. After drying 1.1 g of the title compound is obtained, m.p.: 195 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.5 ppm(m, 1H), 8.25(t, 1H), 7.98(m, 2H), 7.63-
20 7.03(m, 7H), 6.42 (d, 1H), 5.04(d, 2H), 3.85(s, 3H), 3.05(s, 6H).

Example 5

4-Methoxy-N-(6-dimethylamino-4-[2-thienylmethylamino]-3-cyanoquinolin-2-yl)benzamide

25

In the general formula (I) R¹ and R² stand for hydrogen atom, R³ for 2-thienylmethylamin group, group a.) for dimethylamino group, R⁶ for 4-methoxyphenyl group.

a.) 2-Amino-3-cyano-4-[2-thienylmethylamino]-6-dimethylaminoquinoline:

3 g of 2-amino-3-cyano-4-chloro-6-dimethylaminoquinoline and 6 ml of 2-thienylmethylamine are stirred at 125 °C for 3 hours. The reaction mixture is poured onto 30 ml of water. The precipitated material is filtered off, washed with 20 ml of water. After drying 1.9 g of the title compound is obtained, m.p.: 211 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.2 ppm(m, 1H), 7.46-6.95(m, 6H), 6.08(s, 2H), 5.18(d, 2H), 2.94(s, 6H).

b.) 4-Methoxy-N-(4-methoxybenzoyl)-N-(6-dimethylamino-4-[2-thienylmethylamino]-3-cyanoquinolin-2-yl)benzamide:

To the solution of 0.4 g of 2-amino-3-cyano-4-[2-thienylmethylamino]-6-dimethylaminoquinoline in 2 ml of pyridine, 0.4 ml of 4-methoxybenzoyl chloride is added under stirring and cooling. The reaction mixture is stirred at 80 °C for 8 hours, then poured onto 5 ml of ice-water. The precipitated material is filtered off, washed twice with 3 ml of water. After drying 0.43 g of the title compound is obtained, m.p.: 171 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.35 ppm(m, 1H), 7.9-7.05(m, 14H), 5.12(m, 2H), 3.82(s, 6H), 3.0(s, 6H).

c.) 4-Methoxy-N-(6-dimethylamino-4-[2-thienylmethylamino]-3-cyanoquinolin-2-yl)benzamide

To the solution of 2.3 g of 4-methoxy-N-(4-methoxybenzoyl)-N-(6-dimethylamino-4-[2-thienylmethylamino]-3-cyanoquinolin-2-yl)benzamide

in 20 ml of acetonitrile, 5 ml of 1N methanolic potassium hydroxide solution is added. The reaction mixture is heated under reflux conditions for 10 minutes, 1.5 ml of glacial acetic acid is added to it, then it is neutralized with 15 ml of 1M sodium hydrogen carbonate solution. The precipitate is filtered
5 off, the yellow crystalline material is recrystallized from the mixture of 5ml of dimethylformamide and 40 ml of ethanol. After drying 1.15 g of the title compound is obtained, m.p.: 163 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.5 ppm(m, 1H), 8.3(t, 1H), 7.98(m, 2H), 7.63-6.96(m, 8H), 5.2(d, 2H), 3.85(s, 3H), 3.05(s, 6H).

10

Example 6

4-Methoxy-N-[6-(piperazin-1-yl)-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl]benzamide

15 In the general formula (I) R¹ and R² stand for hydrogen atom, R³ for phenyl group, group a.) for piperazino group, R⁶ for 4-methoxyphenyl group.

a.) 2-Nitro-5-(4-benzylpiperazin-1-yl)benzoic acid:

20 The mixture of 20 g of 2-nitro-5-chlorobenzoic acid and 50 ml of *N*-benzylpiperazine is stirred at 120 °C for 6 hours. To the reaction mixture 250 ml of ethyl acetate is added. The precipitated yellow crystalline material is filtered off, dissolved in 200 ml of water. The pH of the mixture is adjusted to 6 with acetic acid. The precipitated material is filtered off, washed with
25 water and dried, to obtain 30 g of the title compound. Mp.: 172 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.8-6.7 ppm (m, 8H), 3.5 (s, 2H), 3.5-2.8 (m, 8H).

b.) 2-Amino-5-(4-benzylpiperazin-1-yl)benzoic acid:

The mixture of 6 g of 2-nitro-5-(4-benzylpiperazin-1-yl)benzoic acid, 15 ml of cyclohexene and 3 g of Pd/C (10%) is heated under reflux conditions in
5 120 ml of ethanol for 6 hours. The hot reaction mixture is filtered through celite filter. The filtrate is evaporated to obtain 4.8 g of the title compound.
M.p.: 242 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.5-6.8 ppm (m, 8H), 3.68 (s, 3H), 3.5-2.95 (m, 8H).

10 c.) 5-(4-benzylpiperazin-1-yl)isatoic anhydride:

To the mixture of 15 g of 2-amino-5-(4-benzylpiperazin-1-yl)benzoic acid in 90 ml of dioxane, under stirring and external cold water cooling 12.7 ml of diphosgene is added dropwise. The mixture is heated under reflux conditions
15 for 4 hours. From the cold reaction mixture the solid material is filtered off, washed with 120 ml of ether. The product is stirred for 5 minutes in the mixture of 100 ml of methanol and 10 ml of triethylamine, it is filtered off and washed with 50 ml of methanol. After drying 17 g of the title product is obtained, m.p.: 235 °C.

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.68-7.1 ppm (m, 8H), 3.6 (s, 2H), 3.5-2.5(m, 8H).

d.) 2-Amino-3-cyano-4-hydroxy-6-(4-benzylpiperazin-1-yl)quinoline:

6.1 g of malonitrile is dissolved in 100 ml of dimethylformamide. To the
25 solution, in several portions, 3.6 g of 60% oily dispersion of sodium hydride are added. To the clear solution 18 g of 5-(4-benzylpiperazin-1-yl)isatoic anhydride is added and the mixture is stirred at room temperature for 10 hours. The reaction mixture is diluted with 100 ml of water and extracted

with 2 X 50 ml of ethyl acetate. The aqueous phase is evaporated in vacuum, the solid residue is dissolved in 50 ml of water, the pH is adjusted to 6 with acetic acid and refluxed for 5 hours. After cooling the precipitated material is filtered off, washed with water. After drying 14.3 g of the title compound is
5 obtained, m.p.: 291 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.7-6.5 ppm (m, 10H), 4.2 (s, 2H), 3.5-2.5 (m, 8H),

e.) 2-Amino-3-cyano-4-chloro-6-(4-benzylpiperazin-1-yl)quinoline:

10 The mixture of 14 g of 2-amino-3-cyano-4-hydroxy-6-(4-benzylpiperazin-1-yl)quinoline and 28 ml of phosphoryl chloride is stirred at 120 °C for 6 hours. The cooled reaction mixture is poured onto 500 g of ice, the pH of the mixture is adjusted to 8 with 10% sodium hydroxide solution, and the precipitated material is filtered off. After drying 14.5 g of the title compound
15 is obtained, m.p.: 206 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.7-7.14 ppm (m, 8H), 6.9 (s, 2H), 3.7 (s, 2H), 3.5-2.5 (m, 8H).

f.) 2-Amino-3-cyano-4-benzylamino-6-(4-benzylpiperazin-1-yl)quinoline:

20

14 g of 2-amino-3-cyano-4-chloro-6-(4-benzylpiperazin-1-yl)quinoline and 28 ml of benzylamine are stirred at 125 °C for 4 hours. The reaction mixture is poured onto 100 ml of water. The precipitated material is filtered off, washed with 2 x 50 ml of water. After drying 8 g of the title compound is
25 obtained, m.p.: 202 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.1 ppm (m, 1H), 7.5-7.2 (m, 13H), 5.8 (s, 2H), 5.0 (d, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.5-2.5 (m, 8H).

g.) 4-Methoxy-N-(4-methoxybenzoyl)-N-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl)benzamide:

To the solution of 0.9 g of 2-amino-3-cyano-4-benzylamino-6-(4-benzylpiperazin-1-yl)quinoline in 5 ml of ethylacetate containing 0.3 ml of triethylamine, 0.5 ml of 4-methoxybenzoyl chloride is added under stirring and cooling. The reaction mixture is stirred at 80 °C for 8 hours, then poured onto 10 ml of ice-water. The precipitated material is filtered off, washed twice with 3 ml of water. After drying 0.53 g of the title compound is obtained, m.p.: 157 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.92 ppm (t, 1H), 8.32 (m, 4H), 7.61 (m, 3H), 7.38 (m, 5H), 7.12 (m, 4H), 5.1 (d, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.56 (s, 2H), 3.5-2.5 (m, 8H).

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

To the solution of 2.0 g of 4-methoxy-N-(4-methoxybenzoyl)-N-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl)benzamide in 20 ml of acetonitrile, 4 ml of 1N methanolic potassium hydroxide solution is added. The reaction mixture is heated under reflux conditions for 10 minutes, 1.5 ml of glacial acetic acid is added to it, then it is neutralized with 15 ml of 1M sodium hydrogen carbonate solution. The precipitate is filtered off, the yellow crystalline material is recrystallized from the mixture of 5 ml of dimethylformamide and 40 ml of ethanol. After drying 1.3 g of the title compound is obtained, m.p.: 260 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.5 ppm (s, 1H), 8.92 (t, 1H), 7.97-7.01 (m, 17H), 5.1 (d, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.5-2.5 (m, 8H).

i.) 4-Methoxy-N-[(6-(piperazin-1-yl)-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl)]benzamide

1 g of 4-methoxy-N-[(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl)]benzamide was dissolved in dimethylformamide and water, containing 0.5 ml of acetic acid and was hydrogenated in the presence of 50 mg of Pd/C (10%) for 4 hours at 45 °C. After filtration of the catalyst and evaporation of the solvent the crude product was purified by chromatography to give 0.65 g of the title compound, mp: 145 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.5 ppm (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.6-7.35 (m, 2H), 7.33 (s, 5H), 7.24 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 5.08 (d, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.22 (m, 4H), 2.86 (m, 4H).

Example 7

N-[6-amino-4-(benzylamino)-3-cyanoquinolin-2-yl]-4-methoxybenzamide

In the general formula (I) R¹ and R² stand for hydrogen atom, R³ for phenyl group, NR⁴R⁵ stands for NH₂, R⁶ for 4-methoxyphenyl group.

a.) 5-Nitroisatoic anhydride:

To the mixture of 37 g of 2-amino-5-nitrobenzoic acid in 500 ml of dioxane, under stirring 24.5 ml of diphosgene was added dropwise. The mixture was heated under reflux conditions for 6 hours then it was evaporated to dryness. The residue was suspended in 100 ml of diethyl ether and filtered off to give 41.4 g of the title product as HCl salt, m.p.: 256-259 °C. LC-MS: MH⁺ 209; Ret. time: 5.00 min.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) 8.54 (d, 1H), 8.46 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H) ppm.

b.) 2-Amino-3-cyano-4-hydroxy-6-nitroquinoline:

- 5 To the solution of 47.25 g of 5-nitroisatoic anhydride in 230 ml of DMF 15 g of malonitrile and 63.3 ml of triethylamine were added and the reaction mixture was stirred at 60 °C for 2 hours. The solvent was evaporated at reduced pressure and the residue was mixed with 570 ml of acetonitrile and 114 ml of concd. HCl and the solution was stirred at room temperature
10 overnight. The precipitate was then filtered off, washed with water and ethanol to give 49.7 g of product, m.p.: >360 °C. LC-MS: MH⁺ 231; Ret. time: 4.78 min.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) 8.64 (d, 1H), 8.36 (dd, 1H), 7.6 (s, 2H), 7.55 (d, 1H) ppm.

15

c.) 2-Amino-3-cyano-4-chloro-6-nitroquinoline:

- The stirred mixture of 48.5 g of 2-amino-3-cyano-4-hydroxy-6-nitroquinoline and 550 ml of phosphoryl chloride was refluxed for 4 hours. The reaction
20 mixture was concentrated to half of its volume and the residue was poured onto 1500 g of ice. The yellow precipitate was filtered off, washed with water to give 60.5 g of solid. 25 g of this solid was stirred at room temperature in 500 ml of 0.5 N HCl for 6 hours, then the precipitate was filtered off, washed with water to give 18.5 g of product, m.p.: >360 °C. LC-MS: MH⁺ 249; Ret.
25 time: 5.94 min.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) 8.73 (d, 1H), 8.48 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H) ppm.

d.) 2-Amino-3-cyano-4-benzylamino-6-nitroquinoline:

A mixture of 7 g of 2-amino-3-cyano-4-chloro-6-nitroquinoline and 30 ml of benzylamine was stirred at 55 °C for 1.5 hours. The reaction mixture is
5 poured onto 30 ml of water. The precipitated material is filtered off, washed with water to give 7 g of the title compound, m.p.: 280-283 °C. LC-MS: MH⁺ 2320; Ret. time: 5.19 min.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.28 (d, 1H), 8.90 (t, 1H), 8.24 (dd, 1H), 7.3 (m, 5H), 6.98 (s, 2H), 5.04 (d, 2H) ppm.

10

e.) 4-Methoxy-N-(4-methoxybenzoyl)-N-(4-benzylamino-3-cyano-6-nitroquinolin-2-yl)benzamide:

A suspension of 3.5 g of 2-amino-3-cyano-4-benzylamino-6-nitroquinoline in
15 50 ml of dry pyridine was refluxed with 5.6 g of 4-methoxybenzoyl chloride for 3.5 hours. The solvent was evaporated in reduced pressure and the residue was suspended in 30 ml of a saturated solution of Na₂CO₃ in water. The suspension was extracted with 3 x 25 ml of CH₂Cl₂. The combined organic extract was evaporated to dryness, the residue was dissolved in diethyl ether
20 and the solution was kept in a refrigerator for a night. The precipitate was filtered off, washed with diethyl ether to give 6.25 g of the title compound, m.p.: 145-148 °C. LC-MS: MH⁺ 588; Ret. time: 7.00 min.

25

f.) N-[(4-Benzylamino-3-cyano-6-nitroquinolin-2-yl)-4-methoxy-benzamide

A suspension of 6.2 g of N-(4-methoxybenzoyl)-N-(4-benzylamino-3-cyano-6-nitroquinolin-2-yl)-4-methoxybenzamide in 75 ml of acetonitrile was refluxed with 25.2 ml of 1N methanolic potassium hydroxide solution for 6

min. 4.4 ml of glacial acetic acid was dropped to the solution while hot, cooled and neutralized with 56.3 ml of 1M aqueous NaHCO₃ solution. The precipitate was filtered off, washed with water to give 4.1 g of title compound, m.p.: 264-266 °C.

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.9 (s, 1H), 9.55 (d, 1H), 9.28 (t, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.4 (m, 4H), 7.29 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 5.12 (d, 2H), 3.84 (s, 3H) ppm.

g.) N-[6-amino-4-(benzylamino)-3-cyanoquinolin-2-yl]-4-methoxybenzamide

10

- A mixture of 320 ml of ethanol, 80 ml of water, 200 ml of THF, 7.6 g of Fe-powder, and 1 ml of concd. HCl was refluxed for 10 min. 9 g of N-[(4-benzylamino-3-cyano-6-nitroquinolin-2-yl)-4-methoxy-benzamide was then added and the reaction mixture was intensively refluxed for 2 hours and it
- 15 was cooled to 35 °C. The precipitate was filtered off, washed with a 1:1 mixture of CH₂Cl₂ and ethanol. The combined organic solution was filtered on charcoal and evaporated to dryness. The residue was suspended in a mixture of 50 ml of water and 10 ml of ethanol, the solid material was filtered off, washed with water to give 6.65 g of the title compound, mp: 228-230 °C.
- 20 LC-MS: MH⁺ 424; Ret. time: 5.33 min.
- ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.44 (s, 1H), 8.0 (s+d, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.3-7.1 (m, 7H), 7.03 (d, 2H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (d, 2H), 3.83 (s, 3H) ppm.

Example 8

25

N-{6-amino-4-[(2-thienylmethyl)amino]}-3-cyanoquinolin-2-yl}-4-methoxybenzamide

In the general formula (I) R^1 and R^2 stand for hydrogen atom, R^3 for 2-thienyl group, NR^4R^5 stands for NH_2 , R^6 for 4-methoxyphenyl group.

a.) 2-Amino-3-cyano-4-(2-thienylmethyl)amino-6-nitroquinoline:

5

Applying the same procedure as given under Example 7d with the modification that instead of benzylamine, (2-thienylmethyl)amine was used to give 7.1 g of the title compound, m.p.: 277-280 °C. LC-MS: MH^+ 326; Ret. time: 5.25 min.

10

b.) N-(4-Methoxybenzoyl)-N-[3-cyano-6-nitro-4-(2-thienylmethyl)-aminoquinolin-2-yl]-4-methoxybenzamide:

15

Started the reaction from 2-amino-3-cyano-4-(2-thienylmethyl)amino-6-nitroquinoline (3.6 g) and using the procedure as given for Example 7e, 6.3 g of the title compound was prepared, m.p.: 174-177 °C. LC-MS: MH^+ 595; Ret. time: 7.16 min.

20

c.) N-[3-Cyano-6-nitro-4-(2-thienylmethyl)aminoquinolin-2-yl]-4-methoxybenzamide

25

Started the reaction from N-(4-methoxybenzoyl)-N-[3-cyano-6-nitro 4-(2-thienylmethyl)amino]quinolin-2-yl)-4-methoxybenzamide (6.2 g) and using the procedure as given for Example 7f, 4.3 g of the title compound was prepared, m.p.: 217-220 °C. LC-MS: MH^+ 460; Ret. time: 6.57 min.

^1H -NMR (DMSO- d_6): 11.0 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.0 (m, 3H), 5.27 (s, 2H), 3.85 (s, 3H) ppm

d.) *N*-{6-amino-4-[(2-thienylmethyl)amino]-3-cyanoquinolin-2-yl}-4-methoxybenzamide

Started the reaction from *N*-[4-(2-thienylmethyl)amino-3-cyano-6-nitroquinolin-2-yl]-4-methoxybenzamide (10 g) and using the procedure as given for Example 7g, 9.3 g of the title compound was prepared, mp: 200-203 °C. LC-MS: MH⁺ 430; Ret. time: 5.52 min.
¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.48 (s, 1H), 7.98 (s+d, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.98 (dd, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.18 (d, 2H), 3.84 (s, 3H) ppm

Example 9

N-{4-(benzylamino)-3-cyano-6-(methylamino)quinolin-2-yl}-4-methoxybenzamide

In the general formula (I) R¹ and R² stand for hydrogen atom, R³ for phenyl group, R⁴ stands for Me, R⁵ stands for H and R⁶ for 4-methoxyphenyl group.

A suspension of 1 g of *N*-{4-(benzylamino)-3-cyano-6-aminoquinolin-2-yl}-4-methoxybenzamide and 0.65 g of paraformaldehyde in a mixture of 48 ml of ethanol and 48 ml of CH₂Cl₂ was refluxed with 0.5 ml of 54% HBF₄ solution in diethyl ether for 1.5 hours. After addition of 0.3 g of NaBH₄ the reflux was continued for 1.5 hours followed by addition of a further amount of 0.3 g of NaBH₄ and reflux for 2 hours. After repeated addition of 0.25 ml of 54% HBF₄ solution in diethyl ether and 0.3 g of NaBH₄ the reflux was continued for additional 1.5 hours. The reaction mixture was filtered while hot, the solid was washed with a 1:1 mixture of CH₂Cl₂ and ethanol. The combined organic solution was concentrated and the residue was

chromatographed on silica gel with a 50:1 mixture of CHCl₃ and ethyl acetate to give the crude product. It was recrystallized from a 2:1 mixture of ethanol and DMF to give 0.6 g of title compound, m.p.: 237-240 °C. LC-MS: MH⁺ 438; Ret. time: 5.76 min.

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.43 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.3-7.0 (m, 9H), 6.24 (m, 1H), 5.08 (d, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.83 (d, 3H) ppm.

Example 10

- 10 *N*-{3-Cyano-6-(formylamino)-4-[(2-thienylmethyl)amino]quinolin-2-yl}-4-methoxybenzamide

- 15 In the general formula (I) R¹ and R² stand for hydrogen atom, R³ for 2-thienyl group, R⁴ stands for Me, R⁵ stands for CHO and R⁶ for 4-methoxyphenyl group.

- 20 A suspension of 0.32 g of *N*-{6-amino-4-[(2-thienylmethyl)amino]-3-cyanoquinolin-2-yl}-4-methoxybenzamide was kept in 60 ml of methyl formate at 100 °C in a closed apparatus (internal pressure: 10 bar) for 7 hours. After cooling the solvent was evaporated and the residue was recrystallized from CH₂Cl₂/MeOH to give 0.22 g of title compound, m.p.: 223-226 °C. LC-MS: MH⁺ 458; Ret. time: 5.71 min.

- 25 Example 11

{4-(Benzylamino)-3-cyano-2-[(4-methoxybenzoyl)amino]quinolin-6-yl} sulfamic acid

In the general formula (I) R^1 and R^2 stand for hydrogen atom, R^3 for phenyl group, R^4 stands for H, R^5 stands for SO_2OH and R^6 for 4-methoxyphenyl group.

- 5 To a solution of 5.2 g of $Na_2S_2O_4$ (purity: 85%) in 160 ml of water and 200 ml of ethanol was added 20 ml of aqueous 1N NaOH solution. The solution was heat up to boiling then 2.27 g of *N*-[(4-benzylamino-3-cyano-6-nitroquinolin-2-yl]-4-methoxybenzamide was added and refluxing was continued for 2 hours. The reaction mixture let stand at room temperature
- 10 overnight then it was concentrated to half of its volume. The residue was made alkaline (pH=8) by addition of 1N NaOH solution and was extracted with CH_2Cl_2 . The aqueous solution was acidified to pH=5 by addition of concd. HCl solution and the precipitate was filtered off. The solid was chromatographed on silica gel eluted first by a mixture of ethyl
- 15 acetate/methanol/25% ammonia = 220/30/2, then 200/80/2 to get 0.5 g of title compound as ammonium salt, m.p.: 220-222 °C. LC-MS: MH^+ 504; Ret. time: 5.56 min.
- ^1H -NMR ($DMSO-d_6$) 10.48 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.3 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 7.03 (d,
- 20 2H), 5.05 (d, 2H), 3.83 (s, 3H) ppm

Example 12

- {4-(Benzylamino)-3-cyano-2-[(4-methoxybenzoyl)amino]quinolin-6-yl}methylsulfamic acid
- 25

In the general formula (I) R^1 and R^2 stand for hydrogen atom, R^3 for phenyl group, R^4 stands for Me, R^5 stands for SO_2OH and R^6 for 4-methoxyphenyl group.

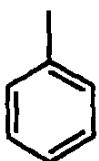
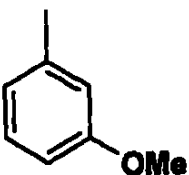
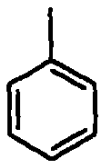
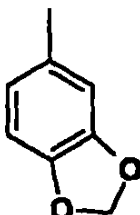
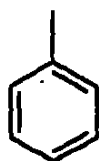
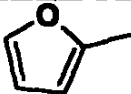
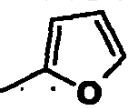
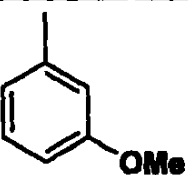
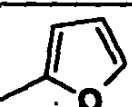
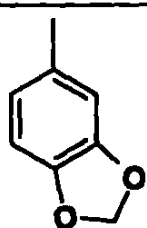
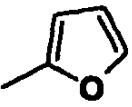
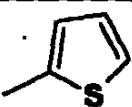
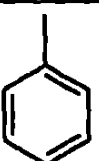
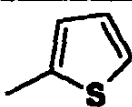
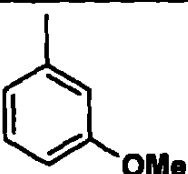
- 5 A solution of 110 mg of *N*-{4-(benzylamino)-3-cyano-6-(methylamino)quinolin-2-yl}-4-methoxybenzamide in 10 ml of pyridine was stirred at room temperature with 0.2 ml of DBU and 150 mg of pyridinium- SO_3 komplex for 2 hours. The reaction mixture was concentrated to dryness, the residue was chromatographed on silica gel using a mixture of ethyl
10 acetate/methanol/25% ammonia = 200/80/2 as eluent to give 10 mg of title compound as ammonium salt. LC-MS: MH^+ 518; Ret. time: 6.22 min.

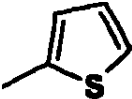
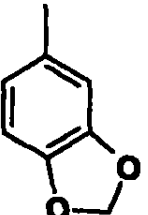
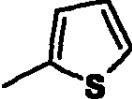
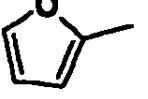
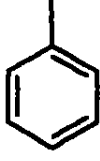
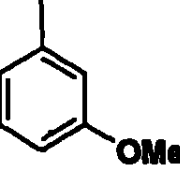
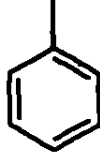
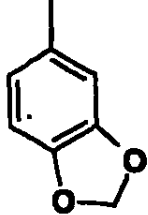
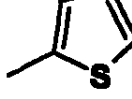
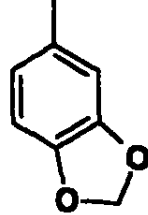
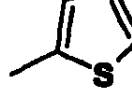
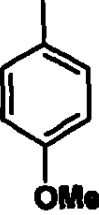
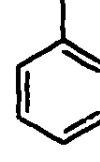
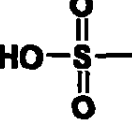
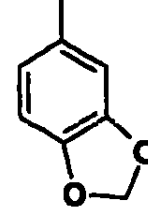
Example 13

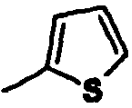
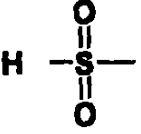
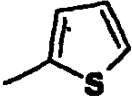
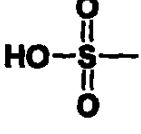
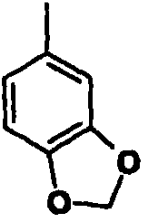
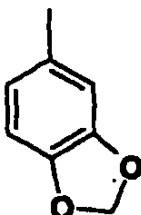
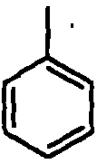
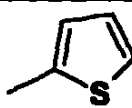
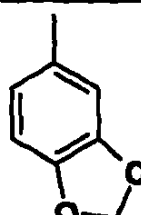
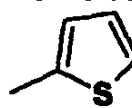
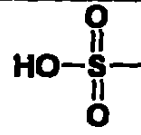
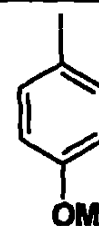
- 15 *N*-{4-(Benzylamino)-3-cyano-6-[formyl(methyl)amino]quinolin-2-yl}-4-methoxybenzamide

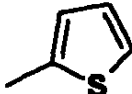
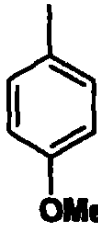
- In the general formula (I) R^1 and R^2 stand for hydrogen atom, R^3 for phenyl group, R^4 stands for Me, R^5 stands for CHO and R^6 for 4-methoxyphenyl
20 group.

- A suspension of 110 mg of *N*-{4-(benzylamino)-3-cyano-6-(methylamino)quinolin-2-yl}-4-methoxybenzamide was refluxed in 10 ml of ethyl formate for 24 hours. After cooling the precipitated crystals were
25 filtered off, washed with ethyl formate and ethanol to give 30 mg of title compound, m.p.: 237-240 °C. LC-MS: MH^+ 465; Ret. time: 6.11 min.

18		Me	Me		198		4
19		Me	Me		176		4
20		Me	Me		152		4
21		Me	Me		163		4
22		Me	Me		172		4
23		Me	Me		158		4
24		Me	Me		170		4
25		Me	Me		171		4

26		Me	Me		165		4
27		Me	Me		148		4
28		H	H		235	424/5.65	7
29		H	H		234	470/6.12	7
30		H	H		222	444/5.54	7
31		H	Me		160	444/5.74	9
32		H			217	517/5.86	11

33		H			257	509/5.70	11
34		H			208	523/5.97	11
35		H	CHO			465/7.53	10
36		H	CHO			452/5.69	10
37		H	CHO		247	471/5.75	10
38		Me				523/6.14	12

39		Me	CHO		248	471/5.86	13
----	---	----	-----	---	-----	----------	----

Example 40

Tablets of the following composition are prepared by known methods:

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

10

Biology

Methods

Human adenosine A₃ receptor binding

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

Binding protocol: incubate CHO-hA₃ membrane preparation (2 µg protein content) in incubation buffer (50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 3 U/mL adenosine deaminase, pH 8.0), in the presence of 0.5 nM [¹²⁵I]AB-MECA (*p*-amino-3-iodo-benzyl-5'-*N*-methylcarboxamido-adenosine) (100.000 cpm) and 100 µM R-PIA (*N*⁶-[L-2-phenylisopropyl]adenosine) to define non-specific binding of test compound in a total volume of 50 µL for 1 hr at room temperature. Filter over Whatman GF/B glass fibre filters (presoaked in 0.5% polyethylenimine for 3 hours), wash 4x with 1 mL ice-cold 50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA (pH 8.0) on 96-well Brandel Cell Harvester. Detection of activity: in gamma-counter (1470 Wizard, Wallac). Inhibition [%] = 100-((activity in the presence of test compound - non-specific activity)/(total activity - non-specific activity))*100

Human adenosine A₁ receptor binding

- 15 Preparing membrane suspension: ovarium cells of Chinese hamster expressing cloned human A₁ receptors (further: CHO-hA₁) are appropriately cultured and maintained. Achieving confluent cell layer, the medium is removed from the cells by washing them with 37 °C PBS, then the cell are suspended in ice cold PBS, centrifuged (1000 x g 10 min) (Sigma 3K30) and
- 20 homogenized using teflon homogenizer (B.Braun Potter S) at 1500/min rotation speed, for 15 sec. in the following buffer: 50 mM Tris, 10 mM HCl, pH 7.4. The suspension is centrifuged (43.000 g, 10 min). The pellet is suspended in the above buffer, protein concentration 5 mg/ml (Bradford method). Aliquots of the membrane preparation are stored at -80 °C.
- 25 Binding protocol: incubate CHO-hA₁ membrane preparation (50 µg protein content) in incubation buffer (50 mM Tris, 3 U/mL adenosine deaminase, pH 7.4), 10 nM [³H]CCPA (2-chloro-*N*⁶-cyclopenthy-adenosine) (80.000 dpm) and 10 µM R-PIA (*N*⁶-[L-2-phenylisopropyl]adenosine) to define the non-

specific binding or test compound in a total volume of 100 μ L for 3 hr at room temperature. Filter over Whatman GF/B glass fibre filters (presoaked in 0.5% polyethylenimine for 3 hours), wash 4x with 1 mL ice-cold 50 mM Tris (pH 7.4) on 96-well Brandel Cell Harvester. Detection of activity: in the presence of 200 μ L of HiSafe-3 cocktail in beta-counter (1450 Microbeta, Wallac). Inhibition [%] = $100 - ((\text{activity in the presence of test compound} - \text{non-specific activity}) / (\text{total activity} - \text{non-specific activity})) * 100$

Human adenosine A_{2a} receptor binding

Binding protocol: Incubate 7 μ g of membranes (human A_{2a} adenosine receptors transfected into HEK-293 cells, source: Receptor Biology, Inc.), buffer (50 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 2 U/mL adenosine deaminase, pH 7.4), 20 nM [³H]CGS-21680 (2-[p-(2-carbonylethyl)phenylethylamino]-5'-N-ethylcarboxamido-adenosine) (200.000 dpm) and 50 μ M NECA (5'-N-ethylcarboxamido-adenosine) to define the non-specific binding of test compound, in a total volume of 100 μ L for 90 min at room temperature. Filter in vacuum over Whatman GF/B glass fibre filters (presoaked for 3 hours in 0.5% polyethylenimine), wash 4x with 1 mL ice-cold 50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 0.9 % NaCl, pH 7.4) on 96-well Brandel Cell Harvester. Detection of activity: in beta-counter (1450 Microbeta, Wallac) in the presence of 200 μ L of HiSafe-3 cocktail. Inhibition [%] = $100 - ((\text{activity in the presence of test compound} - \text{non-specific activity}) / (\text{total activity} - \text{non-specific activity})) * 100$.

Human adenosine A_{2b} receptor binding

Binding protocol: incubate 20.8 μ g of membranes (human A_{2b} adenosine receptors transfected into HEK-293 cells, source: Receptor Biology, Inc.), buffer (50 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 0.1 mM benzamidine, 2 U/mL adenosine deaminase, pH 6.5), 32.4 nM [³H]DPCPX (8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine) (800.000 dpm) and 100 μ M NECA (5'-

N-ethylcarboxamido-adenosine) to define non-specific binding or test compound in a total volume of 100 μ L for 30 min at room temperature. Filter under 25 Hgmm vacuum over Whatman GF/C glass fibre filters (presoaked in 0.5% polyethylenimine for 3 hours), wash 4x with 1 mL ice-cold 50 mM Tris-HCl (pH 6.5) on 96-well Brandel Cell Harvester. Detection of activity: in the presence of 200 μ L of HiSafe-3 cocktail in beta-counter (1450 Microbeta, Wallac). Inhibition [%] = $100 - ((\text{activity in the presence of test compound} - \text{non-specific activity}) / (\text{total activity} - \text{non-specific activity})) * 100$

10 Results

We consider the compounds as biologically active ones if they inhibit the binding of the radioligand on human adenosine A_3 receptors with an activity above 80 % at 1 μ M in our experimental conditions.

The dissociation constant (K_d) of [^{125} I]AB-MECA on CHO-h A_3 membrane preparation is determined by isotope saturation studies with the help of Scatchard analysis (G. Scatchard, Ann. N. Y. Acad. Sci. 51:660, 1949). The IC_{50} is converted to an affinity constant (K_i) by application of the Cheng-Prusoff equation (Y. J. Cheng and W. H. Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22:3099, 1973).

20 A number of the compounds of the general formula (I) displayed remarkable biological effects. The most active compounds of the general formula (I) were those defined in claims 2-4. Especially advantageous are the compounds given in the Examples, their K_i values are in the range of 0.5 nM and 900 nM, preferably 0.5 nM and 700 nM. K_i values of the most
25 advantageous compounds are in the range of 0.5 nM 18 nM, most preferably 0.5 and 15 nM.

The compounds possess good bioavailability and a selectivity of at least 3 order of magnitude, in respect to the human adenosine A₁, A_{2a} and A_{2b} receptor subtypes.

Further, the duration of their action at intravenous and oral
5 administration is long, their ED₅₀ values are low, their toxicological and side-effect profiles are advantageous.

These above data are favourable for the therapeutic application of the compounds of the general formula (I).

Claims

1. Compounds of the general formula (I), wherein
- 5 R¹ stands for hydrogen atom or a straight or branched C₁₋₄ alkyl group;
- R² stands for hydrogen atom or a straight or branched C₁₋₄ alkyl group;
- R³ stands for hydrogen atom, or a straight or branched C₁₋₄ alkyl group, C₃₋₆ cycloalkyl group, a phenyl, thienyl, or furyl group, optionally substituted with one or more straight or branched C₁₋₄ alkyl group,
- 10 straight or branched C₁₋₄ alkoxy group; or halogen atom; a six- or five-membered heteroaromatic ring containing one, two or three nitrogen atoms, or a five-membered heteroaromatic ring containing one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more straight or branched
- 15 C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, or halogen atom;
- R⁴ and R⁵ independently stand for hydrogen atom, C₃₋₆ cycloalkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkyl group - optionally containing an amino group, or an amino group substituted with one or two straight or branched C₁₋₄ alkyl group, a hydroxy group, a carboxy group, or an
- 20 alkoxy group substituted with a straight or branched C₁₋₄ alkyl group -;
- or
- R⁴ stands for hydrogen atom or a straight or branched C₁₋₄ alkyl group or a benzyl group, and
- 25 R⁵ stands for hydrogen atom, -SO₂OH group or a straight or branched C₁₋₄ acyl group, or

- R^4 and R^5 , together with the nitrogen atom, form a group of the general formula a.), wherein R^7 and R^8 independently stand for hydrogen atom, straight or branched C_{1-4} alkyl group or C_{3-6} cycloalkyl group;
- R^6 stands for hydrogen atom or straight or branched C_{1-4} alkyl group, phenyl, benzyl, thienyl, or furyl group, optionally substituted with methylenedioxy group, or with one or more straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, hydroxy group, trifluoromethyl group, cyano group or halogen atom; or a six- or five-membered heteroaromatic ring containing one, two or three nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group or halogen atom;
- X stands for $-CH_2-$ group, $-NH-$ group, $-NR^9-$ group, or sulphur atom, oxygen atom, sulpho group or sulphoxy group, wherein R^9 stands for straight or branched C_{1-4} alkyl group or C_{3-6} cycloalkyl group;
- Z stands for oxygen atom sulphur atom, $-CHR^{10}$ -group or $-NR^{11}$ -group, wherein R^{10} stands for hydrogen atom, straight or branched C_{1-4} alkyl group, or C_{3-6} cycloalkyl group and R^{11} stands for hydrogen atom, straight or branched C_{1-4} alkyl group, C_{3-6} cycloalkyl group, $-SO_2OH$ group or a straight or branched C_{1-4} acyl group ;
- n represents zero, 1 or 2;
- m represents 1, 2, or 3;
- o represents 1, 2, or 3;
- p represents zero or 1;
- r represents zero or 1,
- and their salts, solvates, isomers (tautomers, desmotrops, optically active isomers) as well as the salts and solvates.

2. Compounds of the general formula (I) according to claim 1., wherein
- R¹ stands for hydrogen atom or a straight or branched C₁₋₄ alkyl group;
- R² stands for hydrogen atom or a straight or branched C₁₋₄ alkyl group;
- 5 R³ stands for hydrogen atom, or a straight or branched C₁₋₄ alkyl group, C₃₋₆ cycloalkyl group, a phenyl, thienyl, or furyl group, optionally substituted with one or more straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, or halogen atom;
- R⁴ and R⁵ independently stand for hydrogen atom, C₃₋₆ cycloalkyl group,
- 10 straight or branched C₁₋₄ alkyl group - optionally containing an amino group, or an amino group substituted with one or two straight or branched C₁₋₄ alkyl group, a hydroxy group, a carboxy group, or an alkoxy group substituted with a straight or branched C₁₋₄ alkyl group -;
- or
- 15 R⁴ stands for hydrogen atom or a straight or branched C₁₋₄ alkyl group or a benzyl group, and
- R⁵ stands for hydrogen atom, -SO₂OH group or a straight or branched C₁₋₄ acyl group, or
- R⁴ and R⁵, together with the nitrogen atom, form a group of the general
- 20 formula a.), wherein R⁷ and R⁸ independently stand for hydrogen atom, straight or branched C₁₋₄ alkyl group or C₃₋₆ cycloalkyl group;
- R⁶ stands for hydrogen atom or straight or branched C₁₋₄ alkyl group, phenyl, benzyl, thienyl, or furyl group, optionally substituted with a methylenedioxy group, or with one or more straight or branched
- 25 C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, hydroxy group, trifluoromethyl group, cyano group, or halogen atom; or a six- or five-membered heteroaromatic ring containing one, two or three nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one

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

- X stands for -CH₂- group, -NH- group, -NR⁹- group, or sulphur atom,
5 oxygen atom, sulpho group or sulphony group, wherein R⁹ represents a straight or branched C₁₋₄ alkyl group or C₃₋₆ cycloalkyl group;
- Z stands for oxygen atom, sulphur atom, -CHR¹⁰-group or -NR¹¹- group, wherein R¹⁰ represents hydrogen atom, straight or branched C₁₋₄ alkyl group, or C₃₋₆ cycloalkyl group and R¹¹ represents hydrogen atom,
10 straight or branched C₁₋₄ alkyl group, C₃₋₆ cycloalkyl group, -SO₂OH group or a formyl group ;
- n represents zero, 1 or 2;
- m represents 1, 2, or 3;
- o represents 1, 2, or 3;
- 15 p represents zero or 1;
- r represents zero or 1,
- and their salts, solvates, isomers (tautomers, desmotrops, optically active isomers) as well as the salts and solvates thereof.

- 20 3. Compounds of the general formula (I) according to claims 1.-2., wherein:

- R¹ stands for hydrogen atom or methyl group;
- R² stands for hydrogen atom or methyl group;
- R³ stands for phenyl-, thienyl, or furyl group;
- 25 R⁴ and R⁵ independently stand for hydrogen atom, C₃₋₆ cycloalkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkyl group - optionally containing an amino group, or an amino group substituted with one or two straight or branched C₁₋₄ alkyl group, a hydroxy group, a carboxy group, or an

alkoxy group substituted with a straight or branched C₁₋₄ alkyl group -;
or

R⁴ stands for hydrogen atom or a straight or branched C₁₋₄ alkyl alkyl group or a benzyl group, and

5 R⁵ stands for hydrogen atom, -SO₂OH group or a formyl group, or

R⁴ and R⁵, together with the nitrogen atom, form a group of the general formula a.), wherein R⁷ and R⁸ independently stand for hydrogen atom, straight or branched C₁₋₄ alkyl group or C₃₋₆ cycloalkyl group;

10 R⁶ stands for 4-methoxyphenyl, 3-methylphenyl, 3-methoxyphenyl, 3,4-methylenedioxyphenyl group, 4-fluorophenyl, 2-thienyl or 2-furyl group;

X stands for -NH- group, or oxygen atom;

Z stands for oxygen atom, sulphur atom, -CH₂- group, -NH- group or -NR¹¹- group, wherein R¹¹ represents a straight or branched C₁₋₄ alkyl group, C₃₋₆ cycloalkyl group, -SO₂OH group or formyl group and

15 n represents 1;

m represents 2;

o represents 2;

p represents zero;

20 r represents zero,

and their salts, solvates, isomers (tautomers, desmotrops, optically active isomers) as well as the salts and solvates thereof.

4. The following compounds according to claims 1.-3.:

25 4-Methoxy-N-[6-(morpholin-4-yl)-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl]-benzamide

4-Methoxy-N-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl]benzamide

- 4-Methoxy-N-(6-dimethylamino-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl)benzamide
- 3,4-Methylenedioxy-N-(6-dimethylamino-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl)benzamide
- 5 4-Fluoro-N-(6-dimethylamino-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl)benzamide
- 4-Methoxy-N-(6-(piperazin-1-yl)-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl)benzamide
- 4-Methoxy-N-(6-amino-4-benzylamino-3-cyanoquinolin-2-yl)benzamide
- 10 N-[4-(benzylamino)-3-cyano-6-(4-formylpiperazin-1-yl)quinolin-2-yl]-4-methoxybenzamide
- 4-{4-(Benzylamino)-3-cyano-2-[(4-methoxybenzoyl)amino]quinolin-6-yl}piperazine-1-sulfonic acid
- 15 N-{3-Cyano-6-(formylamino)-4-[(2-thienylmethyl)amino]quinolin-2-yl}-4-methoxybenzamide
- N-{3-Cyano-6-(formylamino)-4-[(2-thienylmethyl)amino]quinolin-2-yl}-1,3-benzodioxole-5-carboxamide
- 20 N-[4-(Benzylamino)-3-cyano-6-(formylamino)quinolin-2-yl]-1,3-benzodioxole-5-carboxamide
- 25 N-[4-(Benzylamino)-3-cyano-6-(formylamino)quinolin-2-yl]-4-methoxybenzamide
- N-{4-(Benzylamino)-3-cyano-6-[formyl(methyl)amino]quinolin-2-yl}-4-methoxybenzamide
- 30 N-{3-Cyano-6-[formyl(methyl)amino]-4-[(2-thienylmethyl)amino]quinolin-2-yl}-4-methoxybenzamide
- {3-Cyano-2-[(4-methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-thienylmethyl)amino]quinolin-6-yl}methylsulfamic acid
- 35

{4-(Benzylamino)-3-cyano-2-[(4-methoxybenzoyl)amino]quinolin-6-yl}methylsulfamic acid

5 {4-(Benzylamino)-3-cyano-2-[(4-methoxybenzoyl)amino]quinolin-6-yl}sulfamic acid

[2-[(1,3-Benzodioxol-5-ylcarbonyl)amino]-4-(benzylamino)-3-cyanoquinolin-6-yl]sulfamic acid

10 {2-[(1,3-Benzodioxol-5-ylcarbonyl)amino]-3-cyano-4-[(2-thienylmethyl)amino]quinolin-6-yl}sulfamic acid

15 {3-Cyano-2-[(4-methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-thienylmethyl)amino]quinolin-6-yl}sulfamic acid

and their salts, solvates, isomers (tautomers, desmotrops), as well as the salts and solvates thereof.

5. Process for the preparation of the compounds of the general formula (I)
20 and their salts, solvates and isomers, wherein in the formula the meanings of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X, Z, n, o, p, r and m are as defined in claim 1, characterized in that,

v) a bis-carboxamide of the general formula (II"), wherein

R^1 stands for hydrogen atom or a straight or branched C_{1-4} alkyl group;
25 R^2 stands for hydrogen atom or a straight or branched C_{1-4} alkyl group;
 R^3 stands for hydrogen atom, or a straight or branched C_{1-4} alkyl group, C_{3-6} cycloalkyl group, a phenyl, thienyl, or furyl group, optionally substituted with one or more straight or branched C_{1-4} alkyl group, straight or branched C_{1-4} alkoxy group, or halogen atom; a six- or five-
30 membered heteroaromatic ring containing one, two or three nitrogen atoms, or a five-membered heteroaromatic ring containing one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or more straight or branched

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

5 R^{4'} and R^{5'} independently stand for hydrogen atom, C₃₋₆ cycloalkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkyl group - optionally containing an amino group, or an amino group substituted with one or two straight or branched C₁₋₄ alkyl group, a hydroxy group, a carboxy group, or an alkoxy group substituted with a straight or branched C₁₋₄ alkyl group - or a protective group; or

10 R^{4'} stands for hydrogen atom or a straight or branched C₁₋₄ alkyl group or a benzyl group, and

R^{5'} stands for hydrogen atom, -SO₂OH group or a straight or branched C₁₋₄ acyl group or a protective group, or

15 R^{4'} and R^{5'}, together with the nitrogen atom, form a nitro group or a group of the general formula a.), wherein R^{7'} and R^{8'} independently stand for hydrogen atom, straight or branched C₁₋₄ alkyl group or C₃₋₆ cycloalkyl group;

20 R^{6'} stands for hydrogen atom or straight or branched C₁₋₄ alkyl group, phenyl, benzyl, thienyl, or furyl group, optionally substituted with methylenedioxy group, or with one or more straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group, hydroxy group, trifluoromethyl group, cyano group or halogen atom; or a six- or five-membered heteroaromatic ring containing one, two or three nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, or one nitrogen atom and one sulphur atom, optionally substituted with one or
25 more straight or branched C₁₋₄ alkyl group, straight or branched C₁₋₄ alkoxy group or halogen atom;

- X⁹** stands for $-\text{CH}_2-$ group, $-\text{NH}-$ group, $-\text{NR}^{9'}$ group, or sulphur atom, oxygen atom, sulpho group or sulphony group, wherein $\text{R}^{9'}$ stands for straight or branched C_{1-4} alkyl group or C_{3-6} cycloalkyl group;
- Z¹⁰** stands for oxygen atom sulphur atom, $-\text{CHR}^{10'}$ -group or $-\text{NR}^{11'}$ -group, wherein $\text{R}^{10'}$ stands for hydrogen atom, straight or branched C_{1-4} alkyl group, or C_{3-6} cycloalkyl group and $\text{R}^{11'}$ stands for hydrogen atom, straight or branched C_{1-4} alkyl group, C_{3-6} cycloalkyl group, $-\text{SO}_2\text{OH}$ group or a straight or branched C_{1-4} acyl group ;
- n¹¹** represents zero, 1 or 2;
- m¹²** represents 1, 2, or 3;
- o¹³** represents 1, 2, or 3;
- p¹⁴** represents zero or 1;
- r¹⁵** represents zero or 1,

is selectively hydrolysed and if desired the protective group removed, or

v/i.) for the preparation of a compound of the general formula (I), wherein R^4 stands for hydrogen atom, a straight or branched C_{1-4} alkyl group or benzyl group and R^5 stands for a straight or branched C_{1-4} acyl group, or R^4 and R^5 together with the nitrogen atom form a group of the general formula a.), wherein Z stands for a $-\text{NR}^{11}$ group, where R^{11} stands for a straight or branched C_{1-4} acyl group and $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{X}, \text{n}, \text{m}, \text{o}, \text{p}$ and r are as defined above,

a compound of the general formula (I), wherein R^4 stands for hydrogen atom, a straight or branched C_{1-4} alkyl group or benzyl group and R^5 stands for hydrogen atom, or R^4 and R^5 together with the nitrogen atom form a group of the general formula a.), wherein Z stands for $-\text{NH}$ group and $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{X}, \text{n}, \text{m}, \text{o}, \text{p}$ and r are as defined above,

is acylated with a compound of the general formula $\text{R}^{12'}\text{COY}''$, wherein $\text{R}^{12'}$ and Y'' are as defined above, or

v/ii.) for the preparation of a compound of the general formula (I), wherein R^4 stands for hydrogen atom, a straight or branched C_{1-4} alkyl group or benzyl group and R^5 stands for $-SO_2OH$ group, or R^4 and R^5 together with the nitrogen atom form a group of the general formula a.), wherein Z stands
 5 for $-NR^{11}-$ group, where R^{11} stands for $-SO_2OH$ group and $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^9, X, n, m, o, p$ and r are as defined above,

a compound of the general formula (I), wherein R^4 stands for hydrogen atom, a straight or branched C_{1-4} alkyl group or benzyl group and R^5 stands for hydrogen atom, or R^4 and R^5 together with the nitrogen atom form a
 10 group of the general formula a.), wherein Z stands for $-NH-$ group and $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^9, X, n, m, o, p$ and r are as defined above,

is reacted with a pyridine- SO_3 complex, or with $ClSO_3H$, or

v/iii.) for the preparation of a compound of the general formula (I), wherein R^4 stands for hydrogen atom, a straight or branched C_{1-4} alkyl group or
 15 benzyl group and R^5 stands for $-SO_2OH$ group and $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^9, X, Z, n, m, o, p$ and r are as defined above,

a compound of the general formula (XIII"), wherein $R^1, R^2, R^3, R^6, R^9, X$, and n are as defined above

is reacted with $Na_2S_2O_4$ or $NaHSO_3$,

20 or

is reduced and the compound of the general formula (XIV"), thus obtained, wherein $R^{4"}$ stands for hydrogen atom and $R^{1"}, R^{2"}, R^{3"}, R^{6"}, R^{9"}, X"$, and $n"$, are as defined above, is sulphated with a pyridine- SO_3 complex or with $ClSO_3H$,

25 if desired after transforming the $R^{4"}$ hydrogen atom into a straight or branched C_{1-4} alkyl group or a benzyl group, or

v/iv.) for the preparation of a compound of the general formula (I), wherein R^4 stands for hydrogen atom, C_{3-6} cycloalkyl group, benzyl group, straight or

branched C₁₋₄ alkyl group - optionally containing an amino group, or an amino group substituted with one or two straight or branched C₁₋₄ alkyl group, a hydroxy group, a carboxy group, or an alkoxy group substituted with a straight or branched C₁₋₄ alkyl group and R⁵ stands for hydrogen atom, or

5 R⁴ and R⁵, together with the nitrogen atom, form a group of the general formula a.), wherein R⁷ and R⁸ independently stand for hydrogen atom, straight or branched C₁₋₄ alkyl group or C₃₋₆ cycloalkyl group and Z stands for -NR¹¹ - group, where R¹¹ stands for hydrogen atom,

removing the protective group of a compound of the general formula

10 (I''), wherein

R^{4'} stands for hydrogen atom, C₃₋₆ cycloalkyl group, benzyl group, straight or branched C₁₋₄ alkyl group - optionally containing an amino group, or an amino group substituted with one or two straight or branched C₁₋₄ alkyl group, a hydroxy group, a carboxy group, or an alkoxy group substituted with

15 a straight or branched C₁₋₄ alkyl group- and R^{5'} stands for a protective group, or

R^{4'} and R^{5'}, together with the nitrogen atom, form a group of the general formula a.), wherein R^{7'} and R^{8'} independently stand for hydrogen atom, straight or branched C₁₋₄ alkyl group or C₃₋₆ cycloalkyl group and Z stands for

20 -NR^{11'} group, where R^{11'} stands for a protecting group,

and-if desired- the substituents of the resulting compound of the general formula (I) are transformed into each other by known methods, and/or the the compound of the general formula (I) thus obtained is transformed into its salt or solvate, or liberated from its salt or solvate and -if desired- resolved into

25 its optically active isomers and -if desired- a given desmotrop is transformed into an other desmotropic form.

6. Process according to claim 5., characterized in that the selective hydrolysis is effected with alkali hydroxide dissolved in alcoholic medium, preferably with methanolic potassium- or sodium hydroxide solution.
- 5 7. Pharmaceutical composition, characterized in that it contains one or more compounds of the general formula (I), -where in the formula R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X, Z, n, m, o, p and r have the meaning as defined in Claim 1.- and/or their salts, solvates, isomers (tautomers, desmotrops, optically active isomers) the salts, solvates thereof, and one or more auxiliary
- 10 materials, commonly used in the pharmaceutical industry.
8. Pharmaceutical composition as defined in claim 7., characterized in that it contains as active substance one or more of the compounds defined in claim 3.
- 15 9. Use of the compounds of the general formula (I), their salts, solvates and isomers, -where in the formula R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X, Z, n, m, o, p, and r have the meaning as defined in claim 1.- for the manufacture of a pharmaceutical composition for the treatment of diseases in
- 20 development of which the receptor A_3 plays a role.
10. Use of the compounds of the general formula (I) their salts, solvates and isomers, -where in the formula R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X, Z, n, m, o, p, and r have the meaning as defined in claim 1.- according to claim 9
- 25 as A_3 ligand for the manufacture of a pharmaceutical composition for the treatment of diseases of the heart, kidney, respiratory organs and central nervous system, and for the inhibition of the protection of adenosine in growing tumor cells, prevention of mast cell degranulation, inhibition of

the cytokine production, reduction of intraocular pressure, inhibition of the TNF α release, inhibition of eosinophil, neutrophil and other immune cell migration., inhibition of bronchoconstriction and plasma extravasation.

5

11. Use of the compounds of the general formula (I), their salts, solvates and isomers, -where in the formula R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, X, Z, n, m, o, p, and r have the meaning as defined in claim 1.- according to claim 10 as A₃ receptor antagonist for the manufacture of antiinflammatory, antiasthmatic, antiischemic, antidepressant, antiarrhythmic, renal protective, antitumor, antiparkinson and cognitive enhancing pharmaceutical compositions and compositions for the treatment or prevention of myocardial reperfusion injury, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and adult respiratory distress syndrome (ARDS) including chronic bronchitis, pulmonary emphysema or dyspnea, allergic reactions (e.g. rhinitis, poison ivy induced responses, urticaria, scleroderma, arthritis) other autoimmune diseases, inflammatory bowel disease, Addison's disease, Crohn's disease, psoriasis, rheumatism, hypertension, neurological function disorders, glaucoma and diabetes.

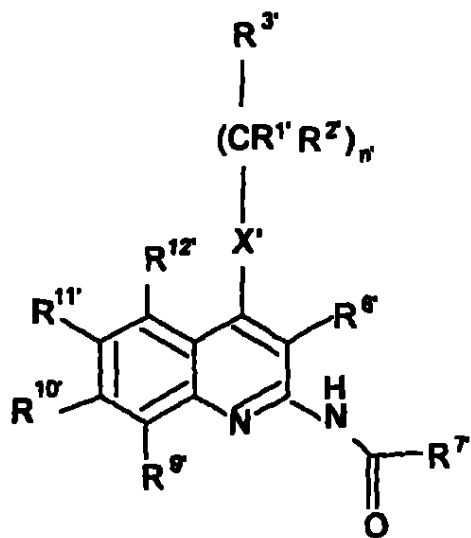
20

12. Use of the compounds of the general formula (I), their salts, solvates and isomers, -where in the formula R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, X, Z, n, m, o, p, and r have the meaning as defined in claim 1.- according to claims 10 and 11 as A₃ receptor antagonist for the manufacture of a pharmaceutical composition for the treatment of diseases such as asthma, COPD and ARDS, glaucoma, tumor, allergic reactions, inflammatory diseases, ischemia, hypoxia, arrhythmia and renal diseases.

25

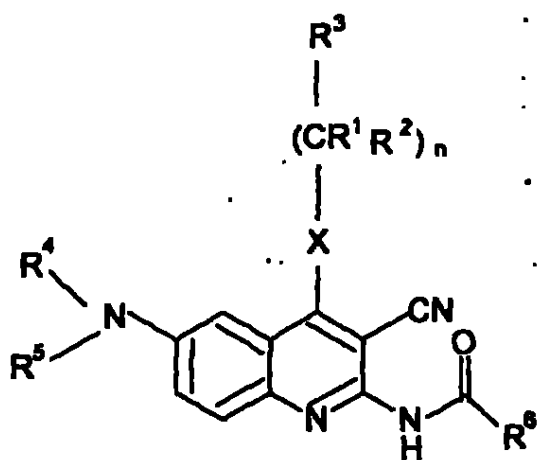
13. Compounds of the general formula (I''), where in the formula the meanings of $R^{1''}$, $R^{2''}$, $R^{3''}$, $R^{6''}$, $R^{7''}$, $R^{8''}$, X'' , n'' , m'' , o'' , p'' , and r'' are as defined in claim 5. and
- $R^{4''}$ stands for hydrogen atom, C_{3-6} cycloalkyl group, benzyl group, straight or
 5 branched C_{1-4} alkyl group - optionally containing an amino group, or an amino group substituted with one or two straight or branched C_{1-4} alkyl group, a hydroxy group, a carboxy group, or an alkoxy group substituted with a straight or branched C_{1-4} alkyl group- and $R^{5''}$ stands for a protective group, or
- 10 $R^{4''}$ and $R^{5''}$, together with the nitrogen atom, form a group of the general formula a'), wherein $R^{7''}$ and $R^{8''}$ independently stand for hydrogen atom, straight or branched C_{1-4} alkyl group or C_{3-6} cycloalkyl group and Z stands for $-NR^{11''}$ group, where $R^{11''}$ stands for a protecting group.
- 15 14. Compounds of the general formula (II''), where in the formula the meanings of $R^{1''}$, $R^{2''}$, $R^{3''}$, $R^{4''}$, $R^{5''}$, $R^{6''}$, $R^{7''}$, $R^{8''}$, X'' , Z'' , n'' , m'' , o'' , p'' , and r'' are as defined in claim 5.
15. Compounds of the general formula (III''), where in the formula the
 20 meanings of $R^{1''}$, $R^{2''}$, $R^{3''}$, $R^{4''}$, $R^{5''}$, $R^{7''}$, $R^{8''}$, X'' , Z'' , n'' , m'' , o'' , p'' , and r'' are as defined in claim 5.
16. Compounds of the general formula (IV'') where in the formula the meanings of $R^{4''}$, $R^{5''}$, $R^{7''}$, $R^{8''}$, Z'' , m'' , o'' , p'' , and r'' are as defined
 25 in claim 5.
17. Compounds of the general formula (V''), where in the formula the meanings of $R^{4''}$, $R^{5''}$, $R^{7''}$, $R^{8''}$, Z'' , m'' , o'' , p'' , and r'' are as defined in claim 5.

18. Compounds of the general formula (VI"), where in the formula the meanings of $R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{7'}$, $R^{8'}$, Z'' , m'' , o'' , p'' , and r'' are as defined in claim 5., with the proviso that $R^{4'}$ and $R^{5'}$ together with the nitrogen atom, have a
5 meaning different from dimethylamino- and amino group.
19. Compounds of the general formula (VII"), where in the formulae the meanings of $R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{7'}$, $R^{8'}$, Z'' , m'' , o'' , p'' , and r'' are as defined in claim 5., with the proviso that $R^{4'}$ and $R^{5'}$ together with the nitrogen, atom have a
10 meaning different from dimethylamino-, diethylamino-, and amino group.
20. Compounds of the general formula (VIII"), where in the formula $R^{4'}$ and $R^{5'}$ together with the nitrogen atom, represent a morpholino, N-methylpiperazino, piperazino or 4-benzylpyperazino group.
15
21. Compounds of the general formula (XIII"), wherein the meanings of the substituents $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{6'}$ and n'' are as defined in claim 5.



(1)

Figure 1



(II)

Figure 2

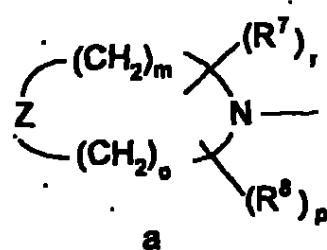
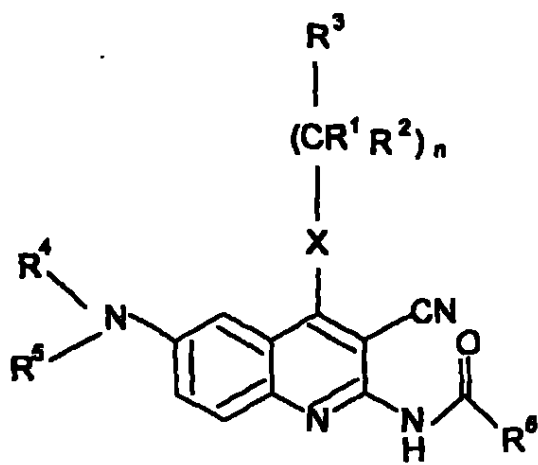
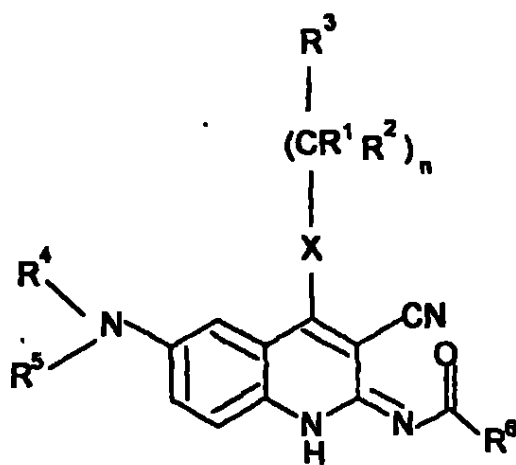
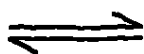


Figure 3



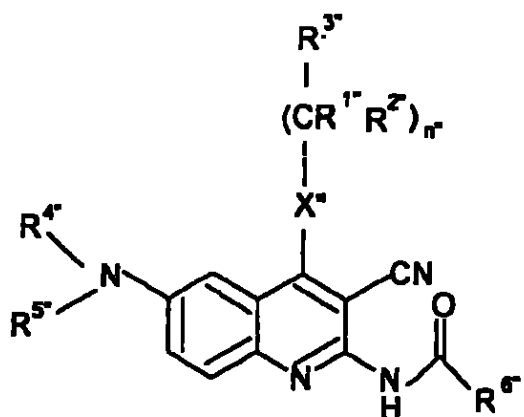
IA

Figure 4

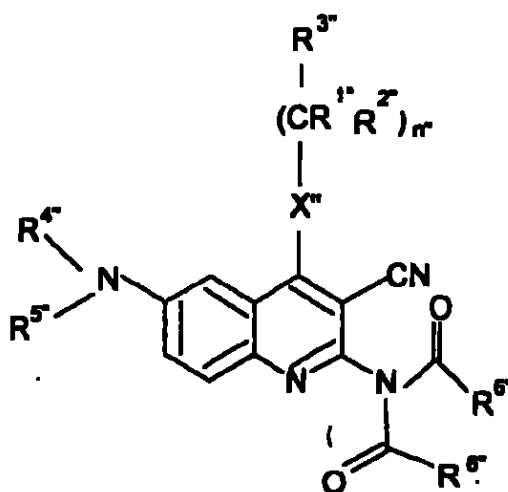


IB

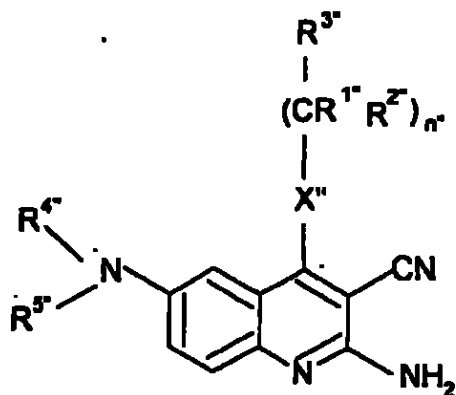
Figure 5



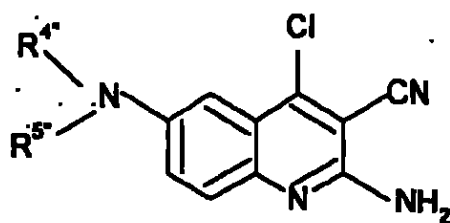
I' Figure 6



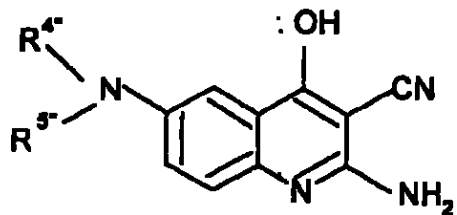
II' Figure 7



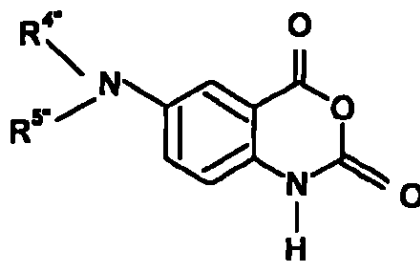
III' Figure 8



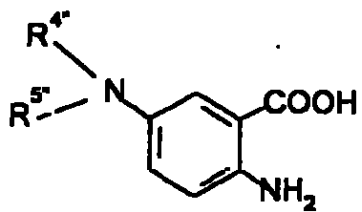
IV' Figure 9



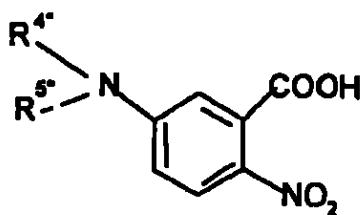
V' Figure 10



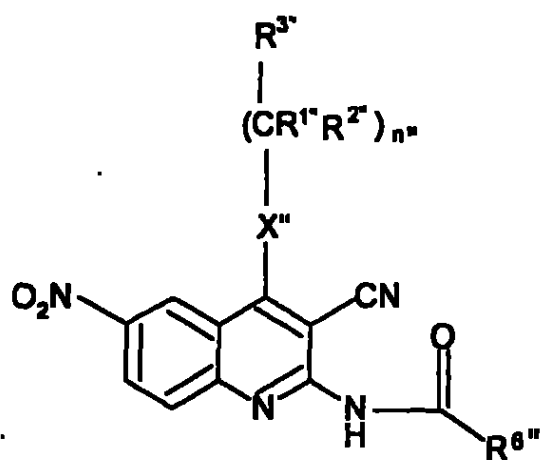
VI' Figure 11



VII' Figure 12

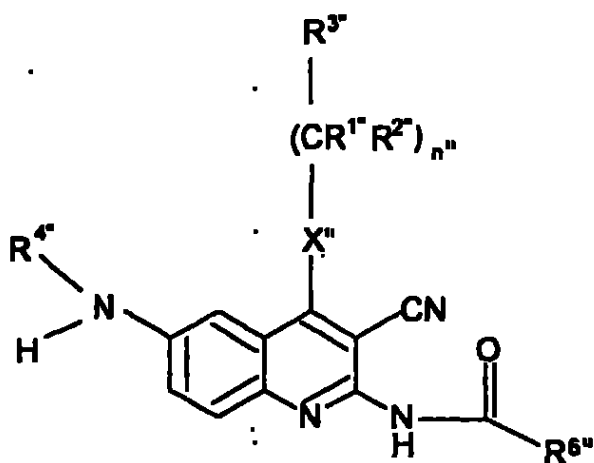


VIII' Figure 13



XIII'

Figure 14



XIV'

Figure 15

Reaction scheme 1

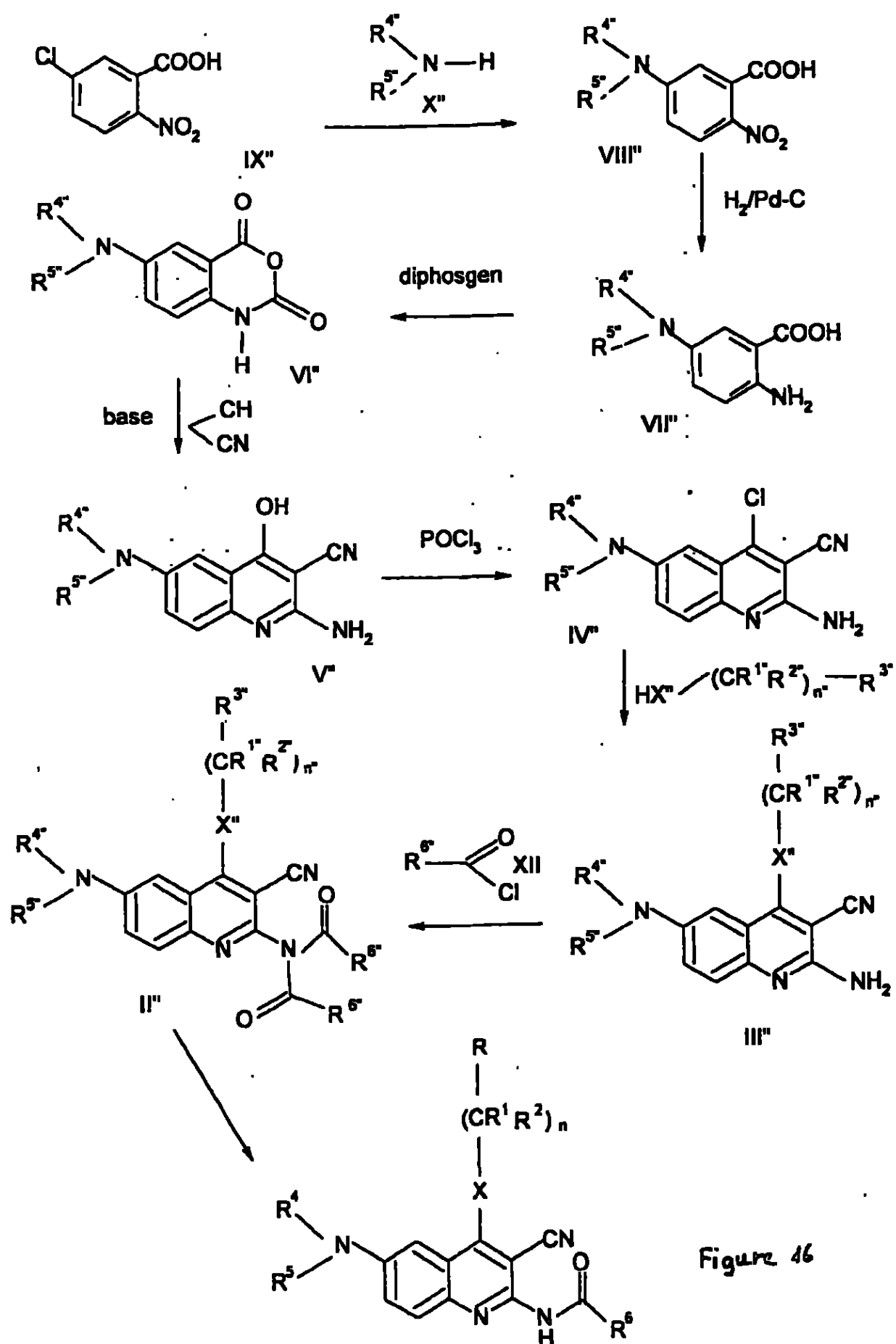


Figure 46

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

La presente invención se relaciona con ligandos de receptores A₃ de adenosina de la formula general 1. dentro de ellos preferiblemente con los antagonistas, así como sus sales, solvatos e isómeros (tautómeros, desmotropos, isómeros óptimamente activos), con las formulaciones farmacéuticas que los contienen, con el uso de los compuestos de la formula general (1) y sus sales, solvatos e isómeros, con la preparación de los compuestos de la formula general (1) y sus sales, solvatos e isómeros, con los parcialmente nuevos intermediarios de la formula general (II'), (III'), (IV'), (V'), (VI'), (VII'), (VIII') y (XIII') y con las preparaciones a partir de ellos.

La Adenosina es un componente bien conocido de varias moléculas endógenas (ATP, NAD⁺, ácidos nucleicos). Ella juega un importante papel regulador en numerosos procesos fisiológicos. El efecto de la adenosina en la función cardiaca fue ya descrita en 1929 (Drury y Szentgyörgyi), *Physiol.* 68:213, 1929). La identificación de un número creciente de funciones fisiológicas mediadas por la adenosina y el descubrimiento de nuevos subtipos receptores de adenosina ofrecen posibilidades para la 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 han sido clasificados en tres clases principales: A₁, A₂, y A₃. El subtipo A₁ es parcialmente responsable por la inhibición del adenilato ciclase por emparejamiento a la proteína de membrana G_i, e influencia otros sistemas mensajeros secundarios. El subtipo receptor A₂ puede ser subdividido en dos subtipos adicionales – A_{2a} y A_{2b} -, los cuales estimulan la actividad del adenilato ciclase. La secuencia de los receptores A₃ de adenosina ha sido primero identificada de bibliotecas de CDNA de testículos de ratas. Mas

tarde se probó que ella corresponde a un novel, receptor de adenosina funcional. La activación de los receptores A_3 esta también conectada con varios sistemas mensajeros secundarios: que inhiben el adenilato ciclasa, que estimulan la fosfolipasa C y D.

Los receptores de adenosina son encontrados en numerosos órganos y regulan sus funciones. Ambos receptores A_1 y A_{2a} juegan un importante papel en el sistema nervioso central y el sistema cardiovascular. En la CNS, la adenosina inhibe la liberación de transmisores sinápticos lo cual es mediado por receptores A_1 . En el corazón, los receptores A_1 también median los efectos negativos inotrópico, cronotrópico y dromotrópico de la adenosina. Los receptores A_{2a} de adenosina, los cuales están localizados en una cantidad relativamente alta en el striatum, despliegan una interacción funcional con los receptores de dopamina al regular la transmisión sináptica. Los receptores A_{2a} de adenosina sobre células de músculo suave y endoteliales son responsables por la vaso dilatación adenosina-inducida.

Sobre la base de identificación de RNA, los receptores de adenosina A_{2b} están ampliamente distribuidos en diferentes tejidos. Ellos han sido identificados en casi todos los tipos de células, pero su expresión es máxima en el intestino y la vejiga. Este subtipo probablemente también tiene una importante función reguladora en la regulación del tono vascular y juega un papel en la función de las células mast.

Contrariamente a los receptores A_1 y A_{2a} , donde la distribución en los tejidos fue detectada en el nivel de proteína, la presencia de receptores A_{2b} y A_3 fue detectada sobre la base de su nivel de mRNA. Los niveles de expresión por los receptores de adenosina A_3 son bastante bajos comparados a otros subtipos y son altamente dependiente de las especies. Los receptores de adenosina A_3 están expresados primariamente en el sistema nervioso central, en los testículos y en el

sistema inmune, y parecen estar involucrados en la modulación de la liberación del mediador de las células mast en reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Para uso terapéutico, es esencial asegurar que la molécula no se fija o se fija solo en el caso de una alta concentración a los subtipos de receptor de adenosina A₁, A_{2a}, A_{2b}.

Nuestra invención actual se relaciona con los compuestos de la formula general (I), así como con sus sales, solvatos e isómeros, las cuales tienen una alta selectividad por el subtipo de receptor de adenosina A₃.

Los antagonistas A₃ publicados hasta ahora en la literatura, pertenecen a los grupos de los flavonoides, derivados de 1,4-dihidropiridina, triazoloquinazolinas, tiazolonaftiridinas y tiazolopirimidinas. La mayoría de los efectivos y para los subtipos de adenosina antagonista selectivos sin embargo, poseen un fuerte carácter lipofílico, y ellos son en consecuencia limitadamente solubles en agua. Este rasgo obstaculiza la aplicabilidad in vivo de los compuestos. En la literatura mas y mas estudios son orientados a la preparación de antagonistas receptores A₃ de adenosina solubles en agua (Ch. E. Muller et al., J. Med. Chem. 45:3440, 2002; A. Maconi et al., J. Med. Chem. 45:3579, 2002).

La aplicación de patente WO 02/096879 descubre derivados de 2-amino-3-cianoquinolina como un tipo estructuralmente novedoso, antagonista A₃ efectivo. Los compuestos de la formula (I) descritos en la patente de aplicación WO 02/096879 son antagonistas A₃ con alta selectividad..

En la formula general (I)

R^{1'} corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alkil C₁₋₄ recto o ramificado;

$R^{2'}$ corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado;

$R^{3'}$ corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, a un grupo fenil, tienil o furil, opcionalmente sustituido con uno o mas grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, grupos alkoxi C_{1-4} recto o ramificado o un átomo halógeno; un anillo heteroaromático de seis o cinco 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 sustituidos con uno o mas grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, grupos alkoxi C_{1-4} recto o ramificado o un átomo halógeno;

$R^{9'}$, $R^{10'}$, $R^{11'}$ y $R^{12'}$ independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo alkoxi C_{1-4} recto o ramificado, un grupo hidroxil o un átomo halógeno., o $R^{9'}$ y $R^{12'}$ corresponden a un átomo de hidrógeno y $R^{10'}$ y $R^{11'}$ forman conjuntamente un grupo metilendioxido.;

$R^{8'}$ corresponde a un átomo de hidrógeno a un grupo ciano, un grupo aminocarbonil, un grupo alcoxycarbonil C_{1-4} , o un grupo carboxil.

$R^{7'}$ corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, a un grupo fenil, tienil o furil, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxido o con uno o mas grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, grupos alkoxi C_{1-4} recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo trifluorometil, un grupo ciano o un átomo halógeno; o un anillo heteroaromático de seis o cinco 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 con uno o mas grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, grupo alkoxi C_{1-4} recto o ramificado o átomo de haógeno;

X' corresponde a un grupo $-CH_2-$, a un grupo $-NH-$, a un grupo $NR^{8'}$, o un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, un grupo sufo u un grupo sulfoxil, donde $R^{8'}$ corresponde a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalquil C_{3-6} ;

n' representa cero, 1 o 2;

Estos compuestos también, tienen la desventaja característica de que ellos son limitadamente solubles, lo cual impide su utilización en una droga.

Nuestro objetivo fue preparar ligandos A_3 , dentro de ellos antagonistas preferiblemente, con estructura de quinilina, la cual ejerce un fuerte efecto antagonista y una alta selectividad por el receptor A_3 , por ejemplo, ellas inhiben el receptor A_3 en muchas menores concentraciones que lo hacen con los receptores A_1 , A_{2a} , A_{2b} . Objetivos adicionales fueron el que tuvieran datos de estabilidad, biodisponibilidad, índice terapéutico, toxicidad y solubilidad, lo cual permite que estos nuevos compuestos sean incorporados en drogas y que los nuevos compuestos posean una favorable absorción entérica para ser suministrados oralmente.

Nosotros hemos encontrado que los compuestos de la formula general (I) – donde R^1 corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado;

R^2 corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado;

R^3 corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, grupo cicloalquil C_{3-6} , un grupo fenil, tienil o furil, opcionalmente sustituido con un o mas grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, grupo alkoxi C_{1-4} recto o ramificado o un átomo halógeno; un anillo heteroaromático de seis o cinco miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituidos con uno o mas grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, grupos alkoxi C_{1-4} recto o ramificado o un átomo halógeno;

R^4 y R^5 independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalquil C_{3-6} , un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado – que opcionalmente contiene un grupo amino, o un grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquil

C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo carboxil, o un grupo alcoxil sustituido con un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado-; o

R⁴ corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo bencil, y

R⁵ corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo -SO₂H o un grupo acil C₁₋₄ recto o ramificado, o

R⁴ y R⁵, junto con un átomo de nitrógeno, forman un grupo de la fórmula general a.), donde R⁷ y R⁸ independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo cicloalquil C₃₋₆;

R⁶ corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo fenil, bencil, tienil o furil, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo alcoxil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo trifluorometil, un grupo ciano o un átomo de halógeno; o un anillo heteroaromático de seis o cinco 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 uno de azufre, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo alcoxil C₁₋₄ recto o ramificado o un átomo halógeno;

X corresponde a un grupo -CH₂-, un grupo -NH-, un grupo NR⁹-. O un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, un grupo sulfo o un grupo sulfoxil, donde R⁹ corresponde a un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo cicloalquil C₃₋₆;

Z corresponde a un átomo de oxígeno un átomo de azufre, un grupo -CHR¹⁰ - o un grupo -NR¹¹-, donde R¹⁰ corresponde a un átomo de hidrógeno, a un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo cicloalquil C₃₋₆ y R¹¹ corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo cicloalquil C₃₋₆, un grupo - SO₂OH o un grupo acil C₁₋₄ recto o ramificado;

n representa cero, 1 o 2;

m representa 1,2, o 3;

o representa 1,2 o 3;

p representa cero o 1;

r representa cero o 1,

y sus sales solvatos, isómeros (tautómeros, desmotrop, isómeros óptimamente activos) así como las sales y solvatos a partir de estos que satisfacen los criterios anteriores, los datos de solubilidad son de lejos mejores que los de los conocidos 2-amino-3-cianoquinolinas, y además, ellos son altamente activos.

Como se muestra por estudios NMR de fase líquida, en solución los compuestos de la fórmula general (I) son mezclas equilibradas de las formas tautoméricas (IA) y (IB). En fase sólida los tautómeros (IA) y (IB) pueden ser aislados separadamente, como los desmotrops (IA) y (IB).

De acuerdo con los hallazgos anteriores, la presente invención también se relaciona con los isómeros desmotropicos (IA) y (IB). El significado de los sustitutos en las fórmulas generales (IA) y (IB) son como se definieron en la fórmula general (I).

Los compuestos de la fórmula general (I) puede tener un centro quiral dependiendo por ejemplo del significado del grupo de sustitutos R^1 , R^2 y R^3 . Así, la invención también se relaciona con las formas racémicas y óptimamente activas de los compuestos de la fórmula general (I) y sus sales, tautómeros y desmotrops.

El significado detallado de los sustitutos anteriores es el siguiente:

Por un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado nosotros nos referimos a un grupo metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, butil-secundario o butil-terciario, preferiblemente un grupo etil o metil.

Por un grupo alkoxi C_{1-4} recto o ramificado nosotros nos referimos a un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi-secundario, butoxi-terciario, preferiblemente etoxi y metodoxi.

Por un grupo cicloalkil C_{3-6} nosotros nos referimos a un grupo ciclopropil, ciclobutil, ciclopropenil o ciclohexil.

Por un grupo alkil C_{1-4} recto o ramificado nosotros nos referimos a un grupo formil, acetil, propionil, 2-metil-propionil, o butiril.

Por el anillo héteroaromático que contiene uno, dos o tres átomos de hidrógeno nosotros nos referimos a un anillo de pirrola, imidazola, pirazola, 1,2,3-triazola, 1,2,4-triazola, piridina, pirimidirina, piridazina, pirazina o 1,2,4-triazina. El anillo puede opcionalmente ser sustituido con un grupo alkil C_{1-4} , un grupo alkoxi C_{1-4} o un átomo de halógeno.

Por el anillo héteroaromático que contiene un átomo de nitrógeno y un oxígeno- o un átomo de azufre nosotros nos referimos a un anillo de oxazola, isoxazola, tiazola o isotiazola. El anillo puede ser opcionalmente sustituido con un grupo alkil C_{1-4} , un grupo alkoxy C_{1-4} , o un átomo de halógeno.

El grupo a.) representa preferiblemente un grupo pirrolidino, un piperidino, un piperazino, un 4-metilpiperazino, un 4-sulfonilpiperazino o morfolino.

Por sales de los compuestos de la formula general (I) nosotros nos referimos a sales formadas con ácidos inorgánicos u orgánicos y bases. Las sales preferidas son dadas con ácidos farmacéuticamente aceptados, como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido etanosulfónico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico y con bases aceptadas farmacéuticamente, como por

ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, y etanolamina. Las sales usadas para purificación o aislamiento, como por ejemplo las sales de metanosulfonato o el tetrafluoroborato son también objetos de la invención.

Por solvatos nosotros nos referimos a solvatos obtenidos con varios solventes, como por ejemplo agua o etanol.

Un grupo favorito de los compuestos de la fórmula general (I) son aquellos, donde

R^1 corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado;

R^2 corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado;

R^3 corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo cicloalquil C_{3-6} , un grupo fenil, tienil o furil, opcionalmente sustituido con un o mas grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, grupo alcoxil C_{1-4} recto o ramificado o un átomo halógeno.

R^4 y R^5 independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalquil C_{3-6} , un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado – que opcionalmente contiene un grupo amino, o un grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo carboxil, o un grupo alcoxil sustituido con un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado- o;

R^4 corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil, y

R^5 corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo $-SO_2H$ o un grupo acil C_{1-4} recto o ramificado, o

R^4 y R^5 , junto con un átomo de nitrógeno, forman un grupo de la fórmula general a.), donde R^7 y R^8 independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalquil C_{3-6} ;

R^6 corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo fenil, bencil, tienil o furil, opcionalmente sustituido con un grupo metilenodioxi, o con uno o mas grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo alkoxy C_{1-4} recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo trifluorometil, un grupo ciano o un átomo de halógeno; o un anillo heteroaromático de seis o cinco 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 uno de azufre, opcionalmente sustituidos con uno o mas grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo alcoxil C_{1-4} recto o ramificado o un átomo halógeno;

X corresponde a un grupo $-CH_2-$, un grupo $-NH-$, un grupo NR^9- o un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, un grupo sulfo o un grupo sulfoxil, donde R^9 corresponde a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalquil C_{3-6} ;

Z corresponde a un átomo de oxígeno un átomo de azufre, un grupo $-CHR^{10}-$ o un grupo $-NR^{11}-$, donde R^{10} corresponde a un átomo de hidrógeno, a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalquil C_{3-6} y R^{11} corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalquil C_{3-6} , un grupo $-SO_2OH$ o un grupo acil C_{1-4} recto o ramificado;

n representa cero, 1 o 2;

m representa 1,2, o 3;

o representa 1,2 o 3;

p representa cero o 1;

r representa cero o 1,

y sus sales solvatos, isómeros (tautómeros, desmotrop, isómeros ópticamente activos) así como las sales y solvatos a partir de estos.

Un grupo especialmente favorito de los compuestos de la formula general (I) son aquellos, donde

R^1 corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo metil;

R^2 corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo metil;

R³ corresponde a un grupo fenil, tienil o furil,

R⁴ y R⁵ independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalkil C₃₋₆, un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado – que opcionalmente contiene un grupo amino, o un grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo carboxil, o un grupo alcoxil sustituido con un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado- o;

R⁴ corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo bencil, y

R⁵ corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo -SO₂H o un grupo acil C₁₋₄ recto o ramificado, o

R⁴ y R⁵, junto con un átomo de nitrógeno, forman un grupo de la fórmula general a.), donde **R⁷ y R⁸** independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo cicloalkil C₃₋₆;

R⁶ corresponde a un grupo 4-metoxifenil, 3-metilfenil, 3-metoxifenil, 3,4-metilendioxfenil, a un grupo 4-fluorofenil, 2-tienil o a un grupo 2-furil;

X corresponde a un grupo -NH-, o un átomo de oxígeno,

Z corresponde a un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo -CH₂-, un grupo -NH- o un grupo -NR¹¹-, donde **R¹¹** corresponde a, un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo cicloalkil C₃₋₆, un grupo -SO₂OH o un grupo formil; y

n representa 1;

m representa 2;

o representa 2;

p representa cero;

r representa cero,

y sus sales solvatos, isómeros (tautómeros, desmotrop, isómeros ópticamente activos) así como las sales y solvatos a partir de estos.

Son especialmente favoritos los siguientes compuestos, que satisfacen los criterios anteriores:

4-Metoxi-N-[6-(morfolin-4-il)-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il]-benzamida

4-Metoxi-N-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il]-benzamida

4-Metoxi-N-(6-dimetilamina-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

3,4-Metilenodioxo-N-(6-dimetilamino-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

4-Fluoro-N-(6-dimetilamino-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

4-Metoxi-N-(6-piperazina-1-il)-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

4-Metoxi-N-(6-amino-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

N-[4-(Bencilamina)-3-ciano-6-(4-formilpiperazina-1-il)quinolina-2-il]-4-metoxibenzamida

Ácido 4-[4-(Bencilamina)-3-ciano-2-[(4-metoxibenzoil)amino]quinolina-6-il]piperazina-1-sulfónico.

N-[3-Ciano-6-(formilamino)-4-[(2-tienilmetil)amino]quinolina-2-il]-4-metoxibenzamida

N-[3-Ciano-6-(formilamino)-4-[(2-tienilmetil)amino]quinolina-2-il]-1,3-benzodioxola-5-carboxamida

N-[4-(Bencilamina)-3-ciano-6-(formilamino)quinolina-2-il]-1,3-benzodioxola-5-carboxamida.

N-[4-(Bencilamina)-3-ciano-6-(formilamino)quinolina-2-il]-1,3-benzodioxola-4-metoxibenzamida

N-[4-(Bencilamina)-3-ciano-6-[formil(metil)amino]quinolina-2-il]-1,3-benzodioxola-4-metoxibenzamida

N-[3-Ciano-6-[formil(metil)amino]-4-[2-tienilmetil]amino]quinolina-2-il]-4-metoxibenzamida

Ácido {3-Ciano-2-[4(metoxibenzoil)amino]-4-[2-tienilmetil]amino]quinolina-6-il} metilsulfámico

Ácido {4-(Bencilamina)-3-ciano-2-[(4-metoxibenzoil)amino]quinolina-6-il} metilsulfámico.

Ácido {4-(Bencilamina)-3-ciano-2-[(4-metoxibenzoil)amino]quinolina-6-il} sulfámico

Ácido [2-[1,3-Benzodioxol-5-ilcarbonil)amino]-4-(bencilamina)-3-cianoquinolina-6-il] sulfámico

Ácido {2-[(1,3-Benzodioxol-5-ilcarbonil)amino]-3-ciano-4-[(2-tienilmetil)amino]quinolina-6-il} sulfámico

Ácido {3-Ciano-2[(4-metoxibenzoil)amino]-4-[(2-tienilmetil)amino]quinolina-6-il}sulfámico

y sus sales, solvatos, isómeros (tautómeros, desmotrops), así como las sales y solvatos a partir de estos.

Los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo a la presente invención así como sus sales, solvatos, e isómeros (tautómeros, desmotrops, isómeros ópticamente activos) y las sales, solvatos a partir de esto, muestran una solubilidad adecuada, en consecuencia ellos pueden ser favorablemente usados como sustancias activas de formulaciones farmacéuticas.

Los valores de solubilidad en agua en soluciones acuosas amortiguadoras (pH= 6.5 y 7.5) para los compuestos de la fórmula (I) de la aplicación de patente WO 02/096879 son menos de 1 mg/L mientras que para los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención están entre 1 – 200 mg/L.

La presente invención se relaciona también con compuestos farmacéuticos que contienen como principios activos los compuestos de la fórmula general (I) o sus isómeros (tautómeros, desmotrops, isómeros ópticamente activos), sales o solvatos, los cuales son compuestos orales preferiblemente, pero formulaciones inhalantes, parentales y transdermales son también objeto de la invención. Los compuestos farmacéuticos anteriores pueden ser sólidos o líquidos, tales como tabletas, grageas, cápsulas, parches, soluciones, suspensiones o emulsiones. Las composiciones sólidas, primero que todo las tabletas y cápsulas son las preferidas.

Los compuestos farmacéuticos anteriores son preparados utilizando materiales farmacéuticos auxiliares comunes y por métodos estándar.

Los compuestos de la formula general (I) pueden ser usados para el tratamiento de patologías, donde el receptor A_3 juega un papel en el desarrollo de la enfermedad.

Los compuestos de la presente invención que tienen una actividad selectiva sobre el receptor A_3 pueden ser usados en el tratamiento terapéutico o preventivo de las disfunciones del corazón, riñones, sistema respiratorio, sistema nervioso central. Ellos inhiben el efecto protector de adenosina en el crecimiento de células cancerosas, previenen la degranulación de células mast, inhiben la producción de citokina, reduce la presión intraocular, inhibe la liberación de $TNF\alpha$, inhibe la migración de eosinófil, netrofilis y otras células inmunes, inhibe la broncoconstricción y la extravasación del plasma.

Basado en estos efectos, los antagonistas de receptor A_3 de adenosina de la presente invención pueden ser terapéuticamente útiles como drogas anti-inflamatorias, antiasmáticos, antiesquémicos, antidepresivos, antiarrítmicos, protectores renales, anti-tumor, anti-parkinson e incrementadoras cognitivas. Ellas también pueden ser útiles en el tratamiento y prevención de las lesiones de reperfusión miocárdica, la enfermedad crónica de obstrucción pulmonar (COPD) y el síndrome de distensión respiratoria adulta (ARDS) incluyendo la bronquitis crónica, el enfisema pulmonar o disnea, reacciones alérgicas (por ejemplo rinitis, respuestas inducidas por el veneno de hiedra, urticaria, esclerodermia, artritis) otras enfermedades auto-inmunes, enfermedad del intestino inflamado, la enfermedad de Addison, la enfermedad de Crohn, soriasis, reumatismo, hipertensión, desordenes de las funciones neurológicas, glaucoma y diabetes (K.N.Klotz, Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol. 362:382, 2000, P.G.Balardi és P.A Borea, TiPS 21:456, 2000).

Los compuestos de la presente invención pueden ser preferiblemente usados para la manufactura de compuestos farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades tales como asma, COPD y ARDS, glaucoma, tumor enfermedades alérgicas o inflamatorias, isquemia, hipoxia, arritmia y enfermedades renales.

La presente invención se relaciona además con el usos de los compuestos de las formula general (I) para el tratamiento de las patologías anteriores. La dosis diaria sugerida es 0.1 – 1000 mg de ingrediente activo, dependiendo de la natraleza y severidad de la enfermedad, del sexo, peso etc. del paciente.

Un objeto adicional de la invención es la preparación de los compuestos de la formula general (I)

Los sustitutos en las formulas de los intermediarios y reagentes de las formulas generales (I^o), (II^o), (III^o), (IV^o), (V^o), (VI^o), (VII^o), (VIII^o), (IX^o), (X^o), (XI^o), (XII^o), (XIII^o) Y (XIV^o) tienen los siguientes significados.

R¹ corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado;

R² corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado;

R³ corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo cicloalkil C₃₋₆, un grupo fenil, tienil o furil, opcionalmente sustituido con un o mas grupos alquil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo alkoxi C₁₋₄ recto o ramificado, o un átomo halógeno; un anillo héteroaromático de seis o cinco miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un anillo heterarómico que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o mas grupos alquil C₁₋₄ recto o ramificado, grupos alkoxi C₁₋₄ recto o ramificado o un átomo halógeno;

R^4 y R^5 independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalkil C_{3-6} , un grupo alkil C_{1-4} recto o ramificado – que opcionalmente contiene un grupo amino, o un grupo amino sustituido con uno o dos grupos alkil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo carboxil, o un grupo alcoxil sustituido con un grupo alkil C_{1-4} recto o ramificado-; o un grupo protector; o

R^4 corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alkil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil, y

R^5 corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo $-SO_2H$ o un grupo acil C_{1-4} recto o ramificado, o un grupo protector, o

R^4 y R^5 , junto con un átomo de nitrógeno, forman un grupo nitro o un grupo de la fórmula general a.), donde R^7 y R^8 independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo alkil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalkil C_{3-6} ;

R^6 corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alkil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo fenil, bencil, tienil o furil, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxil, o con uno o mas grupo alkil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo alcoxil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo trifluorometil, un grupo ciano o un átomo de halógeno; o un anillo heteroaromático de seis o cinco 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 uno de azufre, opcionalmente sustituido con uno o mas grupos alkil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo alcoxil C_{1-4} recto o ramificado o un átomo halógeno;

X^1 corresponde a un grupo $-CH_2-$, un grupo $-NH-$, un grupo NR^9- , o un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, un grupo sulfo o un grupo sulfoxil, donde R^9 corresponde a un grupo alkil C_{1-4} recto o ramificado o a un grupo cicloalkil C_{3-6} ;

Z^1 corresponde a un átomo de oxígeno un átomo de azufre, un grupo $-CHR^{10}$ – o un grupo $-NR^{11}-$, donde R^{10} corresponde a un átomo de hidrógeno, a un grupo alkil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalkil C_{3-6} y R^{11} corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alkil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalkil C_{3-6} , un grupo $-SO_2OH$ o un grupo acil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo protector;

- R^{12} corresponde a un grupo alquil C_{1-3} recto a ramificado;
- Y representa un grupo viviente;
- n representa cero, 1 o 2;
- m representa 1, 2, o 3;
- o representa 1, 2 o 3;
- p representa cero o 1;
- r representa cero o 1,

Un objeto adicional de la invención es la preparación de compuestos de la formula general (I) y de los parcialmente noveles intermediarios de las formulas generales (I'), (II'), (III'), (IV)', (V'), (VI'), (VII'), (VIII') y (XIII')

En el proceso de acuerdo a la invención

v.) la bis-carboxamida de la formula general (II') es selectivamente hidrolizada y si se desea el grupo protector removido, o

v/i) para la preparación del compuesto de la formula general (I), donde R^4 corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil y R^5 corresponde a un grupo acil C_{1-4} recto o ramificado, o R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo de nitrógeno forma un grupo de la formula general a.), donde Z corresponde a un -grupo $-NR^{11}$, donde R^{11} corresponde a un grupo acil C_{1-4} recto o ramificado y, R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , X, n, m, o, p y r son como se definieron anteriormente,

un compuesto de la formula general (I), donde R^4 corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil y R^5 corresponde a un átomo de hidrógeno, o R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo de nitrógeno forma un grupo de la formula general a.), donde Z corresponde a un -

grupo -NH y, R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , X , n , m , o , p y r son definidos como se definieron anteriormente,

es acilado con un compuesto de la formula general $R^{12'} \text{COY'}$, donde $R^{12'}$ y Y' son definidos como anteriormente, o

vii.) para la preparación de un compuesto de la formula general (1), donde R^4 corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil y R^5 corresponde a un grupo $\text{-SO}_2\text{OH}$, o R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo de nitrógeno forma un grupo de la formula general a.). donde Z corresponde a un -grupo -NR^{11} , donde R^{11} corresponde a un grupo $\text{-SO}_2\text{OH}$ y R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , X , n , m , o , p y r son como se definieron anteriormente, un compuesto de la formula general (I), donde R^4 corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil y R^5 corresponde a un átomo de hidrógeno, o R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo de nitrógeno forma un grupo de la formula general a.). donde Z corresponde a un -grupo -NH- y R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , X , n , m , o , p y r son como se definieron anteriormente,

es reaccionado con un complejo de piridina -SO_3 , o con ClSO_3H , o

viii) para la preparación de un compuesto de la formula general (I), donde R^4 corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil y R^5 corresponde a un grupo $\text{-SO}_2\text{OH}$ y R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , X , Z , n , m , o , p y r son como se definieron anteriormente,

un compuesto de la formula general (XIII'), donde R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^8 , X , Z y n son como se definieron anteriormente

es reaccionado con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ o Na_2HSO_3 . o

es reducido y el compuesto de la formula general (XIV'), así obtenido, donde $R^{4'}$ corresponde a un átomo de hidrógeno y $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{6'}$, $R^{8'}$, X' y n' son como se definieron antes, es sulfatado con un complejo de piridina- SO_3 o con ClSO_3H ,

si se desea transformando el átomo de hidrógeno R^{4*} en un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil, o

v/iv). Para la preparación de un compuesto de la formula general (I), donde R^4 corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalkil C_{3-6} , un grupo bencil, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado - que opcionalmente contiene un grupo amino, o un grupo amino sustituido con uno o dos grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo carboxil, o un grupo alcoxil sustituido con un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado- y R^5 corresponde a un átomo de hidrógeno, o R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo de nitrógeno forma un grupo de la formula general a.). donde R^7 y R^8 independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalkil C_{3-6} y Z corresponde a un grupo $-NR^{11}$, donde R^{11} corresponde a un átomo de hidrógeno, Removiendo el grupo protector del compuesto de la formula general (I'), donde R^{4*} corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalkil C_{3-6} , un grupo bencil, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado - que opcionalmente contiene un grupo amino, un grupo amino sustituido con uno o mas grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo carboxil, o un grupo alcoxil sustituido con un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado - y R^{5*} corresponde a un grupo protector, o R^{4*} y R^{5*} conjuntamente con el átomo de nitrógeno, forma un grupo de la formula general a"). donde R^7 y R^8 independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalkil C_{3-6} y Z corresponde a un grupo $-NR^{11*}$, donde R^{11*} corresponde a un grupo protector y - si se desea- los sustitutos de los compuestos resultantes de la formula general (I) son transformados en cada uno por métodos conocidos, y /o el compuesto de la formula general (I) así obtenido es transformado en una sal o solvato, o liberado de sus sales y solvatos y - si se desea- resuelto en sus isómeros óptimamente activos y - si se desea- un desmotrop dado es transformado en otra forma desmotrópica.

En relación con los agentes para la hidrólisis selectiva, los hidróxidos alcalinos, preferiblemente el hidróxido de potasio y/o el hidróxido de sodio disuelto en un alcohol, preferiblemente en metanol puede ser usado, pero otros agentes conocidos en la química orgánica que ayudan a la hidrólisis buscada, pueden ser usados también.

La hidrólisis selectiva puede ser realizada en un amplio rango de temperaturas, preferiblemente en el rango entre 20° C y 100° C.

La reacción v/i) puede ser realizada usando un derivado de ester del ácido apropiado a una elevada temperatura o usando un derivado de ácido activado (por ejemplo ácido-halogenido) a temperatura ambiente o elevada temperatura aplicando una base adecuada (por ejemplo trietilamida).

La reacción v/ii) puede ser realizada usando complejo de piridina-SO₃ en un solvente adecuado (preferiblemente en piridina) o usando ClSO₃H en un solvente adecuado (preferiblemente en piridina o cloroformo) aplicando una base orgánica fuerte (como DBU) o una base inorgánica (como K₂CO₃) a temperatura ambiente o temperatura elevada.

La reacción v/iii.) puede ser realizada en una solución acuosa alcalina adecuada del compuesto nitro usando un exceso de Na₂S₂O₄ o NaHSO₃ como un reagente a temperatura ambiente o a una temperatura elevada (100°).

De acuerdo con una variante de la reacción v/iii.) el derivado nitro es reducido por cualquiera de los métodos conocidos y el derivado amino resultante es alquilado o bencilado primero bajo condiciones de alquilación o bencilación reductivas y los derivados alquilamino o bencilamina, así obtenidos serán sulfatados como se describió bajo ii).

El grupo protector puede ser cualquier grupo protector conocido. Los ejemplos de grupos protectores, así como de métodos para proteger y desproteger varios grupos funcionales son dados en "Protective Groups in Organic Synthesis, Green et al., 2nd Edition * John Wiley & Sons, Inc, New York., 1991, Los grupos protectores preferidos son Boc, etoxicarbonil, benciloxycarbonil, etc, el el grupo bencil el mas preferido.

Los sustitutos de los compuestos de la formula general (I) pueden ser transformados en cada uno por método conocidos (Comprehensive Organic Transformation, R.C Larock, VCH Publisher, New York, 1989)

Las sales pueden ser preparadas adicionando un equivalente de ácido a la solución alcohólica, preferiblemente solución de etanol de la base y diluyendo la solución con dietil éter y finalmente filtrando y secando los cristales resultantes.

Los compuestos de la formula general (II'), -donde el significado de R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^{8a} , R^{9a} , X^a , Z^a , n^a , o^a , p^a , r^a y m^a es el definido anteriormente- pueden ser preparados por muchos métodos conocidos, entre ellos el método mostrado en el esquema de reacción I, por la acilación de los compuestos de la formula (III') por un método de acilación conocido en la química orgánica. Para el agente de acilación preferiblemente un ácido clorhídrico, para el agente de fijación de ácido trietil amina y/o piridina pueden ser usados, pero otros compuestos conocidos como fijadores de ácido pueden ser también aplicados.

Los compuestos de la formula general (III') - donde el significado de R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^{8a} , X^a , Z^a , n^a , o^a , p^a , r^a y m^a es el definido anteriormente - pueden ser preparados de los compuestos de formula (IV'), por métodos conocidos per se (Nan Zhang, Bioorg. And Med. Chem. Lett., 10, 2825, 2000).

Los compuestos de la formula general (IV^a) - donde el significado de R^{4a}, R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, X^a, Z^a, n^a, o^a, p^a, r^a y m^a es el definido anteriormente – pueden ser preparados de los compuestos de las formula (V^a), por métodos conocidos per se (D.L. Leysen, J. Héterocyclic Chem., 24, 1611, 1987).

Los compuestos de la formula general (V^a) - donde el significado de R^{4a}, R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, Z^a, r^a, o^a, p^a, y m^a es el definido anteriormente – pueden ser preparados de los compuestos de las formula (VI^a), por métodos conocidos per se (Pfizer (Inc) USP 4,175,193).

Los compuestos de la formula general (VI^a) - donde el significado de R^{4a}, R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, Z^a, r^a, o^a, p^a, y m^a es el definido anteriormente – pueden ser preparados de los compuestos de las formula (VII^a), por métodos conocidos per se (D.L. Leysen, J. Héterocyclic Chem., 24, 1611, 1987).

Los compuestos de la formula general (VII^a) - donde el significado de R^{4a}, R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, Z^a, r^a, o^a, p^a, y m^a es el definido anteriormente – pueden ser preparados de los compuestos de las formula (VIII^a), por métodos conocidos per se (D.H. Klaubert and J. H. Sellstedt . J. Med. Chem., 24, 742, 1981). O son productos en el mercado, tales como los compuestos donde R^{4a} y R^{5a}, conjuntamente con un átomo de nitrógeno forman un grupo nitro.

Los compuestos de la formula general (VIII^a) - donde el significado de R^{4a}, R^{5a}, R^{7a}, R^{8a}, Z^a, r^a, o^a, p^a, y m^a es el definido anteriormente – pueden ser preparados de los compuestos de las formula (IX^a), por métodos conocidos per se (J. H. Hutchinson and J. J. Cook . J. Med. Chem., 39, 4583, 1996).

Los compuestos de las formulas general (I), (I'), (II'), (III'), (IV'), (V'), (VI'), (VII'), (VIII'), (XIII') Y (XIV') de acuerdo con la invención, así como su preparación y

actividad biológica son mostrados por los ejemplos siguientes, sin limitar las reivindicaciones a los ejemplos.

Ejemplo 1

4-Metoxi-N-[6-(morfolin-4-il)-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il]benzamida

En la formula general (I) R¹ y R² corresponde a un átomo de hidrógeno, R³ a un grupo fenil, grupo a.) a un grupo morfolino, R⁶ por el grupo 4-metoxifenil.

a.) Ácido 2-Nitro-5-(morfolina-4-il) benzoico:

La mezcla de 5 g de ácido 2-nitro-5-clorobenzoico y 15 ml de morfolina es revuelta a 120° C por 6 horas. A la mezcla de la reacción son adicionados 150 ml de acetato de etil. El material cristalino amarillo precipitado es filtrado, disuelto en 15 ml de agua. El pH de la mezcla es ajustado a 6 con ácido acético. El material precipitado es filtrado, lavado con agua y secado, para obtener 4.2 g del compuesto del título. M.p: 172° C.

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 7.85 ppm (m, 1H), 7.0-6.9 (m, 2H), 3.67 (m, 4H), 2.85 (m, 4H).

b.) Ácido 2-amino-5(morfolina-4-il) benzoico

La mezcla de 6 g de ácido 2-nitro-5-(morfolina-4-il)benzoico, 15 ml de ciclobenceno y 3 g de Pd/C (10%) es calentada bajo condiciones de reflujo en 120 ml de etanol por 6 horas. La mezcla de reacción caliente es filtrada a través de un filtro de celita El filtrado es evaporado para obtener 4.8 g del compuesto del título. M.p: 242 °C

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 7.25 ppm (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 3.69 (m, 4H), 2.85 (m, 4H).

c.) Anhídrido 5-(Morfolina-4-il) isatoico

A la mezcla de 8.9 g de ácido 2-amino-5-(morfolina-4-il)benzoico en 60 ml de dioxano, bajo agitación y enfriada externamente con agua fría son adicionados 10 ml de difosgena por goteo. La mezcla es calentada bajo condiciones de reflujo por 4 horas. De la mezcla de reacción fría el material sólido es filtrado, lavado con 50 ml de éter. El producto es revuelto por 5 minutos en una mezcla de 50 ml de metanol y 5 ml de trietilamina, es filtrado y lavado con 30 ml de metanol. Después de secado 7 g del producto del título es obtenido, m.p: 235 °C.

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 7.8 ppm (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 3.73 (m, 4H), 2.92 (m, 4H).

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

4 g de malonitrilo son disueltos en 50 ml de dimetilformamida. A la solución, en varias porciones, 2.4 g de dispersión aceitosa al 60% de hidruro de sodio son adicionadas. A la solución transparente 8 g de anhídrido 5-(morfolina-4-il) isatoico es adicionada y la mezcla es revuelta a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de la reacción es diluida con 70 ml de agua y extraída con 2X3ml de acetato de etil. La fase acuosa es evaporada en vacío, el residuo sólido es disuelto en 20 ml de agua, el pH es ajustado a 6 con ácido acético. El material precipitado es filtrado, lavado con agua. Después de secado 6.6 g del compuesto del título son obtenidos m.p: 291 °C.

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 7.27 ppm (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.12 (m, 4H).

e) 2-Amino-3-ciano-4-cloro-6-(morfolina-4-il)quinolina

La mezcla de 1.7 g de 2-amino-3-ciano-4-hidroxi-6-(morfolina-4-il)quinolina y 3.4 ml de cloruro de fosforil es revuelta a 120 °C. durante 4 horas. La mezcla de reacción enfriada es vertida sobre 30 g de hielo, el pH de la mezcla es ajustado a 8 con una solución de hidróxido de sodio al 10%, y el material precipitado es filtrado. Después de secado 1.5 g del compuesto del título son obtenidos, mp: 206 °C.

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 7.69 ppm (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 3.74 (m, 4H), 3.08 (M,4H).

f.) 2-Amino-3-ciano-4-bencilamina-6-(morfolina-4-il)quinolina

3 g de 2-Amino-3-ciano-4-cloro-6-(morfolina-4-il)quinolina y 6 ml de bencilamina son revueltos a 125 °C durante tres horas. La mezcla de reacción es vertida sobre 30 ml de agua. El material precipitado es filtrado, lavado con 20 ml de agua. Después de secado 2.3 g del compuesto del título son obtenidos, m.p: 202 °C

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 8.14 ppm (m, 1H), 7.5-7.2 (m, 8H), 5.85 (s, 2H), 5.04 (d, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.1 (m,4H).

g) 4-Metoxi-N-(4-metoxibenzoil)-N-(6-morfolina-4-il)-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

A la solución de 0.4 g de 2-amino-3-ciano-4-benzcilamina-6-(morfolina-4-il)quinolina en 2 ml de piridina, 0.4 ml de 4- cloruro metoxibenzoil es adicionado bajo agitación y enfriamiento. La mezcla de reacción es revuelta a 80 °C durante 8 horas, y después vertida sobre 5 ml de agua-hielo. El material precipitado es filtrado, lavado dos veces con 3 ml de agua. Después de secado 0.53 g del compuesto del título son obtenidos, m.p: 157 °C

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 8.92 ppm (t, 1H), 8.32 (m, 4H), 7.61 (m, 3H), 7.38 (m, 5H), 7.12 (m, 4H), 5.1 (d,2H), 3.82 (m,8H).

h.) 4-Metoxi-N-[(6-morfolina-4-il)-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il]benzamida

A la solución de 2.3 g de 4-metoxi-N-(4-metoxibenzoil)-N-(6-morfolina-4-il)-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il]benzamida en 20 ml de acetonitrilo, 5 ml de solución de hidróxido de potasio metanólico 1N es adicionada. La mezcla de reacción es calentada bajo condiciones de reflujo durante 10 minutos, 1.5 ml de ácido ascético glacial es adicionado a ella, luego es neutralizado con 15 ml de solución de carbonato de hidrógeno de sodio 1M. El precipitado es filtrado, el material cristalino amarillo es recrystalizado a partir de la mezcla de 5 ml de dimetilformamida y 40 ml de etanol. Después de secado 1.3 g del compuesto del título es obtenido, m.p.: 260 °C.

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 10.5 ppm (s, 1H), 8.92 (t, 1H), 8.4 (m, 2H), 7.66 (m, 3H), 7.35 (m, 5H), 7.05 (,2H), 5.1 (d,2H), 3.82 (m,8H).

Ejemplo 2

4-Metoxi-N-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il]benzamida

En la formula general (I) R¹ y R² corresponden a un átomo de hidrógeno, R³ a un grupo fenil, grupo a.) a un grupo 4-metilpiperazina-1-il, R⁶ a un grupo 4-metoxifenil.

a.) Ácido 2-Nitro-5-(4-metilpiperazina-1-il) benzoico

La mezcla de 10 g de ácido 2-nitro-5-clorobenzoico y 30 ml de N-metilpiperazina es revuelta a 120 °C durante 6 horas. A la mezcla de la reacción 150 ml de etil

acetato fueron adicionados. El material precipitado es filtrado, lavado con agua y secado, para obtener 11.2 g del compuesto del título. M.p.: 212 °C

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 7.89 ppm (d, 1H), 7.03-6.93 (m, 2H), 3.7-3.45 (m, 8H), 2.25 (s, 3H).

b.) Ácido 2-Amino-5-(4-metilpiperizina-1-il) benzoico

La mezcla de 9 g de ácido 2-nitro-5-(4-metilpiperazina)benzoico, 20 ml de ciclohexano y 3.5 g de Pd/C (10%) es calentada bajo condiciones de reflujo en 120 ml de etanol durante 6 horas. La mezcla de la reacción caliente es filtrada a través de un filtro de celita. El filtrado es evaporado para obtener 3.5 g del compuesto del título. M.p.: 212 °C

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 7.19 ppm (d, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.69 (d, 1H), 2.9 (m, 4H), 2.43 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).

c.) Anhídrido 5-(4-metilpiperazina-1-il) isatoico

A la mezcla de 5.3 g de ácido 2-amino-5-(4-metilpiperzina)benzoico en 30 ml de dioxano, bajo agitación y enfriamiento externo con agua fría 6 ml de difosgena es adicionada por goteo. La mezcla es calentada bajo condiciones de reflujo durante 4 horas. De la mezcla de reacción fría el material sólido es filtrado, lavado con 50 ml de éter. El producto es revuelto por 5 minutos en la mezcla de 50 ml de metanol y 5 ml de trietilamina, filtrada, lavada con 30 ml de metanol. Después de secado 5.4 g del compuesto del título son obtenidos, m.p.: 285 °C.

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 7.81 ppm (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 3.73 – 2.92 (m, 8H), 2.23 (s, 3H).

d.) 4-Amino-3-ciano-4-hidroxi-6-(4-metilpiperazina-1-il)quinolina

2 g de malonitrilo es disuelto en 30 ml de dimetilformamida. A la solución, en varias porciones, 1.3 g de una dispersión aceitosa de hidruro sodio al 60% son adicionados. A la solución transparente 6.5 g de anhídrido ácido 5-(4-metilpiperzina)isatoico es adicionado y la mezcla es revuelta a temperatura ambiente por 10 horas. La mezcla de reacción es diluida con 70 ml de agua y extraída con 2X30ml de etil acetato. La fase acuosa es evaporada en vacío, el residuo sólido es disuelto en 20 ml de agua, el pH es ajustado a 6 con ácido acético. El material precipitado es filtrado, lavado con agua. Después de secado 5.2 g del compuesto del título son obtenidos, m.p.: 156 °C

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 7.23 ppm (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 3.65 – 2.83 (m, 8), 2.1 (s, 3H).

e) 2-Amino-3-ciano-4-cloro-6-(4-metilpiperazina-1-il)quinolina

La mezcla de 2 g de 2-amino-3-ciano-4-hidroxi-6-(4-metilpiperazina)quinolina y 4 ml de cloruro de fosforil es revuelta a 120 °C por 4 horas. La mezcla de reacción enfriada es vertida sobre 40 g de hielo, el pH de la mezcla es ajustado a 6 con una solución de hidróxido de sodio al 10%, y el material precipitado es filtrado. Después de secado 1.5 g del compuesto del título son obtenidos, m.p. : 189 °C

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 7.69 ppm (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 3.25- 2.57 (m,8H), 2.29 (s, 3H).

f.) 2-Amino-3-ciano-4-bencilamina-6-(4-metilpiperazina-1-il))quinolina

3 g de 2-amino-3-ciano-4-cloro-6-(4-metilpiperazina)quinolina y 6 ml de bencilamina son revueltos a 125 °C por 3 horas. La mezcla de reacción es vertida sobre 30 ml de agua. El material precipitado es filtrado, lavado con 20 ml de agua. Después de secado 2.3 g del compuesto del título son obtenidos, m.p.: 176 °C.

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 8.5 ppm (t, 1H), 7.5-7.15 (m, 8H), 5.85 (s, 2H), 5.04 (d, 2H), 3.65- 3.12 (m,8H), 2.23 (s, 3H).

g.) 4-Metoxi-N-(4-metoxibenzoil)-N-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il]benzamida

A la solución de 0.6 g de 2-amino-3-ciano-4-bencilamina-6-(4-metilpiperazina)quinolina en 2 ml de piridina, 0.6 ml de 4- cloruro metoxibenzoil es adicionada bajo agitación y enfriamiento. La mezcla de reacción es revuelta a 80 °C por 8 horas, y luego vertida sobre 5 ml de agua-hielo. El material precipitado es filtrado, lavado dos veces con 3 ml de agua. Después de secado 0.63 g del compuesto del título son obtenidos, m.p: 176 °C.

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 8.39 ppm (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.47 (m, 5H), 7.32 (m, 5H), 7.14 (m,4H), 5.1 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.52-2.98(m, 8H), 2.25 (s,3H).

h.) 4-Metoxi-N-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il]benzamida

A la solución de 2.3 g de 4-Metoxi-N-(4-metoxibenzoil)-N-(6-(4-metilpiperazina)-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il)benzamida en 15 ml de acetonitrilo, 4 ml de solución de hidróxido de potasio metanólico 1N son adicionados. La mezcla de reacción es calentada bajo condiciones de reflujo por 10 minutos 1 ml de ácido acético glacial es adicionado a ella, luego es neutralizada con 12 ml de solución de carbonato de hidrógeno de sodio 1M. El precipitado es filtrado, el material cristalino amarillo es recristalizado a partir de la mezcla de 15 ml de metanol y 35 ml de agua. Después de secado 1.1 g del compuesto del título son obtenidos, m.p.: 173 °C.

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 10.53 ppm (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.57 (m, 3H), 7.34 (m, 5H), 7.04 (m, 2H), 5.1 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.52- 2.98 (m, 8H), 2.25 (2.3H).

Ejemplo 3

4-Metoxi-N-(6-dimetilamino-4-bencilamina-3-cinaquinolina-2-il)benzamida

En la formula general (I) R¹ y R² corresponden a átomos de hidrógeno, R³ a un grupo fenil, un grupo a.) corresponde a un grupo dimetilamina, R⁶ a un grupo 4-metoxifenil.

a.) Acido 2-Nitro-5-dimetilamino benzoico

La mezcla de 5 g de ácido 2-nitro-5- clorobenzoico y 15 ml de solución acuosa de dimetilamina al 60% es revuelta a 100 °C. La mezcla de reacción es evaporada. El residuo disuelto en 15 ml de agua. El pH de la mezcla es ajustado a 6 con ácido acético. El material cristalino amarillo precipitado es filtrado, lavado con agua y secado, para obtener 3.4 g del compuesto del título. Mp.: 189 °C.

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 7.78 ppm (d, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.00 (s, 6H).

b.) ácido 2-amino-5-dimetilaminobenzoico

La mezcla de 2.1 g de ácido 2-nitro-5-dimetilaminobenzoico, 7 m de ciclohexeno y 1.5g de Pd/C (10%) es calentado bajo condiciones de reflujo en 60 ml de etanol durante 6 horas. La mezcla de reacción caliente es filtrada a través de un filtro de celita. El filtrado es evaporado para obtener 1.1 g del compuesto del título. M.p: 232 °C.

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 7.01 ppm (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 2.88 (s, 6H).

c.) Anhídrido 5-dimetilaminoisatoico

A la mezcla de 8.9 g de ácido 2-amino-5-dimetilaminobenzoico en 60 ml de dioxano, bajo agitación y enfriamiento externo con agua fría 10 ml de disfogeno es adicionado por goteo. La mezcla es calentada bajo condiciones de reflujo por 4 horas. De la mezcla de reacción fría el material sólido es filtrado, lavado con 50 ml de éter. El producto es revuelto por 5 minutos en la mezcla de 50 ml de metanol y 5 ml de trietilamina, filtrado, lavado con 30 ml de metanol. Después de secado 7g del producto del título son obtenidos, m.p: 258 °C

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 7.43 ppm (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 2.95 (s, 6H).

e.) 2-Amino-3-ciano-4-cloro-6-dimetilaminoquinolina

La mezcla de 1.7 g de 2-amino-3-ciano-4-hidroxi-6-dimetilaminoquinolina y 3.4 ml de cloruro de fosforil es revuelta a 120 °C por 4 horas. La mezcla de reacción enfriada es vertida sobre 30 g de hielo, el pH de la mezcla es ajustado a 8 con una solución de hidróxido de sodio al 10% y el material precipitado es filtrado. Después de secado 1.5 del compuesto del título es obtenido, m.p.: 285 °C.

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 7.43 ppm (mm, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.75 (s, 2H), 2.99 (s, 6H).

f.) 2-Amino-3-ciano-4-bencilamina-6-dimetilaminoquinolina

3 g de 2-amino-3-ciano-4-cloro-6-dimetilaminoquinolina y 6 ml de bencilamina son revueltos a 125 °C por 3 horas. La mezcla de reacción es vertida sobre 30 ml de agua. El material precipitado es filtrado, lavado con 20 ml de agua. Después de secado 2.3 g del compuesto del título son obtenidos, m.p.: 265 °C

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 8.55-8.45 ppm (m, 2H), 7.8 (m, 1H), 7.5 – 7.23 (m, 7H), 6.25 (s, 2H), 5.08 (d, 2H), 2.99 (s, 6H).

g.) 4-Metoxi-N-(4-metoxibenzoil)-N-(6-dimetilamina-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

A la solución de 0.4 g de 2-amino-3-ciano-4-bencilamina-6-dimetilaminoquinolina en 2 ml de piridina, 0.4 ml de 4-cloruro de metoxibenzoil es adicionado bajo agitación y enfriamiento. La mezcla de reacción es revuelta a 80 °C por 8 horas, luego vertida sobre 5 ml de agua-hielo. El material precipitado es filtrado, lavado dos veces con 3 ml de agua. Después de secado 0.53 g del compuesto del título es obtenido, m.p.: 156 °C

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 8.35 ppm (m, 2H), 7.9 (m, 2H), 7.47 (m, 5H), 7.3 (m, 5H), 7.1 (m, 4H), 5.12 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.00 (s, 6H).

h.) 4-Metoxi-N-(6-dimetilamina-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

A la solución de 2.3 g de 4-metoxi-N-(4-metoxibenzoil)-N-(6-dimetilamina-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il)benzamida en 20 ml de acetonitrilo, 5 ml de solución de hidróxido de potasio metanólico 1N es adicionada. La mezcla de reacción es calentada bajo condiciones de reflujo por 10 minutos, 1.5 ml de ácido acético glacial es adicionado a ella, luego es neutralizada con 15 ml de solución de carbonato de hidrógeno de sodio 1M. El precipitado es filtrado, el material cristalino amarillo es recrystalizado a partir de la mezcla de 5 ml de metilformamida y 40 ml de etanol. Después de secado 1.3 g del compuesto del título es obtenido, m.p: 185 °C.

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 10.5 ppm (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.3 (m, 5H), 7.02 (m, 2H), 5.10 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.0 (s, 6H).

Ejemplo 4

4-Metoxi-N-(6-dimetilamina-4-[2-furilmetilamino]-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

En la formula general (I) R^1 y R^2 corresponde a un átomo de hidrógeno, R^3 a un grupo furilamino, un grupo a.) a un grupo dimetilamino, R^6 a un grupo 4-metoxifenil.

a.) 2-Amino-3-ciano-4-[2-furilmetilamina]-6-dimetilaminoquinolina

3 g de 2-amino-3-ciano-4-cloro-6-dimetilaminoquinolina y 6 ml de furilamina son revueltos a 125 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción es vertida sobre 30 ml de agua. El material precipitado es filtrado, lavado con 20 ml de agua. Después de secado 2.05 g del compuesto del título son obtenidos, m.p: 235 °C.

^{1} H-NMR.(DMSO- d_6) 8.7 ppm (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.35-7.23 (m, 3H), 6.8 (s, 2H), 6.4 (m, 2H), 5.06 (d, 2H), 2.96 (s, 6H).

b.) 4-Metoxi-N-(4-metoxibenzoil)-N-(6-dimetilamino-4-[2-furilmetilamina]-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

A la solución de 0.4 g de 2-amino-3-ciano-4-[2-furilmetilamina]-6-dimetilaminoquinolina en 2 ml de piridina, 0.4 ml de 4-cloruro de metoxibenzoil es adicionado bajo agitación y enfriamiento. La mezcla de reacción es revuelta a 80 °C durante 8 horas, luego vertida sobre 5 ml de agua-hielo. El material precipitado es filtrado, lavado dos veces con 3 ml de agua. Después de secado 0.5 g del compuesto del título son obtenidos. M.p.: 143 °C

^{1} H-NMR.(DMSO- d_6) 8.35 ppm (m, 1H), 7.9 – 7.1 (m, 14H), 5.12 (m, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.00 (s, 6H).

c.) 4-Metoxi-N-(6-dimetilamina-4-[2-furilmetilamina]-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

A la solución de 2.3 g de 4-metoxi-N-(4-metoxibenzoil)-N-(6-dimetilamina-4-[2-furilmetilamina]-3-cianoquinolina-2-il)benzamida en 20 ml de acetonitrilo, 5 ml de solución de hidróxido de potasio metanólico 1N son adicionados. La mezcla de

reacción es calentada bajo condiciones de reflujo durante 10 minutos, 1.5 ml de ácido acético glacial son adicionados a ella, luego es neutralizada con 15 ml de solución de carbonato de hidrógeno de sodio 1M. El precipitado es filtrado, el material cristalino amarillo es recrystalizado de la mezcla de 5 ml de dimetilformamida y 40 ml de etanol. Después de secado 1.1 g del compuesto del título son obtenidos, m.p.: 195 °C

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 10.5 ppm (m, 1H), 8.25 (t, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.63 – 7.03 (m, 7H), 6.42 (d, 1H), 5.04 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.05 (s, 6H).

Ejemplo 5

4-Metoxi-N-(6-dimetilamina-4-[2-tienilmetilamina]-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

En la formula general (I) R¹ y R² corresponde a un átomo de hidrógeno, R³ a un grupo 2-tienilmetilamino, un grupo a.) a un grupo dimetilamina, R⁶ a un grupo metoxifenil.

a.) 2-Amino-3-ciano-4-[2-tienilmetilamino]-6-dimetilaminoquinolina

3g de 2-amino-3-ciano-4-cloro-6-dimetilaminoquinolina y 6 ml de 2-tienilmetilamina son revueltos a 125 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción es vertida sobre 30 ml de agua. El material precipitado es filtrado, lavado con 20 ml de agua. Después de secado 1.9 g del compuesto del título son obtenidos, m.p.: 211 °C.

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 8.2 ppm (m, 1H), 7.46 – 6.95 (m, 6H), 6.08 (s, 2H), 5.18 (d, 2H), 2.94 (s, 6H).

b.) 4-Metoxi-N-(4-metoxibenzoil)-N-(6-dimetilamina-4-[2-tienilmetilamina]-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

87

87

A la solución de 0.4 g de 2-amino-3-ciano-4-[2-tienilmetilamino]-6-dimetilaminoquinolina en 2 ml de piridina, 0.4 ml de 4-cloruro metoxibenzoil son adicionados bajo agitación y enfriamiento. La mezcla de la reacción es revuelta a 80 °C durante 8 horas, luego vertida sobre 5 ml de agua-hielo. El material precipitado es filtrado, lavado dos veces con 3 ml de agua. Después de secado 0.43 g del compuesto del título son obtenidos, m.p.: 171 °C

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 8.35 ppm (m, 1H), 7.9 – 7.05 (m, 14H), 5.12 (m, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.0 (s, 6H).

c.) 4-Metoxi-N-(6-dimetilamino-4-[2-tienilmetilamino]-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

A la solución de 2.3 g de 4-Metoxi-N-(4-metoxibenzoil)-N-(6-dimetilamino-4-[2-tienilmetilamino]-3-cianoquinolina-2-il)benzamida en 20 ml de acetonitrilo, 5 ml de solución de hidróxido de potasio metanólico 1N son adicionados. La mezcla de la reacción es calentada bajo condiciones de reflujo durante 10 minutos, 1.5 ml de ácido acético glacial son adicionados a ella, luego es neutralizada con 15 ml de solución de carbonato de hidrógeno de sodio 1M. El precipitado es filtrado, el material cristalino amarillo es recristalizado a partir de la mezcla de 5 ml de dimetilformamida y 40 ml de etanol. Después de secado 1.15 g del compuesto del título son obtenidos, m.p : 163 °C.

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 10.5 ppm (m, 1H), 8.3 (t, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.63 – 6.96 (m, 8H), 5.2 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.05 (s, 6H).

Ejemplo 6

4-Metoxi-n-[6-(piperazina-1-il)-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il]benzamida

En la formula general (I) R¹ y R² corresponden a un átomo de hidrógeno, R³ a un grupo fenil, un grupo a.) a un grupo de piperazina, R⁶ a un grupo 4-metoxifenil.

a.) Ácido 2-Nitro-5-(4-bencilpiperazina-1-il) benzoico

La mezcla de 20 g de ácido 2-nitro-5-clorobenzoico y 50 ml de N-bencilpiperazina es revuelta a 120 °C durante 6 horas. A la mezcla de la reacción 250 ml de acetato de etil son adicionados. El material cristalino amarillo precipitado es filtrado, disuelto en 200 ml de agua. El pH de la mezcla es ajustado a 6 con ácido acético. El material precipitado es filtrado, lavado con agua y secado, para obtener 30 g del compuesto del título. Mp: 172 °C.

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 7.8 – 6.7 ppm (m, 8H), 3.5(s, 2H), 3.5 – 2.8 (m, 8H).

c.) Anhídrido 5-(4-bencilpiperazina-1-il) isatoico

A la mezcla de 15 g de ácido 2-amino-5-(4-bencilpiperazina-1-il) benzoico en 90 ml de dioxano, bajo agitación y enfriamiento externo con agua fría 12.7 ml de difosgeno son adicionados por goteo. La mezcla es calentada bajo condiciones de reflujo durante 4 horas. De la mezcla de reacción fría el material sólido es filtrado y lavado con 50 ml de metanol. Después de secado 17 g del compuesto del título son obtenidos, m.p: 235 °C.

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 7.68 – 7.1 ppm (m, 8H), 3.6 (s, 2H), 3.5 – 2.5 (m, 8H).

d.) 2-Amino-3-ciano-4-hidroxi-6-(4-bencilpiperazina-1-il)quinolina

6.1 g de malonitrilo son disueltos en 100 ml de dimetilformamida. A la solución, en varias porciones, 3.6 g de dispersión aceitosa de hidruro de sodio al 60% son adicionados. A la solución transparente 18 g de anhídrido 5-(4-bencilpiperazina-1-il) isatoico son adicionados y la mezcla es revuelta a temperatura ambiente

durante 10 horas. La mezcla de la reacción es diluida con 100 ml de agua y extraída con 2 X 50 ml de etil acetato. La fase acuosa es evaporada en vacío, el residuo sólido es disuelto en 50 ml de agua, el pH es ajustado a 6 con ácido acético y reflujo durante 5 horas. Después de enfriarse el material precipitado es filtrado, lavado con agua. Después de secado 14.3 g del compuesto del título son obtenidos, m.p: 291 °C.

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 7.7 – 6.5 ppm (m, 10H), 4.1(s, 2H), 3.5 – 2.5 (m, 8H).

c.) 2-Amino-3-ciano-4-cloro-6-(4-bencilpiperazina-1-il)quinolina

La mezcla de 14 g de 2 -amino-3-ciano-4-hidroxi-6-(4-bencilpiperazina-1-il)quinolina y 28 ml de cloruro de fosforil es revuelta a 120 °C durante 6 horas. La mezcla de la reacción enfriada es vertida sobre 500 g de hielo, el pH de la mezcla es ajustado a 8 con solución de hidróxido de sodio al 10%, el material precipitado es filtrado. Después de secado 14.5 g del compuesto del título son obtenidos, m.p: 206 °C.

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 7.7 – 7.14 ppm (m, 8H), 6.9 (s, 2H), 3.7 (s, 2H), 3.5-2.5 (m, 8H).

f) 2-Amino-3-ciano-4-bencilamina-6-(4-bencilpiperazina-1-il)quinolina

14 g de 2-amino-3-ciano-4-cloro-6-(4-bencilpiperazina-1-il)quinolina y 28 ml de bencilamina son revueltos a 125 °C durante 4 horas. La mezcla de la reacción es vertida sobre 100 ml de agua. El material precipitado es filtrado , lavado con 2 X 50 ml de agua. Después de secado 8 g del compuesto del título son obtenidos, m.p: 202 °C.

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 8.1 ppm (m, 1H), 7.5 – 7.2 (m, 13H), 5.8 (s, 2H), 5.0 (d, 2H), 3.54 (s,2H), 3.5.2.5 (m, 8H).

g) 4-Metoxi-N-(4-metoxibenzoil)-N-(6-(4-bencilpiperazina-1-il)-4-bencilamima-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

A la solución de 0.9 g de 2-amino-3-ciano-4-bencilamina-6-(4-bencilpiperazina-1-il)quinolina en 5 ml de etilacetato que contiene 0.3 ml de trietilamina, 0.5 ml de 4-cloruro metoxibenzoil son adicionados bajo agitación y enfriamiento. La mezcla de la reacción es revuelta a 80 °C durante 8 horas, luego vertida sobre 10 ml de agua-hielo. El material precipitado es filtrado, lavado dos veces con 3 ml de agua. Después de secado 0.53 g del compuesto del título son obtenidos, m.p: 157 °C.

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 8.92 ppm (t, 1H), 8.32 (m, 4H), 7.61 (m, 3H), 7.38 (m, 5 H), 7.12 (m, 4H), 5.1 (d, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.56 (s, 2H), 3.5 –2.5 (m, 8H).

h) 4-Metoxi-N-[(6-(4-bencilpiperazina-1-il)-4-bencilamima-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

A la solución de 2.0 g de 4-metoxi-N-(4-metoxibenzoil)-N-(6-(4-bencilpiperazina-1-il)-4-bencilamino-3-cianoquinolina-2-il)benzamida en 20 ml de acetonitrilo, 4 ml de solución de hidróxido de sodio metanólico 1 N son adicionados. La mezcla de la reacción es calentada bajo condiciones de reflujo durante 10 minutos, 1.5 ml de ácido acético glacial son adicionados a ella, luego es neutralizada con 15 ml de solución de carbonato de hidrógeno de sodio 1M. El precipitado es filtrado, el material cristalino amarillo es recristalizado a partir de la mezcla de 5 ml de dimetilformamida y 40 ml de etanol. Después de secado 1.3 g del compuesto del título son obtenidos, m.p: 260 °C.

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 10.5 ppm (s, 1H), 8.92 (t, 1H), 7.97 – 7.01 (m, 17H), 5.1 (d, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.5 –2.5 (m, 8H).

i) 4-Metoxi-N-[(6-(piperazina-1-il)-4-bencilamima-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

1 g de 4-metoxi-N-[(6-(4-bencilpiperazina-1-il)-4-bencilamina-3-cianoquinollina-2-il]benzamida fue disuelto en dimetilformamida y agua, que contiene 0.5 ml de ácido acético y fue hidrogenada en la presencia de 50 mg de Pd/C (10%) durante 4 horas a 45 °C. Después de filtración del catalítico y evaporación del solvente el producto crudo fue purificado mediante cromatografía para dar 0.65 g del compuesto del título, m.p: 145 °C.

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 10.5 ppm (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.6 – 7.35 (m, 2H), 7.33 (s, 5H), 7.24 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 5.08 (d, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.22 (m, 4H), 2.86 (m, 4H).

Ejemplo 7

N-[6-amino-4-(bencilamina)-3-cianoquinolina-2-il]-4-metoxibenzamida

En la formula general (I) R¹ y R² corresponden a un átomo de hidrógeno, R³ a un grupo fenil, NR⁴R⁵ a NH₂, R⁶ a un grupo 4-metoxifenil.

a.) Anhídrido 5- Nitroisatoico

A la mezcla de 37 g de ácido 2-amino-5-nitrobenzoico en 500 ml de dioxano, bajo agitación 24.5 ml de difosgeno son adicionados por goteo. La mezcla fue calentada bajo condiciones de reflujo durante 6 horas luego es evaporada hasta secarse. El residuo fue suspendido en 10 ml de dietil éter y filtrado para dar 41.4 g del compuesto del título como sal HCl, m.p.: 256 –259 °C. LC-MS: MH⁺ 209, Tiempo de Ret.: 5:00 minutos.

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 8.54 (d, 1H), 8.46 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H) ppm.

b.) 2-Amino-3-ciano-4-hidroxi-6-nitroquinolina

A la solución de 47.25 g de anhídrido 5- nitroisatoico en 230 ml de DMF 15 g de malonitrilo y 63.3 ml de trietilamina fueron adicionados y la mezcla de reacción fue revuelta a 60 °C durante 2 horas. El solvente fue evaporado a presión reducida y el residuo fue mezclado con 570 ml de acetonitrilo y 114 ml de HCl concd y la solución fue revuelta a temperatura ambiente de un día para otro. El precipitado fue filtrado, lavado con agua y etanol para dar 49.7 g del producto, m.p.: > 360 °C, LC-MS: MH⁺ 231; tiempo ret. 4.78 minutos

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 8.64 (d, 1H), 8.36 (dd, 1H), 7.6 (s, 2H), 7.55 (d, 1H) ppm.

c.) 2-Amino-3-ciano-4-cloro-6-nitroquinolina

La mezcla revuelta de 48.5 g de 2-amino-3-ciano-4-hidroxi-6-nitroquinolina y 550 ml de cloruro de fosforil fue refluja durante 4 horas. La mezcla de la reacción fue concentrada a la mitad de su volumen y el residuo fue vertido sobre 1500 g de hielo. El precipitado amarillo fue filtrado, lavado con agua para dar 60.5 g de sólido, 25 g de este sólido fue revuelto a temperatura ambiente en 500 ml de 0.5 N HCl durante 6 horas, luego el precipitado fue filtrado, lavado con agua para dar 18.5 g del producto, m.p.: > 360 °C. LC-MS: MH⁺ 249; tiempo ret: 5.94 minutos.

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 8.73 (d, 1H), 8.48 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H) ppm.

d.) 2-Amino-3-ciano-4-bencilamina-6-nitroquinolina

Una mezcla de 7 g de 2-amino-3-ciano-4-cloro-6-nitroquinolina y 30 ml de bencilamina fue revuelta a 55 °C durante 1.5 horas. La mezcla de la reacción es vertida sobre 30 ml de agua. El material precipitado es filtrado, lavado con agua para dar 7 g del compuesto del título, m.p: 280 – 283 °C. LC – MS: MH⁺ 2320; tiempo ret: 5.19 minutos.

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 9.28 (d, 1H), 8.90 (t, 1H), 8.24 (dd, 1H), 7.3 (m, 5H), 6.98 (s, 2H), 5.04 (d, 2H) ppm.

e.) 4-Metoxi-N-(4-metoxibenzoil)-N-(4-bencilamino-3-ciano-6-nitroquinolina-2-il)benzamida

Una suspensión de 3.5 g de 2-amino-3-ciano-4-bencilamina-6-nitroquinolina en 50 ml de piridina seca fue reflujaada con 5.6 g de 4-cloruro metoxibenzoil durante 3.5 horas. El solvente fue evaporado en presión reducida y el residuo fue suspendido en 30 ml de una solución saturada en agua de Na_2CO_3 . La suspensión fue extraída con 3X 25 ml de CH_2Cl_2 . El extracto orgánico combinado fue evaporado hasta secarse, el residuo fue disuelto en dietil éter y la solución fue mantenida en un refrigerador por una noche. El precipitado fue filtrado, lavado con dietil éter para dar 6.25 g del compuesto del título, m.p: 145 – 148 °C. LC-MS: MH^+ 558, tiempo ret: 7:00 minutos.

f.) N-[(4-Bencilamina-3-ciano-6-nitroquinolina-2-il)-4-metoxi-benzamida

Una suspensión de 6.2 g de N-84.metoxibenzoil)-N-(4-bencilamina-3-ciano-6-nitroquinolina-2-il)-4-metoxibenzamida en 75 ml de acetonitrilo fue reflujaada con 25 .2 ml de solución de hidróxido de potasio metanólico 1N durante 6 minutos. 4.4 ml de ácido acético glacial fueron dejados caer en la solución mientras estaba caliente, enfriada, neutralizada con 56.3 ml de solución acuosa de NaHCO_3 1M. El precipitado fue filtrado, lavado con agua para dar 4.1 g del compuesto del título, m.p.: 264 – 266 °C.

$^1\text{H-NMR}$.(DMSO- d_6) 10.9 (s, 1H), 9.55 (d, 1H), 9.28 (t, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.4 (m, 4H), 7.29 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 5.12 (d, 2H), 3.84 (s, 3H) ppm.

g.) N-[6-amino-4-(bencilamina)-3-cianoquinolina-2-il]-4-metoxibenzamida

Una mezcla de 320 ml de etanol, 80 ml de agua, 200 ml de THF, 7.6 g de polvo de Fe, y 1 ml de HCL concd, fue reflujaada por 60 minutos. 9 g de N-[(4-bencilamino-3-

ciano-6-nitroquinolina-2-il]-4-metoxi-benzamida fueron luego adicionados y la mezcla de reacción fue intensamente refluja durante 2 horas y fue enfriada a 35 °C. El precipitado fue filtrado, lavado con una mezcla 1:1 de CH₂Cl₂ y etanol. La solución orgánica combinada fue filtrada sobre carbón y evaporada hasta secarse. El residuo fue suspendido en una mezcla de 50 ml de agua y 10 ml de etanol, el material sólido fue filtrado, lavado con agua para dar 6.65 g del compuesto del título, m.p: 228 – 230 °C. LC-MS: MH⁺ 424; tiempo ret: 5.33 minutos

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 10.44 (s, 1H), 8.00 (s+d, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.3 – 7.1 (m, 7H), 7.03 (d, 2H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (d, 2H), 3.83 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 8

N-[6-amino-4-[(2-tienilmetilamino)]-3-cianoquinolina-2-il]-4-metoxibenzamida

En la formula general (I) R¹ y R² corresponden a un átomo de hidrógeno, R³ a un grupo 2-tienil, NR⁴R⁵ a NH₂, R⁶ a un grupo 4-metoxifenil.

a.) 2-Amino-3-ciano-4-(2-tienilmetil)amino)-6-nitroquinolina

Aplicando el mismo procedimiento que para el ejemplo 7d con la modificación de que en vez de bencilamina, (2-tienilmetil)amina fue usada para dar 7.1 g del compuesto del título, m.p: 277 – 280 °C. LC –MS : MH⁺ 326. Tiempo ret: 5.25 minutos.

b.) N-(4-Metoxibenzoi)-N-[ciano-6-nitro-4-(2-tienilmetil)-aminoquinolina-2-il]-4-metoxibenzamida

Empezó la reacción de 2-amino-3-ciano-4-(2-tienilmetil)amino-6-nitroquinolina (3.6 g) y usando un procedimiento como el dado en el ejemplo 7e , 6.3 g del

compuesto del título fueron preparados. m.p: 174 – 177 °C. LC –MS : MH⁺ 595;
Tiempo ret: 7.16 minutos.

c.) N-[3-ciano-6-nitro-4-(2-tienilmetil)aminoquinolina-2-il]-4-metoxibenzamida

Empezó la reacción de N-(4-metoxibenzoil)-N-[3-ciano-6-nitro-4-(2-tienilmetil)amino]quinolina-2-il)-4-metoxibenzamida (6.2 g) y usando un procedimiento como el dado en el ejemplo 7f, 4.3 g del compuesto del título fueron preparados. m.p: 217 – 220 °C. LC –MS : MH⁺ 460; Tiempo ret: 6.57 minutos.

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 11.0 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.0 (m, 3H), 5.27 (s, 2H), 3.85 (s, 3H) ppm.

d.) N-[6-amino-4-[(2-tienilmetil)amino]-3-cianoquinolina-2-il]-4-metoxibenzamida

Empezó la reacción de N-[4-(2-tienilmetil)amino-3-ciano-6-nitroquinolina-2-il)-4-metoxibenzamida (10 g) y usando un procedimiento como el dado en el ejemplo 7g, 9.3 g del compuesto del título fueron preparados. m.p: 200 – 203 °C. LC –MS : MH⁺ 430; Tiempo ret: 5.52 minutos.

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 10.48 (s, 1H), 7.98 (s+d, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.98 (dd, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.18 (d, 2H), 3.84 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 9

N-[4-(bencilamina)-3-ciano-6-(metilamina)quinolina-2-il]-4-metoxibenzamida

En la formula general (I) R¹ y R² corresponden a un átomo de hidrógeno, R³ a un grupo fenil, R⁴ a un Me, R⁵ a un H y R⁶ a un grupo 4-metoxifenil.

Una suspensión de 1 g de N-{4-(bencilamina)-3-ciano-6-aminoquinolina-2-il}-4-metoxibenzamida y 0.65 g de paraformaldehído en una mezcla de 48 ml de etanol y 48 ml de CH_2Cl_2 fue reflujaada con 0.5 ml de solución de NaBH_4 al 54 % en dietil éter durante 1.5 horas. Después de la adición de 0.3 de NaBH_4 el reflujo fue continuado durante 1.5 horas seguido de la adición de una cantidad adicional de 0.3 g de NaBH_4 y reflujo durante 2 horas. Después de repetir la adición de 0.25 ml de solución de NaBH_4 al 54 % en dietil éter y de 0.3 de NaBH_4 el reflujo fue continuado por 1.5 horas. La mezcla de reacción fue filtrada mientras estuvo caliente, el sólido fue lavado con una mezcla 1:1 de CH_2Cl_2 y etanol. La solución orgánica combinada fue concentrada y el residuo fue cromatografiado en gel de sílica con una mezcla 50:1 de CHCl_3 y etil acetato para dar el producto crudo. Fue recrystalizado a partir de una mezcla 2:1 de etanol y DMF para dar 0.6 g del compuesto del título. m.p: 237 – 240 °C. LC –MS : MH^+ 438; Tiempo ret: 5.76 minutos.

$^1\text{H-NMR}$.($\text{DMSO}-d_6$) 10.43 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.3 – 7.0 (m, 9H), 6.24 (m, 1H), 5.08 (d, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.83 (d, 3H) ppm.

Ejemplo 10

N-{3-Ciano-6-(formilamina)-4-[(2-tienilmetil)amina]quinolina-2-il}-4-metoxibenzamida

En la formula general (I) R^1 y R^2 corresponden a un átomo de hidrógeno, R^3 a un grupo 2-tienil, R^4 a un Me, R^5 a un CHO y R^6 a un grupo 4-metoxifenil

Una suspensión de 0.32 g de N-{6-amino-4-[(2-tienilmetil)amino]-3-cianoquinolina-2-il}-4-metoxibenzamida fue mantenida en 60 ml de formato de metil a 100 °C en un aparato cerrado (presión interna: 10 bares) durante 7 horas. Después de enfriarse el solvente fue evaporado y el residuo fue recrystalizado desde

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ para dar 0.22 g del compuesto del título, m.p.: 223 – 226 °C. LC – MS: MH^+ 458; tiempo ret: 5.71 minutos.

Ejemplo 11

Ácido {4-(Bencilamina)-3-ciano-2-[(4-metoxibenzoil)amino]quinolina-6-il} sulfámico

En la fórmula general (I) R^1 y R^2 corresponden a un átomo de hidrógeno, R^3 a un grupo fenil, R^4 a un H, R^5 a un SO_2OH y R^6 a un grupo 4-metoxifenil.

A una solución de 5.2 g de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (pureza del 85%) en 160 ml de agua y 200 ml de alcohol fueron adicionados 20 ml de solución acuosa de NaOH 1N. La solución fue calentada hasta hervir luego 2.27 g de N-[(4-bencilamina-3-ciano-6-nitroquinolina-2-il]-4-metoxibenzamida fueron adicionados y el reflujo continuo durante 2 horas. La mezcla de la reacción dejada a temperatura ambiente de un día a otro luego fue concentrada a la mitad de su volumen. El residuo fue hecho alcalino (pH=8) por la adición de solución de NaOH 1N y fue extraído con CH_2Cl_2 . La solución acuosa fue acidificada a pH=5 por la adición de HCl concd y el precipitado fue filtrado. El sólido fue cromatografiado sobre gel de sílice eluido primero por una mezcla de etil acetato/metanol/25 % de amonio = 220/30/2, luego 200/80/2 para obtener 0.5 del compuesto del título como una sal de amonio, m.p.: 220 – 222 °C. LC – MS: MH^+ 504; tiempo ret: 5.56 minutos.

$^1\text{H-NMR}$.(DMSO-d_6) 10.48 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.3 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 7.03 (d, 2H), 5.05 (d, 2H), 3.83 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 12

Ácido {4-(Bencilamina)-3-ciano-2-[(4-metoxibenzoil)amino]quinolina-6-il} metilsulfámico

En la formula general (I) R^1 y R^2 corresponden a un átomo de hidrógeno, R^3 a un grupo fenil, R^4 a un Me, R^5 a un SO_2OH y R^6 a un grupo 4-metoxifenil.

Una solución de 110 mg de N-{4-(bencilamina)-3-ciano-6-(matilamino)quinolina-2-il}-4-metoxibenzamida en 10 ml de piridina fue revuelta a temperatura ambiente con 0.2 ml de DBU y 150 mg de complejo de piridium- SO_3 por 2 horas. La mezcla de la reacción fue concentrada hasta secado, el residuo fue cromatografiado sobre gel de sílice usando una mezcla de etil/acetato/25 % de amonio= 200/80/2 como un eluyente para dar 10 mg del compuesto del título como una sal de amonio. LC – MS: MH^+ 518; tiempo ret: 6.22 minutos-

Ejemplo 13

N-{4-(Bencilamina)-3-ciano-6-[formil(metil)amino]quinolina-2-il}-4-metoxibenzamida

En la formula general (I) R^1 y R^2 corresponden a un átomo de hidrógeno, R^3 a un grupo fenil, R^4 a un Me, R^5 a un CHO y R^6 a un grupo 4-metoxifenil.

Una suspensión de 110 mg de N-{4-(bencilamina)-3-ciano-6-(metilamina)quinolina-2-il}-4-metoxibenzamida fue reflujo en 10 ml de formato de etil durante 24 horas. Después de enfriarse los cristales precipitados fueron filtrados, lavados con formato de etil y etanol para dar 30 mg del compuesto del título, m.p.: 237 – 240 °C. LC – MS: MH^+ 465; tiempo ret: 6.11 minutos.

Ejemplo 14

4-Metoxi-N-[6-(4-formilpiperazina-1-il)-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il]benzamida

En la formula general (I) R¹ y R² corresponden a un átomo de hidrógeno, R³ a un grupo fenil, grupo a.) a un grupo 4-formilpiperazina, R⁶ a un grupo 4-metoxifenil.

Una solución de 120 mg de 4-metoxi-N-[6-(piperazina-1-il)-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il]benzamida en 5 ml de formato de etil fue refluja durante 2 horas. Después de enfriamiento el solvente fue evaporado y el residuo fue recristalizado desde metanol para obtener 65 mg del compuesto del título. m.p: 243 °C.

¹ H-NMR.(DMSO-d₆) 10.6 ppm (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.6 – 7.1 (m, 8H), 7.05 (m, 2H), 5.1 (d, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.7 – 3.2 (m, 8H)

Ejemplo 15

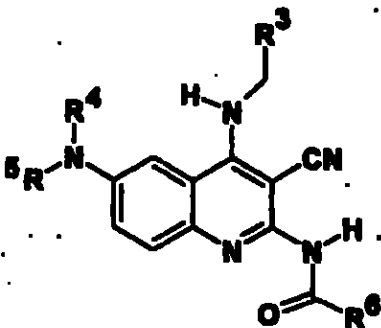
Acido 4-[2-(benzoilamina)-4-bencilamina]-3-cianoquinolina-6-il]piperazina-1-sulfonico

En la formula general (I) R¹ y R² corresponden a un átomo de hidrógeno, R³ a un grupo fenil, grupo a.) a un grupo 4-sulfonilpiperazina, R⁶ a un grupo 4-metoxifenil.

Una solución de 50 mg de 4-metoxi-N-[6-(piperazina-1-il)-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il]benzamida en 0.5 ml de piridina y complejo de piridinium-SO₃ fue refluja durante 2 horas y trabajada de acuerdo a un procedimiento publicado en la literatura (G.F Smith and D.A Taylor, Tetrahedron, 29, 669, 1973)

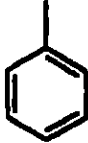
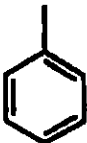
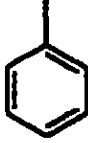
LC – MS: MH⁺ 572; tiempo ret: 5.9 minutos.

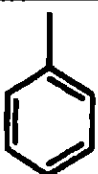
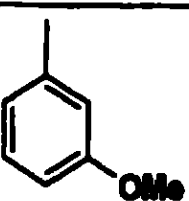
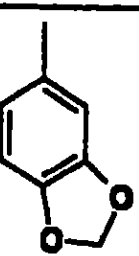
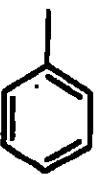
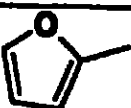
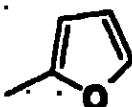
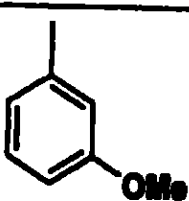
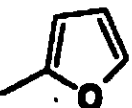
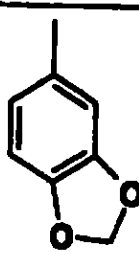
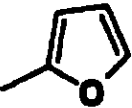
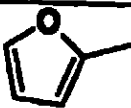
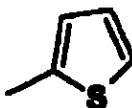
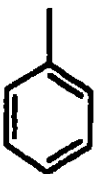
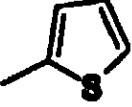
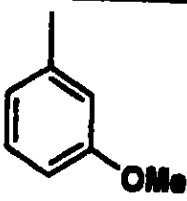
La estructura y características físicas de compuestos adicionales de la formula general (I), donde R¹ y R² corresponden a un átomo de hidrógeno, X a un grupo –NH y n representa 1, son mostrados en la Tabla 1.

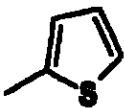
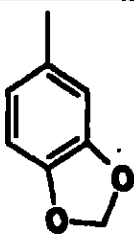
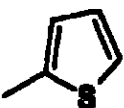
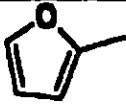
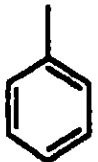
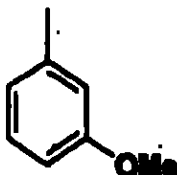
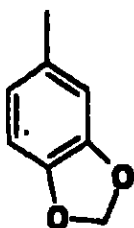
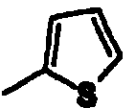
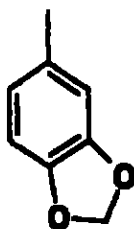
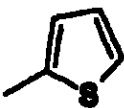
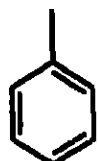
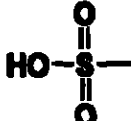
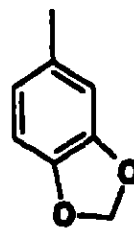


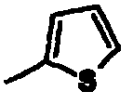
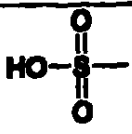
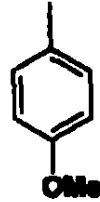
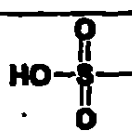
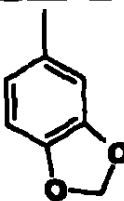
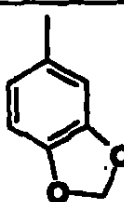
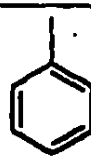
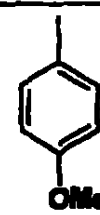
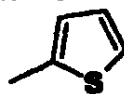
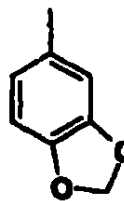
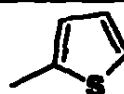
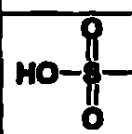
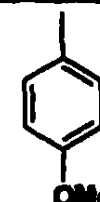
10

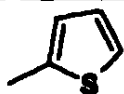
Table I

No	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Mp (°C)	LC-MS MH ⁺ /Ret .time (min)	Process of example
16		Me	Me		211		4
17		Me	Me		208		4

18		Me	Me		198		4
19		Me	Me		176		4
20		Me	Me		152		4
21		Me	Me		163		4
22		Me	Me		172		4
23		Me	Me		158		4
24		Me	Me		170		4
25		Me	Me		171		4

26		Me	Me		165		4
27		Me	Me		148		4
28		H	H		235	424/5.65	7
29		H	H		234	470/6.12	7
30		H	H		222	444/5.54	7
31		H	Me		160	444/5.74	9
32		H			217	517/5.86	11

33		H			257	509/5.70	11
34		H			208	523/5.97	11
35		H	CHO			465/7.53	10
36		H	CHO			452/5.69	10
37		H	CHO		247	471/5.75	10
38		Me				523/6.14	12

39		Me	CHO		248	471/5.86	13
----	---	----	-----	---	-----	----------	----

Ejemplo 40

Tabletas de la siguiente composición fueron preparadas por métodos conocidos

Ingrediente activo	25 mg
Lactosa	50 mg
Avicel	21 mg
Crospovidona	3 mg
Estereato de Magenesio	1 mg

Biología

Métodos

Fijación del receptor A₃ de adenosina humana

Preparar la suspensión de membrana: células de ovario de hamster chino que expresan receptores A₃ humanos clonados (luego: CHO-hA₃) son apropiadamente cultivadas y mantenidas. Alcanzada la capa de células confluyente, el medio es removido de la células lavando a estas con PBS a 37 °C, luego las células son suspendidas en PBS enfriado con hielo, centrifugadas (1000 x g 10 minutos)(Sigma 3K30) y homogenizadas usando un homogenizador de teflon (B. Braun Potter S) a una velocidad de rotación de 1500/minuto, durante 15 segundos en la siguiente solución amortiguadora 50 mM de Tris, 10 mM de MgCl₂, 1 mM EDTA, pH 8.0. La suspensión es centrifugada (43.000g, 10 minutos). La pelotita es suspendida en la solución amortiguadora, concentración de proteínas 5 mg/ml (método de Bradford). La alicotas de la preparación de membrana son almacenadas a - 80°C.

Protocolo de fijación: incubar preparación de membrana CHO-hA₃ (contenido de proteica 2 µg) en un amortiguador de incubación (50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 3 U/mL adenosina deaminasa, pH 8.0), en la presencia de 0.5 nM [¹²⁵I] AB-

MECA (p-amino-3-ido-bencil-5'-N-metilcarboxamido-adenosina) (100.000 cpm) y 100 μ M R-PIA (N^6 -[L-2-fenilisopropil]adenosina) para definir una fijación no específica del compuesto del ensayo en un volumen total de 50 μ L durante 1 hora a temperatura ambiente. Filtrar sobre filtros de fibra de vidrio Whatman GF/B (pre-empapados en polietilenimina al 0.5 % durante 3 horas), lavar 4 X con 1 mL de enfriado con hielo 50 mM de Tris, 10 mM de $MgCl_2$, 1mM EDTA (pH 8.0) sobre un Cultivador del Células Brandel de 96 columnas: Detección de Actividad en un contador gamma (1470 Wizard, Wallac). Inhibición [%] = $100 - ((\text{actividad en la presencia del compuesto de ensayo} - \text{actividad no-específica}) / (\text{actividad total} - \text{actividad no-específica})) * 100$

Fijación del receptor A_1 de adenosina humana

Preparar la suspensión de membrana: células de ovario de hamster chino que expresan receptores A_1 humanos clonados (luego: CHO-h A_1) son apropiadamente cultivadas y mantenidas. Alcanzada la capa de células confluyente, el medio es removido de la células lavando a estas con PBS a 37 °C, luego las células son suspendidas en PBS enfriado con hielo, centrifugadas (1000 x g 10 minutos)(Sigma 3K30) y homogenizadas usando un homogenizador de teflon (B. Braun Potter S) a una velocidad de rotación de 1500/minuto, durante 15 segundos en la siguiente solución amortiguadora 50 mM de Tris, 10 mM de HCl, pH 7.4. La suspensión es centrifugada (43.000g, 10 minutos). La pelletita es suspendida en la solución amortiguadora, concentración de proteínas 5 mg/ml (método de Bradford). La alicotas de la preparación de membrana son almacenadas a - 80°C.

Protocolo de Fijación: incubar la preparación de membrana CHO-h A_1 (contenido de proteínas 50 μ g) en un amortiguador de incubación (50 mM Tris, 3 U/mL adenosina deaminasa, pH 7.4), 10 nM [^3H] CCPA (2-cloro- N^6 -ciclopetil-

adenosina) (80.000 dpm) y 10 μ M R-PIA (N^6 -[L-2-fenilisopropil]adenosina) para definir una fijación no específica del compuesto del ensayo en un volumen total de 100 μ L durante 1 hora a temperatura ambiente. Filtrar sobre filtros de fibra de vidrio Whatman GF/B (pre-empapados en polietilenimina al 0.5 % durante 3 horas), lavar 4 X con 1 mL de enfriado con hielo 50 mM de Tris (pH 7.4) sobre un Cultivador del Celulas Brandel de 96 columnas. Detección de la actividad en la presencia de 200 μ L de coctel HiSafe-3 en contador-beta (1450 Microbeta, Wallac)

$$\text{Inhibición [\%]} = 100 - \left(\frac{\text{actividad en la presencia del compuesto de ensayo} - \text{actividad no-específica}}{\text{actividad total} - \text{actividad no-específica}} \right) * 100$$

Fijación del receptor A_{2a} de adenosina humana

Protocolo de Fijación: incubar 7 μ g de membranas (receptores de adenosina A_{2a} humanos transfectados dentro de células HEK-293, fuente: Receptor Biology, Inc), amortiguador (50 mM Tris-HCl, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA, 2 U/mL adenosina deaminasa, pH 7.4), 20 nM [^3H]CGS-21680 (2-[p-(2-carbonietil)feniletilamino]-5'-N-etilcarboxamida-adenosina) (200.000 dpm) y 50 μ M NECA (5'- N-etilcarboxamida-adenosina) para definir la fijación no específica del compuesto de ensayo, en un volumen total de 10 μ L durante 90 minutos a temperatura ambiente. Filtrar en vacío sobre filtros de fibra de vidrio Whatman GF/B (pre-empapados en polietilenimina al 0.5 % durante 3 horas), lavar 4 X con 1 mL de enfriado con hielo 50 mM Tris, 10 mM de $MgCl_2$, 1mM EDTA, 0.9 % NaCl, (pH 7.4) sobre un Cultivador del Células Brandel de 96 columnas: Detección de la actividad en un contador beta (1450 Microbeta, Wallac) en la presencia de 200 μ L de cóctel HiSafe-3. Inhibición [%] =

$$100 - \left(\frac{\text{actividad en la presencia del compuesto de ensayo} - \text{actividad no-específica}}{\text{actividad total} - \text{actividad no-específica}} \right) * 100$$

Fijación del receptor A_{2b} de adenosina humana

Protocolo de Fijación: incubar 20.8 µg de membranas (receptores de adenosina A_{2b} humanos transfectados dentro de células HEK-293, fuente: Receptor Biology, Inc), amortiguador (50 mM Tris-HCl, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA, 0.1 mM benzamida, 2 U/mL adenosina deaminasa, pH 6.5), 32.4 nM [^3H]DPCPX (8-ciclopentil-1,3-dipropilxantina) (800.000 dpm) y 100 µM NECA (5'- N-etilcarboxamida-adenosina) para definir la fijación no específica del compuesto de ensayo, en un volumen total de 100 µl durante 30 minutos a temperatura ambiente. Filtrar bajo 25 Hgmm de vacío sobre filtros de fibra de vidrio Whatman GF/B (pre-empapados en polietilenimina al 0.5 % durante 3 horas), lavar 4 X con 1 mL de enfriado con hielo 50 mM (pH 6.5) sobre un Cultivador del Células Brandel de 96 columnas: Detección de la actividad en la presencia de 200 µL de cóctel HiSafe-3 en un contador-beta (1450 Microbeta, Wallac) Inhibición [%] = $100 - ((\text{actividad en la presencia del compuesto de ensayo} - \text{actividad no-específica}) / (\text{actividad total} - \text{actividad no-específica})) * 100$

Resultados

Nosotros consideramos los compuestos como biológicamente activos si ellos inhiben la fijación del radiligando en los receptores A_3 de adenosina humana con una actividad por encima del 80% a 1 µM en nuestras condiciones de experimentación.

La constante de disociación (K_d) de [^{125}I] AB-MECA sobre la preparación de membrana CHO- hA_3 es determinada mediante estudios de saturación de isótopos con la ayuda de un análisis Scatchard (G. Scatchard , Ann. N.Y. Acad. Sci. 51:660, 1949). El IC_{50} es convertido a una constante de afinidad (K_i) mediante la aplicación de la ecuación de Cheng-Prusoff (Y.J. Cheng and . H. Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22:3099, 1973)

Un número de los compuestos de la formula general (I) desplegó efectos biológicos notorios. Los compuestos mas activos de la formula general (I) fueron los definidos en las reivindicaciones 2-4. Son especialmente ventajosos los compuestos dados en los Ejemplos, sus valores de K_i están en el rango de 0.5 nM y 900 nM, preferiblemente 0.5 nM a 700 nM. Los valores de K_i de los componentes mas ventajosos están en el rango de 0.5 nM 18 nM, más preferiblemente 0.5 y 15 nM.

Los compuestos poseen buena biodisponibilidad y una selectividad de al menos 3 ordenes de magnitud, en relación a los subtipos de receptor A_1 , A_{2a} , A_{2b} de adenosina humana..

Además, la duración de su acción en administraciones intravenosas y orales es larga, sus valores de ED_{50} son bajos, su perfiles de efectos toxicológicos y secundarios son ventajosos.

Estos datos anteriores son favorables para la aplicación terapéutica de los compuestos de la formula general (I).

REMINDICACIONES

1. Compuestos de la formula general (I) donde

R^1 corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado;

R^2 corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado;

R^3 corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, grupo cicloalkil C_{3-6} , un grupo fenil, tienil o furil, opcionalmente sustituido con un o más grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, grupo alkoxi C_{1-4} recto o ramificado o un átomo halógeno; un anillo heteroaromático de seis o cinco miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituidos con uno o mas grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, grupos alkoxi C_{1-4} recto o ramificado o un átomo halógeno;

R^4 y R^5 independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalkil C_{3-6} , un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado – que opcionalmente contiene un grupo amino, o un grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo carboxil, o un grupo alkoxi sustituido con un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado-; o

R^4 corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil, y

R^5 corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo $-SO_2H$ o un grupo acil C_{1-4} recto o ramificado, o

R^4 y R^5 , junto con un átomo de nitrógeno, forman un grupo de la formula general a.), donde R^7 y R^8 independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalkil C_{3-6} ;

R^6 corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo fenil, bencil, tienil o furil, opcionalmente sustituido con un grupo metilenodioxi, o con uno o mas grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo alkoxy C_{1-4} recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo trifluorometil, un grupo ciano o un átomo de halógeno; o un anillo heteroaromático de seis o cinco 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 uno de azufre, opcionalmente sustituidos con uno o mas grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo alkoxi C_{1-4} recto o ramificado o un átomo halógeno;

X corresponde a un grupo $-CH_2-$, un grupo $-NH-$, un grupo NR^9 , o un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, un grupo sulfo o un grupo sulfoxi, donde R^9 corresponde a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalquil C_{3-6} ;

Z corresponde a un átomo de oxígeno un átomo de azufre, un grupo $-CHR^{10}$ – o un grupo $-NR^{11}$ -, donde R^{10} corresponde a un átomo de hidrógeno, a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalquil C_{3-6} y R^{11} corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalquil C_{3-6} , un grupo $-SO_2OH$ o un grupo acil C_{1-4} recto o ramificado;

n representa cero, 1 o 2;

m representa 1,2, o 3;

o representa 1,2 o 3;

p representa cero o 1;

r representa cero o 1,

y sus sales solvatos, isómeros (tautómeros, desmotrop, isómeros ópticamente activos) así como las sales y solvatos.

2. Compuestos de la formula general (I) de acuerdo a la reivindicación 1, donde

R^1 corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado;

R^2 corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado;

R^3 corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, grupo cicloalkil C_{3-6} , un grupo fenil, tienil o furil, opcionalmente sustituido con un o mas grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, grupo alkoxi C_{1-4} recto o ramificado o un átomo halógeno;

R^4 y R^5 independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalkil C_{3-6} , un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado – que opcionalmente contiene un grupo amino, o un grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo carboxil, o un grupo alkoxi sustituido con un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado-; o

R^4 corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil, y

R^5 corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo $-SO_2H$ o un grupo acil C_{1-4} recto o ramificado, o

R^4 y R^5 , junto con un átomo de nitrógeno, forman un grupo de la formula general a.), donde R^7 y R^8 independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalkil C_{3-6} ;

R^6 corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo fenil, bencil, tienil o furil, opcionalmente sustituido con un grupo metilenodioxil, o con uno o mas grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo alkoxy C_{1-4} recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo trifluorometil, un grupo ciano o un átomo de halógeno; o un anillo heteroaromático de seis o cinco 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 uno de azufre, opcionalmente sustituidos con uno o mas grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo alkoxi C_{1-4} recto o ramificado o un átomo halógeno;

X corresponde a un grupo $-\text{CH}_2-$, un grupo $-\text{NH}-$, un grupo NR^9- , o un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, un grupo sulfo o un grupo sulfoxi, donde R^9 corresponde a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalkil C_{3-6} ;

Z corresponde a un átomo de oxígeno un átomo de azufre, un grupo $-\text{CHR}^{10}$ – o un grupo $-\text{NR}^{11}-$, donde R^{10} corresponde a un átomo de hidrógeno, a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalkil C_{3-6} y R^{11} corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalkil C_{3-6} , un grupo $-\text{SO}_2\text{OH}$ o un grupo acil C_{1-4} recto o ramificado;

n representa cero, 1 o 2;

m representa 1,2, o 3;

o representa 1,2 o 3;

p representa cero o 1;

r representa cero o 1,

y sus sales solvatos, isómeros (tautómeros, desmotrop, isómeros óptimamente activos) así como las sales y solvatos a partir de ellos.

3. Compuestos de la formula general (I) de acuerdo a las reivindicaciones 1-2 donde

R¹ corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo metil;

R² corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo metil;

R³ corresponde a un grupo fenil, tienil o furil,

R⁴ y R⁵ independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalkil C_{3-6} , un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado – que opcionalmente contiene un grupo amino, o un grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo carboxil, o un grupo alcoxil sustituido con un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado- o;

R⁴ corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alquil alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil, y

R⁵ corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo $-\text{SO}_2\text{H}$ o un grupo formil, o

R^4 y R^5 , junto con un átomo de nitrógeno, forman un grupo de la fórmula general a.), donde R^7 y R^8 independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalquil C_{3-6} ;

R^6 corresponde a un grupo 4-metoxifenil, 3-metilfenil, 3-metoxifenil, 3,4-metilendioxfenil, a un grupo 4-fluorofenil, 2-tienil o a un grupo 2-furil;

X corresponde un grupo $-NH-$, o un átomo de oxígeno,

Z corresponde a un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo $-CH_2-$, un grupo NH o un grupo $-NR^{11}-$, donde R^{11} corresponde a, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo cicloalquil C_{3-6} , un grupo $-SO_2OH$ o un grupo formil; y

n representa 1;

m representa 2;

o representa 2;

p representa cero;

r representa cero,

y sus sales solvatos, isómeros (tautómeros, desmotrop, isómeros ópticamente activos) así como las sales y solvatos a partir de estos.

4. Los siguientes compuestos de acuerdo a las reivindicaciones 1 -3

4-Metoxi-N-[6-(morfolin-4-il)-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il]-benzamida

4-Metoxi-N-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il]-benzamida

4-Metoxi-N-(6-dimetilamina-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

3,4-Metilenodioxo-N-(6-dimetilamino-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

4-Fluoro-N-(6-dimetilamino-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

4-Metoxi-N-(6-piperazina-1-il)-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il)benzamide

4-Metoxi-N-(6-amino-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il)benzamide

N-[4-(Bencilamina)-3-ciano-6-(4-formilpiperazina-1-il)quinolina-2-il]-4-metoxibenzamide

Ácido 4-[4-(Bencilamina)-3-ciano-2-[(4-metoxibenzoil)amino]quinolina-6-il]piperazina-1-sulfónico.

N-[3-Ciano-6-(formilamino)-4-[(2-tienilmetil)amino]quinolina-2-il]-4-metoxibenzamide

N-[3-Ciano-6-(formilamino)-4-[(2-tienilmetil)amino]quinolina-2-il]-1,3-benzodioxola-5-carboxamida

N-[4-(Bencilamina)-3-ciano-6-(formilamino)quinolina-2-il]-1,3-benzodioxola-5-carboxamida.

N-[4-(Bencilamina)-3-ciano-6-(formilamino)quinolina-2-il]-1,3-benzodioxola-4-metoxibenzamide

N-[4-(Bencilamina)-3-ciano-6-[formil(metil)amino]quinolina-2-il]-1,3-benzodioxola-4-metoxibenzamide

N-[3-Ciano-6-[formil(metil)amino]-4-[2-tienilmetil)amino]quinolina-2-il]-4-metoxibenzamide

Ácido {3-Ciano-2-[4(metoxibenzoil)amino]-4-[2-tienilmetil)amino]quinolina-6-il}
metilsulfámico

Ácido {4-(Bencilamina)-3-ciano-2-[(4-metoxibenzoil)amino]quinolina-6-il}
metilsulfámico.

Ácido {4-(Bencilamina)-3-ciano-2-[(4-metoxibenzoil)amino]quinolina-6-il} sulfámico

Ácido [2-{1,3-Benzodioxol-5-ilcarbonil)amino]-4-(bencilamina)-3-cianoquinolina-6-il]
sulfámico

Ácido [2-{(1,3-Benzodioxol-5-ilcarbonil)amino]-3-ciano-4-[(2-
tienilmetil)amino]quinolina-6-il] sulfámico

Ácido {3-Ciano-2[(4-metoxibenzoil)amino]-4-[(2-tienilmetil)amino]quinolina-6-
il)sulfámico

y sus sales, solvatos, isómeros (tautómeros, desmotrops), así como las sales y solvatos a partir de estos.

5. Procesos para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) y sus sales, solvatos e isómeros, donde en la fórmula los significados de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X, Z, n, o, p, r y m son como se definieron en la reivindicación 1, caracterizado en que :

v) a bis.carboxamida de la fórmula general (II'), donde

$R^{1'}$ corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado;

$R^{2'}$ corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado;

opcionalmente sustituido con uno o mas grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo alkoxi C_{1-4} recto o ramificado o un átomo halógeno;

X^r corresponde a un grupo $-CH_2-$, un grupo $-NH-$, un grupo $NR^{9r}-$, o un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, un grupo sulfo o un grupo sulfoxi, donde R^{9r} corresponde a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o a un grupo cicloalkil C_{3-6} ;

Z^r corresponde a un átomo de oxígeno un átomo de azufre, un grupo $-CHR^{10r}-$ o un grupo $-NR^{11r}-$, donde R^{10r} corresponde a un átomo de hidrógeno, a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalkil C_{3-6} y R^{11r} corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo cicloalkil C_{3-6} , un grupo $-SO_2OH$ o un grupo acil C_{1-4} recto o ramificado ;

n^r representa cero, 1 o 2;

m^r representa 1,2, o 3;

o^r representa 1,2 o 3;

p^r representa cero o 1;

r^r representa cero o 1,

es selectivamente hidrolizado y si se desea el grupo protector removido, o

v/i) para la preparación del compuesto de la formula general (I), donde R^4 corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil y R^5 corresponde a un grupo acil C_{1-4} recto o ramificado, o R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo de nitrógeno forma un grupo de la formula general a.), donde Z corresponde a un -grupo $-NR^{11}$, donde R^{11} corresponde a un grupo acil C_{1-4} recto o ramificado y, R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , X, n, m, o, p

y r son como se definieron anteriormente,

un compuesto de la formula general (I), donde R^4 corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil y R^5 corresponde a un átomo de hidrógeno , o R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo de nitrógeno forma un grupo de la formula general a.), donde Z corresponde a un - grupo $-NH$ y, R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , X, n, m, o, p y r son definidos como se definieron anteriormente,

R^3 corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo cicloalkil C_{3-6} , un grupo fenil, tienil o furil, opcionalmente sustituido con un o mas grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo alkoxi C_{1-4} recto o ramificado, o un átomo halógeno; un anillo héteroaromático de seis o cinco miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y uno de azufre, opcionalmente sustituido con uno o mas grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, grupos alkoxi C_{1-4} recto o ramificado o un átomo halógeno;

R^4 y R^5 independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalkil C_{3-6} , un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado – que opcionalmente contiene un grupo amino, o un grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo carboxil, o un grupo alkoxi sustituido con un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado-; o un grupo protector, o

R^6 corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil, y

R^7 corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo $-SO_2H$ o un grupo acil C_{1-4} recto o ramificado, o un grupo protector, o

R^8 y R^9 , junto con un átomo de nitrógeno, forman un grupo nitro o un grupo de la formula general a.), donde R^7 y R^8 independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalkil C_{3-6} ;

R^9 corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo fenil, bencil, tienil o furil, opcionalmente sustituido con un grupo metilenodioxil, o con uno o mas grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo alkoxy C_{1-4} recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo trifluorometil, un grupo ciano o un átomo de halógeno; o un anillo héteroaromático de seis o cinco 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 uno de azufre,

es acilado con un compuesto de la formula general $R^{12'} COY'$, donde $R^{12'}$ y Y' son definidos como anteriormente, o

v/ii.) para la preparación de un compuesto de la formula general (1), donde R^4 corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil y R^5 corresponde a un grupo $-SO_2OH$, o R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo de nitrógeno forma un grupo de la formula general a.). donde Z corresponde a un grupo $-NR^{11}$, donde R^{11} corresponde a un grupo $-SO_2OH$ y $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^9, X, n, m, o, p$ y r son como se definieron anteriormente,

un compuesto de la formula general (I), donde R^4 corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil y R^5 corresponde a un átomo de hidrógeno, o R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo de nitrógeno forma un grupo de la formula general a.). donde Z corresponde a un grupo $-NH-$ y $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^9, X, n, m, o, p$ y r son como se definieron anteriormente,

es reaccionado con un complejo de piridina $-SO_3$, o con $ClSO_3H$, o

v/iii) para la preparación de un compuesto de la formula general (I), donde R^4 corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil y R^5 corresponde a un grupo $-SO_2OH$ y $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^9, X, Z, n, m, o, p$ y r son como se definieron anteriormente,

un compuesto de la formula general (XIII'), donde $R^1, R^2, R^3, R^6, R^9, X, Z$ y n son como se definieron anteriormente

es reaccionado con $Na_2S_2O_4$ o Na_2HSO_3 . o

es reducido y el compuesto de la formula general (XIV'), así obtenido, donde $R^{4'}$ corresponde a un átomo de hidrógeno y $R^{1'}, R^{2'}, R^{3'}, R^{6'}, R^{9'}, X'$ y n' son como se definieron antes, es sulfatado con un complejo de piridina- SO_3 o con $ClSO_3H$,

si se desea transformando el átomo de hidrógeno R^{4*} en un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil, o

v/iv). Para la preparación de un compuesto de la formula general (I), donde R^4 corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalkil C_{3-6} , un grupo bencil, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado - que opcionalmente contiene un grupo amino, o un grupo amino sustituido con uno o dos grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo carboxil, o un grupo alcoxil sustituido con un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado- y R^5 corresponde a un átomo de hidrógeno, o R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo de nitrógeno forma un grupo de la formula general a.). donde R^7 y R^8 independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalkil C_{3-6} y Z corresponde a un grupo $-NR^{11}$, donde R^{11} corresponde a un átomo de hidrógeno, Removiendo el grupo protector del compuesto de la formula general (I'), donde R^{4*} corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalkil C_{3-6} , un grupo bencil, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado - que opcionalmente contiene un grupo amino, un grupo amino sustituido con uno o mas grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo carboxil, o un grupo alcoxil sustituido con un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado - y R^{5*} corresponde a un grupo protector, o R^{4*} y R^{5*} conjuntamente con el átomo de nitrógeno, forma un grupo de la formula general a*). donde R^7 y R^8 independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalkil C_{3-6} y Z corresponde a un grupo $-NR^{11*}$, donde R^{11*} corresponde a un grupo protector y - si se desea- los sustitutos de los compuestos resultantes de la formula general (I) son transformados en cada uno por métodos conocidos, y/o el compuesto de la formula general (I) así obtenido es transformado en su sal o solvato, o liberado de sus sales y solvatos y - si se desea- resuelto en sus isómeros óptimamente activos y - si se desea- un desmotrop dado es transformado en otra forma desmotrópica.

6. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 5, caracterizado en que la hidrólisis selectiva es efectuada con hidróxido alcalino disuelto en un medio de alcohol, preferiblemente con solución de potasio metanólico o hidróxido de sodio.

7. Una composición farmacéutica, caracterizada en que contiene uno o mas compuestos de la formula general (I) – donde en la formula R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X, Z, n, m, o, p y r tienen el significado con que se definieron en la reivindicación 1- y/o sus sales, solvatos, isómeros (tautómeros, desmotrops, isómeros ópticamente activos) las sales, solvatos a partir de estos y uno o mas materiales auxiliares, comunmente usados en la industria farmacéutica.

8. La composición farmacéutica como se definio en la reivindicación 7, caracterizada en que contiene como sustancia activa uno o mas de los compuestos definidos en la reivindicación 3.

9. Uso de los compuestos de la formula general (I) , sus sales, solvatos e isómeros – donde en la formula R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X, Z, n, m, o, p y r tienen el significado con que se definieron en la reivindicación 1- para la manufactura de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades en desarrollo de las cuales el receptor A_3 juega un papel.

10. Uso de los compuestos de la formula general (I) sus sales, solvatos e isómeros – donde en la formula R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X, Z, n, m, o, p y r tienen el significado con que se definieron en la reivindicación 1- de acuerdo a la reivindicación 9 como un ligando A_3 para la manufactura de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades de corazón, riñon, órganos respiratorios y sistema nervioso central, y para la inhibición de la protección de adenosina en células tumorales crecientes, prevención de la degranulación de la células mast, inhibición de la producción de citokina, reducción de la presión

intraocular, inhibición de la liberación de $\text{TNF}\alpha$, inhibición de la migración de eosinofil, neutrofil y otras células, inhibición de la broncoconstricción y de la extravasación del plasma.

11. Uso de los compuestos de la fórmula general (I) sus sales, solvatos e isómeros – donde en la fórmula R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X, Z, n, m, o, p y r tienen el significado con que se definieron en la reivindicación 1- de acuerdo a la reivindicación 10 como un antagonista del receptor A_3 para la manufactura de composiciones farmacéuticas anti-inflamatorias, antiasmáticas, antiesquémicas, antidepresivas, antiarrítmicas, protectoras renales, anti-tumorales, anti-parkinson e incrementadoras cognitivas y compuestos para el tratamiento o prevención de las lesiones de reperfusión miocárdica, la enfermedad crónica de obstrucción pulmonar (COPD) y el síndrome de distensión respiratoria adulta (ARDS) incluyendo la bronquitis crónica, el enfisema pulmonar o disnea, reacciones alérgicas (por ejemplo rinitis, respuestas inducidas por el veneno de hiedra, urticaria, esclerodermia, artritis) otras enfermedades auto-inmunes, enfermedad del intestino inflamado, la enfermedad de Addison, la enfermedad de Crohn, soriasis, reumatismo, hipertensión, desordenes de las funciones neurológicas, glaucoma y diabetes.

12. Uso de los compuestos de la fórmula general (I) sus sales, solvatos e isómeros – donde en la fórmula R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X, Z, n, m, o, p y r tienen el significado con que se definieron en la reivindicación 1- de acuerdo a las reivindicaciones 10 y 11 como antagonista del receptor A_3 para la manufactura de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades como el asma, COPD y ARDS, glaucoma, tumor, reacciones alérgicas, enfermedades inflamatorias, isquemia, hipoxia, arritmia y enfermedades renales.

13. Compuestos de la formula general (II^a) , donde en la formula el significado de R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, X^a, n^a, m^a, o^a, p^a y r^a es como se establecio en la reivindicación 5 y

R^{4a} corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalkil C₃₋₆, un grupo bencil, un grupo alkil C₁₋₄ recto o ramificado – que opcionalmente contiene un grupo amino, un grupo amino sustituido con uno o mas grupo alkil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo carboxil, o un grupo alcoxil sustituido con un grupo alkil C₁₋₄ recto o ramificado – y R^{5a} corresponde a un grupo protector, o R^{4a} y R^{5a} conjuntamente con el átomo de nitrógeno, forma un grupo de la formula general a^a). donde R^{7a} y R^{8a} independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo alkil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo cicloalkil C₃₋₆ y Z corresponde a un grupo –NR^{11a}, donde R^{11a} corresponde a un grupo protector.

14. Compuestos de la formula general (II^a) , donde en la formula el significado de R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, X^a, n^a, m^a, o^a, p^a y r^a es como se estableció en la reivindicación 5.

15. Compuestos de la formula general (III^a) , donde en la formula el significado de R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, X^a, n^a, m^a, o^a, p^a y r^a es como se estableció en la reivindicación 5.

16. Compuestos de la formula general (IV^a) , donde en la formula el significado de R^{4a}, R^{5a}, R^{7a}, R^{8a}, Z^a, m^a, o^a, p^a y r^a es como se estableció en la reivindicación 5.

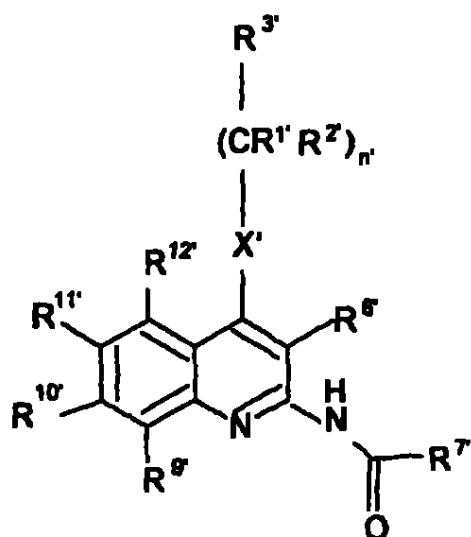
17. Compuestos de la formula general (V^a) , donde en la formula el significado de R^{4a}, R^{5a}, R^{7a}, R^{8a}, Z^a, m^a, o^a, p^a y r^a es como se estableció en la reivindicación 5.

18. Compuestos de la formula general (VI^a) , donde en las formula el significado de R^{4a}, R^{5a}, R^{7a}, R^{8a}, Z^a , m^a, o^a, p^a y r^a es como se estableció en la reivindicación 5, con la provisión de que R^{4a} y R^{5a}, conjuntamente con un átomo de nitrógeno, tiene un significado diferente de un grupo dimetilamino- y amino.

19. Compuestos de la formula general (VII^a) , donde en las formulas el significado de R^{4a}, R^{5a}, R^{7a}, R^{8a}, Z^a , m^a, o^a, p^a y r^a es como se estableció en la reivindicación 5, con la provisión de que R^{4a} y R^{5a}, conjuntamente con un átomo de nitrógeno, tiene un significado diferente de un grupo dimetilamino-, dietilamino- y amino.

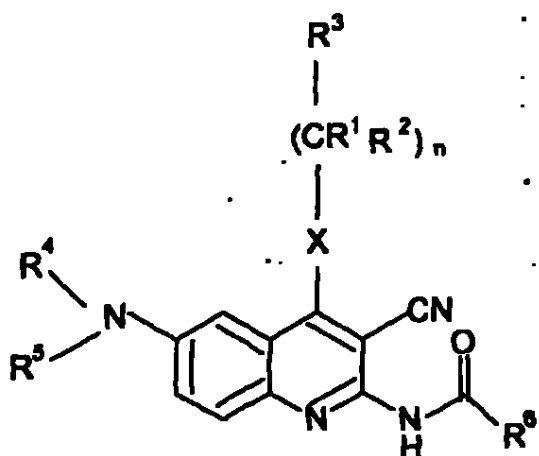
20. Compuestos de la formula general (VIII^a) , donde en las formula R^{4a} y R^{5a}, conjuntamente con un átomo de nitrógeno, representan un grupo morfolino, N-metilpiperazino, piperazino o 4-bencilpiperazino.

21. Compuestos de la formula general (XIII^a) , donde el significado de los sustitutos R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{6a} y n^a es como se estableció en la reivindicación 5,



(1)

Figure 1



(II)

Figure 2

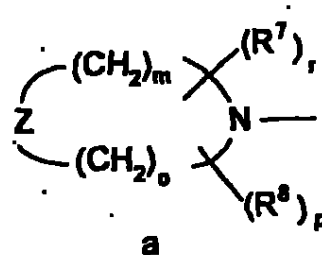
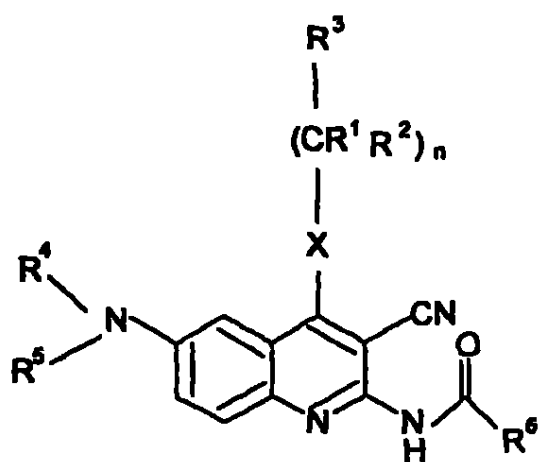
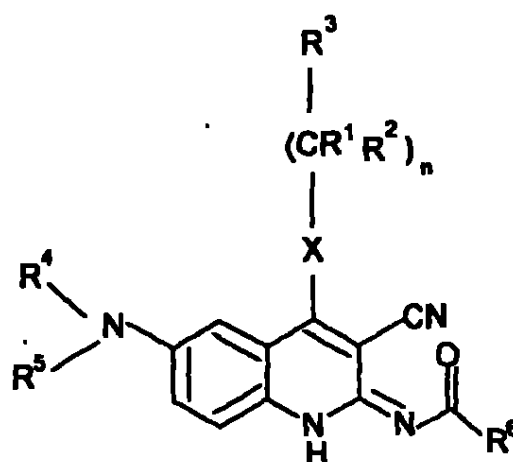


Figure 3



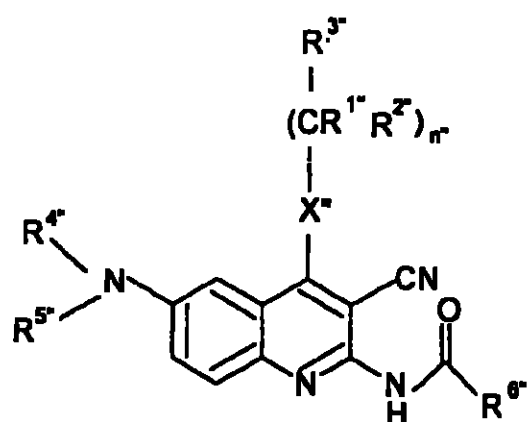
IA

Figure 4

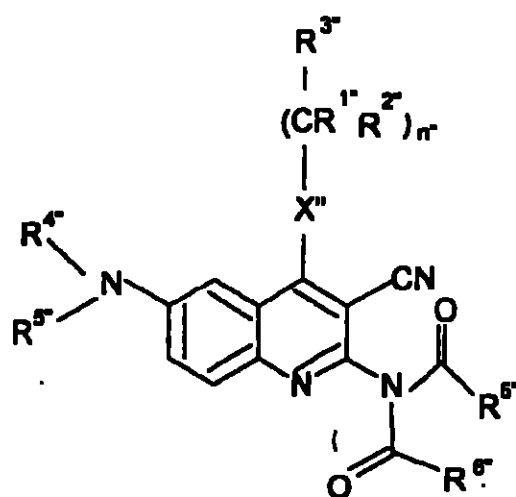


IB

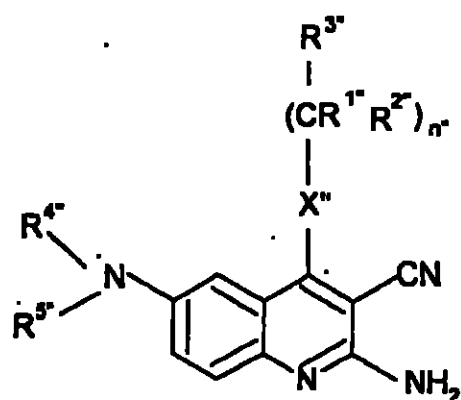
Figure 5



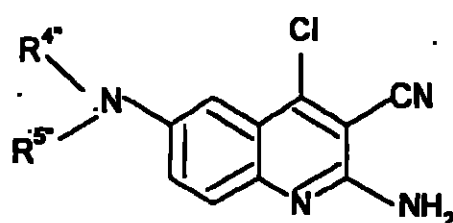
I'' Figure 6



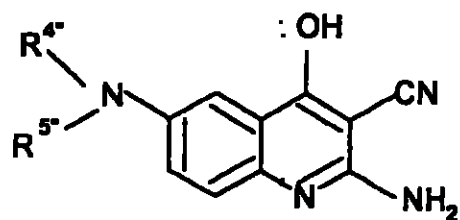
II'' Figure 7



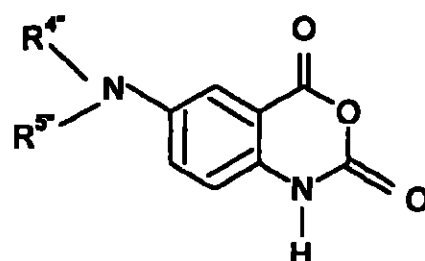
III''
Figure 8



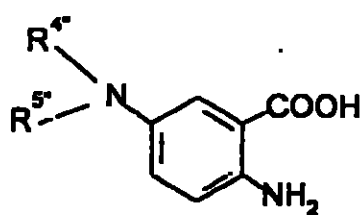
IV''
Figure 9



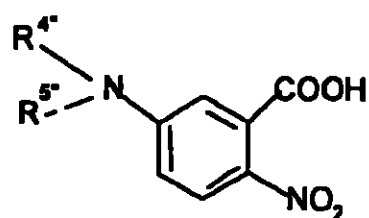
V'' Figure 10



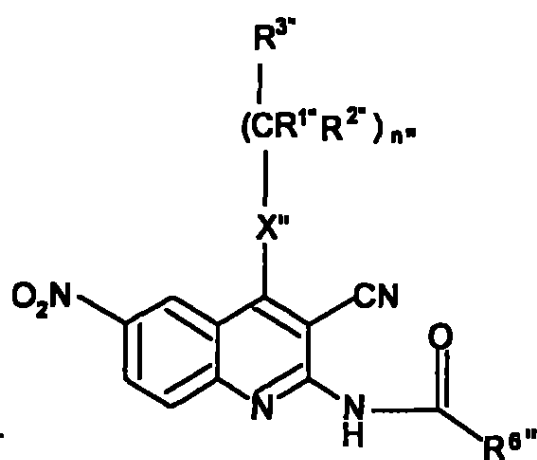
VI'' Figure 11



VII''
Figure 12

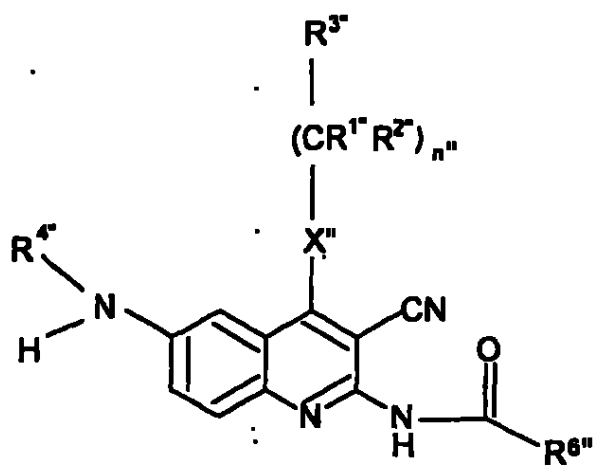


VIII''
Figure 13



XIII''

Figure 14



XIV''

Figure 15

Reaction scheme 1

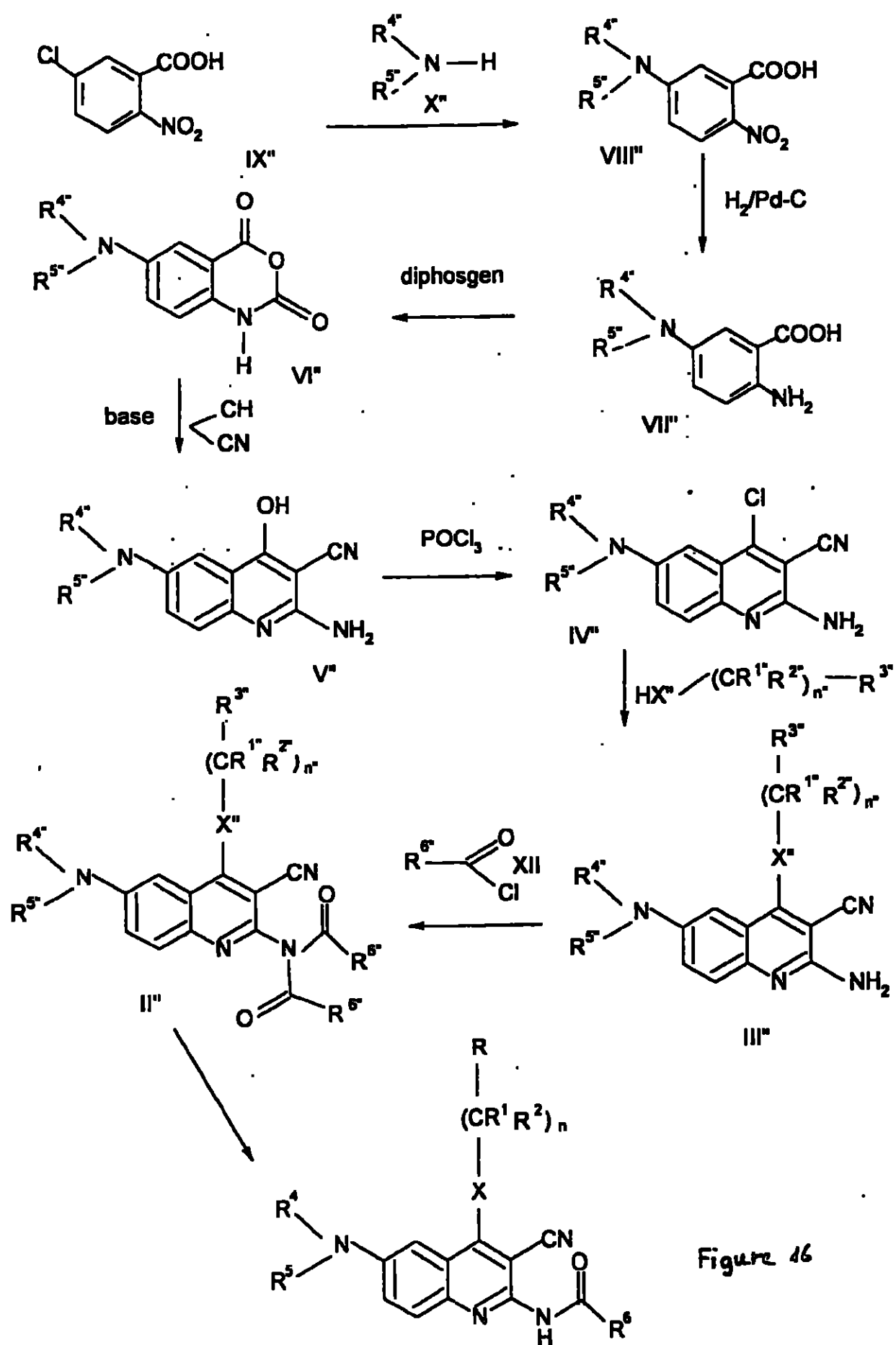


Figure 46

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
Case 891/PCT		
International application No.	International filing date (day/month/year)	(Earliest) Priority Date (day/month/year)
PCT/HU2004/000080	23/07/2004	31/07/2003
Applicant		
SANOFI-SYNTHELABO		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

AMINOQUINOLINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS ADENOSINE A3 LIGANDS

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the drawings.

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

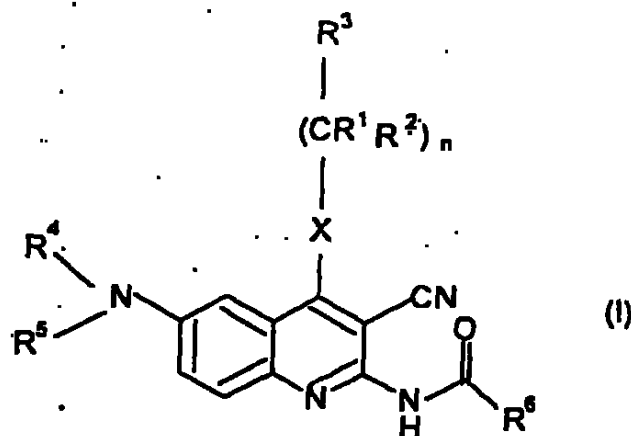
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/HU2004/000080

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Compounds of the general formula (I),



and their salts, solvates, isomers (tautomers, desmotrops, optically active isomers) as well as the salts and solvates; are strong adenosine A₃ receptor ligands preferably antagonists.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/HU2004/000080

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D215/54 C07D405/12 C07D409/12 C07D265/26 C07C229/60
A61K31/47 A61P11/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07C A61K A61P

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

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

EPO-Internal, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/096879 A (SANOFI SYNTHELABO ; FINANCE OLIVIER (FR); SZAMOSVOELGYI ZSUZSANNA (HU)) 5 December 2002 (2002-12-05) cited in the application the whole document	1-21
X	J. B. HYNES ET AL.: "Improved Synthesis and Antitumor Evaluation of 5,8-Dideaza-isofolic Acid and Closely Related Analogues" J. MED. CHEM., vol. 27, no. 2, 1984, pages 232-235, XP002299335 compound 2	18

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 October 2004

Date of mailing of the international search report

19/10/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lauro, P

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/HU2004/000080

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JAKOBSEN P ET AL: "Inhibito : of the Tissue Factor/Factor VIIa-induced coagulation: Synthesis and in vitro evaluation of novel specific 2-aryl substituted 4H-3,1-benzoxazin-4-ones" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 8, no. 8, 2000, pages 2095-2103, XP002219355 ISSN: 0968-0896 * see preparation of compound 27 *	19
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002299336 *see BRN 181275 * abstract & CARBONI: GAZZ. CHIM. ITAL., vol. 83, 1953, pages 637-640,	19
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002299337 * see BRN 2736699 * abstract & BURDULENE ET AL.: MOKSLU AKAD. DARB. SER. B, vol. 4, 1973, pages 55-58,	19

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)**

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)
19/07/2004

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

Case PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/HU2004/000080

International filing date (day/month/year)
23.07.2004

Priority date (day/month/year)
31.07.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D215/54, C07D405/12, C07D409/12, C07D265/26, C07C229/60, A61K31/47, A61P11/00

Applicant
SANOFI-SYNTHELABO

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4485

Authorized Officer

Lauro, P

Telephone No. +49 89 2399-8288



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/HU2004/000080

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/HU2004/000080

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:

- ☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(a)).
- ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-17,20-21
	No: Claims	18,19
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-21
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-21
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V.

1 The following document is referred to in this communication:

- D1: WO 02/096879 A (SANOFI SYNTHELABO ; FINANCE OLIVIER (FR); SZAMOSVOELGYI ZSUZSANNA (HU)) 5 December 2002 (2002-12-05)
D2: J. B. HYNES ET AL.: "Improved Synthesis and Antitumor Evaluation of 5,8-Dideazaisofolic Acid and Closely Related Analogues" J. MED. CHEM., vol. 27, no. 2, 1984, pages 232-235, XP002299335
D3: JAKOBSEN P ET AL: "Inhibitors of the Tissue Factor/Factor VIIa-induced coagulation: Synthesis and in vitro evaluation of novel specific 2-aryl substituted 4H-3,1-benzoxazin-4-ones" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 8, no. 8, 2000, pages 2095-2103, XP002219355 ISSN: 0968-0896
D4: DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002299336
D5: DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002299337

2. Novelty

The compound 2 disclosed in D2 falls within the definition of the compound as claimed in claim 18 of the present application.

The intermediate compound for the preparation of compound 27 disclosed in D3 and the compounds shown in the Beilstein records D4 and D5 fall within the definition of the compound as claimed in claim 19 of the present application. Novelty is not acknowledged for the subject-matter of claims 18 and 19.

The quinoline derivatives of formula (I) as claimed in claim 1 of the present application differ from the compounds disclosed in D1 in the nature of the substituent at the 6-position of the quinoline ring (i.e. an amino group).

3. Inventive step

The problem underlying the present application appears to reside in the provision of quinoline derivatives endowed with antagonistic activity and selectivity for the A3 receptor which show better stability, bioavailability, toxicity and solubility data than the known active substances.

Due to the structural similarity with the compounds disclosed in D1, the compounds of the present application are to be seen as obviously derivable from them, since a further bioisosteric 6-substituent (see e.g. amino vs hydroxy disclosed in D1) has been chosen for the quinoline of the present application. Therefore, the retention of the qualitative activity would have been expected. The Applicant however alleges that the currently claimed compounds indeed should possess further unexpected effects; however, only generic ranges of solubility data are given on page 14 of the present application in support of such a statement.

Without specific experimental details as regards the compounds tested and the methods employed, no evidence is considered to be present that the compounds solve the underlying problem. In the absence of such data, inventive step is not acknowledged.

4. Further observations:

- The formulae should be inserted in the claims

RETIRO FOLIO 133 PARA PUBLICAR .

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Expediente No		06018 278	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	7	✓
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

CONTIENE ARDE FINES

135
134

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 06016276 00000000 Folios: 135
Fecha (HNB): 2006-02-23 17:17:01
Tramite : 011 PCT-PATENT 376 FASE INCI 411 PMSLNAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 12,150
FECHA : FEBRERO 14 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
VELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36494412	14/02/2006	28,080,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Bo 14775-841-007-9

136
135



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()	✓
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	✓
-Descripción de la invención.	()	()	✓
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()	✓
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	✓

DISEÑO INDUSTRIAL ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:

Radicación: 06016278 00000000

Folios: 125

Fecha (AMH): 2006-02-23 17:17:01

Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

137
136

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOPI-AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	6 18278
	Solicitud internacional	HU2004/000080
	Fecha inicio fase nacional	28/02/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	4317

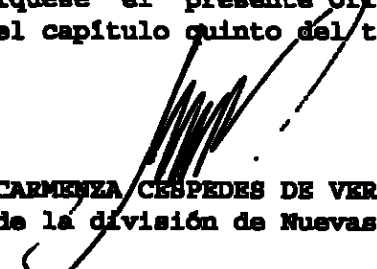
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. Debe aclarar el nombre del inventor ARÁNYI, Péter. Ppor cuanto la publicación internacional difiere del petitorio presentado en fase nacional.

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

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


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 21 ABR. 2006
jramos