



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 672**

51 Int. Cl.:  
**C07D 215/58** (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)  
**C07F 7/22** (2006.01) **A61K 31/4745** (2006.01)  
**A61P 11/06** (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08762666 .9**  
96 Fecha de presentación : **02.06.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2167470**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.03.2010**

54 Título: **Triazolo[1,5-a]quinolinas como ligandos del receptor A3 de adenosina.**

30 Prioridad: **07.06.2007 HU 0700395**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.08.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.08.2011**

73 Titular/es: **SANOFI**  
**174, avenue de France**  
**75013 Paris, FR**

72 Inventor/es: **Susán, Edit;**  
**Boér, Kinga;**  
**Kapui, Zoltán;**  
**Timári, Géza;**  
**Bátori, Sándor;**  
**Szlávik, Zoltán;**  
**Mikus, Endre;**  
**Vargáné Szeredi, Judit;**  
**Finet, Michel;**  
**Urbán Szabó, Katalin y**  
**Szabó, Tibor**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 363 672 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Triazolo[1,5,a]quinolinas como ligandos del receptor A<sub>3</sub> de adenosina

La presente invención se refiere a los ligandos del receptor de adenosina A<sub>3</sub> de fórmula general (I), dentro de estos favorablemente a los antagonistas, a sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula general (I), sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, al uso de los compuestos de fórmula general (I), sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, a la preparación de los compuestos de fórmula general (I), sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, así como a nuevos compuestos intermedios de fórmula general (II), (VI), (XI), (XII) y (XV), y a la preparación de los mismos.

La adenosina es un componente bien conocido de varias moléculas endógenas biológicamente activas (ATP, NAD<sup>+</sup>, ácidos nucleicos). Además, desempeña una función reguladora importante en muchos procesos fisiológicos. El efecto de la adenosina sobre la función cardíaca se descubrió ya en 1929. (Drury y Szentgyörgyi, *J. Physiol.* 68:213, 1929). La identificación de un número creciente de funciones fisiológicas mediadas por la adenosina y el descubrimiento de nuevos subtipos de receptores de adenosina abren posibilidades para la aplicación terapéutica de ligandos específicos (Poulse, S. A. y Quinn, R. J. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 6:619, 1998).

Hasta la fecha, los receptores de adenosina se han clasificado en tres clases principales: A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub>. El subtipo A<sub>1</sub> es parcialmente responsable de la inhibición de la adenilato ciclasa por acoplamiento a la proteína de membrana G<sub>i</sub>, influye parcialmente en otros sistemas de segundos mensajeros. El subtipo de receptor A<sub>2</sub> se puede subdividir en otros dos subtipos, A<sub>2a</sub> y A<sub>2b</sub>, cuyos receptores estimulan la actividad de la adenilato ciclasa. La secuencia de receptores de adenosina A<sub>3</sub> se ha identificado recientemente a partir de la genoteca de ADNc de testículo de rata. Más tarde se demostró que corresponde a un nuevo receptor funcional de adenosina. La activación de los receptores A<sub>3</sub> está conectada también con varios sistemas de segundos mensajeros, como por ejemplo la inhibición de la adenilato ciclasa y la estimulación de la fosfolipasa C y D.

Los receptores de adenosina se encuentran en varios órganos y regulan sus funciones. Tanto los receptores A<sub>1</sub> como A<sub>2a</sub> tienen funciones importantes en el sistema nervioso central y el sistema cardiovascular. En el SNC la adenosina inhibe la liberación de transmisores sinápticos, cuyo efecto está mediado por receptores A<sub>1</sub>. En el corazón, también los receptores A<sub>1</sub> median los efectos inotrópicos, cronotrópicos y dromotrópicos negativos de la adenosina. Los receptores de adenosina A<sub>2a</sub>, que están localizados en una cantidad relativamente alta en el cuerpo estriado, presentan una interacción funcional con los receptores de dopamina en la regulación de la transmisión sináptica. Los receptores de adenosina A<sub>2a</sub> en las células musculares lisas y endoteliales son responsables de la vasodilatación inducida por adenosina (Baraldi P G et al. *Chem. Rev.* 2008, 108, 238-263).

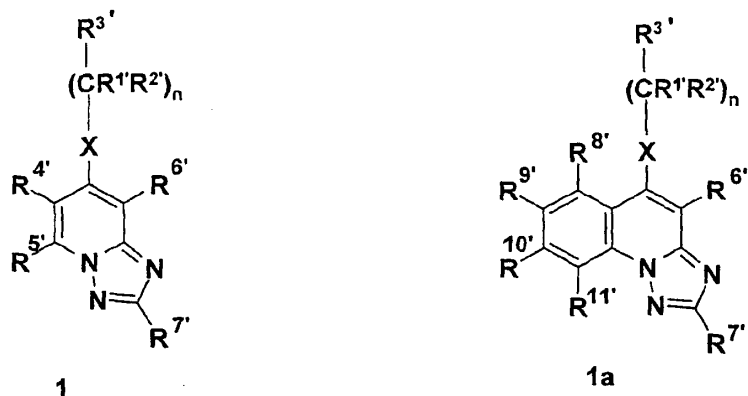
Basándose en la identificación del ARNm, los receptores A<sub>2b</sub> de adenosina están ampliamente distribuidos en diferentes tejidos. Se han identificado en casi todos los tipos celulares, pero su expresión es más elevada en el intestino y en la vejiga. Este subtipo probablemente también tiene una función reguladora importante en la regulación del tono muscular liso de los vasos sanguíneos y tiene un papel en la función de los mastocitos (Volpini R et al. *Curr. Topics in Med. Chem.* 2003, 3, 427-443).

Los niveles de expresión de los receptores de adenosina A<sub>3</sub> son bastante bajos comparado con los otros subtipos y muy dependientes de la especie. Los receptores de adenosina A<sub>3</sub> se expresan principalmente en el sistema nervioso central, testículos y sistema inmunitario, y parece que están implicados en la modulación de la liberación de mediador de los mastocitos en la reacción de hipersensibilidad inmediata y en la migración de granulocitos neutrófilos (Y.Chen et al., *Science* 2006,314:1792-1795).

Para uso terapéutico es esencial asegurar que las moléculas son selectivas frente a otros receptores de adenosina, y por lo tanto no se unen, o se unen solo en el caso de una concentración muy alta a los subtipos A<sub>1</sub>, A<sub>2a</sub> y A<sub>2b</sub> del receptor de adenosina.

Los antagonistas de A<sub>3</sub> publicados hasta ahora en la bibliografía, pertenecen a los grupos de flavonoides, derivados de 1,4-dihidropiridina, tiazolonaftiridinas, tiazolopirimidinas y aminoquinolinas. Sin embargo, muchos de los antagonistas eficaces y selectivos para subtipos de adenosina son de carácter fuertemente lipófilo, y por consiguiente, tienen poca solubilidad acuosa. Esta propiedad impide su aplicación in vivo. Como se ve en la bibliografía, está aumentando el número de estudios dirigidos a la preparación de antagonistas del receptor de adenosina A<sub>3</sub> solubles en agua (Ch. E. Müller et al., *J. Med. Chem.* 45:3440, 2002; A. Maconi et al., *J. Med. Chem.* 45:3579, 2002).

La solicitud de patente WO 03/053968 describe derivados de triazolo-quinolina, un nuevo grupo estructural de antagonistas de adenosina A<sub>3</sub> eficaces. Los compuestos de fórmulas generales (1) y (1a) de la solicitud de patente WO 03/053968 son antagonistas de adenosina A<sub>3</sub> con alta selectividad.



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

R<sup>1'</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado;

5 R<sup>2'</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado;

10 R<sup>3'</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o un grupo fenilo, grupo tienilo o grupo furilo, opcionalmente sustituido con uno o más de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno, o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno;

R<sup>6'</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo ciano, grupo aminocarbonilo, grupo alcoxi(C<sub>1-4</sub>)-carbonilo o grupo carboxilo;

15 R<sup>7'</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o un grupo fenilo, bencilo, tienilo, furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o uno o más de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno,

20 R<sup>8'</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>10'</sup> y R<sup>11'</sup> independientemente significan un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo o átomo de halógeno; o

R<sup>8'</sup> y R<sup>11'</sup> representan un átomo de hidrógeno y R<sup>9'</sup> y R<sup>10'</sup> juntos forman un grupo metilendioxi;

25 X representa un grupo -CH<sub>2</sub>-, grupo -NH-, grupo -NR<sup>8'</sup>-, o un átomo de azufre o un átomo de oxígeno o un grupo sulfo o un grupo sulfoxi, en el que R<sup>8'</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado o grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

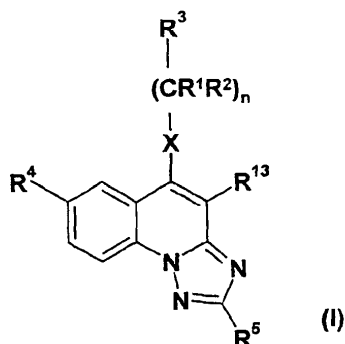
n tiene un valor cero, 1 ó 2,

y sus sales, solvatos e isómeros ópticamente activos, y las sales y solvatos de los mismos.

30 Estos compuestos tienen también la característica desventajosa de que se disuelven muy poco en agua, a veces en absoluto, lo cual hace difícil su posibilidad de formación de fármaco.

35 Los autores de la invención tenían como objetivo preparar nuevos ligandos de adenosina A<sub>3</sub> con esqueleto de quinolina, dentro de estos favorablemente antagonistas que tienen un efecto antagonista fuerte y son selectivos con el receptor A<sub>3</sub>, es decir inhiben el receptor A<sub>3</sub> en una concentración mucho menor comparado con los receptores A<sub>1</sub>, A<sub>2a</sub> y A<sub>2b</sub>. Los autores de la invención también tenían como objetivo que la estabilidad, biodisponibilidad, metabolismo, índice terapéutico, toxicidad y solubilidad de los nuevos compuestos, permita su desarrollo en un medicamento. Un objetivo adicional era que los compuestos, debido a su absorción entérica favorable, se pudieran administrar por vía oral.

Los autores de la invención han encontrado que los compuestos de fórmula general (I),



en la que

**R<sup>1</sup>** representa un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado;

**R<sup>2</sup>** representa un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado;

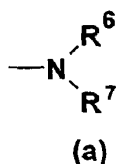
5 **R<sup>3</sup>** representa un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o un grupo fenilo o tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo o átomo de halógeno, o

10 un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 ó 3 átomos de nitrógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo o átomo de halógeno;

**R<sup>4</sup>** representa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o

15 un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 ó 3 ó 4 átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno, o

un grupo de fórmula general (a),



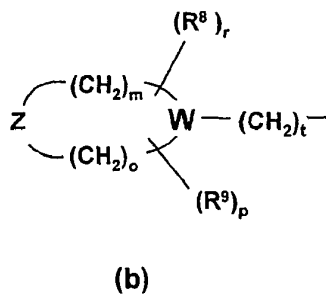
20

en la que

**R<sup>6</sup>** y **R<sup>7</sup>** independientemente representan un átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o grupo bencilo, o

25 un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con un grupo amino, grupo amino sustituido con 1 ó 2, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo carboxilo o grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o

un grupo de fórmula general (b),



en la que

**R<sup>8</sup>** y **R<sup>9</sup>** independientemente representan un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o grupo hidroxilo;

5 **Z** significa un átomo de oxígeno, átomo de azufre, grupo -CHR<sup>11</sup>- o grupo -NR<sup>12</sup>, en los que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan independientemente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, grupo bencilo, o grupo -CH<sub>2</sub>-(acilo C<sub>1-5</sub> lineal o ramificado)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado)-, o grupo acilo C<sub>1-5</sub> lineal o ramificado;

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

**m** es un valor de 1, 2 ó 3;

10 **o** es un valor de 1, 2 ó 3;

**p** es un valor de cero o 1;

**r** es un valor de cero o 1;

**t** es un valor de cero o 1;

15 **R<sup>5</sup>** representa átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano, o átomo de halógeno, o

20 un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 ó 3 ó 4 átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo o átomo de halógeno;

**R<sup>13</sup>** representa un grupo ciano, grupo aminocarbonilo, grupo -CO-O-(alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado) o grupo carboxilo;

25 **X** significa un grupo -CH<sub>2</sub>-, grupo -NH-, grupo -NR<sup>10</sup>-, o átomo de azufre, o átomo de oxígeno, o grupo -SO- o -SO<sub>2</sub>-, en el que R<sup>10</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado o grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

**n** es un valor de cero, 1 ó 2;

y sus sales, solvatos, *N*-óxidos e isómeros, así como las sales y solvatos de los mismos, cumplen los criterios anteriores, tienen mejor solubilidad que los derivados de triazolo-3-cianoquinolina conocidos, y al mismo tiempo retienen el fuerte efecto antagonista de la adenosina A<sub>3</sub> y la selectividad.

30 Además, los autores de la invención han encontrado que los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención, presentan efecto antiinflamatorio destacado.

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

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

Los significados detallados de los sustituyentes anteriores son los siguientes:

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

Por un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, se entiende un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, preferiblemente un grupo etilo o metilo.

40 Por un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, se entiende un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi secundario, butoxi terciario, preferiblemente un grupo etoxi o metoxi.

Por un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, se entiende un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Por un grupo acilo C<sub>1-5</sub> se entiende un grupo formilo, acetilo, propionilo, 2-metil-propionilo, butirilo o valerilo.

45 Por un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno, se entiende un anillo aromático o un anillo heterocíclico insaturado, parcialmente saturado o completamente saturado, p. ej., anillo de pirrol, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tertazol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, 1,2,4-triazina,

1,3,5-triazina, 1,2,4,5-tetrazina, pirrolina, imidazolina, pirazolina. El anillo está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, o grupo alcoxi o grupo hidroxilo o con un átomo de halógeno.

5 El heterociclo que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, puede ser un anillo aromático, heterociclo insaturado, parcialmente saturado o saturado, por ejemplo anillo de oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina. El anillo está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, o grupo hidroxilo o con un átomo de halógeno.

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

10 Por sales de los compuestos de fórmula general (I) se entiende sales dadas con ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales preferidas son aquellas con ácidos farmacéuticamente aceptados, como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido etanosulfónico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico. Las sales formadas durante la purificación o el aislamiento, p. ej. metanosulfonatos y tetrafluoroboratos también son objeto de la invención.

15 Por solvatos se entiende los solvatos dados con diferentes disolventes, como por ejemplo con agua, etilmetilcetona o etanol.

Los átomos de nitrógeno en el anillo de triazolo-quinolina u opcionalmente en los sustituyentes R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> pueden estar oxidados a los N-óxidos.

20 Por isómeros se entiende isómeros estructurales o estereoisómeros. Los isómeros estructurales pueden ser tautómeros que están en equilibrio, o pueden ser desmótopos aislados, que también son objeto de la invención. Los compuestos de fórmula general (I) pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos (p. ej., dependiendo de los significados de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>), por lo tanto, pueden existir en forma de isómeros ópticos, enantiómeros o diastereoisómeros. Estos enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluyendo los racematos, también son objeto de la invención.

25 Un grupo más estrecho de compuestos de fórmula general (I) está formado por aquellos en los que

R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado;

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado;

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o

30 un grupo fenilo o tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno, o

35 un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 ó 3 átomos de nitrógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno;

R<sup>4</sup> representa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o

40 un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 ó 3 ó 4 átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno, o

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

45 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> independientemente representan un átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, grupo bencilo, o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con un grupo amino, grupo amino sustituido con uno o dos, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo carboxilo o grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o

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

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> independientemente representan un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado o grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

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

5 **W** significa un átomo de nitrógeno o grupo  $-\text{CH}$ -;

**m** es un valor de 1, 2 ó 3;

**o** es un valor de 1, 2 ó 3;

**p** es un valor de cero o 1;

**r** es un valor de cero o 1;

10 **t** es un valor de cero o 1;

**R<sup>5</sup>** representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado, o un grupo fenilo, bencilo, tienilo, furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado, grupo alcoxi  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o

15 un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, que contiene 1 ó 2 ó 3 ó 4 átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado, grupo alcoxi  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado, o átomo de halógeno,

20 **R<sup>13</sup>** representa un grupo ciano, grupo aminocarbonilo, grupo  $-\text{CO-O}$ -(alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado) o grupo carboxilo;

**X** significa un grupo  $-\text{CH}_2$ -, grupo  $-\text{NH}$ -, grupo  $-\text{NR}^{10}$ -, o átomo de azufre, o átomo de oxígeno, o grupo  $-\text{SO}$ - o  $-\text{SO}_2$ -, en el que  $\text{R}^{10}$  representa un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado o grupo cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ ;

**n** es un valor de cero, 1 ó 2;

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

25 Un grupo adicional más estrecho de compuestos de fórmula general (I) está formado por aquellos

en los que

**R<sup>1</sup>** representa un átomo de hidrógeno o grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado;

**R<sup>2</sup>** representa un átomo de hidrógeno o grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado;

30 **R<sup>3</sup>** representa un grupo fenilo o tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado, grupo alcoxi  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado, o átomo de halógeno, o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 3 átomos de nitrógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre opcionalmente sustituido con un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado, grupo alcoxi  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado o átomo de halógeno;

35 **R<sup>4</sup>** representa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado, grupo alcoxi  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o

40 un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 ó 3 ó 4 átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado, grupo alcoxi  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado, o átomo de halógeno, o

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

**R<sup>6</sup>** y **R<sup>7</sup>** independientemente representan un átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  o grupo bencilo, o

45 un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con un grupo amino, grupo amino sustituido con 1 ó 2, iguales o diferentes, de grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo carboxilo o grupo alcoxi  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado, o

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

**R<sup>8</sup>** y **R<sup>9</sup>** independientemente representan un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

**Z** significa un átomo de oxígeno, átomo de azufre, grupo -CHR<sup>11</sup>- o grupo NR<sup>12</sup>-, en los que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan independientemente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, grupo bencilo, o grupo -CH<sub>2</sub>-(acilo C<sub>1-5</sub> lineal o ramificado)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado)- o grupo acilo C<sub>1-5</sub> lineal o ramificado;

5

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

**m** es un valor de 1, 2 ó 3;

**o** es un valor de 1, 2 ó 3;

**p** es un valor de cero o 1;

10

**r** es un valor de cero o 1;

**t** es un valor de cero o 1;

**R<sup>5</sup>** representa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o

15

un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 ó 3 ó 4 átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno;

**R<sup>13</sup>** representa un grupo ciano;

20

**X** significa un grupo -NH-;

**n** es un valor de cero, 1 ó 2;

y sus sales, solvatos e isómeros, y las sales y solvatos de los mismos.

Otro grupo más estrecho de compuestos de fórmula general (I) está formado por aquellos,

en los que

25 **R<sup>1</sup>** representa un átomo de hidrógeno o grupo metilo;

**R<sup>2</sup>** representa un átomo de hidrógeno o grupo metilo;

30 **R<sup>3</sup>** representa un grupo fenilo o tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno, o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 ó 3 átomos de nitrógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado o átomo de halógeno;

**R<sup>4</sup>** representa un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene un nitrógeno o

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

35 **R<sup>6</sup>** y **R<sup>7</sup>** independientemente representan un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o

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

**R<sup>8</sup>** y **R<sup>9</sup>** independientemente representan un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado;

**Z** significa un átomo de oxígeno, o grupo -NR<sup>12</sup>, en el que R<sup>12</sup> representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo bencilo o grupo acetilo;

40

**W** significa un átomo de nitrógeno;

**m** es un valor de 2;

**o** es un valor de 2;

**p** es un valor de cero o 1;



**r** es un valor de cero o 1;

**t** es un valor de cero;

5 **R<sup>5</sup>** representa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, que contiene 1 ó 2 ó 3 ó 4 átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno;

10 **R<sup>13</sup>** representa un grupo ciano;

**X** significa un grupo -NH-;

**n** es un valor de cero, 1 ó 2;

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

Otro grupo más estrecho de compuestos de fórmula general (I) está formado por aquellos,

15 en los que

**R<sup>1</sup>** representa un átomo de hidrógeno o grupo metilo;

**R<sup>2</sup>** representa un átomo de hidrógeno o grupo metilo;

**R<sup>3</sup>** representa un grupo fenilo, o

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

20 **R<sup>4</sup>** representa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o

25 un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 ó 3 ó 4 átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno, o

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

30 **R<sup>6</sup>** y **R<sup>7</sup>** independientemente representan un átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, grupo bencilo, o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con un grupo amino, grupo amino sustituido con uno o dos, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo carboxilo o grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o

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

**R<sup>8</sup>** y **R<sup>9</sup>** independientemente representan un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado o grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

35 **Z** significa un átomo de oxígeno, átomo de azufre, grupo -CHR<sup>11</sup>- o grupo NR<sup>12</sup>, en los que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan independientemente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, grupo bencilo, o grupo -CH<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-5</sub> lineal o ramificado)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado)- o grupo acilo C<sub>1-5</sub> lineal o ramificado;

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

**m** es un valor de 1, 2 ó 3;

40 **o** es un valor de 1, 2 ó 3;

**p** es un valor de cero o 1;

**r** es un valor de cero o 1;

**t** es un valor de cero o 1;

- R<sup>5</sup>** representa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o
- 5 un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, que contiene 1 ó 2 ó 3 ó 4 átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno;
- R<sup>13</sup>** representa un grupo ciano;
- X** significa un grupo -NH-;
- 10 **n** es un valor de cero, 1 ó 2;
- y sus sales, solvatos, N-óxidos e isómeros y las sales y solvatos de los mismos.
- Otro grupo más estrecho de compuestos de fórmula general (I) está formado por aquellos, en los que
- R<sup>1</sup>** representa un átomo de hidrógeno o grupo metilo;
- 15 **R<sup>2</sup>** representa un átomo de hidrógeno o grupo metilo;
- R<sup>3</sup>** representa un grupo fenilo o tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno, o
- 20 un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 ó 3 átomos de nitrógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno;
- R<sup>4</sup>** representa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o
- 25 un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 ó 3 ó 4 átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno, o
- un grupo de fórmula general (a), en la que
- 30 **R<sup>6</sup>** y **R<sup>7</sup>** independientemente representan un átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, grupo bencilo, o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con un grupo amino, grupo amino sustituido con uno o dos, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo carboxilo o grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o
- un grupo de fórmula general (b), en la que
- 35 **R<sup>8</sup>** y **R<sup>9</sup>** independientemente representan un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado o grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;
- Z** significa un átomo de oxígeno, átomo de azufre, grupo -CHR<sup>11</sup>- o grupo NR<sup>12</sup>, en los que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan independientemente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, grupo bencilo, o grupo -CH<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-5</sub> lineal o ramificado)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado)- o grupo acilo C<sub>1-5</sub> lineal o ramificado;
- 40 **W** significa un átomo de nitrógeno o grupo -CH-;
- m** es un valor de 1, 2 ó 3;
- o** es un valor de 1, 2 ó 3;
- p** es un valor de cero o 1;
- r** es un valor de cero o 1;
- 45 **t** es un valor de cero o 1;

- R<sup>5</sup>** representa un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con un grupo metoxi, grupo hidroxilo o átomo de halógeno, o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre;
- 5 **R<sup>13</sup>** representa un grupo ciano;
- X** significa un grupo -NH-;
- n** es un valor de cero, 1 ó 2;
- y sus sales, solvatos, N-óxidos e isómeros y las sales y solvatos de los mismos.
- Un grupo adicional estrecho de compuestos de fórmula general (I) está formado por aquellos
- 10 en los que
- R<sup>1</sup>** representa un átomo de hidrógeno o grupo metilo;
- R<sup>2</sup>** representa un átomo de hidrógeno o grupo metilo;
- R<sup>3</sup>** representa un grupo fenilo o tienilo o furilo, o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 ó 3 átomos de nitrógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre;
- 15 **R<sup>4</sup>** representa un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 ó 3 ó 4 átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, o un grupo de fórmula general (a), en la que
- 20 **R<sup>6</sup>** y **R<sup>7</sup>** independientemente representan un átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, grupo bencilo, o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o un grupo de fórmula general (b), en la que
- R<sup>8</sup>** y **R<sup>9</sup>** independientemente representan un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado;
- 25 **Z** significa un átomo de oxígeno, o grupo -NR<sup>12</sup>, en el que R<sup>12</sup> representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, grupo bencilo, o grupo -CH<sub>2</sub>-acetilo, grupo -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> o grupo acetilo;
- W** significa un átomo de nitrógeno o grupo -CH-;
- m** es un valor de 2;
- o** es un valor de 2;
- 30 **p** es un valor de cero o 1;
- r** es un valor de cero o 1;
- t** es un valor de cero;
- 35 **R<sup>5</sup>** representa un grupo fenilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 ó 3 ó 4 átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre;
- R<sup>13</sup>** representa un grupo ciano;
- X** significa un grupo -NH-;
- 40 **n** es un valor de 1;
- y sus sales, solvatos, N-óxidos e isómeros y las sales y solvatos de los mismos.
- Un grupo incluso más estrecho de compuestos de fórmula general (I) está formado por aquellos,

en los que

**R<sup>1</sup>** representa un átomo de hidrógeno;

**R<sup>2</sup>** representa un átomo de hidrógeno;

**R<sup>3</sup>** representa un grupo fenilo, o

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

**R<sup>4</sup>** representa un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, o un grupo de fórmula general (**b**), en la que

**R<sup>8</sup>** y **R<sup>9</sup>** representan un grupo metilo;

10 **Z** significa un átomo de oxígeno, o grupo NR<sup>12</sup>, en el que R<sup>12</sup> representa un átomo de hidrógeno, grupo metilo o grupo acetilo;

**W** significa un átomo de nitrógeno;

**m** es un valor de 2;

**o** es un valor de 2;

**p** es un valor de cero o 1;

15 **r** es un valor de cero o 1;

**t** es un valor de cero;

**R<sup>5</sup>** representa un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con un grupo metoxi, grupo hidroxilo o átomo de halógeno,

20 un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre;

**R<sup>13</sup>** representa un grupo ciano;

**X** significa un grupo -NH-;

**n** es un valor de 1;

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

25 Son representativos de los compuestos de fórmula general (I), p. ej. los siguientes compuestos:

- 2-(3-metoxifenil)-7-(morfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
- 2-(4-metoxifenil)-7-(morfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
- 2-(4-metoxifenil)-7-(2,6-trans-dimetilmorfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
- 2-(pyridin-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
- 30 - 2-(4-metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
- 2-(3-metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
- 2-(3-hidroxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
- 2-(3-metoxifenil)-7-(4-acetilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
- 2-(3-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
- 35 - 2-fenil-7-(piridin-3-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
- 2-fenil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-(2-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazolo [1,5-a]quinolina,
- 2-(3-metoxifenil)-7-(piridin-3-il)-9-(4-piridilinetilamino)-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,

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

Son representativas de las sales de los compuestos de fórmula general (I), p. ej. los siguientes compuestos:

- hidrocloreuro de 2-(3-metoxifenil)-7-(morfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
- hidrocloreuro de 2-(4-metoxifenil)-7-(morfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
- hidrogenosulfato de 2-(4-metoxifenil)-7-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
- 5 - maleato de 2-(piridin-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
- hemifumarato de 2-(4-metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina monohidrato,
- hemifumarato de 2-(3-metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina hemihidrato,
- 10 - hidrocloreuro de 2-(3-hidroxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
- hidrogenosulfato de 2-(3-metoxifenil)-7-(4-acetilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
- maleato de 2-(3-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
- hidrogenosulfato de 2-fenil-7-(piridin-3-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
- hidrocloreuro de 2-fenil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-(2-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
- 15 - hidrogenosulfato de 2-(3-metoxifenil)-7-(piridin-3-il)-9-(4-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina.

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

Las composiciones farmacéuticas anteriores se preparan aplicando excipientes farmacéuticos usados habitualmente en la industria farmacéutica y mediante operaciones tecnológicas habituales.

Los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, se pueden usar para el tratamiento de patologías en las que el receptor  $A_3$  desempeña una función en la evolución de la enfermedad.

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

Los mastocitos desempeñan una función clave en los mecanismos patológicos no solo de la alergia y el asma, sino también del síndrome del intestino irritable (SII). Los mastocitos traducen las señales de estrés que se han transmitido a través del eje cerebro-intestino en liberación de mediadores proinflamatorios que pueden producir la estimulación de las terminaciones nerviosas que podrían afectar a los terminales nerviosos aferentes y cambiar su percepción, afectar a la motilidad intestinal, aumentar la permeabilidad intestinal, y en individuos susceptibles, modular la inflamación (*World J. Gastroenterol.* 2007, 22:3027-30). Un subgrupo de pacientes con SII tienen un número mayor de mastocitos en la mucosa colónica (*Gut* 2008, 57:468-473). Además, los mastocitos activados en la proximidad de los nervios colónicos se correlacionan con el dolor abdominal y la hipersensibilidad visceral en pacientes con diarrea en el SII (*Gastroenterology* 2004, 126:693-702, *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006, 21(1 Pt 1):71-8.). Los mastocitos están tanto en la regulación paracrina como autocrina de la adenosina en parte a través del receptor de adenosina  $A_3$  de mastocitos.

Basándose en los efectos anteriores, los antagonistas del receptor de adenosina  $A_3$  pueden ser terapéuticamente útiles como medicamentos antiasmáticos, antiisquémicos, antidepresivos, antirreumáticos, antiglaucómicos, antiinflamatorios en enfermedades irritables e inflamatorias del intestino, antiEPOC, protectores de la función renal, para la prevención de tumores, antiparkinsonianos y estimuladores de la función cognitiva. También pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de las siguientes enfermedades: lesión del músculo cardíaco durante la

5 reperusión, síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) incluyendo bronquitis crónica, enfisema pulmonar o dificultad para respirar, reacciones alérgicas (e.g. rinitis, respuestas inducidas por hiedra venenosa, urticaria, esclerodermia, artritis), otras enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias del intestino (EII) incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad de Addison, psoriasis, enfermedades de las articulaciones, hipertonia, funciones neurológica anormales, glaucoma y diabetes (Naunyn-Schmiedberg's *Arch. Pharmacol.* 362:382, 2000; *TiPS* 21:456, 2000, *Am. J. Resp.Cell Mol. Biol.* 35: 549, 2006).

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

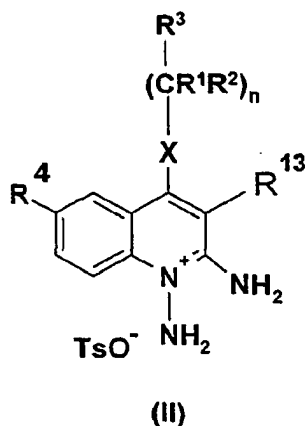
15 De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula general (I) en el tratamiento de las patologías anteriores. La dosis diaria sugerida es 1 - 100 mg de principio activo, dependiendo de la naturaleza y gravedad de la enfermedad y del sexo, peso,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

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

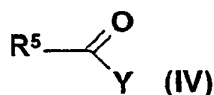
20 Una parte de los compuestos intermedios de las fórmulas generales (II), (III), (V), (VI), (IX), (X), (XI), (XII), (XIV) y (XV) usados en el procedimiento de acuerdo con la invención, son nuevos.

El procedimiento A) de la presente invención se resume en el esquema de reacción 1 (Figura 1).

25 De acuerdo con el procedimiento A) de la presente invención para preparar los compuestos de fórmula general (I), en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{13}$ , X y n tienen los significados dados antes, una sal de 1,2-diamino-azinio de fórmula general (II),



en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{13}$ , X y n tienen los significados dados antes y  $\text{TsO}^-$  significa el anión *p*-tolueno-sulfonato, se hace reaccionar con el compuesto de fórmula general (IV),



30 en la que el significado de  $R^5$  es como se ha dado antes e Y representa un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno o grupo alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ , preferiblemente con los cloruros o ésteres de ácidos adecuados (D.W. Robertson, *J. Med. Chem.*, 28, 717, 1985) y si se desea, los sustituyentes del compuesto de fórmula general (I) se transforman entre sí por un método conocido, y/o el compuesto de fórmula general (I) resultante se transforma en su sal, solvato, *N*-óxido, o se libera de su sal, solvato, y/o se resuelve en sus isómeros ópticamente activos, o el isómero ópticamente activo se transforma en el compuesto racémico, y si se desea se separan los isómeros estructurales.

También se pueden usar aldehídos para el cierre del anillo. Como agente de ciclación se puede aplicar preferiblemente trietilamina en dimetilformamida, pero también se pueden usar otros agentes de este tipo conocidos

en química orgánica. La ciclación se puede llevar a cabo en un intervalo amplio de temperatura, preferiblemente entre 20°C - 150°C.

El procedimiento B) de la presente invención se resume en el esquema de reacción 2 (Figura 2).

De acuerdo con la presente invención, para preparar los compuestos de fórmula general (I), en la que

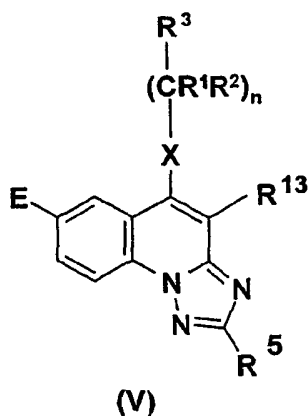
5 **R<sup>4</sup>** significa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o

10 un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros unido por un átomo de carbono, que contiene 1 ó 2 ó 3 ó 4 átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno, o

un grupo de fórmula general (b), en la que si el valor de t es 1, entonces W representa un átomo de nitrógeno o un grupo -CH-, o si el valor de t es 0, entonces W representa un grupo -CH-, y los significados de Z, m, o, p, r, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son como se han definido antes,

15 y los significados de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>13</sup>, X y n, son como se han definido antes,

en el procedimiento B/1) el derivado de triazol de fórmula general (V),

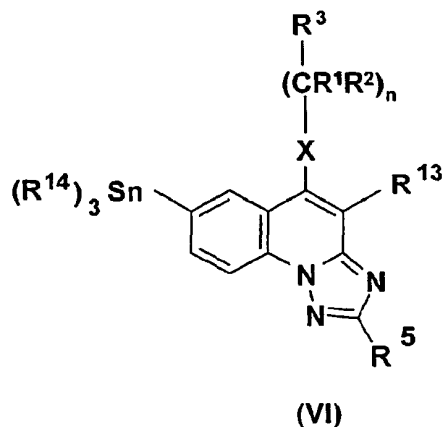


en la que E representa un átomo de halógeno o grupo trifluorometanosulfonilo, y los significados de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>13</sup>, X y n son como se han definido antes, y un compuesto de fórmula general (VII),

20 
$$R^4-B(OH)_2 \quad (VII)$$

en la que el significado de R<sup>4</sup> es como se ha definido antes para el procedimiento B), se hacen reaccionar en las condiciones de la reacción de Suzuki (A. Kotschy, G. Timári: *Heterocycles from Transition Metal Catalysis*. Springer, 2005), o

en el procedimiento B/2) un derivado de trialquilestaño-triazol de fórmula general (VI),



25

en la que  $R^{14}$  representa un grupo alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado y los significados de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^{13}$ , X y n son como se han definido antes, y el compuesto de fórmula general (VIII),

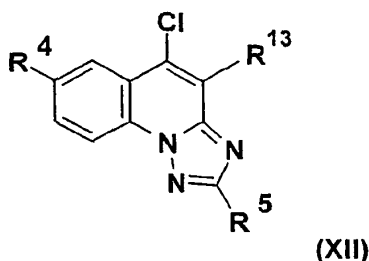


5 en la que E representa un átomo de halógeno o grupo trifluorometanosulfonilo y el significado de  $R^4$  es como se ha definido antes para el procedimiento B), se hacen reaccionar en las condiciones de la reacción de Stille (A. Kotschy, G. Timári: *Heterocycles from Transition Metal Catalysis*. Springer, 2005);

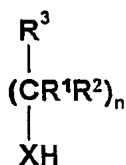
10 y si se desea, los sustituyentes del compuesto de fórmula general (I) se transforman entre sí por un método conocido, y/o el compuesto de fórmula general (I) resultante se transforma en su sal, solvato, N-óxido, o se libera de su sal, solvato, y/o se resuelve en su isómero ópticamente activo, o el isómero ópticamente activo se transforma en el compuesto racémico, y si se desea se separan los isómeros estructurales.

El procedimiento C) de la presente invención se resume en el esquema de reacción 3 (Figura 3).

De acuerdo con el procedimiento C) de la presente invención, para preparar los compuestos de fórmula general (I), en la que los significados de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{13}$ , X y n son como se han definido antes, un derivado de triazol de fórmula general (XII),



15 en la que los significados de  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^{13}$  son como se han definido antes, y un compuesto de fórmula general (XIII),

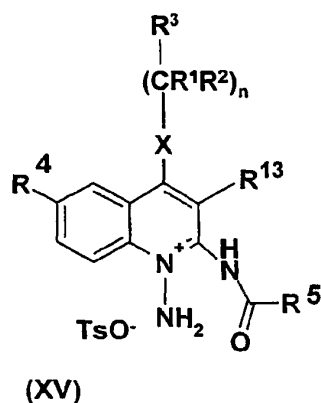


20 en la que los significados de X,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  y n son como se han definido antes, se hacen reaccionar por un método conocido (Nan Zhang, *Bioorg. and Med. Chem. Lett.*, 10, 2825, 2000) y si se desea, los sustituyentes del compuesto de fórmula general (I) se transforman entre sí por un método conocido, y/o el compuesto de fórmula general (I) resultante se transforma en su sal, solvato, N-óxido, o se libera de su sal, solvato, y/o se resuelve en su isómero ópticamente activo, o el isómero ópticamente activo se transforma en el compuesto racémico, y si se desea se separan los isómeros estructurales.

El procedimiento D) de la presente invención se resume en el esquema de reacción 4 (Figura 4).

25 De acuerdo con el procedimiento D) de la presente invención, para preparar los compuestos de fórmula general (I) en la que los significados de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{13}$ , X y n son como se han definido antes, también se puede usar un compuesto de fórmula general (XV),

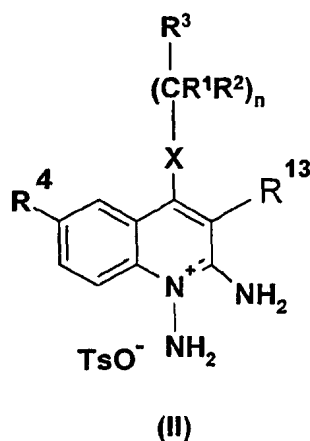




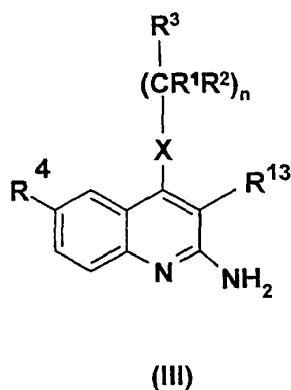
5 en la que los significados de X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>13</sup> y n son como se han definido antes y TsO<sup>-</sup> significa el anión *p*-toluenosulfonato, que se cicla en presencia de una base orgánica o inorgánica, preferiblemente trietilamina o piridina, y si se desea, los sustituyentes del compuesto de fórmula general (I) se transforman entre sí por un método conocido, y/o el compuesto de fórmula general (I) resultante se transforma en su sal, solvato, *N*-óxido, o se libera de su sal, solvato, y/o se resuelve en su isómero ópticamente activo, o el isómero ópticamente activo se transforma en el compuesto racémico, y si se desea se separan los isómeros estructurales.

Los materiales de partida usados en los procedimientos anteriores y sus preparaciones se exponen a continuación.

Los compuestos de fórmula general (II),



10 en la que los significados de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>13</sup> y n son como se han definido antes y TsO<sup>-</sup> significa el anión *p*-toluenosulfonato, son materiales nuevos y se pueden preparar por varios métodos conocidos, entre otros, p. ej., los resumidos en el esquema de reacción 1 (figura 1), a partir de un compuesto de fórmula general (III),



15 en la que los significados de X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>13</sup> y n son como se han definido antes, por una reacción de *N*-aminación conocida en química orgánica (E.E. Glover, R.T. Rowbottom, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 376, 1976; G. Timári, Gy. Hajós, S. Bátori and A. Messmer, *Chem. Ber.*, 125, 929, 1992). Como agente para la *N*-aminación se

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

Los compuestos de fórmula general (III) se conocen en parte de la solicitud de patente de número de publicación WO 2005/009969 o se pueden preparar de forma análoga con el método descrito en la misma.

5 Los compuestos de fórmula general (III), en la que

**R<sup>4</sup>** representa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o

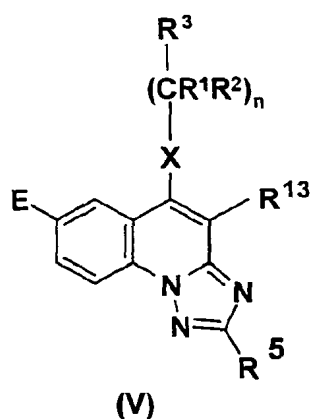
10 un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros unido por un átomo de carbono, que contiene 1 ó 2 ó 3 ó 4 átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno, o

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

15 si el valor de t es 1, entonces W representa un átomo de nitrógeno o grupo -CH-, o si el valor de t es 0, W representa un grupo -CH-, y los significados de Z, m, o, p, r, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son como se han definido antes,

y los significados de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>13</sup>, X y n son como se han definido antes, se pueden preparar de forma análoga al procedimiento de versión B/1) de la invención usando un derivado de 6-halógeno-aminoquinolina conocido de la solicitud de patente WO 02/096879 o sus análogos, como material de partida.

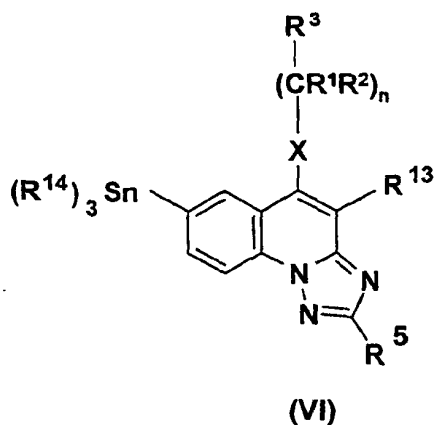
Aquellos compuestos de fórmula general (V),



20 en la que E representa un átomo de halógeno y los significados de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>13</sup>, X y n son como se han definido antes, se conocen parcialmente de la solicitud de patente internacional de número de publicación WO 03/053968 o se pueden preparar de forma análoga al método descrito en la misma.

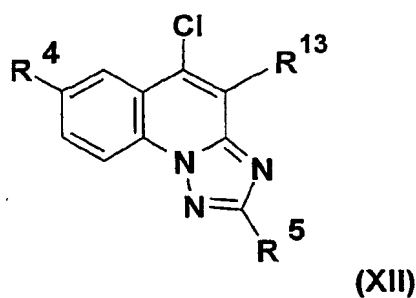
25 Aquellos compuestos de fórmula general (V), en la que E representa un grupo trifluorometanesulfonilo y los significados de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>13</sup>, X y n son como se han definido antes, se pueden preparar a partir de compuestos adecuados descritos en la solicitud de patente internacional de número de publicación WO 03/053968 o a partir de sus análogos, que contienen un grupo hidroxilo para el grupo E, por un método conocido en química orgánica (G. Timári, T. Soós, Gy. Hajós, A. Messmer, J. Nacsá and J. Molnár, *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 2831, 1996).

Los compuestos de fórmula general (VI),

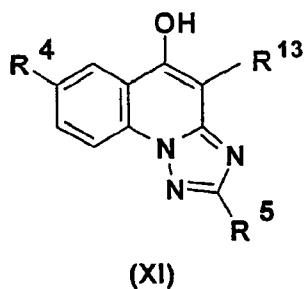


5 en la que  $R^{14}$  representa un grupo alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado y los significados de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^{13}$ , X y n son como se han definido antes, son compuestos nuevos. Los compuestos intermedios de fórmula general (VI) se pueden preparar por varios métodos conocidos, p. ej., de acuerdo con el esquema de reacción 2 (Figura 2), a partir de un compuesto de fórmula general (V) por procedimientos conocidos en química orgánica (A. Kotschy, G. Timári: *Heterocycles from Transition Metal Catalysis*. Springer, 2005, documento WO 2006/051341). Para formar el grupo trialquilestannato, se usa preferiblemente hexametildiestannato.

Los compuestos de fórmula general (XII),

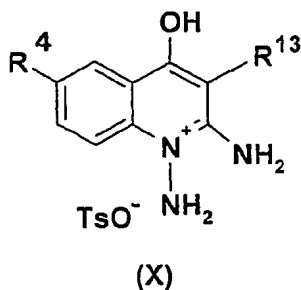


10 en la que los significados de  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^{13}$  son como se han definido antes, son compuestos nuevos. Los compuestos de fórmula general (XII), en la que los significados de  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^{13}$  son como se han definido antes, se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula general (XI),

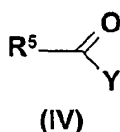


15 en la que los significados de  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^{13}$  son como se han definido antes, por métodos conocidos (D.L. Leysen, *J. Heterocyclic Chem.*, 24, 1611, 1987) de acuerdo con el esquema de reacción 3 (Figura 3).

Los compuestos de fórmula general (XI), en la que los significados de  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^{13}$  son como se han definido antes, son compuestos nuevos. Para su preparación una sal de 1,2-diamino-azinio de fórmula general (X),



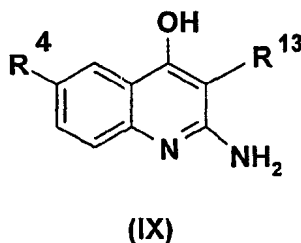
en la que los significados de R<sup>4</sup> y R<sup>13</sup> son como se han definido antes y TsO<sup>-</sup> representa el anión *p*-toluenosulfonato, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general (IV),



- 5 en la que el significado de R<sup>5</sup> es como se ha definido antes e Y representa un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno o un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, preferiblemente con los cloruros o ésteres de ácido adecuados (D.W. Robertson, *J. Med. Chem.*, 28, 717, 1985). También se pueden usar aldehídos para el cierre del anillo.

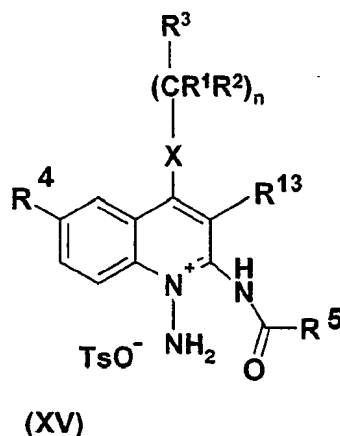
- 10 Como agente de ciclación se aplica preferiblemente trietilamina en dimetilformamida, pero también se pueden usar otros agentes de este tipo conocidos en química orgánica. La ciclación se puede llevar a cabo en un intervalo amplio de temperatura, preferiblemente entre 20°C -150°C.

Los compuestos de fórmula general (X) en la que los significados de R<sup>4</sup> y R<sup>13</sup> son como se han definido antes, son compuestos nuevos, y se pueden preparar por varios métodos conocidos, p. ej., de acuerdo con el esquema de reacción 3 (Figura 3), a partir de un compuesto de fórmula general (IX),



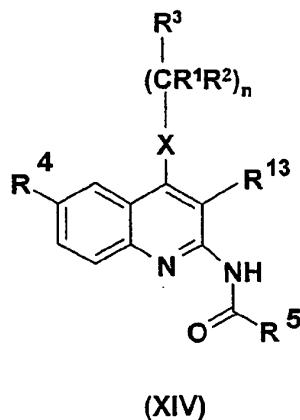
- 15 en la que los significados de R<sup>4</sup> y R<sup>13</sup> son como se han definido antes, por reacción de *N*-aminación conocida en química orgánica (E.E. Glover, R.T. Rowbotton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.*, 376, 1976, G. Timári, Gy. Hajós, S. Bátori and A. Messmer, *Chem. Ber.*, 125, 929, 1992). Como agente para la *N*-aminación se aplica preferiblemente la *O*-tosil-hidroxilamina (TSH), pero también se pueden usar otros compuestos conocidos como agentes de *N*-aminación.
- 20 Los compuestos de fórmula general (IX) son parcialmente conocidos de la solicitud de patente internacional de número de publicación WO 2005/009969 o se pueden preparar de forma análoga con el método descrito en la solicitud de patente internacional de número de publicación WO 2005/009969, partiendo del ácido 2-nitrobenzoico que contiene el sustituyente R<sup>4</sup> adecuado en la posición 5.

Los compuestos de fórmula general (XV),



en la que X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>13</sup> y n tienen los significados definidos antes y TsO<sup>-</sup> significa el anión *p*-toluenosulfonato, son compuestos nuevos. Los compuestos intermedios de fórmula general (XV) se pueden preparar por varios métodos conocidos, p. ej. de acuerdo con el esquema de reacción 4 (Figura 4), a partir de un compuesto de fórmula general (XIV),

5



en la que los significados de X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>13</sup> y n son como se han definido antes, por reacción de *N*-aminación conocida en química orgánica (E.E. Glover, R.T. Rowbottom, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 376, 1976, G. Timári. Gy. Hajós, S. Bátori and A. Messmer, *Chem. Ber.*, 125, 929, 1992). Como agente para la *N*-aminación se aplica preferiblemente la *O*-tosil-hidroxiimina (TSH), pero también se pueden usar otros compuestos conocidos como agentes de *N*-aminación.

10

Los compuestos de fórmula general (XIV) son parcialmente conocidos de la solicitud de patente internacional de número de publicación WO 2005/009969 o se pueden preparar de forma análoga al método descrito en la solicitud de patente de número de publicación WO 2005/009969, a partir de los compuestos de fórmula general (III).

15 Procedimiento general para preparar *N*-óxidos:

La amina adecuada se disolvió en cloroformo y se añadió exceso de mCPBA en una porción. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, la mezcla de reacción se extrajo con disolución de carbonato sódico al 10% y se evaporó la capa orgánica. El residuo sólido se purificó por cromatografía para dar los *N*-óxidos deseados.

Procedimiento general para preparar las sales:

20 A la disolución de la base adecuada, disuelta en tetrahidrofurano, se añadió una disolución en etanol de 1,2 equivalentes de ácido (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico). El precipitado resultante se separó por filtración y se lavó con etanol frío para dar las sales deseadas.

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

25

**Ejemplos****Ejemplo 1.****2-(3-Metoxifenil)-7-(morfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolol[1,5-a]quinolina**

5 En la fórmula general (I) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> representa un grupo fenilo, R<sup>5</sup> representa un grupo 3-metoxifenilo, R<sup>4</sup> significa el grupo (b), en el que W representa un átomo de nitrógeno, Z representa un átomo de oxígeno, el valor de m y o es 2, el valor de r, p y t es 0, R<sup>13</sup> representa un grupo ciano, X representa un grupo NH y el valor de n es 1.

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

10 A la disolución de 3 g de 2-amino-3-ciano-4-bencilamino-6-morfolino-quinolina en 20 ml dimetilformamida, se añaden gota a gota 2,2 g de O-tosilhidroxilamina disuelta en 25 ml de diclorometano a 20°C en 15 minutos. Después de 5 horas de agitación, el material cristalino precipitado se separa por filtración. Después de secar, se obtienen 3,8 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 376).

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

15 Se disuelven 3,5 g de tosilato de 1,2-diamino-3-ciano-4-bencilamino-6-(morfolin-4-il)quinolinio en 50 ml etanol y se añaden a la disolución 12 ml de disolución de etilato sódico en etanol de concentración 1 mol/litro y 2 g de 3-metoxibenzaldehído. La mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo durante 4 horas. El material cristalino precipitado se separa por filtración y se recristaliza en dimetilformamida. Después de secar, se obtienen 1,8 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 491).

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, ppm: 8,68 (ancho, 1H); 8,23 (d, 1H); 7,79-7,64 (m, 4H); 7,43-7,05 (m, 7H); 5,15 (d, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,80-3,78 (m, 4H); 3,32-3,30 (m, 4H).

**Ejemplo 1.2.****Hidrocloruro de la 2-(3-metoxifenil)-7-(morfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolol[1,5-a]quinolina**

25 A la disolución de 0,4 g de 2-(3-metoxifenil)-7-(morfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolol[1,5-a]quinolina en 30 ml de acetato de etilo, se añaden 5 ml de disolución de cloruro de hidrógeno en éter de concentración 4 mol/l. El material cristalino precipitado se separa por filtración. Después de secar, se obtienen 0,42 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 491).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, ppm: 8,68 (ancho, 1H); 8,23 (d, 1H); 7,82-7,64 (m, 4H); 7,43-7,05 (m, 7H); 5,15 (d, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,82-3,78 (m, 4H); 3,43-3,30 (m, 4H)

**Ejemplo 2.****30 2-(4-Metoxifenil)-7-(morfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolol[1,5-a]quinolina**

En la fórmula general (I) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> representa un grupo fenilo, R<sup>5</sup> representa un grupo 4-metoxifenilo, R<sup>4</sup> significa el grupo (b), en el que W representa un átomo de nitrógeno, Z representa un átomo de oxígeno, el valor de m y o es 2, el valor de r, p y t es 0, R<sup>13</sup> representa un grupo ciano, X representa un grupo NH y el valor de n es 1.

**35 a.) 2-(4-Metoxifenil)-7-(morfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazol[1,5-a]quinolina:**

40 A la disolución de 3,5 g de tosilato de 1,2-diamino-3-ciano-4-bencilamino-6-(morfolin-4-il)quinolinio en 50 ml de etanol, descrito en el ejemplo 1, se añaden 12 ml de disolución de etilato sódico en etanol de concentración 1 mol/l y 2 g de 4-metoxibenzaldehído. La mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo durante 4 horas. El material cristalino precipitado se separa por filtración y se recristaliza en dimetilformamida. Después de secar, se obtienen 1,65 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 491).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, ppm: 8,72 (ancho, 1H); 8,23 (d, 1H); 7,79-7,64 (m, 4H); 7,43-7,05 (m, 7H); 5,13 (d, 2H); 3,94 (s, 3H); 3,80-3,78 (m, 4H); 3,32-3,30 (m, 4H)

**Ejemplo 2.2.****Hidrocloruro de 2-(4-metoxifenil)-7-(morfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolol[1,5-a]quinolina**

45 El compuesto del título se prepara por el método general descrito antes, añadiendo una disolución de ácido clorhídrico al compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 2.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, ppm: 8,81 (ancho, 1H); 8,33 (d, 1H); 7,82-7,64 (m, 4H); 7,43-7,05 (m, 7H); 5,15 (d, 2H); 3,96 (s, 3H); 3,80-3,78 (m, 4H); 3,36-3,32 (m, 4H)

**Ejemplo 3.****2-(4-Metoxifenil)-7-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina**

En la fórmula general (I) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> representa un grupo fenilo, R<sup>5</sup> representa un grupo 4-metoxifenilo, R<sup>4</sup> representa un grupo (b), en el que W representa un átomo de nitrógeno, Z representa un átomo de oxígeno, el valor de m y o es 2, el valor de r y p es 1, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> representan un grupo metilo, el valor de t es 0, R<sup>13</sup> representa un grupo ciano, X representa un grupo NH y el valor de n es 1.

**a.) Ácido 2-nitro-5-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)benzoico:**

La mezcla de 5 g de ácido 2-nitro-5-clorobenzoico y 15 ml de 2,6-dimetilmorfolina se agita a 120°C durante 6 horas. A la mezcla de reacción se añaden 150 ml de acetato de etilo. El material cristalino amarillo precipitado se separa por filtración y se disuelve en 15 ml de agua. El pH de la mezcla se ajusta a 6 con ácido acético. El material precipitado se separa por filtración, se lava con agua y se seca para obtener 4,2 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 281).

**b.) Ácido 2-amino-5-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)benzoico:**

La mezcla de 6 g de ácido 2-nitro-5-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)benzoico, 15 ml de ciclohexeno y 3 g de Pd/C (10%) se calienta a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción caliente se filtra a través de una almohadilla de Celite. Después de evaporar el filtrado, se obtienen 4,8 g del producto del título (MH<sup>+</sup>: 251).

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

A la mezcla de 8,9 g de ácido 2-amino-5-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)benzoico en 60 ml de dioxano, con agitación y enfriamiento con agua fría exterior, se añaden gota a gota 10 ml de difosgeno. La mezcla se calienta en condiciones de reflujo durante 4 horas. De la mezcla de reacción fría se separa por filtración el material sólido y se lava con 50 ml de éter dietílico. El producto se agita durante 5 min en la mezcla de 50 ml de metanol y 5 ml de trietilamina, después se separa por filtración y se lava con 30 ml de metanol. Después de secar, se obtienen 7 g del producto del título (MH<sup>+</sup>: 277).

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

Se disuelven 4 g de malonitrilo en 50 ml de dimetilformamida. A la disolución se añaden, en varias porciones, 2,4 g de hidruro sódico al 60% en una dispersión en aceite. A la disolución transparente se añaden 8 g de anhídrido del ácido 5-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)isatoico y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se diluye con 70 ml de agua y se extrae con 2 X 30 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se evapora a vacío, el residuo sólido se disuelve en 20 ml de agua y el pH se ajusta a 6. El material precipitado se separa por filtración y se lava con agua. Después de secar, se obtienen 6,5 g del compuesto del título. (MH<sup>+</sup>: 299)

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

La mezcla de 1,7 g de 2-amino-3-ciano-4-hidroxi-6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)quinolina y 3,4 ml de cloruro de fosforilo se agita a 120°C durante 4 horas. La mezcla de reacción enfriada se vierte en 30 g de hielo, el pH de la mezcla se ajusta a 8 con disolución de hidróxido sódico al 10%, y el material precipitado se separa por filtración. Después de secar, se obtienen 1,5 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 317).

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

Se agitan 3 g de 2-amino-3-ciano-4-cloro-6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)quinolina y 6 ml de bencilamina a 125°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vierte en 30 ml de agua. El material precipitado se separa por filtración y se lava con 20 ml de agua. Después de secar, se obtienen 2,3 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 388).

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

A la disolución de 3,2 g de 2-amino-3-ciano-4-bencilamino-6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)quinolinio en 20 ml de dimetilformamida, se añaden gota a gota 2,2 g de O-tosilhidroxilamina en 25 ml de diclorometano a 20°C en 15 minutos. Después de 5 horas de agitación, el material cristalino precipitado se separa por filtración. Después de secar, se obtienen 3,4 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 403).

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

Se disuelven 3,5 g de tosilato de 1,2-diamino-3-ciano-4-bencilamino-6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)quinolinio en 50 ml de etanol y a esta disolución se añaden 12 ml de disolución de etilato sódico en etanol de concentración 1 mol/l y 2 g de 4-metoxibenzaldehído. La mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo durante 4 horas. El material cristalino precipitado se separa por filtración y se recristaliza en dimetilformamida. Después de secar, se obtienen 1,85 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 518).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, ppm: 8,70 (ancho, 1H); 8,26 (d, 1H); 7,89-7,64 (m, 4H); 7,43-7,15 (m, 7H); 5,16 (d, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,77-3,74 (m, 4H); 2,41-2,38 (m, 2H); 1,2 (d, 6H)

### **Ejemplo 3.2.**

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

El compuesto del título se prepara por el método general descrito antes, añadiendo una disolución de ácido sulfúrico al compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 3.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, ppm: 8,70 (ancho, 1H); 8,42 (d, 1H); 7,91-7,64 (m, 4H); 7,53-7,25 (m, 7H); 5,26 (d, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,97-3,76 (m, 4H); 2,51-2,48 (m, 2H); 1,25 (d, 6H)

### **10 Ejemplo 4.**

#### **2-(Piridin-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina**

En la fórmula general (I) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> representa un grupo fenilo, R<sup>5</sup> representa un grupo piridin-4-ilo, R<sup>4</sup> significa el grupo (b) en el que W representa un átomo de nitrógeno, Z representa el grupo NR<sup>12</sup>, en el que R<sup>12</sup> significa un grupo metilo, el valor de m y o es 2, el valor de r, p y t es 0, R<sup>13</sup> representa un grupo ciano, X representa un grupo NH y el valor de n es 1.

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

A la disolución de 3,7 g de 2-amino-3-ciano-4-bencilamino-6-(4-amino-4-metilpiperazin-1-il)quinolina en 20 ml de dimetilformamida, se añaden gota a gota 4,4 g de O-tosilhidroxilamina en 50 ml de diclorometano a 20°C en 15 minutos. Después de 5 horas de agitación, el material cristalino precipitado se separa por filtración. Después de secar, se obtienen 3,3 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 404).

#### **20 b.) 2-(Piridin-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina**

Se disuelven 3,2 g de ditosilato de 1,2-diamino-3-ciano-4-bencilamino-6-(4-amino-4-metilpiperazin-4-io-1-il)quinolinio en 50 ml de etanol y a esta disolución se añaden 20 ml de disolución de etilato sódico en etanol de concentración 1 mol/l y 2,1 g de piridin-4-carbaldehído. La mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo durante 4 horas. El material cristalino precipitado se separa por filtración y se recrystaliza en dimetilformamida. Después de secar, se obtienen 1,15 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 474). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, ppm: 8,77 (ancho, 1H); 8,23 (d, 1H); 8,12-7,64 (m, 6H); 7,43-7,05 (m, 5H); 5,13 (d, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,46-3,34 (m, 4H); 2,53-2,46 (m, 4H); 2,28 (s, 3H).

### **Ejemplo 4.2.**

#### **Maleato de 2-(piridin-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina:**

El compuesto del título se prepara por el método general descrito antes, añadiendo una disolución de ácido maleico al compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 4.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, ppm: 8,78 (ancho, 1H); 8,24 (d, 1H); 8,12-7,64 (m, 6H); 7,43-7,05 (m, 5H); 6,3 (s, 2H); 5,15 (d, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,46-3,34 (m, 4H); 2,51-2,46 (m, 4H); 2,31 (s, 3H).

### **Ejemplo 5.**

#### **35 2-(4-Metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina**

En la fórmula general (I) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> representa un grupo fenilo, R<sup>5</sup> representa un grupo 4-metoxifenilo, R<sup>4</sup> significa el grupo (b) en el que W representa un átomo de nitrógeno, Z representa el grupo NR<sup>12</sup>, en el que R<sup>12</sup> significa un grupo metilo, el valor de m y o es 2, el valor de r, p y t es 0, R<sup>13</sup> representa un grupo ciano, X representa un grupo NH y el valor de n es 1.

#### **40 a.) 2-(4-Metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina**

Se disuelven 3,2 g de ditosilato de 1,2-diamino-3-ciano-4-bencilamino-6-(4-amino-4-metilpiperazin-4-io-1-il)quinolinio, preparado de acuerdo con el ejemplo 4, en 50 ml de etanol, y a esta disolución se añaden 20 ml de disolución de etilato sódico en etanol de concentración 1 mol/l y 2 g de 4-metoxibenzaldehído. La mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo durante 4 horas. El material cristalino precipitado se separa por filtración y se recrystaliza en dimetilformamida. Después de secar, se obtienen 1,1 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 504).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, ppm: 8,65 (ancho, 1H); 8,21 (d, 1H); 7,77-7,64 (m, 4H); 7,43-7,05 (m, 7H); 5,12 (d, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,36-3,34 (m, 4H); 2,53-2,49 (m, 4H); 2,26 (s, 3H).



**Ejemplo 5.2.****Hemifumarato de la 2-(4-metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina monohidrato**

5 El compuesto del título se prepara por el método general descrito antes, añadiendo una disolución de ácido fumárico al compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 5.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, ppm: 8,68 (ancho, 1H); 8,23 (d, 1H); 7,81-7,64 (m, 4H); 7,53-7,05 (m, 7H); 6,75 (s, 1H); 5,14 (d, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,36-3,34 (m, 4H); 2,53-2,49 (m, 4H); 2,33 (s, 3H).

**Ejemplo 6.****2-(3-Metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina**

10 En la fórmula general (I) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> representa un grupo fenilo, R<sup>5</sup> representa un grupo 3-metoxifenilo, R<sup>4</sup> significa el grupo (b) en el que W representa un átomo de nitrógeno, Z representa el grupo NR<sup>12</sup>, en el que R<sup>12</sup> significa un grupo metilo, el valor de m y o es 2, el valor de r, p y t es 0, R<sup>13</sup> representa un grupo ciano, X representa un grupo NH y el valor de n es 1.

**a.) 2-(3-Metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina**

15 Se disuelven 3,3 g de ditosilato de 1,2-diamino-3-ciano-4-bencilamino-6-(4-amino-4-metilpiperazin-4-io-1-il)quinolinio, preparado de acuerdo con el ejemplo 4, en 50 ml de etanol, y a esta disolución se añaden 20 ml de disolución de etilato sódico en etanol de concentración 1 mol/l y 2,1 g de 3-metoxibenzaldehído. La mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo durante 4 horas. El material cristalino precipitado se separa por filtración y se recristaliza en dimetilformamida. Después de secar, se obtienen 1,15 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 504).

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, ppm: 8,68 (ancho, 1H); 8,23 (d, 1H); 7,79-7,64 (m, 4H); 7,43-7,05 (m, 7H); 5,12 (d, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,36-3,34 (m, 4H); 2,53-2,49 (m, 4H); 2,26 (s, 3H).

**Ejemplo 6.2.****Hemifumarato de la 2-(3-metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina hemihidrato**

25 El compuesto del título se prepara por el método general descrito antes, añadiendo una disolución de ácido fumárico al compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, ppm: 8,68 (ancho, 1H); 8,23 (d, 1H); 7,79-7,64 (m, 4H); 7,43-7,05 (m, 7H); 6,75 (s, 1H); 5,12 (d, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,36-3,34 (m, 4H); 2,53-2,49 (m, 4H); 2,31 (s, 3H).

**Ejemplo 7.****2-(3-Hidroxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina**

30 En la fórmula general (I) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> representa un grupo fenilo, R<sup>5</sup> representa un grupo 3-hidroxifenilo, R<sup>4</sup> significa el grupo (b) en el que W representa un átomo de nitrógeno, Z representa el grupo NR<sup>12</sup>, en el que R<sup>12</sup> significa un grupo metilo, el valor de m y o es 2, el valor de r, p y t es 0, R<sup>13</sup> representa un grupo ciano, X representa un grupo NH y el valor de n es 1.

**a.) 2-(3-Hidroxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina**

35 Se disuelven 3,1 g de ditosilato de 1,2-diamino-3-ciano-4-bencilamino-6-(4-amino-4-metilpiperazin-4-io-1-il)quinolinio, preparado de acuerdo con el ejemplo 4, en 50 ml de etanol, y a esta disolución se añaden 20 ml de disolución de etilato sódico en etanol de concentración 1 mol/l y 2 g de 3-hidroxibenzaldehído. La mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo durante 4 horas. El material cristalino precipitado se separa por filtración y se recristaliza en dimetilformamida. Después de secar, se obtienen 1,05 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 490).

40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, ppm: 9,61 (s, 1H); 8,68 (ancho, 1H); 8,23 (d, 1H); 7,79-7,64 (m, 4H); 7,43-7,05 (m, 7H); 5,12 (d, 2H); 3,36-3,34 (m, 4H); 2,53-2,49 (m, 4H); 2,26 (s, 3H).

**Ejemplo 7.2.****Hidrocioruro de 2-(3-hidroxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina**

45 El compuesto del título se prepara por el método general descrito antes, añadiendo una disolución de ácido clorhídrico al compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 7.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, ppm: 9,61 (s, 1H); 8,78 (ancho, 1H); 8,26 (d, 1H); 7,81-7,64 (m, 4H); 7,48-7,05 (m, 7H); 5,16 (d, 2H); 3,46-3,34 (m, 4H); 2,55-2,49 (m, 4H); 2,36 (s, 3H).

#### Ejemplo 8.

#### **2-(3-Metoxifenil)-7-(4-acetilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina**

- 5 En la fórmula general (I) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> representa un grupo fenilo, R<sup>5</sup> representa un grupo 3-metoxifenilo, R<sup>4</sup> significa el grupo (b) en el que W representa un átomo de nitrógeno, Z representa el grupo NR<sup>12</sup>, en el que R<sup>12</sup> significa un grupo acetilo, el valor de m y o es 2, el valor de r, p y t es 0, R<sup>13</sup> representa un grupo ciano, X representa un grupo NH y el valor de n es 1.

#### **a.) Ácido 2-nitro-5-(piperazin-1-il)benzoico:**

- 10 A la suspensión de 50 g de ácido 2-nitro-5-clorobenzoico en 750 ml de agua, se añaden 86 g de piperazina y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 20 horas. Después, la mezcla se neutraliza con ácido clorhídrico concentrado y el material cristalino precipitado se separa por filtración y se seca para obtener 62 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 252)

#### **b.) Ácido 2-nitro-5-(4-acetilpiperazin-1-il)benzoico:**

- 15 Se añaden 30 g de ácido 2-nitro-5-(piperazin-1-il)benzoico a 250 ml de anhídrido acético y la mezcla se agita a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con 350 ml de agua-hielo, el material cristalino precipitado se separa por filtración y se seca para obtener 29 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 294)

#### **c.) Ácido 2-amino-5-(4-acetilpiperazin-1-il)benzoico:**

- 20 La mezcla de 7 g de ácido 2-nitro-5-(4-acetilpiperazin-1-il)benzoico, 15 ml de ciclohexeno y 3 g de Pd/C (10%) se calienta en 120 ml alcohol etílico a temperatura de reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtra en caliente a través de una almohadilla de Celita, y el filtrado se evapora para obtener 46,4 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 264)

#### **d.) Anhídrido del ácido 5-(4-acetilpiperazin-1-il)isatoico:**

- 25 A la mezcla de 18 g de ácido 2-amino-5-(4-acetilpiperazin-1-il)benzoico y 60 ml de dioxano, se añaden gota a gota 10 ml de difosgeno con agitación y enfriamiento con agua fría. Después, la mezcla se calienta a la temperatura de reflujo durante 2 h. Después de enfriar, el material sólido se separa por filtración, se lava con 50 ml de éter dietílico y se seca. Se obtienen 24 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 290).

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

- 30 Se disuelven 4 g de malonitrilo en 50 ml de dimetilformamida y se añaden en varias porciones 2,4 g de dispersión de hidruro sódico al 60%. A la disolución transparente se añaden 8 g de anhídrido del ácido 5-(4-acetilpiperazin-1-il)isatoico y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluye con 70 ml de agua y se extrae con 2 X 30 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se evapora hasta sequedad a presión reducida, el residuo sólido se disuelve en 20 ml de agua y el pH se ajusta a 6 con ácido acético. El material precipitado se separa por filtración y se lava con agua. Después de secar, se obtienen 6,5 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 312).

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

- 40 La mezcla de 1,7 g de 2-amino-3-ciano-4-hidroxi-6-(4-acetilpiperazin-1-il)quinolina, 50 ml de acetonitrilo y 3,4 ml de cloruro de fosforilo se calienta a la temperatura de reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción enfriada se vierte en 30 g de hielo, el pH de la mezcla se ajusta a 8 con disolución de hidróxido sódico al 10%, y el precipitado resultante se separa por filtración. Después de secar, se obtienen 1,5 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 330).

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

Se agitan 5 g de 2-amino-3-ciano-4-cloro-6-(4-acetilpiperazin-1-il)quinolina y 15 ml de bencilamina a 125°C durante 1 h. La mezcla de reacción después se vierte en 30 ml de agua, el precipitado resultante se separa por filtración, se lava con 20 ml de agua y se seca para obtener 4 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 401).

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

A la disolución de 1,2 g de 2-amino-3-ciano-4-bencilamino-6-(4-acetilpiperazin-1-il)quinolina en 20 ml piridina, se añaden 1,5 g de cloruro de 3-metoxibenzoilo y la mezcla se calienta a la temperatura de reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se vierte en 30 g de hielo-agua y el material sólido precipitado se separa por filtración. Después de secar, se obtienen 0,45 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 535).

50

**i.) Tosilato de 1-amino-2-(3-metoxibenzoilamino)-3-ciano-4-bencilamino-6-(4-acetilpiperazin-1-il)quinolinio:**

A la disolución de 0,72 g de 3-metoxi-*N*-[6-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-bencilamino-3-cianoquinolin-2-il]benzamida en 20 ml de dimetilformamida, se añaden gota a gota 0,6 g de *O*-tosilhidroxilamina en 25 ml de diclorometano a 20°C en 15 minutos. Después de 5 horas de agitación, el material cristalino precipitado se separa por filtración. Después de secar, se obtienen 0,65 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 551).

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

La disolución de 0,7 g de tosilato de 1-amino-2-(3-metoxibenzoilamino)-3-ciano-4-bencilamino-6-(4-acetilpiperazin-1-il)quinolinio, 5 ml de piridina y 0,3 ml de DBU se calienta a la temperatura de reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se vierte en 15 ml de agua y el material sólido precipitado se separa por filtración. Después de secar, se obtienen 0,15 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 532).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, ppm: 8,68 (ancho, 1H); 8,33 (d, 1H); 7,89-7,64 (m, 4H); 7,53-7,05 (m, 7H); 5,15 (d, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,38-3,35 (m, 4H); 2,63-2,59 (m, 4H); 2,45 (s, 3H).

**Ejemplo 8.2.****15 Hidrogenosulfato de 2-(3-metoxifenil)-7-(4-acetilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo [1,5-a]quinolina:**

El compuesto del título se prepara por el método general descrito antes, añadiendo una disolución de ácido sulfúrico al compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 8.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, ppm: 8,78 (ancho, 1H); 8,38 (d, 1H); 7,91-7,64 (m, 4H); 7,63-7,05 (m, 7H); 5,17 (d, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,68-3,45 (m, 4H); 2,63-2,59 (m, 4H); 2,48 (s, 3H).

**20 Ejemplo 9.****2-(3-Metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina**

En la fórmula general (I) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> representa un grupo fenilo, R<sup>5</sup> representa un grupo 3-metoxifenilo, R<sup>4</sup> significa el grupo (b) en el que W representa un átomo de nitrógeno, Z representa el grupo NR<sup>12</sup>, en el que R<sup>12</sup> significa un átomo de hidrógeno, el valor de m y o es 2, el valor de r, p y t es 0, R<sup>13</sup> representa un grupo ciano, X representa un grupo NH y el valor de n es 1.

**a.) 2-(3-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina**

Se calientan 0,24 g de 2-(3-metoxifenil)-7-(4-acetilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina en 8 ml de disolución de ácido clorhídrico de concentración 3 N a la temperatura de reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se neutraliza con disolución de hidróxido sódico al 10% y el material sólido precipitado se separa por filtración. Después de secar, se obtienen 0,1 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 490).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, ppm: 8,68 (ancho, 1H); 8,33 (d, 1H); 8,11 (ancho, 1H); 7,89-7,64 (m, 4H); 7,53-7,05 (m, 7H); 5,15 (d, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,38-3,35 (m, 4H); 2,63-2,59 (m, 4H).

**Ejemplo 9.2.****Maleato de 2-(3-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina**

El compuesto del título se prepara por el método general descrito antes, añadiendo una disolución de ácido maleico al compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 9.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, ppm: 8,68 (ancho, 1H); 8,33 (d, 1H); 8,02 (ancho, 1H); 7,89-7,64 (m, 4H); 7,53-7,05 (m, 7H); 6,32 (s, 2H); 5,13 (d, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,38-3,35 (m, 4H); 2,63-2,59 (m, 4H).

**Ejemplo 10.****40 2-fenil-7-(piridin-3-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina**

En la fórmula general (I) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> representa un grupo fenilo, R<sup>4</sup> representa el grupo piridin-3-ilo, R<sup>5</sup> representa un grupo fenilo, R<sup>13</sup> representa un grupo ciano, X representa un grupo NH y el valor de n es 1.

**a.) Tosilato de 1,2-diamino-3-ciano-4-hidroxi-6-yodoquinolinio**

Se agitan 0,62 g de 2-amino-3-ciano-4-hidroxi-6-yodoquinolina durante 40 minutos en 10 ml de dimetilformamida en presencia de 1 g de carbonato de potasio sólido, y después se añade gota a gota la disolución de 0,6 g de *O*-tosilhidroxilamina en 14 ml de diclorometano. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante

4 horas, el material sólido precipitado se separa por filtración y se seca para obtener 0,57 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 327).

**b.) 2-fenil-7-yodo-9-hidroxi-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina**

5 Se disuelven 0,32 g de tosilato de 1,2-diamino-3-ciano-4-hidroxi-6-yodoquinolinio en 15 ml de etanol y a esta disolución se añaden 2 ml de disolución de etilato sódico en etanol de concentración 1 mol/l y 0,16 g de benzaldehído. La mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo durante 1 hora. El material cristalino precipitado se separa por filtración y se lava con etanol y agua. Después de secar, se obtienen 0,34 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 413).

**c.) 2-fenil-7-yodo-9-cloro-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina**

10 A la disolución de 5 g de 2-fenil-7-yodo-9-hidroxi-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina en 50 ml de acetonitrilo, se añaden 9 g de cloruro de fosforilo y la mezcla se calienta a la temperatura de reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se vierte en 500 ml de agua-hielo, el material sólido se separa por filtración y se seca para obtener 5 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 431).

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

15 Se mezclan 2,5 g de 2-fenil-7-yodo-9-cloro-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina y 10 g de bencilamina y se agitan a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluye con una mezcla de éter dietílico-hexano y el material sólido precipitado se separa por filtración. Después de secar, se obtienen 1,88 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 562).

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

20 A la suspensión de 0,6 g de 2-fenil-7-yodo-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina en 10 ml de dimetoxietano, se añaden 0,1 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), 0,25 g de ácido piridina-3-borónico y 10 ml de disolución de hidrogenocarbonato sódico de concentración 1 mol/l. La mezcla de reacción se agita en atmósfera de argón a la temperatura de reflujo durante 5 horas, después se evapora y el residuo se trata con acetato de etilo. El material sólido precipitado se separa por filtración. Después de secar, se obtienen 0,3 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 453).

25 El compuesto anterior también se puede preparar de la siguiente forma:

**f.) 2-fenil-7-trimetilestanil-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina**

30 La disolución de 0,25 g de 2-fenil-7-yodo-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina, 0,6 g de hexametildiestanato y 0,1 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en 3 ml de dioxano se calienta a la temperatura de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. Después, el disolvente se separa y el residuo se trata con éter dietílico. El material sólido precipitado se separa por filtración. Después de secar, se obtienen 0,24 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 539).

**g.) 2-fenil-7-(piridin-3-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina**

35 A una disolución de 0,2 g de 2-fenil-7-trimetilestanil-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina en 10 ml de dimetilformamida, se añaden 0,05 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y 0,1 g de 3-bromopiridina. La disolución se agita a 100°C en atmósfera de nitrógeno. El disolvente después se separa a presión reducida y el residuo se trata con acetato de etilo. El material sólido precipitado se separa por filtración. Después de secar, se obtienen 0,1 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 453).

40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, ppm: 8,68 (ancho, 1H); 8,33 (d, 1H); 8,12-7,91 (m, 4H); 7,89-7,64 (m, 5H); 7,53-7,05 (m, 7H); 5,15 (d, 2H).

**Ejemplo 10.2.**

**Hidrogenosulfonato de 2-fenil-7-(piridin-3-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina**

El compuesto del título se prepara por el método general descrito antes, añadiendo una disolución de ácido sulfúrico al compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 10.

45 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, ppm: 8,78 (ancho, 1H); 8,43 (d, 1H); 8,32-7,96 (m, 4H); 7,89-7,74 (m, 5H); 7,53-7,05 (m, 7H); 5,17 (d, 2H).

**Ejemplo 11.**

**2-fenil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-(2-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina**

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

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

A la disolución de 3,7 g de 2-amino-3-ciano-4-hidroxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina en 20 ml de dimetilformamida, se añaden gota a gota 4,4 g de O-tosilhidroxilamina en 50 ml de diclorometano a 20°C en 15 minutos. Después de 5 horas de agitación, el material cristalino precipitado se separa por filtración para obtener 3,1 g del compuesto del título ( $MH^+$ : 315).

10 **b.) 2-fenil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-hidroxi-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina**

Se disuelven 3,1 g de ditosilato de 1,2-diamino-3-ciano-4-hidroxi-6-(4-amino-4-metilpiperazin-4-io-1-il)quinolinio en 50 ml de etanol y a esta disolución se añaden 20 ml de etilato sódico en etanol de concentración 1 mol/l y 2 g de benzaldehído. La mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo durante 4 horas. El material cristalino precipitado se separa por filtración y se recristaliza en dimetilformamida. Después de secar, se obtienen 1,15 g del compuesto del título ( $MH^+$ : 385).

15

**c.) 2-fenil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-cloro-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina**

La mezcla de 1,5 g de 2-fenil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-hidroxi-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina y 3,4 ml de cloruro de fosforilo se calienta a 120°C durante 4 horas. La mezcla de reacción enfriada se vierte en 30 g de hielo, el pH de la mezcla se ajusta a 8 con disolución de hidróxido sódico al 10%, y el precipitado resultante se separa por filtración. Después de secar, se obtienen 1,3 g del compuesto del título ( $MH^+$ : 403).

20

**d.) 2-fenil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-(2-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina**

Se agita 1 g de 2-fenil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-cloro-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina en 5 ml de 2-(aminometil)piridina a temperatura ambiente durante 2 horas, y después la mezcla de reacción se diluye con 20 ml de agua y el material sólido precipitado se separa por filtración. Después de secar, se obtienen 1,1 g del compuesto del título ( $MH^+$ : 475).

25

RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , ppm: 8,68 (ancho, 1H); 8,33 (d, 1H); 8,19-7,64 (m, 4H); 7,53-7,05 (m, 7H); 5,15 (d, 2H); 3,38-3,35 (m, 4H); 2,63-2,59 (m, 4H); 2,26 (s, 3H).

**Ejemplo 11.2.**

**Hydrocloruro de 2-fenil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-(2-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina**

30 El compuesto del título se prepara por el método general descrito antes, añadiendo una disolución de ácido clorhídrico al compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 11.

RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , ppm: 8,78 (ancho, 1H); 8,43 (d, 1H); 8,29-7,64 (m, 4H); 7,53-7,05 (m, 7H); 5,15 (d, 2H); 3,38-3,35 (m, 4H); 2,73-2,59 (m, 4H); 2,36 (s, 3H).

**Ejemplo 12.**

35 **2-(3-Metoxifenil)-7-(piridin-3-il)-9-(4-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina**

En la fórmula general (I)  $R^1$  y  $R^2$  representan un átomo de hidrógeno,  $R^3$  representa un grupo piridin-4-ilo,  $R^4$  representa un grupo piridin-3-ilo,  $R^5$  representa un grupo 3-metoxifenilo,  $R^{13}$  representa un grupo ciano, X representa un grupo NH y el valor de n es 1.

**a.) Tosilato de 1,2-diamino-3-ciano-4-hidroxi-6-yodoquinolinio**

40 Se agitan 0,62 g de 2-amino-3-ciano-4-hidroxi-6-yodoquinolina en 10 ml de dimetilformamida con 1 g de carbonato potásico sólido durante 40 minutos. Después, se añaden gota a gota 0,6 g de O-tosilhidroxilamina en 14 ml de diclorometano a la mezcla de reacción. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. El material cristalino precipitado se separa por filtración y se seca para obtener 0,57 g del compuesto del título ( $MH^+$ : 327).

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

45 Se disuelven 0,32 g de tosilato de 1,2-diamino-3-ciano-4-hidroxi-6-yodoquinolinio, preparado en el ejemplo 10, en 15 ml etanol y a esta disolución se añaden 2 ml de disolución de etilato sódico en etanol de concentración 1 mol/l y 0,16 g de 3-metoxibenzaldehído. La mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo durante 1 hora. El material sólido precipitado se separa por filtración y se lava con etanol y agua. Después de secar, se obtienen 0,33 g del compuesto del título ( $MH^+$ : 442).

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

A la disolución de 5 g de 2-(3-metoxifenil)-7-yodo-9-hidroxi-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina en 50 ml de acetonitrilo, se añaden 9 g de cloruro de fosforilo y la mezcla se calienta a la temperatura de reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se vierte en 500 ml de agua-hielo, el precipitado se separa por filtración y se seca para obtener 5 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 461).

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

Se mezclan 2,5 g de 2-(3-metoxifenil)-7-yodo-9-cloro-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina y 10 g de (4-piridil)metilamina y se agitan a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluye con una mezcla de éter dietílico/hexano y el material sólido precipitado se separa por filtración. Después de secar, se obtienen 1,88 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 533).

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

A la suspensión de 0,6 g de 2-(3-metoxifenil)-7-yodo-9-(4-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina en 10 ml de dimetoxietano, 0,1 g de tetrakis(trifenil)paladio(0), se añaden 0,25 g de ácido piridina-3-borónico y 10 ml de disolución de hidrogenocarbonato sódico de concentración 1 mol/l. La mezcla de reacción se agita en atmósfera de argón a la temperatura de reflujo durante 5 horas, después se evapora y el residuo se trata con acetato de etilo. El material sólido precipitado se separa por filtración. Después de secar, se obtienen 0,35 g del compuesto del título (MH<sup>+</sup>: 484).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, ppm: 8,68 (ancho, 1H); 8,33 (d, 1H); 8,29-7,84 (m, 4H); 7,79-7,64 (m, 3H); 7,53-7,05 (m, 7H); 5,18 (d, 2H); 3,84 (s, 3H).

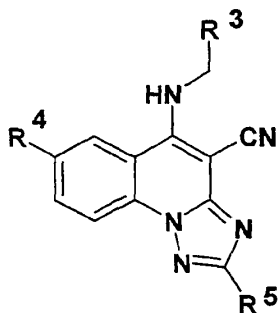
**Ejemplo 12.2.****Hidrogenosulfato de 2-(3-metoxifenil)-7-(piridin-3-il)-9-(4-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina**

El compuesto del título se prepara por el método general descrito antes, añadiendo una disolución de ácido sulfúrico al compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 12.

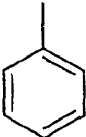
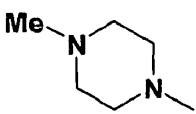
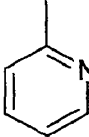
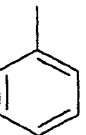
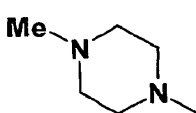
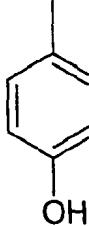
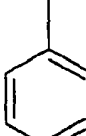
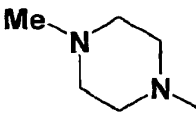
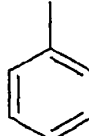
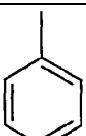
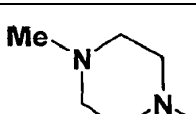
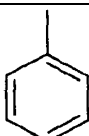
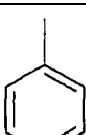
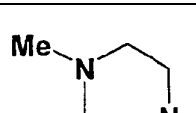
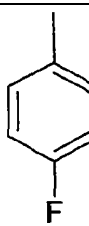
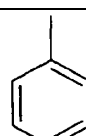
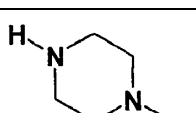
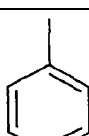
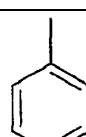
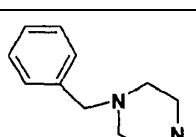
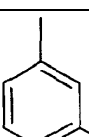
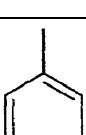
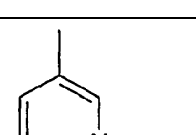
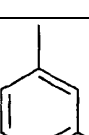
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, ppm: 8,78 (ancho, 1H); 8,38 (d, 1H); 8,36-7,89 (m, 4H); 7,79-7,69 (m, 3H); 7,63-7,05 (m, 7H); 5,18 (d, 2H); 3,91 (s, 3H).

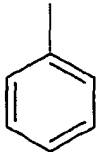
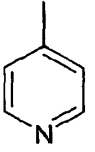
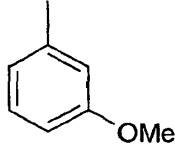
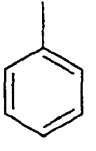
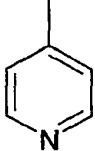
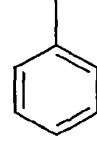
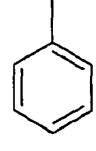
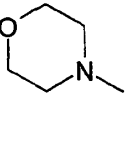
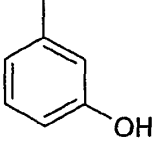
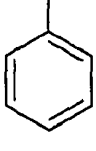
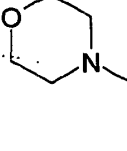
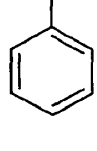
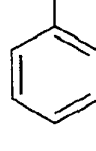
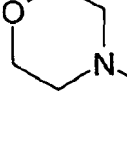
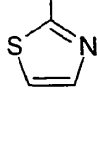
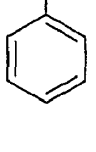
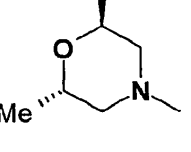
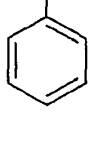
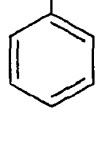
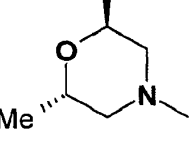
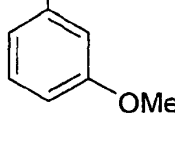
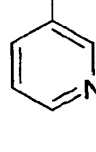
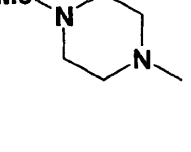
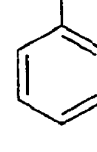
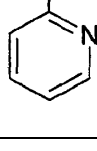
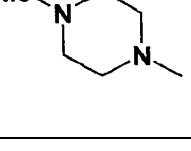
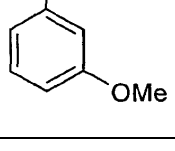
Por los procedimientos anteriores, usando los materiales de partida adecuados, se han preparado los siguientes compuestos de fórmula general (I) mostrados en la tabla 1.

Tabla 1.

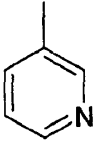
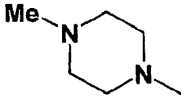
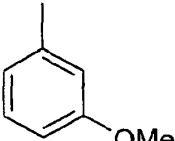
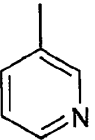
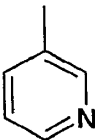
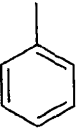
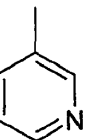
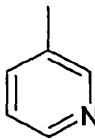
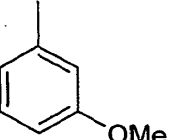
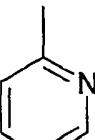
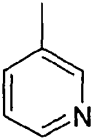
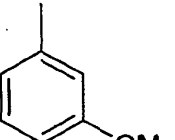
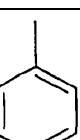

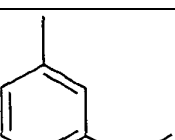
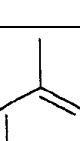

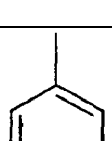
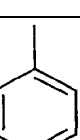
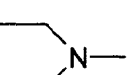
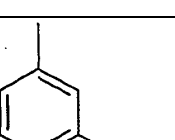
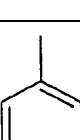
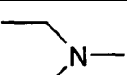
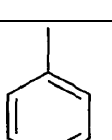


Ejemplo	R3	R4	R5	MH <sup>+</sup> LC-MS
13.				475

Ejemplo	R3	R4	R5	MH <sup>+</sup> LC-MS
14.				475
15.				490
16.				492
17.				474
18.				492
19.				460
20.				580
21.				483

Ejemplo	R3	R4	R5	MH <sup>+</sup> LC-MS
22.				483
23.				453
24.				477
25.				461
26.				468
27.				489
28.				519
29.				475
30.				505



Ejemplo	R3	R4	R5	MH <sup>+</sup> LC-MS
31.				505
32.				454
33.				484
34.				484
35.				449
36.				449
37.				477
38.				477

**Ejemplo 39.**

Se prepara comprimidos con la siguiente composición por métodos conocidos:

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

## Biología

### Métodos

#### **Unión al receptor de adenosina A<sub>3</sub> humano**

Preparación de la suspensión de membranas: células de ovario de hámster dorado clonado, que expresan el receptor A<sub>3</sub> humano (en lo sucesivo: CHO-hA<sub>3</sub>) se cultivan de forma adecuada. Al obtener una capa de células confluentes, el líquido de cultivo se separa de las células lavándolas con PBS a 37°C, después las células se suspenden en PBS enfriado con hielo, se lavan 3 veces con PBS, se centrifugan (1000 x g 10 min) (Sigma 3K30) y se homogeneizan usando un homogeneizador de teflón (B. Braun Potter S) a una velocidad de rotación de 1500 rpm, durante 15 s en el siguiente tampón: Tris 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EDTA 1 mM, pH 8,0. El homogenato se centrifuga (43.000 g, 10 min). El precipitado se suspende en el tampón anterior, concentración de proteína 0,1 mg/ml (método Bradford). Se almacenan partes alícuotas del preparado de membrana a -80 °C. Se usó alternativamente la preparación de membrana de hA<sub>3</sub>-CHO de Perkin Elmer.

Protocolo de unión: Se incuba la preparación de membrana de CHO-hA<sub>3</sub> (contenido de proteína de 2 µg) en presencia del material de ensayo y [<sup>125</sup>I]AB-MECA 0,5 nM (4-amino-3-yodo-bencil-5'-N-metilcarboxamida-adenosina) (100.000 cpm) en tampón de incubación (Tris 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EDTA 1 mM, adenosina desaminasa 3 U/ml, pH 8,0). La unión de radioligando no específica se define en presencia de R-PIA 100 µM (N<sup>6</sup>-[L-2-fenilisopropil]adenosina). El volumen total de reacción es 50 µl durante 60 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra sobre filtros de fibra de vidrio Whatman GF/B (previamente sumergidos en polietilimina al 0,5% durante 3 horas) a 25 mm de Hg de vacío, se lavan 4x con 1 ml de tampón de lavado enfriado con hielo (Tris 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EDTA 1 mM, pH 8,0), en un recolector de células Brandel de 96 pocillos. La radiactividad se detecta en un contador gamma (1470 Wizard, Wallac). Inhibición [%] = 100-((actividad en presencia de compuesto de ensayo - actividad no específica)/(actividad total - actividad no específica)) x 100

#### **Unión al receptor de adenosina A<sub>1</sub> humano**

Protocolo de unión: El preparado de membrana de células CHO que expresan el receptor de adenosina A<sub>1</sub> humano (contenido de proteína: 10 µg), (fuente: Perkin-Elmer), se incuba en presencia del material de ensayo y [<sup>3</sup>H]DPCPX 10 nM (8-ciclopentil-1,3-dipropilxantina) (200.000 dpm) en tampón de incubación (Tris HCl 50 mM, pH 7,4, adenosina desaminasa 3 U/ml). La unión de radioligando no específica se define en presencia de R-PIA 10 µM (N<sup>6</sup>-[L-2-fenilisopropil]adenosina). Volumen total de la reacción: 100 µl, durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra sobre filtros de fibra de vidrio Whatman GF/B (previamente sumergidos en polietilimina al 0,5% durante 3 horas) con vacío de 25 mm de Hg, se lava 4x con 1 ml de tampón de lavado enfriado con hielo (Tris HCl 50 mM, pH 7,4) en un recolector de células Brandel de 96 pocillos. La radiactividad se detecta en un contador beta (1450 Microbeta, Wallac), en presencia de 200 µl de cóctel HiSafe-3. Inhibición [%] = 100-((actividad en presencia de compuesto de ensayo - actividad no específica)/(actividad total - actividad no específica)) x 100

#### **Unión al receptor de adenosina A<sub>2a</sub> humano**

Protocolo de unión: El preparado de membrana de células HEK-293 que expresan el receptor de adenosina A<sub>2a</sub> humano (10 µg de contenido de proteína), (fuente: Perkin-Elmer) se incuba en presencia del material de ensayo y [<sup>3</sup>H]CGS-21680 20 nM (2-[p-(2-carboniletíl)feniletilamino]-5'-N-etilcarboxamido-adenosina) (200.000 dpm) en tampón de incubación (Tris-HCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EDTA 1 mM, adenosina desaminasa 2 U/ml, pH 7,4).

La unión no específica se define en presencia de NECA 50 µM (5'-N-etilcarboxamido-adenosina). Volumen total de la reacción: 100 µl, durante 90 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra con vacío de 25 mm de Hg sobre filtros de fibra de vidrio Whatman GF/B (previamente sumergidos durante 3 h en polietilimina al 0,5%), se lavan 4x con 1 ml de tampón de lavado enfriado con hielo (Tris-HCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EDTA 1 mM, NaCl al 0,9%, pH 7,4) en un recolector de células Brandel de 96 pocillos. La radiactividad se detecta en un contador beta (1450 Microbeta, Wallac), en presencia de 200 µl de cóctel HiSafe-3. Inhibición [%] = 100-((actividad en presencia de compuesto de ensayo - actividad no específica)/(actividad total - actividad no específica)) x 100

#### **Unión al receptor de adenosina A<sub>2b</sub> humano**

Protocolo de unión: El preparado de membrana de células HEK-293 que expresan el receptor de adenosina A<sub>2b</sub> humano (contenido de proteína: 10 µg), (fuente: Perkin-Elmer), se incuba en presencia del material de ensayo y

[<sup>3</sup>H]DPCPX 32,4 nM (8-ciclopentil-1,3-dipropilxantina) (800.000 dpm) en tampón de incubación (Tris-HCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EDTA 1 mM, benzamidina 0,1 mM, adenosina desaminasa 2 U/ml, pH 6,5). La unión al radioligando no específica se define en presencia de NECA 100 μM (5'-N-etilcarboxamido-adenosina). Volumen total de la mezcla de reacción: 100 μl, durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra con vacío de 25 mm de Hg sobre filtros de fibra de vidrio Whatman GF/B (previamente sumergidos durante 3 h en polietilimina al 0,5%), se lavan 4x con 1 ml de tampón de lavado enfriado con hielo (Tris-HCl 50 mM, pH 6,5) en un recolector de células Brandel de 96 pocillos. Se detecta la radiactividad: en un contador beta (1450 Microbeta, Wallac) en presencia de 200 μL de cóctel HiSafe-3. Inhibición [%] = 100-((actividad en presencia de compuesto de ensayo - actividad no específica)/(actividad total - actividad no específica)) x 100

#### 10 **Modelo de ratón alérgico**

Se usan ratones BalbC macho de 20-25 g de peso corporal para los experimentos. Los animales primero se hacen alérgicos con ovalbúmina, después se incorporan al experimento 3 semanas después de la primera inyección de ovalbúmina. El día del experimento los ratones se tratan (per os) con el material experimental (o con vehículo que no contiene principio activo), y después de un periodo de espera adecuado se narcotizan. Después de abertura quirúrgica de la tráquea, se inyectan 10 microlitros de disolución de ovalbúmina al 1% en la tráquea.

El grupo de control recibe vehículo (disolución salina fisiológica en la tráquea. Después del cierre quirúrgico de la tráquea y tratamiento de la herida, los animales se separan y se mantienen en sus condiciones de vida habituales durante 24 h.

Después de 24 h, los animales se narcotizan en exceso, se vuelve a abrir la tráquea y se lava el pulmón con disolución tampón. La disolución tampón se centrifuga, el sedimento celular se vuelve a suspender, y después las células se cuentan. Se determina el número total de células y se clasifican los diferentes leucocitos basándose en la morfología. Para determinar la eficacia del material experimental, se calcula el % de inhibición en comparación con el grupo de control. Para determinar la significancia del efecto, se lleva a cabo la evaluación estadística.

#### **Resultados biológicos:**

25 Se considera que un compuesto es biológicamente activo si con una concentración 1 μM, en las condiciones experimentales anteriores, inhibe la unión del radioligando a los receptores de adenosina A<sub>3</sub> humanos con una actividad mayor de 80%.

30 Basándose en las curvas de saturación de radioisótopos usando el análisis de Scatchard (G. Scatchard, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 51:660, 1949) se determina la constante de disociación (K<sub>d</sub>) del radioligando [<sup>125</sup>I]AB-MECA en el preparado de membrana de CHO-hA<sub>3</sub>. A partir de los valores de K<sub>d</sub>, aplicando la ecuación de Cheng-Prusoff (Y. J. Cheng and W. H. Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* 22:3099, 1973) se calculan las constantes de afinidad (K<sub>i</sub>) de los compuestos de ensayo a partir de sus valores de CI<sub>50</sub>.

35 Los compuestos de fórmula general (I) presentan en general un valor de CI<sub>50</sub> menor de 500 nM. Los compuestos favorables, mostrados en los ejemplos, tienen un valor de CI<sub>50</sub> menor de 100 nM. Los compuestos de fórmula general (I) más activos tienen un valor de CI<sub>50</sub> en el intervalo de 1 nM a 20 nM.

Los compuestos de fórmula general (I) tienen una buena disponibilidad y son selectivos comparados con los subtipos de receptores de adenosina A<sub>1</sub>, A<sub>2a</sub> y A<sub>2b</sub> humanos.

En los estudios in vivo, los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención, pusieron de manifiesto que son inhibidores muy activos de los procesos inflamatorios que ocurren en el asma.

40 Además, la duración de la acción de los compuestos de fórmula general (I) después de administración intravenosa y oral es larga, sus valores de DI<sub>50</sub> son bajos y sus perfiles toxicológicos y de efectos secundarios son ventajosos.

Como ejemplo, los valores de la unión al receptor de adenosina A<sub>3</sub>, la solubilidad y la actividad antiinflamatoria de los compuestos de fórmula general (I) descritos en los ejemplos 1, 17 y 18 se demuestran como sigue:

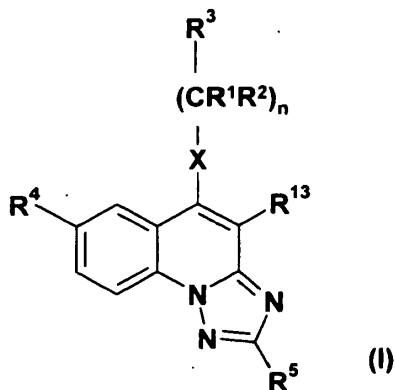
<b>Ejemplo:</b>	<b>CI<sub>50</sub> [nM]</b>	<b>Solubilidad [mg/l] pH: 1; 6,5; 7,5</b>	<b>Inhibición de la migración celular [%]*</b>
1.	38	500; 0,2; 2	81
17.	7,7	3000; 0,5; 5	88
18.	11	2500; 0,5; 13	57

\* Migración celular inducida por ovalbúmina, % de inhibición (completa), ratones p.o. 24 h, CMC 10 mg/kg.

45 Los datos anteriores muestran que los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención son potenciales agentes terapéuticos destacados.

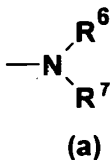
## REIVINDICACIONES

1.- Los compuestos de fórmula general (I),



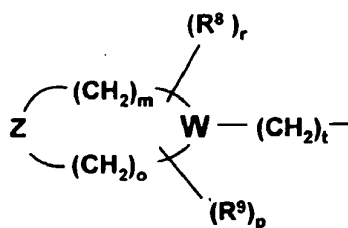
en la que

- 5 **R<sup>1</sup>** representa un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado;
- R<sup>2</sup>** representa un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado;
- R<sup>3</sup>** representa un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o un grupo fenilo o tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo o átomo de halógeno, o
- 10 un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 ó 3 átomos de nitrógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo o átomo de halógeno;
- 15 **R<sup>4</sup>** representa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o
- 20 un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 ó 3 ó 4 átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno, o un grupo de fórmula general (a),



en la que

- 25 **R<sup>6</sup>** y **R<sup>7</sup>** independientemente representan un átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, grupo bencilo, o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con un grupo amino, grupo amino sustituido con uno o dos, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo carboxilo o grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o un grupo de fórmula general (b),



en la que

**R<sup>8</sup>** y **R<sup>9</sup>** independientemente representan un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o grupo hidroxilo;

- 5 **Z** significa un átomo de oxígeno, átomo de azufre, grupo -CHR<sup>11</sup>- o grupo NR<sup>12</sup>, en los que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan independientemente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, grupo bencilo, o grupo -CH<sub>2</sub>-(acilo C<sub>1-5</sub> lineal o ramificado)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado)-, o grupo acilo C<sub>1-5</sub> lineal o ramificado;

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

- 10 **m** es un valor de 1, 2 ó 3;

**o** es un valor de 1, 2 ó 3;

**p** es un valor de cero o 1;

**r** es un valor de cero o 1;

**t** es un valor de cero o 1;

- 15 **R<sup>5</sup>** representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o

- 20 un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, que contiene 1 ó 2 ó 3 ó 4 átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo o átomo de halógeno,

**R<sup>13</sup>** representa un grupo ciano, grupo aminocarbonilo, grupo -CO-O-(alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado) o grupo carboxilo;

- 25 **X** significa un grupo -CH<sub>2</sub>-, grupo -NH-, grupo -NR<sup>10</sup>-, o átomo de azufre, o átomo de oxígeno, o grupo -SO- o -SO<sub>2</sub>-, en el que R<sup>10</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

**n** es un valor de cero, 1 ó 2;

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

2.- Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1,

- 30 en la que

**R<sup>1</sup>** representa un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado;

**R<sup>2</sup>** representa un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado;

**R<sup>3</sup>** representa un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o

- 35 un grupo fenilo o tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno, o

un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 ó 3 átomos de nitrógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un

átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno;

**R<sup>4</sup>** representa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o

un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 ó 3 ó 4 átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno, o

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

**R<sup>6</sup>** y **R<sup>7</sup>** independientemente representan un átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, grupo bencilo, o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con un grupo amino, grupo amino sustituido con uno o dos, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo carboxilo, o grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o

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

**R<sup>8</sup>** y **R<sup>9</sup>** independientemente representan un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado o grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

**Z** significa un átomo de oxígeno, átomo de azufre, grupo -CHR<sup>11</sup>- o grupo NR<sup>12</sup>, en los que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan independientemente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, grupo bencilo, o grupo -CH<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-5</sub> lineal o ramificado)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado)-, o grupo acilo C<sub>1-5</sub> lineal o ramificado;

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

**m** es un valor de 1, 2 ó 3;

**o** es un valor de 1, 2 ó 3;

**p** es un valor de cero o 1;

25 **r** es un valor de cero o 1;

**t** es un valor de cero o 1;

**R<sup>5</sup>** representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o

30 un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, que contiene 1 ó 2 ó 3 ó 4 átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno;

35 **R<sup>13</sup>** representa un grupo ciano, grupo aminocarbonilo, grupo -CO-O-(alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado) o grupo carboxilo;

**X** representa un grupo -CH<sub>2</sub>-, grupo -NH-, grupo -NR<sup>10</sup>-, o átomo de azufre, o átomo de oxígeno, o grupo -SO- o -SO<sub>2</sub>-, en el que R<sup>10</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

**n** es un valor de cero, 1 ó 2;

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

3.- Los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2,

en la que

**R<sup>1</sup>** representa un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado;

**R<sup>2</sup>** representa un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado;

45 **R<sup>3</sup>** representa un grupo fenilo o tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno, o

un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 ó 3 átomos de nitrógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno;

5 **R<sup>4</sup>** representa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o

10 un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 ó 3 ó 4 átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno, o

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

15 **R<sup>6</sup>** y **R<sup>7</sup>** independientemente representan un átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, grupo bencilo, o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con un grupo amino, grupo amino sustituido con uno o dos, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo carboxilo o grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o

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

**R<sup>8</sup>** y **R<sup>9</sup>** independientemente representan un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

20 **Z** significa un átomo de oxígeno, átomo de azufre, grupo -CHR<sup>11</sup>- o grupo NR<sup>12</sup>, en los que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan independientemente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, grupo bencilo, o grupo -CH<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-5</sub> lineal o ramificado)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado)-, o grupo acilo C<sub>1-5</sub> lineal o ramificado;

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

**m** es un valor de 1, 2 ó 3;

25 **o** es un valor de 1, 2 ó 3;

**p** es un valor de cero o 1;

**r** es un valor de cero o 1;

**t** es un valor de cero o 1;

30 **R<sup>5</sup>** representa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o

35 un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 ó 3 ó 4 átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno;

**R<sup>13</sup>** representa un grupo ciano;

**X** representa un grupo -NH-;

**n** es un valor de cero, 1 ó 2;

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

40 4.- Los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,

en la que

**R<sup>1</sup>** representa un átomo de hidrógeno o grupo metilo;

**R<sup>2</sup>** representa un átomo de hidrógeno o grupo metilo;

45 **R<sup>3</sup>** representa un grupo fenilo o tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno, o

un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 ó 3 átomos de nitrógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno;

5 **R<sup>4</sup>** representa un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene un nitrógeno, o

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

**R<sup>6</sup>** y **R<sup>7</sup>** independientemente representan un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o

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

**R<sup>8</sup>** y **R<sup>9</sup>** independientemente representan un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado;

10 **Z** significa un átomo de oxígeno, o grupo -NR<sup>12</sup>, en el que R<sup>12</sup> representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo bencilo o grupo acetilo;

**W** significa un átomo de nitrógeno;

**m** es un valor de 2;

**o** es un valor de 2;

15 **p** es un valor de cero o 1;

**r** es un valor de cero o 1;

**t** es un valor de cero;

20 **R<sup>5</sup>** representa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, que contiene 1 ó 2 ó 3 ó 4 átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno;

25 **R<sup>13</sup>** representa un grupo ciano;

**X** significa un grupo -NH-;

**n** es un valor de cero, 1 ó 2;

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

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

30 en la que

**R<sup>1</sup>** representa un átomo de hidrógeno o grupo metilo;

**R<sup>2</sup>** representa un átomo de hidrógeno o grupo metilo;

**R<sup>3</sup>** representa un grupo fenilo, o

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

35 **R<sup>4</sup>** representa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, que contiene 1 ó 2 ó 3 ó 4 átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno, o

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

**R<sup>6</sup>** y **R<sup>7</sup>** independientemente representan un átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, grupo bencilo, o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con un grupo amino, grupo amino sustituido con



uno o dos, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo carboxilo o grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o

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

**R<sup>8</sup>** y **R<sup>9</sup>** independientemente representan un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

5 **Z** significa un átomo de oxígeno, átomo de azufre, grupo -CHR<sup>11</sup>- o grupo NR<sup>12</sup>, en los que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan independientemente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, grupo bencilo, o grupo -CH<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-5</sub> lineal o ramificado)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado)-, o grupo acilo C<sub>1-5</sub> lineal o ramificado;

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

10 **m** es un valor de 1, 2 ó 3;

**o** es un valor de 1, 2 ó 3;

**p** es un valor de cero o 1;

**r** es un valor de cero o 1;

**t** es un valor de cero o 1;

15 **R<sup>5</sup>** representa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, que contiene 1 ó 2 ó 3 ó 4 átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno;

20 **R<sup>13</sup>** representa un grupo ciano;

**X** significa un grupo -NH-;

**n** es un valor de cero, 1 ó 2;

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

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

en la que

**R<sup>1</sup>** representa un átomo de hidrógeno o grupo metilo;

**R<sup>2</sup>** representa un átomo de hidrógeno o grupo metilo;

30 **R<sup>3</sup>** representa un grupo fenilo o tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno, o

35 un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 ó 3 átomos de nitrógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno;

**R<sup>4</sup>** representa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o

40 un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 ó 3 ó 4 átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o átomo de halógeno, o

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

45 **R<sup>6</sup>** y **R<sup>7</sup>** independientemente representan un átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, grupo bencilo, o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con un grupo amino, grupo amino sustituido con

uno o dos, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo carboxilo o grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o

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

**R**<sup>8</sup> y **R**<sup>9</sup> independientemente representan un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

- 5 **Z** significa un átomo de oxígeno, átomo de azufre, grupo -CHR<sup>11</sup>- o grupo NR<sup>12</sup>, en los que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan independientemente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, grupo bencilo, o grupo -CH<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-5</sub> lineal o ramificado)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado)-, o grupo acilo C<sub>1-5</sub> lineal o ramificado;

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

- 10 **m** es un valor de 1, 2 ó 3;

**o** es un valor de 1, 2 ó 3;

**p** es un valor de cero o 1;

**r** es un valor de cero o 1;

**t** es un valor de cero o 1;

- 15 **R**<sup>5</sup> representa un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con un grupo metoxi, grupo hidroxilo o átomo de halógeno, o

un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre;

**R**<sup>13</sup> representa un grupo ciano; **X** significa un grupo -NH-;

- 20 **n** es un valor de cero, 1 ó 2;

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

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

en la que

**R**<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

- 25 **R**<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

**R**<sup>3</sup> representa un grupo fenilo o tienilo o furilo, o

un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 ó 3 átomos de nitrógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre;

- 30 **R**<sup>4</sup> representa un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 ó 3 ó 4 átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, o

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

**R**<sup>6</sup> y **R**<sup>7</sup> independientemente representan un átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, grupo bencilo, o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o

- 35 un grupo de fórmula general **(b)**, en la que **R**<sup>8</sup> y **R**<sup>9</sup> independientemente representan un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado;

**Z** significa un átomo de oxígeno, o grupo -NR<sup>12</sup>, en el que R<sup>12</sup> representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, grupo bencilo, o grupo -CH<sub>2</sub>-acetilo, grupo -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, grupo acetilo;

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

**m** es un valor de 2;

**o** es un valor de 2;

**p** es un valor de cero o 1;

**r** es un valor de cero o 1;

**t** es un valor de cero;

5 **R<sup>5</sup>** representa un grupo fenilo, tienilo o furilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o

un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 ó 3 ó 4 átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre;

**R<sup>13</sup>** representa un grupo ciano;

10 **X** representa un grupo -NH-;

**n** es un valor de 1;

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

8.- Los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,

en la que

15 **R<sup>1</sup>** representa un átomo de hidrógeno;

**R<sup>2</sup>** representa un átomo de hidrógeno;

**R<sup>3</sup>** representa un grupo fenilo, o

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

**R<sup>4</sup>** representa un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, o

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

**R<sup>8</sup>** y **R<sup>9</sup>** representan un grupo metilo;

**Z** significa un átomo de oxígeno, o grupo NR<sup>12</sup>, en el que R<sup>12</sup> representa un átomo de hidrógeno, grupo metilo, grupo bencilo o grupo acetilo;

**W** significa un átomo de nitrógeno;

25 **m** es un valor de 2;

**o** es un valor de 2;

**p** es un valor de cero o 1;

**r** es un valor de cero o 1;

**t** es un valor de cero;

30 **R<sup>5</sup>** representa un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con un grupo metoxi, grupo hidroxilo o átomo de halógeno, o

un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre;

**R<sup>13</sup>** representa un grupo ciano;

35 **X** significa un grupo -NH-;

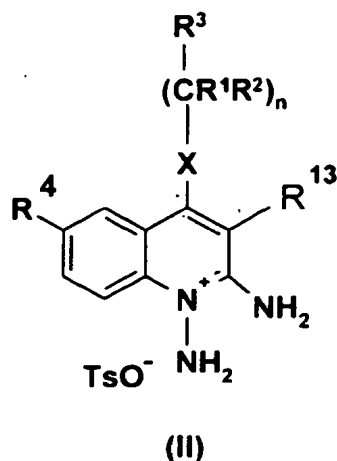
**n** es un valor de 1;

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

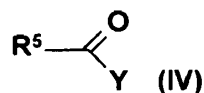
9.- Los siguientes compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8:

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

- 2-(4-metoxifenil)-7-(morfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
  - 2-(4-metoxifenil)-7-(2,6-*trans*-dimetilmorfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
  - 2-(piridin-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
  - 2-(4-metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
  - 5 - 2-(3-metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
  - 2-(3-hidroxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
  - 2-(3-metoxifenil)-7-(4-acetilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
  - 2-(3-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
  - 2-fenil-7-(piridin-3-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
  - 10 - 2-fenil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-(2-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
  - 2-(3-metoxifenil)-7-(piridin-3-il)-9-(4-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
- y sus sales, solvatos, *N*-óxidos y las sales y solvatos de los mismos.
- 10.- Los siguientes compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9:
- hidrocloruro de 2-(3-metoxifenil)-7-(morfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
  - 15 - hidrocloruro de 2-(4-metoxifenil)-7-(morfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
  - hidrogenosulfato de 2-(4-metoxifenil)-7-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
  - maleato de 2-(piridin-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
  - hemifumarato de 2-(4-metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina monohidrato,
  - 20 - hemifumarato de 2-(3-metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina hemihidrato,
  - hidrocloruro de 2-(3-hidroxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
  - hidrogenosulfato de 2-(3-metoxifenil)-7-(4-acetilpiperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
  - maleato de 2-(3-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
  - 25 - hidrogenosulfato de 2-fenil-7-(piridin-3-il)-9-bencilamino-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
  - hidrocloruro de 2-fenil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-9-(2-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina,
  - hidrogenosulfato de 2-(3-metoxifenil)-7-(piridin-3-il)-9-(4-piridilmetilamino)-10-ciano-s-triazolo[1,5-a]quinolina.
- 11.- Procedimiento para preparar los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, y sus sales, solvatos y *N*-óxidos caracterizado porque
- 30 A) para preparar los compuestos de fórmula general (I), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>13</sup>, X, y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1, una sal de 1,2-diamino-azinio de fórmula general (II),



en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{13}$ , X y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y  $\text{TsO}^-$  significa el anión *p*-tolueno-sulfonato, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general (IV),



5 en la que el significado de  $R^5$  es como se define en la reivindicación 1, e Y representa un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno o grupo alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ , o

B) para preparar los compuestos de fórmula general (I), en la que

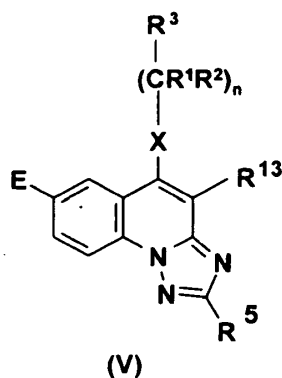
10  $R^4$  significa un grupo fenilo, bencilo, tienilo o furilo, sustituido con un grupo metilendioxi, o con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado, grupo alcoxi  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado, grupo hidroxilo, grupo trifluorometilo, grupo ciano o átomo de halógeno, o

un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros unido por un átomo de carbono, que contiene 1 ó 2 ó 3 ó 4 átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado, grupo alcoxi  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado, o átomo de halógeno, o

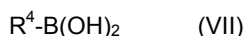
15 un grupo de fórmula general (b), en la que si el valor de t es 1, entonces W representa un átomo de nitrógeno o un grupo -CH-, o si el valor de t es 0, entonces W representa un grupo -CH-, y los significados de Z, m, o, p, r,  $R^8$  y  $R^9$  son como se definen en la reivindicación 1,

y los significados de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^{13}$ , X y n, son como se definen en la reivindicación 1,

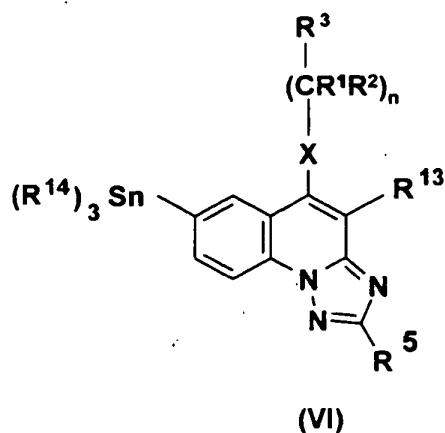
B/1) un derivado de triazol de fórmula general (V),



20 en la que E representa un átomo de halógeno o grupo trifluorometanosulfonilo, y los significados de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^{13}$ , X y n son como se definen en la reivindicación 1, y un compuesto de fórmula general (VII),



en la que el significado de  $R^4$  es como se ha definido antes para el procedimiento B), se hacen reaccionar, o B/2) un derivado de trialquilestaño-triazol de fórmula general (VI),

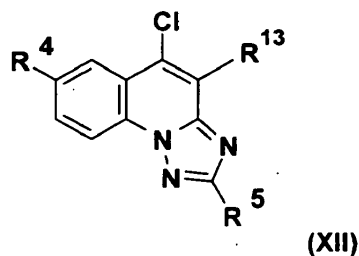


5 en la que  $R^{14}$  representa un grupo alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado y los significados de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^1$ , X y n son como se definen en la reivindicación 1, y el compuesto de fórmula general (VIII),

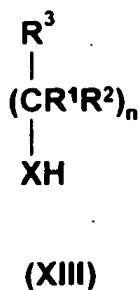


en la que E representa un átomo de halógeno o grupo trifluorometanosulfonylo y el significado de  $R^4$  es como se ha definido antes para el procedimiento B), se hacen reaccionar; o

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

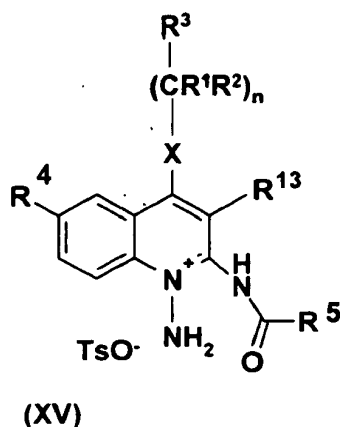


en la que los significados de  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^{13}$  son como se definen en la reivindicación 1, y un compuesto de fórmula general (XIII),



15 en la que los significados de X,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  y n son como se definen en la reivindicación 1, se hacen reaccionar; o

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



en la que los significados de X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>13</sup> y n son como se definen en la reivindicación 1, y TsO<sup>-</sup> significa el anión *p*-toluenosulfonato, se cicla en presencia de una base orgánica o inorgánica; y

5 si se desea, los sustituyentes del compuesto de fórmula general (I) se transforman entre sí por un método conocido, y/o el compuesto de fórmula general (I) resultante se transforma en su sal, solvato, *N*-óxido, o se libera de su sal, solvato, y/o se resuelve en su isómero ópticamente activo, o el isómero ópticamente activo se transforma en el compuesto racémico, y si se desea se separan los isómeros estructurales.

12.- Composición farmacéutica caracterizada porque contiene uno o más de los compuestos de fórmula general (I), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>13</sup>, X y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y/o sus sales, solvatos, *N*-óxidos o las sales o solvatos de los mismos, y uno o más excipientes usados en la industria farmacéutica.

13.- Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizada porque contiene uno o más de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 9 ó 10.

14.- Compuestos de fórmula general (I), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>13</sup>, X y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y sus sales, solvatos, *N*-óxidos o las sales o solvatos de los mismos, para usar en el tratamiento de enfermedades en las que el receptor de adenosina A<sub>3</sub> desempeña una función en el desarrollo de la enfermedad.

15.- Compuestos de fórmula general (I), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>13</sup>, X y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y sus sales, solvatos, *N*-óxidos o las sales o solvatos de los mismos, para usar de acuerdo con la reivindicación 14 como ligandos del receptor de adenosina A<sub>3</sub>, para el tratamiento de disfunciones del corazón, ojo, riñón, sistema respiratorio, tracto gastrointestinal, articulaciones y sistema nervioso central, para inhibir la desgranulación de los mastocitos, para inhibir la producción de citoquinas, para reducir la presión interna del ojo, para inhibir la liberación del TNFα, para impedir la migración y activación de los granulocitos eosinófilos y neutrófilos y otras células inflamatorias, para inhibir la constricción de los músculos lisos de las vías aéreas, y para impedir la infiltración del plasma sanguíneo a través de los vasos sanguíneos y la inhibición del aumento de la sobreproducción de mucina.

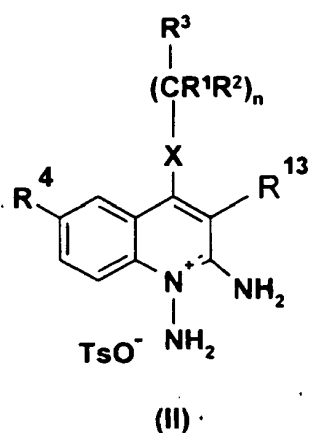
16.- Compuestos de fórmula general (I), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>13</sup>, X y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y sus sales, solvatos, *N*-óxidos o las sales o solvatos de los mismos, para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 15 como antagonistas del receptor de adenosina A<sub>3</sub>, como principio activo farmacéutico en medicamentos antiasmáticos, antiisquémicos, antidepresivos, antiarrítmicos, antirreumáticos, antiglaucómicos, antiinflamatorios en enfermedades inflamatorias e irritables del intestino, antiEPOC, protectores de la función renal, para prevenir tumores, antiparkinsonianos o estimuladores de la función cognitiva, y en el tratamiento o prevención de las siguientes enfermedades: lesión del músculo cardíaco durante la reperfusión, síndrome de dificultad respiratoria agudo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluyendo bronquitis crónica, enfisema pulmonar o dificultad para respirar, reacciones alérgicas incluyendo rinitis, respuestas inducidas por hiedra venenosa, urticaria, esclerodermia y artritis, otras enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias del intestino incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Addison, psoriasis, enfermedades de las articulaciones, hipertonia, funciones neurológicas anormales, glaucoma y diabetes.

17.- Compuestos de fórmula general (I), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>13</sup>, X y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y sus sales, solvatos, *N*-óxidos o las sales o solvatos de los mismos, para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en el tratamiento de enfermedades como el asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de dificultad respiratoria agudo, glaucoma, tumor, enfermedades inflamatorias del intestino, síndrome del intestino irritable, dolor alérgico e inflamatorio, artritis reumatoide, isquemia, hipoxia, arritmia cardíaca, enfermedades del riñón y enfermedades del estado de ánimo.

18.- Uso de los compuestos de fórmula general (I), en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{13}$ , X y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y/o sus sales, solvatos, N-óxidos o las sales o solvatos de los mismos, para preparar un medicamento útil en el tratamiento de enfermedades en las que el receptor  $A_3$  desempeña una función en el desarrollo de la enfermedad.

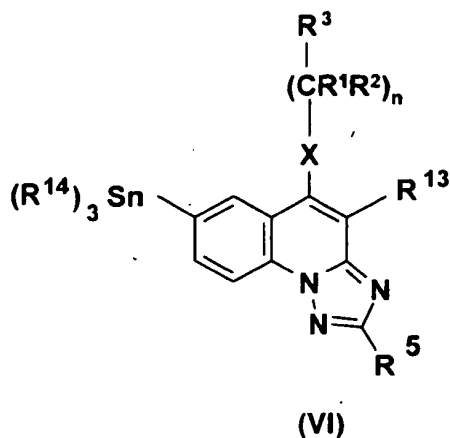
- 5 19.- Uso del compuesto de fórmula general (I), en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{13}$ , X y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y/o sus sales, solvatos, N-óxidos o las sales o solvatos de los mismos, de acuerdo con la reivindicación 18, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades como el asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de dificultad respiratoria agudo, glaucoma, tumor, enfermedades inflamatorias del intestino, síndrome del intestino irritable, dolor alérgico e inflamatorio, artritis reumatoide, isquemia, hipoxia, arritmia cardiaca, enfermedades del riñón y enfermedades del estado de ánimo.

20.- Compuestos de fórmula general (II),



en la que los significados de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{13}$ , X y n son como se definen en la reivindicación 1, y  $TsO^-$  significa el anión *p*-toluenosulfonato.

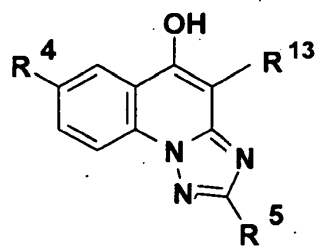
- 15 21.- Los compuestos de fórmula general (VI),



en la que  $R^{14}$  representa un grupo alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado y los significados de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^{13}$ , X y n son como se definen en la reivindicación 1.

22.- Los compuestos de fórmula general (XI),

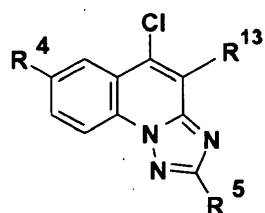




(XI)

en la que los significados de  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^{13}$  son como se definen en la reivindicación 1.

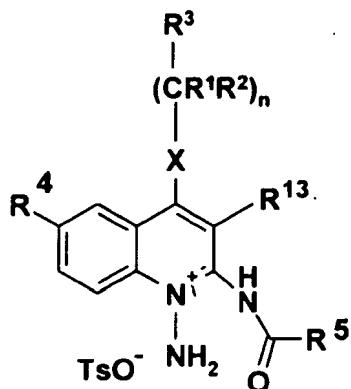
23.- Los compuestos de fórmula general (XII),



(XII)

5 en la que los significados de  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^{13}$  son como se definen en la reivindicación 1.

24.- Los compuestos de fórmula general (XV),



(XV)

en la que los significados de  $X$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{13}$  y  $n$  son como se definen en la reivindicación 1, y  $\text{TsO}^-$  significa el anión *p*-toluenosulfonato.

Figura 1

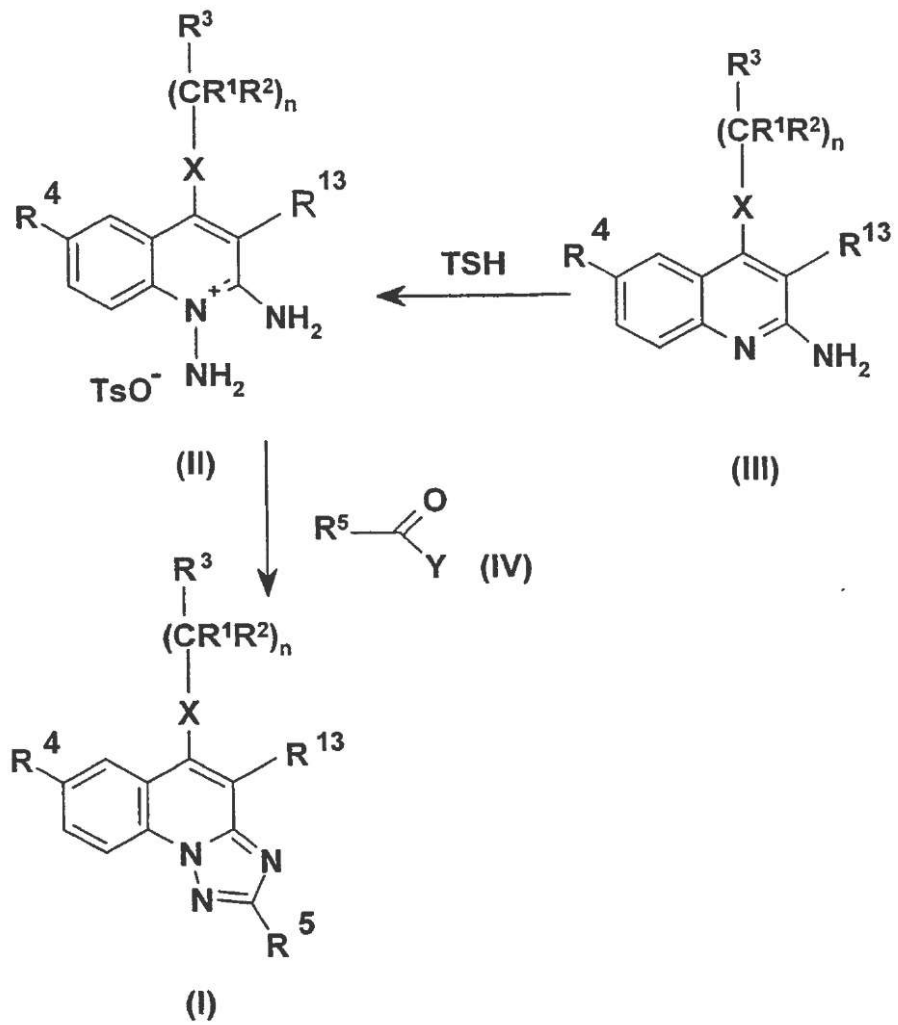


Figura 2

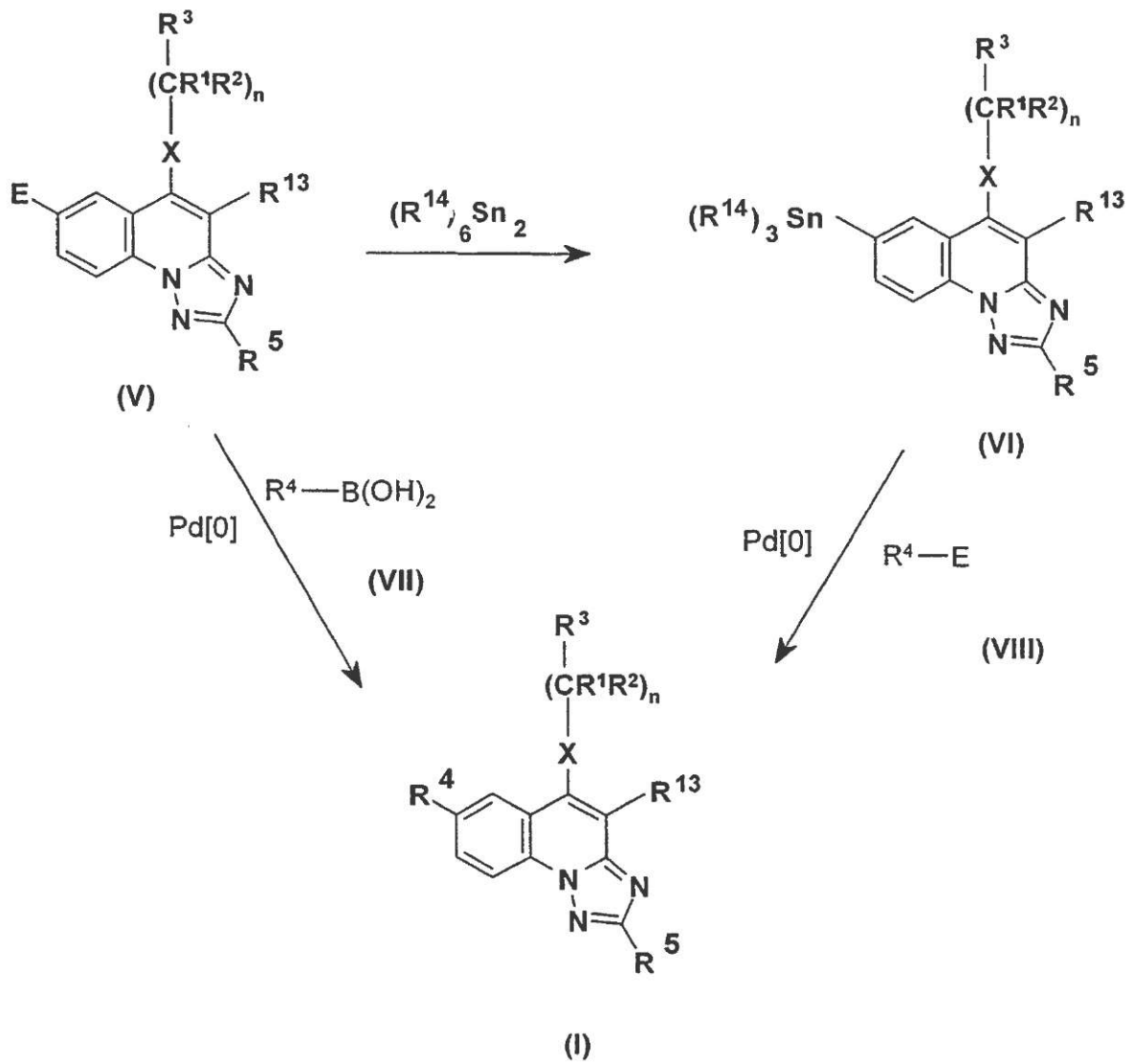


Figura 3

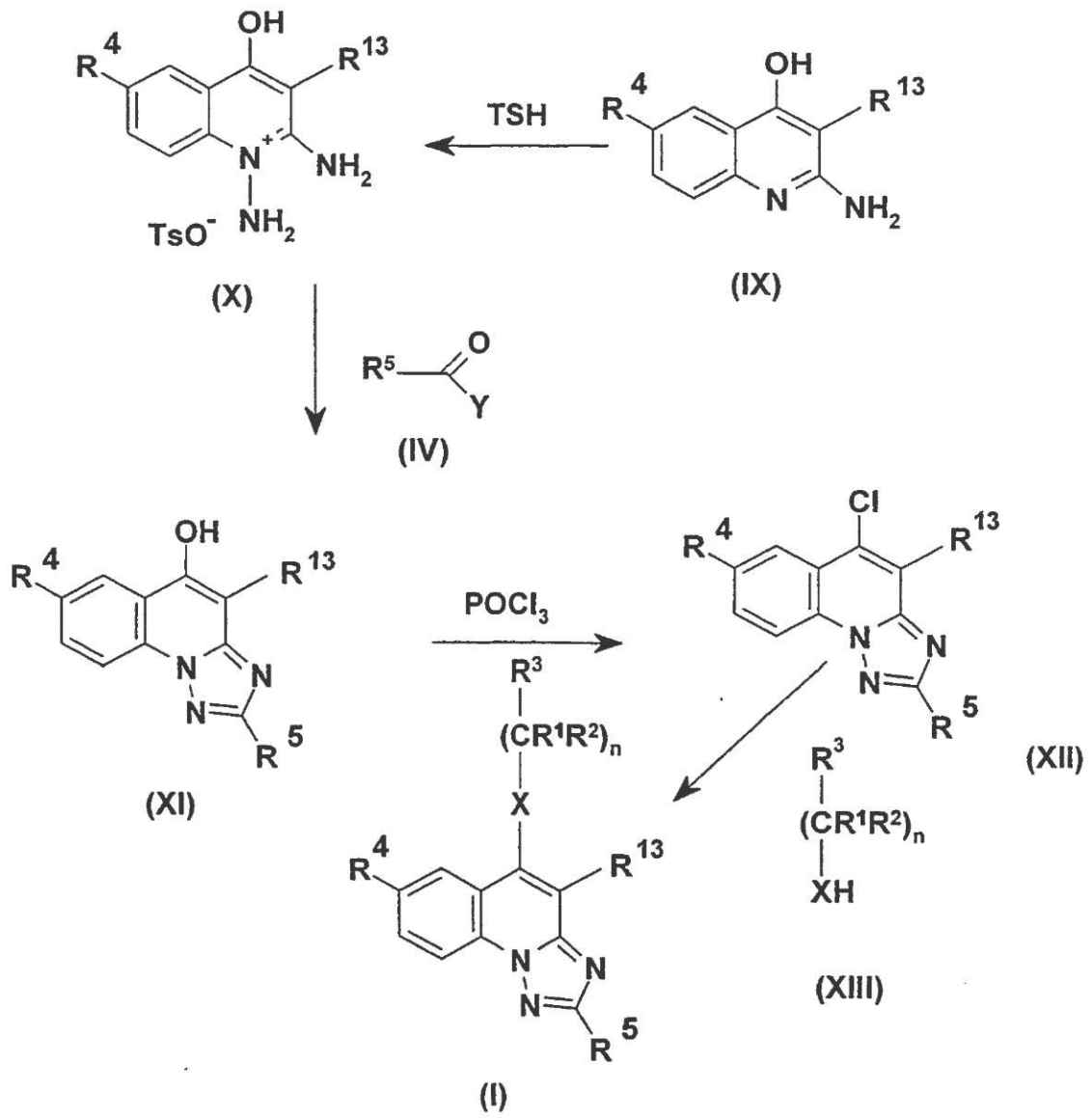


Figura 4

