

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 872**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4706** (2006.01)  
**A61K 31/4709** (2006.01)  
**C07D 401/02** (2006.01)  
**C07D 215/42** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 215/38** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 27/06** (2006.01)  
**A61P 37/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2009 E 09787530 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013 EP 2323661**

54 Título: **Moduladores alostéricos del receptor de adenosina A3**

30 Prioridad:

**19.08.2008 US 136214 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**16.09.2013**

73 Titular/es:

**UNIVERSITEIT LEIDEN (100.0%)  
Rapenburg 70  
2311 RA Leiden, NL**

72 Inventor/es:

**IJZERMAN, ADRIAAN;  
GOBLYOS, ANIKO y  
BRUSSEE, JOHANNES**

74 Agente/Representante:

**DURÁN MOYA, Luis Alfonso**

**ES 2 422 872 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**

Moduladores alostéricos del receptor de adenosina A<sub>3</sub>

**5 SECTOR DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a moduladores alostéricos del receptor de adenosina A<sub>3</sub> (A<sub>3</sub>AR) y a la utilización de los mismos. La presente invención está definida en las reivindicaciones adjuntas. La materia que no está cubierta por el alcance de las reivindicaciones no forma parte de la presente invención.

10

**ESTADO DE LA TÉCNICA**

La siguiente es una lista de documentos de la técnica anterior que se considera que es pertinente para describir el estado de la técnica en el sector de la invención. El reconocimiento de estas referencias en el presente documento se hará en ocasiones mediante la indicación entre paréntesis de su número de la siguiente lista.

15

1. Fishman P, y otros. Evidence for involvement of Wnt signaling pathway in IB-MECA mediated suppression of melanoma cells. *Oncogene*, 21: 4060-4064 (2002).

20

2. Fishman P, y otros. Targeting the A<sub>3</sub> adenosine receptor for cancer therapy: inhibition of Prostate carcinoma cell growth by A<sub>3</sub> AR agonist. *Anticancer Res.*, 23: 2077- 2083 (2003).

3. Madi L, y otros. A<sub>3</sub> adenosine receptor activation in melanoma cells: association between receptor fate and tumor growth inhibition. *J. Bio. Chem.*, 278: 42121- 42130 (2003).

25

4. Ohana G, y otros. Inhibition of primary colon carcinoma growth and liver metastasis by the A<sub>3</sub> adenosine receptor agonist IB-MECA. *British J. Cancer.*, 89: 1552-1558 (2003).

30

5. Fishman P, y otros. An agonist to the A<sub>3</sub> adenosine receptor inhibits colon carcinoma growth in mice via modulation of GSK-3 $\beta$  and NF- $\kappa$ B. *Oncogene*, 23:2465- 2471 (2004).

6. Solicitud de Patente en Estados Unidos No. 2004016709 A1.

35

7. Szabo, C., y otros. Suppression of macrophage inflammatory protein (MIP)- 1 $\alpha$  production and collagen-induced arthritis by adenosine receptor agonists. *British J. Pharmacology*, 125: 379-397 (1998).

8. Mabley, J., y otros. The adenosine A<sub>3</sub> receptor agonist, N<sup>6</sup>-(3-iodobenzyl)-adenosine-5'-N-methyluronamide, is protective in two murine models of colitis. *Europ. J. Pharmacology*, 466: 323-329 (2003).

40

9. Baharav, E., y otros. The effect of adenosine and the A<sub>3</sub> adenosine receptor agonist IB-MECA on joint inflammation and autoimmune diseases models. *Inter. J. Mol. Med.* 10 (supplement 1) página S 104, resumen 499 (2002).

45

10. Publicación de solicitud de Patente PCT No. WO2005/0063246, titulada "Method for Treatment of Multiple Sclerosis".

11. Montesinos, M. Carmen, y otros. Adenosine A<sub>2A</sub> or A<sub>3</sub> receptors are required for inhibition of inflammation by methotrexate and its analog MX-68. *Arthritis & Rheumatism*, 48: 240-247 (2003).

50

12. Madi L, y otros. The A<sub>3</sub> Adenosine Receptor is Highly Expressed in Tumor vs. Normal Cells: Potential Target for Tumor Growth Inhibition. *Clinical Cancer Research*, 10: 4472-4479 (2004).

13. Publicación de solicitud de Patente en Estados Unidos No. 20040137477 A1, titulada "A<sub>3</sub>AR as a marker for a diseased state".

55

14. Gessi, S. y otros. Elevated expression of A<sub>3</sub> adenosine receptors in human colorectal cancer is reflected in peripheral blood cells. *Clinical Cancer Research* 10: 5895-5901 (2004).

15. Birdsall NJ y otros., Allosteric regulation of G-protein-linked receptors. *Biochem Soc Trans* 23: 108-111 (1995).

60

16. Holzgrabe U y Mohr K, Allosteric modulators of ligand binding to muscarinic acetylcholine receptors, *Drug Disc Today* 3: 214-222 (1998).

17. Bruns RF y Fergus JH, Allosteric enhancement of adenosine A<sub>1</sub> receptor binding and function by 2-amino-3-benzoylthiophenes, *Mol Pharmacol* 38: 939-949 (1990).

65

18. Bhattacharya S y Linden J, Effects of long-term treatment with the allosteric enhancer, PD81,723, on Chinese hamster ovary cells expressing recombinant human A1 adenosine receptors, Mol. Pharmacol 50: 104-11 (1996).

19. Gao ZG, Kin SG5 Soltysiak KA, Melman N, Uzman AP, Jacobson KA, Selective allosteric enhancement of agonist binding and function at human A3 Adenosine receptors by a series imidazoquinoline derivatives. Mol Pharmacol 62: 81-89 (2002).

20. Publicación de solicitud de Patente PCT No. WO2007/089507, titulada "A<sub>3</sub> adenosine receptor allosteric modulators".

## ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La clase de receptores (GPCR) acoplados a proteína G es la mayor familia de receptores de la superficie celular que desempeña un papel crucial en la transducción de las señales intracelulares. Los receptores de adenosina son parte de la clase de GPCR, que pertenecen a la clase A o a la subfamilia similar a rodopsina de los GPCR. La adenosina, un nucleósido de purina, produce numerosas acciones fisiológicas a través de los receptores de adenosina de la superficie celular. Estos receptores están ampliamente distribuidos en todo el cuerpo y se dividen en cuatro subclases, receptores A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> y A<sub>3</sub>, siendo este último el receptor identificado más recientemente.

El receptor de adenosina A<sub>3</sub> (A<sub>3</sub>AR) está implicado en una variedad de procesos fisiológicos. El receptor está altamente expresado en diversos tipos de células tumorales, mientras que la expresión en tejidos normales adyacentes es relativamente baja. La activación del receptor por un agonista sintético específico induce la modulación de las vías de transducción de señales aguas abajo que incluyen la Wnt y el NF-κB, lo que resulta en la inhibición del crecimiento tumoral (1-5).

Los estudios *in vivo* han demostrado que los agonistas de A<sub>3</sub>AR inhiben el desarrollo de carcinomas de colon, próstata y páncreas, así como melanoma y hepatoma. También se ha demostrado que los agonistas de A<sub>3</sub>AR actúan como agentes antiinflamatorios aminorando el proceso inflamatorio en diferentes modelos autoinmunes experimentales tales como artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y esclerosis múltiple (6-10). También se ha propuesto que los receptores A<sub>2A</sub> y A<sub>3</sub> median los efectos antiinflamatorios de metotrexato (11).

Los niveles de expresión del receptor de adenosina A<sub>3</sub> (A<sub>3</sub>AR) son elevados en las células cancerosas en comparación con las células normales (12). Por lo tanto, el nivel de expresión de A<sub>3</sub>AR se ha descrito como un medio para el diagnóstico de cáncer (13). Además, los niveles de expresión de A<sub>3</sub>AR también se han descrito que son elevados en las células de sangre periférica de pacientes con cáncer colorrectal (14).

Se ha informado que varios miembros de la clase de receptores GPCR son modulados de forma alostérica (15), es decir, estos receptores tienen sitio o sitios de unión adicionales en un receptor que son distintos a los del sitio de unión del agonista (sitio ortostérico, receptores modulados de forma ortostérica), pero que pueden modular la actividad del receptor.

La modulación alostérica de los GPCR ha sido caracterizada más exhaustivamente para los receptores muscarínicos (16), y se ha sugerido que los moduladores alostéricos pueden proporcionar ventajas terapéuticas sobre los agonistas ortostéricos. Dichas ventajas pueden incluir una mayor selectividad por un subtipo y menos efectos secundarios (15).

Los receptores de adenosina son proteínas alostéricas naturales debido a que la señalización mediada por el agonista por los GPCR requiere un cambio conformacional en la proteína del receptor transmitida entre dos sitios de unión topográficamente distintos, uno para el agonista y otro para la proteína G. Los sitios alostéricos en los GPCR representan nuevas dianas farmacológicas porque los moduladores alostéricos poseen una serie de ventajas sobre los ligandos ortostéricos clásicos, tales como un nivel máximo para el efecto alostérico y un potencial para una mayor selectividad de subtipo de GPCR.

Se ha informado la modulación alostérica de los receptores de adenosina A<sub>1</sub> (17). Varios aminobenzotiofenos, incluyendo PD81723, eran moduladores alostéricos del receptor de adenosina A<sub>1</sub>. Estos compuestos han demostrado ser potenciadores altamente selectivos del subtipo para los receptores de adenosina A<sub>1</sub> (17) y tenían menos probabilidades de provocar desensibilización y baja regulación de los receptores que los agonistas del receptor de adenosina A<sub>1</sub> selectivos (18).

Se han descrito algunos derivados de 1H-imidazo-[4,5-c]quinolina como potenciadores alostéricos selectivos de los receptores de adenosina A<sub>3</sub> humanos (19). Específicamente, se demostró que los derivados influyen en la potencia y la eficacia máxima de las respuestas inducidas por agonista, a la vez que disminuyen la disociación del agonista N<sup>6</sup>-(4-amino-3-[<sup>125</sup>I]yodobencil)-5'-N -metilcarboxamidoadenosina a partir de los receptores de adenosina A<sub>3</sub> humanos.

Los derivados de 1H-Imidazo-[4,5-c]quinolin-4-amina también se han descrito para el tratamiento de afecciones que requieren de dicho tratamiento de modulaciones del receptor de adenosina A<sub>3</sub>: tumor maligno, una enfermedad

inmunocomprometida, una afección asociada con alta tensión intraocular (20).

#### CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

- 5 La presente invención da a conocer, según el primero de sus aspectos, un modulador alostérico del receptor de adenosina A<sub>3</sub> (A<sub>3</sub>RM), que tiene la siguiente fórmula general (I):



Fórmula I

10 en la que:

- R<sub>1</sub> es un grupo seleccionado entre cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalqueno C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, alc-cicloalquilo, alcarilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo fusionado C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>, anillo bicíclico aromático o heteroaromático; alquil-éter C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, amino, hidrazido, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, tioalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, piridiltio, tio y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, acetoamido y ácido sulfónico;

- R<sub>2</sub> es un grupo seleccionado entre hidrógeno o un resto cíclico seleccionado del grupo que comprende arilo, heteroarilo, alc-arilo, alc-heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalqueno, cicloalquino, heterocicloalquino, alc-cicloalquilo, alc-cicloheteroalquilo, alc-cicloalqueno y alc-heterocicloalqueno, estando dicho resto cíclico opcionalmente sustituido, como mínimo, por un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, halo, alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, hidroxilo, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>; alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, tioalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquil-éter C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, amino, hidrazido, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, piridiltio, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>; alquino C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, tio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, acetoamido y ácido sulfónico, o dichos sustituyentes pueden formar junto con un átomo de un resto cíclico un cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno o heterocicloalqueno fusionados a dicho resto cíclico;

15 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su utilización en el tratamiento de una enfermedad que es tratable con un compuesto seleccionado del grupo que comprende adenosina o un agonista del receptor de adenosina A<sub>3</sub> o un antagonista del receptor de adenosina A<sub>3</sub>, en el que dicha enfermedad se selecciona entre afecciones inmunocomprometidas, trastornos hiperproliferativos, trastornos de hiperplasia benigna, enfermedad proliferativa de la piel, enfermedad inflamatoria, trastornos isquémicos, y enfermedades asociadas con alta tensión intraocular.

A<sub>3</sub>RM específicos no limitativos, según la presente invención incluyen un derivado de quinolina 2,4-disustituido seleccionado entre:

35 N-(2-anilinoquinolin-4-il)ciclopentanocarboxamida

N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida

40 N-[2-(bencilamino)quinolin-4-il]ciclopentanocarboxamida

N-{2-[(4-metilfenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida

45 N-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)quinolin-4-il]ciclopentanocarboxamida

N-{2-[(4-metoxifenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida

N-{2-[(4-clorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida

50 N-[2-(ciclopentilamino)quinolin-4-il]ciclopentanocarboxamida

N-[2-(1H-indazol-6-ilamino)quinolin-4-il]ciclopentanocarboxamida

N-(2-anilinoquinolin-4-il)ciclohexancarboxamida

55 N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclohexancarboxamida

N-{2-[(4-metilfenil)amino]quinolin-4-il}ciclohexanocarboxamida

N-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)quinolin-4-il]ciclohexanocarboxamida

N-(2-anilinoquinolin-4-il)benzamida

N-{2-[(3,4-dicloro-fenil)amino]quinolin-4-il}benzamida

N-(2-anilmoquinolin-4-il)-2-furamida

N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}-2-furamida

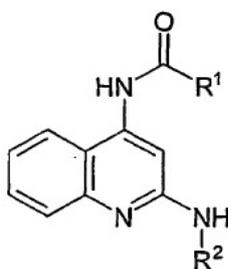
N-(2-anilinoquinolin-4-il)ciclobutanocarboxamida

N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclobutanocarboxamida.

En una realización de la presente invención, un derivado de quinolina 2,4-disustituido es N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclohexanocarboxamida.

La presente invención también se refiere a un A<sub>3</sub>RM para su utilización en la mejora de la actividad de un receptor de adenosina A<sub>3</sub> (A<sub>3</sub>AR). En otras palabras, una realización preferente de la presente invención se refiere a un potenciador de receptor de adenosina A<sub>3</sub> (A<sub>3</sub>AR).

Además, la presente invención da a conocer un procedimiento para alterar/afectar la actividad de un receptor de adenosina A<sub>3</sub> (A<sub>3</sub>AR) en un individuo, siendo el efecto similar al obtenido en dicho receptor con la adenosina o un agonista de A<sub>3</sub>AR, el procedimiento comprende administrar a dicho individuo una cantidad de un modulador alostérico del receptor de adenosina A<sub>3</sub> (A<sub>3</sub>RM), siendo la cantidad eficaz para modular la actividad de A<sub>3</sub>AR, en el que dicho A<sub>3</sub>RM tiene la siguiente fórmula general (I):



Fórmula I

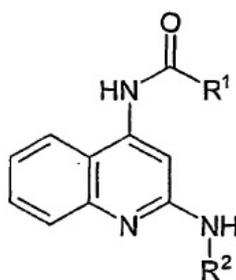
en la que:

- R<sub>1</sub> es un grupo seleccionado entre cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquenilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, alc-cicloalquilo, alcarilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo fusionado C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>, anillo bicíclico aromático o heteroaromático; alquil-éter C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, amino, hidrazido, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alcanol C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, tioalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, piridiltio, tio y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, acetoamido y ácido sulfónico;

- R<sub>2</sub> es un grupo seleccionado entre hidrógeno o un resto cíclico seleccionado del grupo que comprende arilo, heteroarilo alc-arilo, alc-heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, cicloalquinilo, heterocicloalquinilo, alc-cicloalquilo, alc-cicloheteroalquilo, alc-cicloalquenilo y alc-heterocicloalquenilo, estando dicho resto cíclico opcionalmente sustituido, como mínimo, por un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, halo, alcanol C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, hidroxilo, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>; alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, tioalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquil-éter C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, amino, hidrazido, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, piridiltio, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>; alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, tio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, acetoamido y ácido sulfónico, o dichos sustituyentes pueden formar junto con un átomo de un resto cíclico un cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquenilo fusionados a dicho resto cíclico;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, se da a conocer un método para tratar un individuo que tiene una enfermedad tratable con adenosina o un agonista de A<sub>3</sub>AR, comprendiendo el método administrar a dicho individuo una cantidad de un modulador alostérico del receptor de adenosina A<sub>3</sub> (A<sub>3</sub>RM), siendo la cantidad suficiente y eficaz para modular (cambiar, alterar) la actividad de A<sub>3</sub>AR, en el que dicho A<sub>3</sub>RM tiene la siguiente fórmula general (I):



Fórmula I

en la que:

- 5 - R<sub>1</sub> es un grupo seleccionado entre cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquenilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, alc-cicloalquilo, alcarilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo fusionado C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>, anillo bicíclico aromático o heteroaromático; alquil-éter C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, amino, hidrazido, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alcanol C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, tioalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, piridiltio, tio y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, acetoamido y ácido sulfónico;
- 10 - R<sub>2</sub> es un grupo seleccionado entre hidrógeno o un resto cíclico seleccionado del grupo que comprende arilo, heteroarilo, alc-arilo, alc-heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, cicloalquinilo, heterocicloalquinilo, alc-cicloalquilo, alc-cicloheteroalquilo, alc-cicloalquenilo y alc-heterocicloalquenilo, estando dicho resto cíclico opcionalmente sustituido, como mínimo, por un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, halo, alcanol C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, hidroxilo, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>; alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, tioalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquil-éter C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, amino, hidrazido, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, piridiltio, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>; alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, tio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, acetoamido y ácido sulfónico; o dichos sustituyentes pueden formar junto con un átomo de un resto cíclico un cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquenilo fusionados a dicho resto cíclico;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También se da a conocer en la presente invención una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un A<sub>3</sub>RM, tal como se define en el presente documento, o un derivado de quinolina 2,4-disustituido tal como dio a conocer anteriormente en el presente documento. La composición farmacéutica, según una forma de realización, está en una forma adecuada para la administración oral.

La presente invención también da a conocer la utilización de un A<sub>3</sub>RM, tal como se define en el presente documento, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad tratable con adenosina o un agonista de A<sub>3</sub>AR.

Por último, se da a conocer por la presente invención un kit que comprende un A<sub>3</sub>RM, tal como se define en el presente documento, y las instrucciones para utilizar dicho A<sub>3</sub>RM en el tratamiento en un individuo de una enfermedad que es tratable con adenosina o un agonista de A<sub>3</sub>AR.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Con el fin de entender la presente invención y para ver cómo se puede llevar a cabo en la práctica, a continuación se describirá una realización preferente, sólo a modo de ejemplo no limitativo, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La figura 1 es un esquema del procedimiento de síntesis de derivados de quinolina 2,4-disustituidos (compuestos 16-20).

La figura 2 es un esquema del procedimiento de síntesis de derivados de quinolina 2,4-disustituidos (compuestos 21-34).

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES DE EJEMPLO

La presente invención se refiere a la modulación alostérica (inhibición o mejora, aunque en su mayor parte a la mejora) del receptor de adenosina A<sub>3</sub> (A<sub>3</sub>AR) mediante la utilización de derivados de quinolina 2,4-disustituidos. Específicamente, la presente invención se basa en el descubrimiento de que los derivados de quinolina 2,4-disustituidos pueden aumentar de manera efectiva la eficacia del receptor de adenosina A<sub>3</sub>, tras la unión al mismo.

Como se apreciará, mientras que la invención se describe en la siguiente descripción detallada con referencia a los moduladores del receptor de adenosina A<sub>3</sub> para utilizar en el tratamiento, se entiende que también se abarca dentro



Por lo tanto, se debe entender que, si bien no se indica explícitamente, cualquiera de las modificaciones de alquilo definidas anteriormente en el presente documento y a continuación, tales como alquiltio, alcoxi, acanol, alquilamina etc., también incluyen las modificaciones de alqueno o alquino correspondientes, tales como alqueniitio, alqueniilo, alqueniolo, alqueniilamina, o respectivamente, alquiniitio, alquiniilo, alquiniolo, alquiniilamina.

5 El término "*arilo*" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 5 a 14 átomos de carbono que tienen un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo). Los arilos preferentes incluyen fenilo, indanilo, bencimidazol.

10 El término "*alcarilo*" se refiere a grupos alqueno-arilo que tienen preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono en el resto alqueno y de 6 a 14 átomos de carbono en el resto arilo. Dichos grupos alcarilo se ejemplifican por bencilo, fenetilo y similares.

15 El término "*arilo sustituido*" se refiere a un resto aromático que está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes tal como los definidos anteriormente. Es posible una variedad de sustituyentes, tal como será evidente para un experto en la materia. No obstante, algunos sustituyentes preferentes incluyen, sin constituir limitación, halógeno, amino (sustituido), nitro, ciano, alquilo, alcoxi, aciloxi o alcanol, sulfonilo, sulfinilo.

20 El término "*halo*" o "*halógeno*" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, preferentemente a cloro.

El término "*acilo*" se refiere a los grupos H-C(O)-, así como a alquil-C(O)-.

25 El término "*alcano*" se refiere al grupo -COH, así como alc-OH, "*alc*" se refiere a una cadena de alqueno, alqueniilo o alquiniilo.

El término "*alcoxi*" se utiliza en el presente documento para referirse a -O-alquilo, que incluyen, sin constituir limitación, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi y similares.

30 El término "*alquiltio*" se utiliza en el presente documento para referirse a -S-alquilo, que incluyen, sin constituir limitación, metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio y similares.

El término "*alcoxi alquilo*" se utiliza en el presente documento para referirse a -alquil-O-alquil, que incluyen, sin constituir limitación, metoximetilo, etoximetilo, n-propoximetilo, isopropoximetilo, n-butoximetilo, isobutoximetilo, t-butoximetilo y similares.

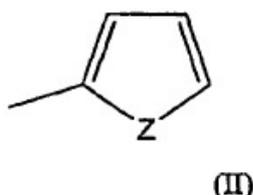
35 El término "*cicloalquilo*" se utiliza en el presente documento para referirse a radicales hidrocarbonados cíclicos que incluyen, sin constituir limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

40 El término "*alcoxicarbonilo*" se utiliza en el presente documento para referirse a -C(O)O-alquilo, que incluyen, sin constituir limitación, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo y similares.

Según una realización de la presente invención  $R^1$  representa un cicloalquilo, arilo o heteroarilo.

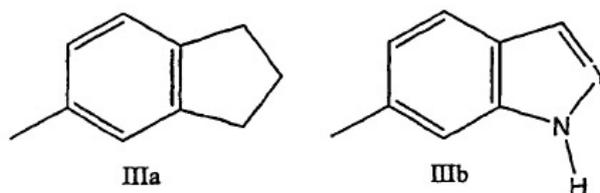
45 En una realización,  $R^2$  se selecciona entre arilo, alcarilo, cicloalquilo, estando el arilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido, como mínimo, por un sustituyente seleccionado entre alquilo  $C_1-C_{10}$ , halo (preferentemente cloro) y alquil-éter  $C_1-C_{10}$ .

50 En otra realización,  $R^1$  se selecciona entre cicloalquilo  $C_4-C_6$ , fenilo o un anillo aromático heterocíclico de cinco miembros que tiene la siguiente fórmula (II):



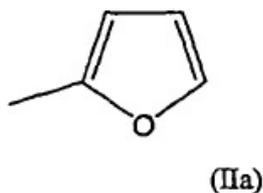
en la que **Z** se selecciona entre O, S o NH; y

55  $R^2$  se selecciona entre cicloalquilo  $C_4-C_6$ , fenilo, alc-fenilo, o un anillo aromático fusionado a un anillo cíclico de cinco miembros o heteroaromático que tiene las siguientes fórmulas (IIIa) o (IIIb):

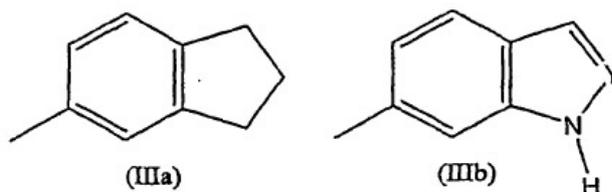


5 en la que Y se selecciona entre N o CH.  
 el anillo de arilo o cicloalquilo en dicho cicloalquilo, fenilo, alc-fenilo o en las fórmulas (Va) o (Vb) está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, halo, o alquil-éter C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>.

En otra realización adicional, R<sup>1</sup> se selecciona entre cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo o un anillo aromático heterocíclico de cinco miembros que tiene la siguiente fórmula (IIa)

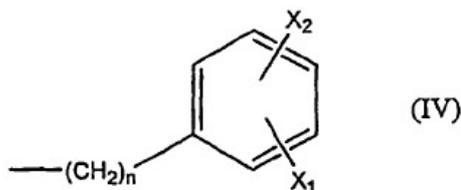


10 R<sup>2</sup> se selecciona entre ciclopentilo, fenilo, metilfenilo, o un anillo aromático fusionado a un anillo cíclico de cinco miembros o heteroaromático que tiene las siguientes fórmulas (IIIa) o (IIIb):



15 estando el fenilo opcionalmente sustituido una vez o más con un grupo metilo, cloro o metiléter.

20 R<sup>2</sup> también se puede representar por la fórmula general (IV):



25 en la que n es 0 o un número entero seleccionado de 1-5; preferentemente, n es 0, 1 ó 2, y  
 - X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alcohol o alcoxi, indanilo, pirrolina a condición de que cuando dicho n es 0, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> no son hidrógeno.

30 A<sub>3</sub>RM específicos según la presente invención, que no constituyen limitación, incluyen los siguientes derivados de quinolina 2,4-disustituídos (entre paréntesis su número según la siguiente Tabla 1):

- 35 N-(2-anilinoquinolin-4-il)ciclopentanocarboxamida (16)
- N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida (17)
- 35 N-[2-(bencilamino)-quinolin-4-il]ciclopentanocarboxamida (18)
- N-{2-[(4-metilfenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida (19)
- 40 N-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)quinolin-4-il] ciclopentanocarboxamida (20)
- N-{2-[(4-metoxifenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida (21)

N-{2-[(4-clorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida **(22)**

N-[2-(ciclopentilamino)quinolin-4-il]ciclopentanocarboxamida **(23)**

5 N-[2-(1H-indazol-6-ilamino)quinolin-4-il]ciclopentanocarboxamida **(24)**

N-(2-anilinoquinolin-4-il)ciclohexanocarboxamida **(25)**

10 N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclohexanocarboxamida **(26)**

N-{2-[(4-metilfenil)amino]quinolin-4-il}ciclohexanocarboxamida **(27)**

15 N-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilarnino)quinolin-4-il]ciclohexanocarboxamida **(28)**

N-(2-anilinoquinolin-4-il)benzamida **(29)**

N-{2-[(3,4-dicloro-fenil)amino]quinolin-4-il}benzamida **(30)**

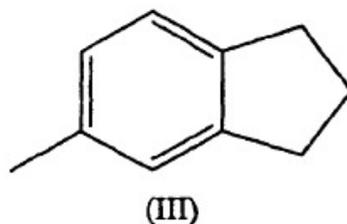
20 N-(2-anilinoquinolin-4-il)-2-furamida **(31)**

N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}-2-furamida **(32)**

25 N-(2-anilinoquinolin-4-il)ciclobutanocarboxamida **(33)**

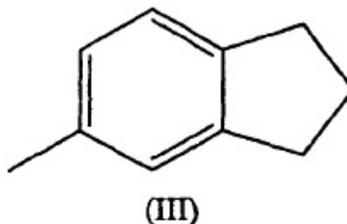
N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclobutanocarboxamida **(34)**.

30 En una realización, dicho A<sub>3</sub>RM es un potenciador alostérico del receptor de adenosina A<sub>3</sub>, es decir, para su utilización en la mejora de la actividad de un receptor de adenosina A<sub>3</sub> (A<sub>3</sub>AR). Según esta realización, el A<sub>3</sub>RM tiene la fórmula (I) mencionada anteriormente, en la que dicho R<sup>1</sup> es un cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> o un fenilo; y R<sup>2</sup> se selecciona entre cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo o un anillo aromático fusionado con un cicloalquilo de cinco miembros que tiene la siguiente fórmula (III):



35 estando el resto fenilo en R<sup>2</sup> no sustituido o sustituido, como mínimo, una vez con un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno o alc-éter C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

40 Según una realización más particular del potenciador A<sub>3</sub>AR, R<sup>1</sup> se selecciona entre ciclopentilo, ciclohexilo, ciclo-butilo o fenilo, y el se selecciona entre ciclopentilo, fenilo o un anillo aromático fusionado a un cicloalquilo de cinco miembros que tiene la siguiente fórmula (III):



45 estando el resto fenilo en R<sup>2</sup> no sustituido o sustituido, como mínimo, una vez con un metilo, Cl o metiléter.

Una lista no limitativa de potenciadores A<sub>3</sub>AR incluye los siguientes derivados de quinolina 2,4-disustituidos:

N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida

50 N-{2-[(4-metoxifenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida

N-{2-[(4-clorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida

N-(2-anilinoquinolin-4-il)ciclohexanocarboxamida

N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclohexanocarboxamida

N-{2-[(4-metilfenil)amino]quinolin-4-il}ciclohexanocarboxamida

N-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)quinolin-4-il]ciclohexanocarboxamida

N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclobutanocarboxamida.

Un grupo más específico de derivados de quinolina 2,4-disustituidos incluye, sin constituir limitación:

N-{2-[(4-clorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida

N-(2-anilinoquinolin-4-il)ciclohexanocarboxamida

N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclohexanocarboxamida

N-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)quinolin-4-il]ciclohexanocarboxamida.

Un potenciador A<sub>3</sub>AR preferente es N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclohexanocarboxamida.

Con respecto a la actividad potenciadora del A<sub>3</sub>RM, la potenciación también se define por la ocurrencia de uno o más de los siguientes:

- un aumento, como mínimo, del 15% en la eficacia de dicho A<sub>3</sub>AR mediante la unión de dicho potenciador A<sub>3</sub>AR a un sitio alostérico de dicho A<sub>3</sub>AR; o
- una disminución de la velocidad de disociación de adenosina o un agonista de A<sub>3</sub>AR de su sitio de unión;
- menos de 60% de desplazamiento de adenosina o un agonista de A<sub>3</sub>AR de su sitio de unión.

Además, cuando se hace referencia a la modulación por potenciación de la actividad del receptor, la enfermedad tratable con adenosina o un agonista de A<sub>3</sub>AR, y a ser tratada con dicho potenciador alostérico comprende un tumor maligno, una enfermedad inmunocomprometida, alta tensión intraocular, o una enfermedad asociada con alta tensión intraocular. Para este fin, el individuo que requiere dicho tratamiento también puede ser tratado en combinación con un agonista para el sitio de unión ortostérico de dicho A<sub>3</sub>AR.

Las enfermedades para las que se va a utilizar el potenciador alostérico A<sub>3</sub>AR incluyen artritis reumatoide (AR), glaucoma o para mejorar el sistema mieloide de un individuo.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para afectar la actividad del receptor de adenosina A<sub>3</sub> (A<sub>3</sub>AR) en un individuo, siendo el efecto similar al de la adenosina o un agonista de A<sub>3</sub>AR en dicho receptor, el método comprende administrar a dicho individuo una cantidad de un modulador alostérico del receptor de adenosina A<sub>3</sub> (A<sub>3</sub>RM), siendo la cantidad eficaz para modular la actividad de A<sub>3</sub>AR, en el que dicho A<sub>3</sub>RM tiene la fórmula general (I), tal como se definió anteriormente.

Cuando se hace referencia a que un efecto es similar al de adenosina o un agonista de A<sub>3</sub>AR en dicho receptor, se refiere a que si la adenosina y/o un agonista de A<sub>3</sub>AR aumentan la actividad de una enzima, proteína, etc., mediante la unión al receptor, un efecto similar por A<sub>3</sub>RM sería también un aumento en la actividad de dicha enzima, proteína, etc. El cambio en la actividad debe ser en una medida que se logra un efecto terapéutico por la unión de A<sub>3</sub>RM, el efecto terapéutico se define a continuación con respecto al tratamiento con A<sub>3</sub>RM.

Además, se da a conocer un método para tratar un individuo que tiene una enfermedad tratable con adenosina o un agonista de A<sub>3</sub>AR, comprendiendo el método administrar a dicho individuo una cantidad de un modulador alostérico del receptor de adenosina A<sub>3</sub> (A<sub>3</sub>RM), siendo la cantidad eficaz para modular la actividad A<sub>3</sub>AR, en el que dicho A<sub>3</sub>RM tiene la fórmula general (I), tal como se definió anteriormente.

El término "**tratamiento**", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al efecto terapéutico logrado por la administración de una cantidad de un A<sub>3</sub>AM, según la presente invención y, específicamente, los derivados de quinolina sustituidos definidos en el presente documento, siendo seleccionado el efecto terapéutico entre uno o más de los siguientes: mejora de los síntomas no deseados asociados con la enfermedad tratable con adenosina o un agonista del receptor de adenosina A<sub>3</sub> (agonista de A<sub>3</sub>AR), la prevención de la manifestación de dichos síntomas

antes de que ocurran, ralentizar la progresión de la enfermedad, ralentizar cualquier deterioro de los síntomas de la enfermedad, mejora de la aparición de un periodo de remisión de una enfermedad, ralentizar cualquier daño irreversible causado en la etapa crónica progresiva de la enfermedad, retrasar la aparición de dicha etapa progresiva, disminución de la gravedad o cura de la enfermedad, mejorar la tasa de supervivencia o una recuperación más rápida de la enfermedad, prevención de que ocurra la enfermedad o una combinación de dos o más de los anteriores.

Se pueden tratar varias enfermedades mediante la modulación del A<sub>3</sub>AR en dependencia del efecto específico que la quinolina 2,4-disustituida tiene sobre el receptor, es decir, inhibición o mejora.

Cuando la modulación comprende la inhibición o la disminución de la eficacia del receptor, la enfermedad puede ser cualquier enfermedad tratable por la unión de un antagonista del receptor de adenosina A<sub>3</sub>. Dichas enfermedades comprenden ciertas enfermedades malignas o ciertas afecciones inmunocomprometidas.

Cuando la modulación comprende la mejora o el aumento en la eficacia del receptor, la enfermedad puede ser cualquier enfermedad tratable por la unión de un antagonista del receptor de adenosina A<sub>3</sub>. Dichas enfermedades comprenden trastornos hiperproliferativos, y en particular todos los tipos de tumores sólidos, enfermedades proliferativas de la piel (por ejemplo, psoriasis); una variedad de trastornos hiperplásicos benignos; enfermedades inflamatorias, enfermedades isquémicas, tales como isquemia del miocardio o renal y enfermedades asociados con la tensión intraocular (por ejemplo, glaucoma).

El término "tumores sólidos" se refiere a carcinomas, sarcomas, adenomas y cánceres de origen neuronal y, de hecho, a cualquier tipo de cáncer que no se origina de las células hematopoyéticas y en particular se refiere a: carcinoma, sarcoma, adenoma, carcinoma hepatocelular, hepatoblastoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de esófago, carcinoma de tiroides, ganglioblastoma, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfagiosarcoma, sinovioama, tumor de Ewing, leiomyosarcoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de células renales, hematoma, carcinoma de conducto biliar, melanoma, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón pequeño, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependinoma, pinealoma, retinoblastoma, mieloma múltiple, carcinoma de recto, cáncer de tiroides, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cerebro, cáncer del sistema nervioso periférica, cáncer del sistema nervioso central, neuroblastoma, cáncer de endometrio, así como metástasis de todo lo anterior. Se ha demostrado, según la presente invención, que el aumento de la expresión de A<sub>3</sub>AR puede encontrarse no sólo en el sitio del tumor primario sino también en la metástasis de los mismos.

Los trastornos hiperplásicos benignos incluyen hiperplasia benigna de próstata (HBP), pólipos no tumorigénicos en el tracto digestivo, en el útero y otros.

Las enfermedades inflamatorias incluyen artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple y otras.

Cuando se hace referencia al tratamiento de una enfermedad tratable con adenosina o un agonista de A<sub>3</sub>AR, el potenciador A<sub>3</sub>R, según la presente invención, es preferentemente un derivado de quinolina 2,4-disustituido seleccionado entre:

N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida

N-{2-[(4-metoxifenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida

N-{2-[(4-clorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida

N-(2-anilinoquinolin-4-il)ciclohexanocarboxamida

N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclohexanocarboxamida

N-{2-[(4-metilfenil)amino]quinolin-4-il}ciclohexanocarboxamida

N-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)quinolin-4-il]ciclohexanocarboxamida

N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclobutanocarboxamida.

Más preferentemente, el potenciador A<sub>3</sub>R se selecciona entre:

N-{2-[(4-clorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida

N-(2-anilinoquinolin-4-il)ciclohexanocarboxamida

N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclohexanocarboxamida

5 N-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)quinolin-4-il]ciclohexanocarboxamida.

Según la presente invención, el A<sub>3</sub>RM se puede administrar en combinación con un ligando al sitio de unión ortostérico. Cuando la modulación implica la mejora del receptor, el A<sub>3</sub>RM se puede administrar en combinación con adenosina o un agonista de A<sub>3</sub>AR; cuando la modulación implica la inhibición del receptor, el A<sub>3</sub>RM se puede administrar en combinación con un antagonista de A<sub>3</sub>AR.

El término "combinación" se refiere a un programa de tratamiento que implica la administración, como mínimo, del A<sub>3</sub>RM y el ligando al sitio ortostérico. El programa de tratamiento puede comprender la administración simultánea o coadministración del A<sub>3</sub>RM y el ligando, o con un intervalo entre las administraciones. El A<sub>3</sub>RM y el ligando se pueden formular juntos o se pueden incluir en dos formulaciones diferentes. Además, el modo de administración y/o el programa de tratamiento (es decir, dosis por periodo de tiempo) del A<sub>3</sub>RM y el ligando pueden ser diferentes.

Según un aspecto de la presente invención, el A<sub>3</sub>RM se administra al individuo por vía oral, aunque son aplicables otras vías de administración, incluyendo la parenteral (intravenosa, intramuscular, intraarterial, subcutánea, intranasal, a través de los pulmones (inhalación)).

La presente invención también da a conocer nuevos derivados de quinolina 2,4-disustituidos seleccionados entre:

25 N-(2-anilinoquinolin-4-il)ciclopentanocarboxamida

N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida

N-[2-(bencilamino)quinolin-4-il]ciclopentanocarboxamida

30 N-{2-[(4-metilfenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida

N-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)quinolin-4-il]ciclopentanocarboxamida

35 N-{2-[(4-metoxifenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida

N-{2-[(4-clorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida

N-[2-(ciclopentilamino)quinolin-4-il]ciclopentanocarboxamida

40 N-[2-(1H-indazol-6-ilamino)quinolin-4-il]ciclopentanocarboxamida

N-(2-anilinoquinolin-4-il)ciclohexanocarboxamida

45 N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclohexanocarboxamida

N-{2-[(4-metilfenil)amino]quinolin-4-il}ciclohexanocarboxamida

N-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)quinolin-4-il]ciclohexanocarboxamida

50 N-(2-anilinoquinolin-4-il)benzamida

N-{2-[(3,4-dicloro-fenil)amino]quinolin-4-il}benzamida

N-(2-anilinoquinolin-4-il)-2-furamida

55 N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}-2-furamida

N-(2-anilinoquinolin-4-il)ciclobutanocarboxamida

60 N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclobutanocarboxamida.

Específicamente, la presente invención da a conocer nuevos derivados de quinolina 2,4-disustituidos seleccionados entre:

65 N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida

N-{2-[(4-metoxifenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida

N-{2-[(4-clorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida

5 N-(2-anilinoquinolin-4-il)ciclohexanocarboxamida

N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclohexanocarboxamida

10 N-{2-[(4-metilfenil)amino]quinolin-4-il}ciclohexanocarboxamida

N-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)quinolin-4-il]ciclohexanocarboxamida

N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclobutanocarboxamida.

15 Más específicamente, la presente invención da a conocer nuevos derivados de quinolina 2,4-disustituidos seleccionados entre:

N-{2-[(4-clorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida

20 N-(2-anilinoquinolin-4-il)ciclohexanocarboxamida

N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclohexanocarboxamida

25 N-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)quinolin-4-il]ciclohexanocarboxamida.

Un derivado de quinolina 2,4-disustituido preferente, según la presente invención es N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclohexanocarboxamida.

30 En general, los nuevos derivados 16 - 20 se sintetizaron tal como se muestra en el esquema representado en la figura 1, mientras que los otros nuevos derivados (21 - 34) se sintetizaron tal como se muestra en el esquema representado en la figura 2. La oxidación de la quinolina resultó en quinolina-1-óxido (2) [Ochiai, E. Recent Japanese work on the chemistry of pyridine 1-oxide and related compounds, J. Org. Chem. 1953, 18, 534-551; Zhong, P. y otros. A simple and efficient method for the preparation of heterocyclic N-oxide, Synth. Commun. 2004, 34, 247-253], que se nitró para obtener 4-nitroquinolina-1-óxido (3) [Taylor Jr., E. C. y otros. 3-methyl-4-nitropyridine-1-oxide. Org. Synth. 1963. Coll. Vol. 4. 654-656; Yokoyama, A. y otros. Nitration of quinoline 1-oxide: mechanism of regioselectivity, Chem. Pharm. Bull. 1997, 45, 279-283]. Se trató 4-nitroquinolina-1-óxido (3) con oxibromuro de fósforo para obtener 2-bromo-4-nitroquinolina (4) [Hamana, M. y otros. A new deoxidation reaction of aromatic tertiary amine oxides. Reaction of 4-nitroquinoline 1-oxide with phosphorus bromide. Chem. Abstr. 1957. 51. 6639; Wozniak, M. y otros. Amination of 4-nitroquinoline with liquid methylamine / potassium permanganate. Chem. Heterocyc. Comp. 1998, 34, 837-840]. Ésta se convirtió en 4-amino-2-bromoquinolina (5) con polvo de hierro en ácido acético [Kornblum, N. y otros. The reduction of optically active 2-nitrooctane y  $\alpha$ -phenylnitroethane. J. Am. Chem. Soc. 1955. 77. 6266-6269; Den Hertog, H. J. y otros. Reactivity of aminobromoquinolines towards potassium amide in liquid ammonia, Rec. Trav. Chim. des Pays-Bas. 1972, 91, 841-849]. La reacción de cierre del anillo de ácido malónico con anilina en oxiclورو de fósforo proporcionó 2,4-dicloroquinolina (8) [Osborne, A. G. y otros. 2,4-dihalogenoquinolines. Synthesis, orientation effects and <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectral studies, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1993, 1, 2747-2755], que posteriormente se trató con amoníaco en el horno de microondas para dar 2-amino-4-cloroquinolina (9) [von Büchi, J. y otros. Die tuberkulostatische wirkung von 2-oxi-4-amino-chinolin-derivaten, Helv. Chim. Acta. 1949, 32, 1806-1814; Wojahn, H. Untersuchungen über den Zusammenhang von chemischer constitution und anästhesierender wirkung bei 2-alkoxy-chinolin-derivaten, Arch. Pharm. 1936, 274, 83-106]. La reacción de los compuestos 5 y 9 con cloruros de carbonilo [Chang, L. C. W. y otros. 2,4,6-trisubstituted pyrimidines as a new class of selective adenosine A1 receptor antagonists, J. Med. Chem. 2004, 47, 6529-6540] y, a continuación, con las aminas adecuadas proporcionó los compuestos deseados 16-20 y 21-34, respectivamente [Göblyös, A. y otros. Structure-activity relationships of new 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amine derivatives as allosteric enhancers of the A3 adenosine receptor, J. Med. Chem. 2006, 49, 3354-3361].

55 Ahora se ha encontrado que modificando el procedimiento la de von Büchi o Wojahn, mencionados anteriormente, utilizando irradiación de microondas (un período aproximadamente de 2,5 horas como máximo) da como resultado una purificación más fácil y más sencillo de los productos finales. Esto resultó ser inesperado, ya que la irradiación de microondas no se ha considerado relevante para este procedimiento.

60 Cabe señalar que los derivados de quinolina 2,4-disustituidos específicas mencionados anteriormente son nuevos de por sí y la mayoría han demostrado mejorar la respuesta obtenida por su unión alostérica a A<sub>3</sub>AR.

65 Los derivados de quinolina 2,4-disustituidos de la presente invención han demostrado tener, por una parte, reducida afinidad, en su caso, a los sitios de unión ortostéricos de los receptores de adenosina A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub> y A<sub>2B</sub> (no mostrado) y una afinidad reducida al sitio de unión ortostérico del receptor de adenosina A<sub>3</sub> (columna 4 de la tabla 2), y por otra

parte, una alta eficacia en el sitio alostérico del receptor de adenosina A<sub>3</sub> (última columna de la tabla 2). La afinidad/eficacia selectiva de los derivados descritos en el presente documento es particularmente evidente con respecto a los compuestos 22, 25, 26 y 28 de la tabla 2. Estos cuatro compuestos muestran poco desplazamiento (<50%) de la unión del ligando ortostérico (columna 4 de la tabla 2), mientras que tienen actividad potenciadora evidente (hasta un 249% en comparación con un valor de control del 100% - véase la última columna de la tabla 2).

Como también se muestra en la tabla 2 a continuación, los derivados de quinolina 2,4-disustituidos específicos de la presente invención han demostrado aumentar la actividad del A<sub>3</sub>AR. Por lo tanto, tal como se ha indicado anteriormente, una realización preferente de la presente invención comprende la mejora de la actividad de A<sub>3</sub>AR.

Por lo tanto, cuando se hace referencia a los derivados de quinolina sustituidos de fórmula (I) y a los derivados de quinolina 2,4-disustituidos específicos de la presente invención, y de acuerdo con la definición anterior de potenciador alostérico, el efecto de los derivados de quinolina sustituidos sobre el receptor se muestra exhibe por un aumento, como mínimo, del 15% en la eficacia del receptor de adenosina A<sub>3</sub> mediante la unión de la quinolina sustituida al sitio alostérico del receptor, que se midió como una disminución (como mínimo, del 30%, preferentemente del 40%) en la tasa de disociación de un agonista de A<sub>3</sub>AR al sitio de unión ortostérico.

La presente invención también da a conocer una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un nuevo derivado de quinolina 2,4-disustituido, tal como se describió anteriormente y a continuación.

Además, la presente invención da a conocer una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad que es tratable con adenosina o un agonista de A<sub>3</sub>AR, que comprende como ingrediente activo un A<sub>3</sub>RM que tiene la fórmula (I), tal como se define en el presente documento.

La composición de la presente invención puede comprender una combinación de A<sub>3</sub>RM y un ligando al sitio de unión ortostérico de dicho A<sub>3</sub>R. En una realización, dicho ligando es un agonista de A<sub>3</sub>R y dicha composición comprende un potenciador alostérico del receptor de adenosina A<sub>3</sub>.

En un aspecto, el A<sub>3</sub>AM en la composición para el tratamiento de una enfermedad tratable con adenosina es un derivado de quinolina 2,4-disustituido, tal como se describe en el presente documento.

En un aspecto, la composición farmacéutica de la presente invención está en una forma adecuada para la administración oral.

La invención da a conocer además una utilización del A<sub>3</sub>RM, que tiene la siguiente fórmula general (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad que es tratable con adenosina o un agonista de A<sub>3</sub>AR.

Para preparar las composiciones de la presente invención, el derivado de quinolina sustituido de fórmula (I) o el nuevo derivado de quinolina 2,4-disustituido, generalmente se mezcla con el excipiente, se diluye con un excipiente o se atrapa dentro de un vehículo que puede estar en forma de una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. El término "*excipiente fisiológicamente aceptable*" se refiere a cualquier excipiente que es útil en la preparación de una composición o formulación farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo indeseable, e incluye un excipiente que es aceptable para uso veterinario, así como para uso farmacéutico humano.

Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido, o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el derivado de quinolina 2,4-disustituido. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

La cantidad eficaz del derivado de quinolina sustituido de fórmula (I) o los nuevos derivados de quinolina 2,4-disustituidos de la presente invención en la composición farmacéutica puede variar o puede ajustarse dependiendo de la aplicación particular, la forma o introducción, la potencia del compuesto particular y la concentración deseada. La cantidad eficaz habitualmente se determina en ensayos clínicos adecuadamente diseñados (estudios de intervalo de dosis) y la persona experta en la materia sabrá cómo conducir adecuadamente dichos ensayos a fin de determinar la cantidad eficaz. Tal como se conoce generalmente, una cantidad eficaz depende de una variedad de factores que incluyen la afinidad del derivado de quinolina 2,4-disustituido al sitio de unión alostérico, su perfil de distribución dentro del cuerpo, una variedad de parámetros farmacológicos tales como vida media en el cuerpo, de los efectos secundarios no deseados, si los hubiera, de factores tales como la edad y el género, etc.

El A<sub>3</sub>RM se administra habitualmente en formas de dosificación unitaria. El término "*formas de dosificación unitaria*" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para individuos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. La cantidad de compuesto terapéuticamente activo en dicha forma de dosificación unitaria puede variar aproximadamente de 0,5 mg a 500 mg.

En este caso, la composición de la presente invención normalmente se administrará durante un período de tiempo prolongado en una única dosis diaria, en varias dosis al día, como dosis única y en varios días, etc. El periodo de tratamiento tendrá generalmente una duración proporcional a la duración del proceso de la enfermedad y la eficacia del derivado de quinolina 2,4-disustituido específico y la especie de los pacientes en tratamiento.

En la descripción anterior y a continuación y en las reivindicaciones adjuntas se entiende que las formas "un", "una" y "el" incluyen referencias en singular así como en plural, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por ejemplo, el término "*un derivado de quinolina 2,4-disustituido*" se refiere a uno o más compuestos que son las mismas o diferentes modificaciones químicas de la quinolina 2,4-disustituida.

Además, se entiende que el término "*que comprende*" pretende referirse a que los métodos y composiciones de la presente invención pueden incluir el derivado de quinolina 2,4-disustituido mencionado anteriormente, pero no excluye a otras sustancias. El término "*que consiste esencialmente en*" se utiliza para definir los métodos y composiciones que incluyen los componentes mencionados anteriormente, pero excluye a otros componentes que pueden tener un significado esencial en la respuesta bioquímica que resulta de la unión del derivado de quinolina 2,4-disustituido al receptor. Por ejemplo, una composición que consiste esencialmente en un derivado de quinolina 2,4-disustituido como ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, no incluirá o incluye sólo cantidades insignificantes (cantidades que tendrán un efecto insignificante sobre la actividad del receptor) de otros compuestos capaces de unirse al sitio alostérico o sitio de unión del receptor. Por lo tanto, "*que consiste en*" se refiere a que excluye más que elementos traza de otros componentes. Las realizaciones definidas para cada uno de estos términos de transición están dentro del alcance de la presente invención.

Aún más, es de entenderse que todos los valores numéricos, por ejemplo, cuando se hace referencia a las cantidades o intervalos de los componentes que constituyen la composición de la presente invención, son aproximaciones que se varían (+) o (-) hasta en un 20%, a veces hasta en un 10% a partir de los valores indicados. Se ha de entender, incluso si no menciona siempre explícitamente, que todas las designaciones numéricas están precedidas por el término "*aproximadamente*".

## ALGUNAS REALIZACIONES DE EJEMPLO

### Materiales y métodos

#### Instrumentos y análisis

La química asistida por microondas se llevó a cabo en un Emrys™ Optimizer con programa de ordenador del Emrys™ Optimizer. Para las reacciones se utilizaron frascos de fondo redondo con un volumen de 2-5 ml.

Los espectros <sup>1</sup>H-RMN se midieron a 200 MHz con un espectrómetro Bruker AC 200 o Bruker DMX 600. Los espectros <sup>13</sup>C-RMN se midieron a 50 ó 150 MHz. Los desplazamientos químicos de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se muestran en ppm (δ) en relación con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, las constantes de acoplamiento se muestran en Hz. Los puntos de fusión se determinaron con un aparato capilar de punto de fusión Büchi y están sin corregir. Los análisis de combustión de los nuevos compuestos de interés se llevaron a cabo por el departamento de análisis de Gorlaeus Laboratories, Leiden University (Países Bajos) y se encuentran dentro del 0,4% de los valores teóricos, a menos que se especifique lo contrario.

#### Síntesis química

#### Quinolina-1-óxido (2)

El compuesto 2 se preparó tal como se describe en [Ochiai, E. Recent Japanese Work on the Chemistry of Pyridine 1-oxide and Related Compounds, J. Org. Chem., 1953, 18, 534-551; Zhong, P. y otros. A Simple and Efficient Method for the Preparation of Heterocyclic N-oxide. Synth. Commun. 2004, 34, 247-253]. En resumen, a una solución de quinolina (25,83 g, 0,2 mol) en ácido acético (70 ml) se añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (35% en agua, 1,5 eq, 29 ml) y la reacción se agitó a 70 °C durante 21 horas. El pH se ajustó a 8 con NaOH 2M y la reacción se extrajo con DCM (4 x 80 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto se purificó por cromatografía en columna, el eluyente fue acetato de etilo. El producto se cristalizó a partir de acetato de etilo. Rendimiento: 21,72 g (72%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30 (t, 1H, J = 7,66, 6,96 Hz, Ar), 7,61-7,90 (m, 4H, Ar), 8,54 (d, 1H, J = 5,84 Hz, Ar), 8,75 (d, 1H, J = 8,78 Hz, Ar).

#### 4-nitroquinolina-1-óxido (3)

El compuesto 3 se preparó mediante un método descrito en [Taylor Jr., CE y otros. 3-Methyl-4-nitropyridine-1-oxide. Org. Synth. 1963. Coll. Vol. 4. 654-656]. En resumen, el compuesto 2 (19,10 g, 0,13 moles) se disolvió en ácido sulfúrico concentrado y se calentó a 65 °C. Se añadió lentamente ácido nítrico (65%, 1,1 eq, 15 ml), gota a gota. La reacción se agitó a 65 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió y se vertió en hielo. El producto precipitó en forma

de sólido de color amarillo, que se separó por filtración, se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 5% (1 x 10 ml), agua (2 x 10 ml), etanol (1 x 10 ml) y se secó. Rendimiento: 21,90 g (88%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85-7,94 (m, 2H, Ar), 8,21 (d, 1H, J = 6,58 Hz, Ar), 8,53 (d, 1H, J = 7,30 Hz, Ar), 8,73- 8,86 (m, 1H, Ar). El espectro de <sup>1</sup>H RMN era idéntico al espectro de <sup>1</sup>H RMN en la literatura [Yokoyama, A. y otros. Nitration of Quinoline 1-oxide: Mechanism of Regioselectivity. Chem. Pharm. Bull. 1997, 45, 279-283].

#### 2-bromo-4-nitroquinolina (4)

El compuesto 4 se preparó tal como se describe en otras partes [Hamana, M. y otros. A new deoxidation reaction of aromatic tertiary amine oxides. Reaction of 4-nitroquinoline 1-oxide with phosphorous bromide. Chem. Abstr. 1957. 51. 6639]. En resumen, el compuesto 3 (1,86 g, 9,8 mmol) se disolvió en cloroformo y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió POBr<sub>3</sub> (1,25 eq) y la reacción se agitó en un baño de hielo durante 2 horas. La reacción se vertió en hielo, el pH se ajustó a 9 con NaOH 2M y se extrajo con DCM (3 x 80 ml). El producto se purificó por cromatografía en columna, eluyente DCM. Rendimiento: 1,30 g (52%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,63-7,94 (m, 2H, Ar), 8,06 (s, 1H, Ar), 8,17 (t, 1H, J = 7,16, 6,84 Hz, Ar), 8,38 (d, 1H, J = 8,76 Hz, Ar). El espectro de <sup>1</sup>H RMN era idéntico al espectro de <sup>1</sup>H RMN en la literatura [Wozniak, M. y otros. Amination of 4-nitroquinoline with Liquid Methylamine/Potassium permanganate. Chem. Heterocyc. Comp. 1998, 34, 837-840].

#### 4-amino-2-bromoquinolina (5)

El compuesto 5 se preparó mediante un procedimiento descrito en otras partes [Kornblum, N. y otros. The reduction of optically active 2-nitrooctane and α-phenylnitroethane. J Am. Chem. Soc. 1955. 77. 6266-6269; Den Hertog, H.J.; Buurman, D.J. Rec. Trav. Chim. des Pays-Bas. 1972, 91, 841-849]. En resumen, el compuesto 4 (1,82 g, 7,2 mmol) se disolvió en ácido acético. Se añadió polvo de hierro (5 eq) y la reacción se agitó a 65 °C durante 2,5 horas. El polvo de hierro se separó por filtración, se lavó con DCM. El pH se ajustó a 9 con NaOH 2M. Éste se filtró de nuevo y el residuo se lavó con amoníaco. La capa acuosa se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto se purificó por cromatografía en columna, eluyente DCM. Rendimiento: 0,69 g (43%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,81 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,76 (s, 1H, Ar), 7,48 (t, 1H, J = 7,31, 7,06 Hz, Ar), 7,62-7,73 (m, 2H, Ar), 7,94 (d, 1H, J = 8,76 Hz, Ar). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 106,60, 117,82, 120,21, 125,37, 129,19, 130,40 142,59, 148,78, 150,90.

#### 2,4-Dicloroquinolina (8)

El compuesto 8 se preparó tal como se describe en [Osborne, A.G. y otros. 2,4-Dihalogenoquinolines. Synthesis, Orientation Effects and 1H and 13C NMR Spectral Studies. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1993, 1, 2747-2755]. En resumen, se disolvió ácido malónico (8,32 g, 0,08 moles) en POCl<sub>3</sub> (60 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió anilina gota a gota (1,25 eq). La reacción se calentó a reflujo durante 2,5 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo. El pH se ajustó a 9 con NaOH 2M. El precipitado se separó por filtración y la capa acuosa se extrajo con DCM. El producto se purificó por cromatografía en columna, eluyente DCM. Rendimiento: 5,51 g (35%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25 (s, 1H, Ar), 7,64 (t, 1H, J = 7,84, 6,16 Hz, Ar), 7,79 (t, 1H, J = 6,89, 6,71 Hz, Ar), 8,03 (d, 1H, J = 8,16 Hz, Ar), 8,21 (d, 1H, J = 8,21 Hz, Ar). El espectro de <sup>1</sup>H RMN fue idéntico al espectro de <sup>1</sup>H RMN en la literatura.

#### 4-amino-2-cloroquinolina (9)

La preparación del compuesto 9 se describe en [von Btichi, J. y otros. Die Tuberkulostatische Wirkung von 2-Oxy-4-amino-chinolin Derivaten. Helv. Chim. Acta. 1949, 32, 1806-1814; Wojahn, H. Untersuchungen über den Zusammenhang von chemischer Konstitution und anesthesierender Wirkung bei 2-Alcoxy-chinolin Derivaten. Arch. Pharm. 1936, 274, 83-106]. Sin embargo, se preparó el compuesto 9 tal como se describe en el presente documento. En resumen, el compuesto 8 (0,35 g, 1,8 mmol) se suspendió en amoníaco (28-30% en agua, 3 ml). La reacción se llevó a cabo en el horno de microondas a 160 °C durante 2,5 horas. Después de que se completó la reacción, el amoníaco se separó por evaporación. El producto se purificó por cromatografía en columna, eluyente MeOH al 3% en DCM. Rendimiento: 0,14 g (44%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,83 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,62 (s, 1H, Ar), 7,43-7,51 (m, 1H, Ar), 7,63-7,73 (m, 2H, Ar), 7,89-7,95 (m, 1H, Ar). <sup>13</sup>C RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 103,07, 117,60, 120,08, 125,27, 129,13, 130,46, 148,26, 151,40, 151,41.

#### N-(2-bromoquinolin-4-il)ciclopentanocarboxamida (10)

En resumen, el compuesto 5 (0,32 g, 1,40 mmol) se disolvió en piridina (5 ml) y se añadió cloruro de ciclopentanocarbonilo (1,3 eq). La reacción se agitó a 115 °C durante 2 horas. Después de que se completó la reacción, la piridina se evaporó. El producto se purificó por cromatografía en columna, eluyente fue MeOH al 5% en DCM. El producto se cristalizó a partir de MeOH para obtener cristales blancos. Rendimiento: 0,35 g (79%). ES (ESI) m/z: 319,9 [M+H]<sup>+</sup>, [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,64-2,07 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>), 2,53-3,00 (m, 1H, CH), 7,54-7,62 (m, 1H, Ar), 7,69-7,79 (m, 2H, Ar), 7,92 (bs, 1H, NH), 7,99-8,08 (m, 1H, Ar), 8,43 (s, 1H, Ar). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 25,96, 30,51, 47,2, 114,51, 118,85, 126,76, 129,89, 130,40, 141,56, 143,17, 148,63, 175,07 [Chang, L.C.W. y otros. 2,4,6-Trisubstituted pyrimidines as a new class of selective adenosine A1 receptor antagonists, J. Med. Chem. 2004, 47, 6529-6540].

**Procedimiento general para la preparación de N-(2-chloroquinolin-4-il)carboxamidas (11-15)**

En resumen, el compuesto 9 se disolvió en piridina (1 mmol/3 ml) y se añadió el cloruro del ácido apropiado (1,3 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 90 minutos. Después de que se completó la reacción, se evaporó la piridina. El producto se purificó por cromatografía de columna [Chang, L.C.W. y otros. 2,4,6-Trisubstituted pyrimidines as a new class of selective adenosine A1 receptor antagonists, J. Med. Chem. 2004, 47, 6529-6540]

**N-(2-cloroquinolin-4-il)ciclopentanocarboxamida (11)**

Escala: 1,6 mmol. El eluyente para la cromatografía en columna fue MeOH al 5% en DCM. Rendimiento: 0,34 g (78%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,58-2,18 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>), 2,81-2,98 (m, 1H, CH), 7,53-7,61 (m, 1H, Ar), 7,68-7,76 (m, 2H, Ar), 7,95-8,03 (m, 2H, Ar, NH), 8,42 (s, 1H, Ar). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (26,18, 30,72, 47,43, 91,47, 94,32, 111,33, 118,94, 126,86, 130,04, 130,65, 142,41, 148,26, 152,24, 175,28.

**N-(2-chloroquinolin-4-il)ciclohexanocarboxamida (12)**

Escala: 2,2 mmol. El eluyente para la cromatografía en columna fue MeOH al 2-5% en DCM. El producto se cristalizó a partir de MeOH para obtener cristales blancos. Rendimiento: 0,60 g (95%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,28 a 2,4 (m, 10H, 5CH<sub>2</sub>), 2,38-2,53 (m, 1H, CH), 7,56-7,63 (m, 1H, Ar), 7,71-7,79 (m, 2H, Ar), 7,96-7,63 (m, 2H, Ar, NH), 8,44 (s, 1H, Ar). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 25,51, 29,66, 46,83, 111,21, 118,52, 118,73, 126,67, 129,89, 130,46, 142,17, 148,05, 152,09, 174,71.

**N-(2-cloro-quinolin-4-il)benzamida (13)**

Escala: 3,91 mmol. El eluyente para la cromatografía en columna fue DCM. Rendimiento: 0,47 g (42%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52-7,65 (m, 4H, Ar), 7,72-7,84 (m, 2H, Ar), 7,94-8,06 (m, 3H, Ar), 8,51 (s, 1H, Ar), 8,64 (bs, 1H, NH). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 111,40, 118,83, 126,50, 126,89, 128,83, 129,38, 130,26, 132,56, 133,47, 141,93, 147,72, 151,48, 165,67.

**N-(2-cloroquinolin-4-il)-2-furamida (14)**

Escala: 3,36 mmol. El eluyente para la cromatografía en columna fue MeOH 1% en DCM. Rendimiento: 0,52 g (57%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,65-6,68 (m, 1H, Ar), 7,39 (d, 1H, J = 3,65 Hz, Ar), 7,60-7,90 (m, 4H, Ar), 8,05 (d, 1H, J = 12,00 Hz, Ar), 8,52 (s, 1H, Ar), 8,93 (bs, 1H, NH). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 110,49, 112,98, 116,77, 118,10, 118,59, 126,60, 129,42, 130,33, 141,36, 144,94, 146,58, 147,67, 151,49, 155,65.

**N-(2-cloroquinolin-4-il) ciclobutanocarboxamida (15)**

Escala: 3,92 mmol. El eluyente para la cromatografía en columna fue DCM. Rendimiento: 0,89 g (87%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub> + 1 gota de MeOD) δ 1,72-2,58 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 3,28-3,45 (m, 1H, CH), 7,52-7,60 (m, 1H, Ar), 7,69-7,83 (m, 3H, Ar, NH), 7,98-8,03 (M, 1H, Ar), 8,43 (s, 1H, Ar). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub> + 1 gota de MeOD) δ 17,85, 25,04, 40,74, 111,13, 118,38, 118,89, 126,35, 129,29, 130,23, 142,09, 147,73, 151,58, 173,81.

**Procedimiento general para la preparación de quinolinas 2,4-sustituidas (16-34)**

*Método A:* Los compuestos 10-15 se disolvieron / suspendieron en etanol absoluto (1,5 mmol/2.5 ml) y se añadieron las aminas apropiadas (3 eq). La mezcla se calentó en el horno de microondas a 140 °C durante 80 min. Después que se completó la reacción, se evaporó el etanol y el residuo se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con NaOH 1 M (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Los productos se purificaron por cromatografía en columna y se recrystalizaron [Göblyös, A. y otros. Structure-activity relationship of new 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amine derivatives as allosteric enhancers of the A3 adenosine receptor. J. Med. Chem. 2006, 49, 3.354-3.361].

*Método B:* Los compuestos 10-15 y las aminas apropiadas (10 eq) se calentaron en el horno de microondas sin ningún tipo de disolvente a 180 °C durante 90 min. Después que se completó la reacción, la mezcla de reacción se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (1 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Los productos se purificaron por cromatografía en columna y se recrystalizaron.

**N-(2-anilinoquinolin-4-il)ciclopentanocarboxamida (16)**

*Método A.* Escala: 0,36 mmol del compuesto 10. El eluyente para la cromatografía en columna fue MeOH al 3-10% en DCM. El producto se recrystalizó a partir de metanol para obtener cristales de color amarillo. Rendimiento: 0,039 g (33%). ES (ESI) m/z: 331,2 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,72-2,04 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>), 2,80-2,98 (m, 1H, CH), 6,93 (brs, 1H, NH), 7,07 (t, 1H, J = 5,74, 8,06 Hz, Ar), 7,25-7,41 (m, 3H, Ar), 7,57-7,67 (m, 5H, m, Ar), 7,78-7,83 (m, 1H, Ar), 8,01 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 25,63, 30,18, 46,89, 100,90, 116,18, 118,36, 119,73, 122,50, 127,25, 129,46, 139,77, 140,96, 147,54, 154,51, 174,87. Anal. calculado para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O.0,3H<sub>2</sub>O C, 74,89; H, 6,46; N, 12,48.

Encontrado: C, 74,89; H, 6,81; N, 12,18.

**N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida (17)**

5 *Método B.* Escala: 0,34 mmol del compuesto 10. El eluyente para la cromatografía en columna fue MeOH al 2% en DCM. El producto se recristalizó a partir de metanol para obtener cristales blancos. Rendimiento: 0,024 g (19%). ES (ESI) m/z: 400,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,61-2,01 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>), 2,80-2,97 (m, 1H, CH), 6,79 (bs, 1H, NH), 7,32-7,51 (m, 3H, Ar), 7,57-7,67 (m, 2H, Ar), 7,81-7,94 (m, 3H, Ar, NH), 8,08 (s, 1H, Ar). <sup>13</sup>C RMN δ (CDCl<sub>3</sub>+ 1 gota de MeOD) δ 25,84, 30,45, 46,40, 102,78, 117,03, 118,30, 119,49, 120,40, 122,97, 124,13, 127,22, 129,68, 130,04, 132,10, 140,41, 141,32, 147,35, 154,21, 176,62. Anal. calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>OCl<sub>2</sub>.0,55CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> C, 59,38; H, 4,53; N, 9,40. Encontrado C, 59,00; H, 4,43; N, 9,72.

**N-[2-(bencilamino)quinolin-4-il]ciclopentanocarboxamida (18)**

15 *Método A.* Escala: 0,35 mmol del compuesto 10 y 3 eq de bencilamina-HCl. El eluyente para la cromatografía en columna fue MeOH al 3-5% en DCM. El producto se recristalizó a partir de metanol para obtener cristales de color amarillo. Rendimiento: 0,040 g (33%). MS (ESI) m/z: 345,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,65-2,09 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>), 2,79-2,92 (m, 1H, CH), 4,73 (d, 2H, J = 8,0 Hz, CH<sub>2</sub>), 5,06 (bs, 1H, NH), 7,20-7,41 (m, 7H, Ar), 7,51-7,59 (m, 2H, Ar), 7,70 (s, 1H, Ar), 7,74 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 25,66, 30,24, 45,40, 46,92, 100,11, 115,82, 118,27, 121,52, 126,92, 127,10, 127,49, 128,28, 129,25, 139,11, 140,44, 148,42, 157,18, 174,98. Anal. calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O.0,4H<sub>2</sub>O C, 74,93; H, 6,80; N, 11,92. Encontrado: C, 74,86; H, 6,76; N, 12,16.

**N-{2-[(4-metilfenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida (19)**

25 *Método A.* Escala: 0,36 mmol del compuesto 10. El eluyente de la cromatografía en columna fue MeOH al 0-2% en DCM. El producto se recristalizó a partir de metanol para obtener cristales de color marrón claro. Rendimiento: 0,050 g (40%). EM (ESI) m/z: 345,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,56-2,05 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>), 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,72-2,88 (m, 1H, CH), 6,87 (bs, 1H, NH), 7,10-7,28 (m, 3H, Ar), 7,43-7,57 (m, 4H, Ar), 7,73-7,89 (m, 3H, Ar, NH). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 20,26, 25,42, 29,97, 46,61, 100,53, 116,03, 118,21, 120,03, 122,00, 127,16, 129,10, 131,98, 137,01, 140,56, 147,81, 154,78, 174,77. Anal. calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O.0,5H<sub>2</sub>O C, 74,55; H, 6,82; N, 11,86. Encontrado: C, 74,38; H, 6,81; N, 11,94.

**N-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)quinolin-4-il]ciclopentanocarboxamida (20)**

35 *Método A.* Escala: 0,35 mmol del compuesto 10. El eluyente de la cromatografía en columna fue MeOH al 5% en DCM. El producto se recristalizó a partir de metanol para obtener cristales de color marrón. Rendimiento: 0,054 g (45%). EM (ESI) m/z: 371,5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,59-2,13 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>), 2,74-2,90 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 6,93 (bs, 1H, NH), 7,14-7,31 (m, 4H, Ar), 7,42-7,58 (m, 3H, Ar), 7,75 (d, 1H, J = 8,58 Hz, Ar), 7,88 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 25,60, 25,90, 30,45, 32,27, 33,03, 47,07, 101,02, 116,42, 117,00, 118,64, 118,85, 122,43, 124,58, 127,58, 129,58, 138,05, 139,05, 140,93, 145,23, 148,29, 155,42, 175,22. Anal. calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O.1,5H<sub>2</sub>O C, 72,34; H, 7,08; N, 10,54. Encontrado: C, 72,47; H, 6,84; N, 10,32.

**N-{2-[(4-metoxifenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida (21)**

45 *Método A.* Escala: 0,84 mmol del compuesto 11. El eluyente de la cromatografía en columna fue MeOH al 3% en DCM. El producto se recristalizó a partir de metanol para obtener cristales de color marrón. Rendimiento: 0,12 g (39%). ES (ESI) m/z: 361,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,60-2,06 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>), 2,77-2,95 (m, 1H, CH), 3,82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,69 (bs, 1H, NH), 6,88-6,97 (m, 2H, Ar), 7,23-7,31 (m, 1H, Ar), 7,44-7,60 (m, 4H, Ar), 7,73-7,90 (m, 3H, Ar, NH). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 25,93, 30,48, 47,25, 55,50, 100,32, 114,48, 116,30, 118,42, 122,43, 122,91, 127,70, 129,68, 133,01, 140,96, 148,45, 155,79, 155,97, 175,10. Anal. calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.0,5H<sub>2</sub>O C, 71,53; H, 6,53; N, 11,34. Encontrado: C, 71,55; H, 6,44; N, 11,36.

**N-{2-[(4-clorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida (22)**

55 *Método A.* Escala: 0,96 mmol del compuesto 11. El eluyente de la cromatografía en columna fue MeOH al 2-5% en DCM. El producto se recristalizó a partir de metanol para obtener cristales de color amarillo. Rendimiento: 0,31 g (87%). ES (ESI) m/z: 365,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,62-2,16 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>), 2,80-2,97 (m, 1H, CH), 6,90 (bs, 1H, NH), 7,27-7,38 (m, 4H, Ar), 7,56-7,59 (m, 4H, Ar), 7,75-7,88 (m, 1H, Ar), 7,98 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 25,96, 30,51, 47,34, 100,96, 116,30, 118,30, 120,85, 123,13, 127,31, 128,01, 129,01, 129,86, 138,80, 141,11, 147,93, 154,42, 175,25. Anal. calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>OCl.0,3CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> C, 66,29; H, 5,31; N, 10,74. Encontrado C, 66,10; H, 5,28; N, 11,10.

**N-[2-(ciclopentilamino)quinolin-4-il]ciclopentanocarboxamida (23)**

65 *Método A.* Escala: 0,93 mmol del compuesto 11. El eluyente de la cromatografía en columna fue MeOH al 5% en DCM. El producto se recristalizó a partir de metanol para obtener cristales de color blanco apagado. Rendimiento:

0,039 g (14%). ES (ESI) m/z: 323,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,40-2,16 (m, 16H, 8CH<sub>2</sub>), 2,77-2,95 (m, 1H, CH), 4,15-4,32 (m, 1H, CH), 4,92 (bs, 1H, NH), 7,20 (t, 1H, J = 9,76 Hz, Ar), 7,48-7,84 (m, 6H, Ar, NH). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 23,78, 25,96, 30,51, 33,64, 47,28, 53,20, 99,44, 115,54, 118,39, 121,49, 126,98, 129,58, 140,74, 148,72, 157,70, 175,28. Anal. calculado para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O.0,7CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> C, 67,13; H, 6,95; N, 10,97. Encontrado C, 66,87; H, 7,23; N, 11,34.

#### N-[2-(H-indazol-6-ilamino) quinolin-4-il] ciclopentanocarboxamida (24)

Método A. Escala: 0,87 mmol del compuesto 11. El eluyente de la cromatografía en columna fue MeOH al 5-10% en DCM. El producto se recrystalizó a partir de metanol para obtener cristales de color gris. Rendimiento: 0,15 g (47%). ES (ESI) m/z: 371,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN 300 MHz (CDCl<sub>3</sub> + 1 gota de MeOD) δ 1,62-2,03 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>), 2,84-2,92 (m, 1H, CH), 7,26-7,32 (m, 2H, Ar), 7,43 -7,50 (m, 2H, Ar), 7,58 (t, 1H, J = 5,33, 4,75 Hz, Ar), 7,67 (d, 1H, J = 5,33 Hz, Ar), 7,77 (d, 1H, J = 5,40 Hz, Ar), 7,85 (s, 1H, Ar), 8,02 (s, 1H, Ar), 8,08 (s, 1H, Ar). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub> + 1 gota de MeOD) δ 25,84, 30,39, 46,46, 101,62, 110,57, 112,03, 116,85, 119,55, 122,37, 123,40, 126,52, 129,74, 133,25, 133,65, 137,41, 141,47, 147,87, 156,00, 176,31. Anal. calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O C, 71,13; H, 5,70; N, 18,86. Encontrado C, 71,16; H, 5,75; N, 18,78.

#### N-(2-anilinoquinolin-4-il)ciclohexanocarboxamida (25)

Método A. Escala: 1,04 mmol del compuesto 12. El eluyente de la cromatografía en columna fue MeOH al 2-4% en DCM. El producto se recrystalizó a partir de metanol para obtener cristales blancos. Rendimiento: 0,26 g (73%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22-2,12 (m, 10H, 5CH<sub>2</sub>), 2,31-2,49 (m, 1H, CH), 6,88 (bs, 1H, NH), 7,04 (t, 1H, J = 8,38, 7,62 Hz, Ar) 7,26-7,38 (m, 3H, Ar), 7,54-7,67 (m, 4H, Ar), 7,79 (d, 1H, J = 8,22 Hz, Ar), 7,87 (s, 1H, NH), 7,96 (s, 1H, Ar). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 25,57, 25,84, 29,33, 44,16, 46,25, 98,56, 115,33, 120,40, 121,06, 122,28, 123,52, 125,19, 129,52, 131,31, 137,68, 141,23, 144,66, 153,91, 175,92. Anal. calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O.0,3H<sub>2</sub>O C, 75,32; H, 6,78; N 11,98. Encontrado C, 75,14; H 6,97; N, 11,88.

#### N-{2-[(3,4-dichlorophenyl) amino] quinolin-4-il} cyclohexanocarboxamide (26)

Método B. Escala: 0,17 mmol del compuesto 12. El eluyente de la cromatografía en columna fue MeOH al 1% en DCM. El producto se recrystalizó a partir de acetato de etilo para obtener cristales de color blanco. Rendimiento: 0,16 g (43%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,23-2,17 (m, 10H, 5CH<sub>2</sub>), 2,35-2,50 (m, 1H, CH), 6,77 (bs, 1H, NH), 7,32-7,41 (m, 2H, Ar), 7,49 (dd, 1H, J = 6,22, 2,56 Hz, Ar), 7,58-7,67 (m, 2H, Ar), 7,84-7,88 (m, 2H, Ar, NH), 7,95 (s, 1H, Ar), 8,09 (d, 1H, J = 2,56 Hz, Ar). <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 25,23, 25,48, 29,27, 38,30, 44,46, 103,69, 117,58, 118,24, 119,03, 121,55, 122,00, 122,55, 127,07, 129,67, 130,28, 130,80, 141,89, 141,98, 147,50, 154,26, 175,87. Anal. calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O.0,5H<sub>2</sub>O C, 62,42; H, 5,24; N, 9,93. Encontrado C, 62,67; H, 5,20; N, 9,94.

#### N-{2-[(4-metilfenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida (27)

Método A. Escala: 1,00 mmol del compuesto 12. Eluyente DCM: acetato de etilo: MeOH = 70:20:10. El producto se recrystalizó a partir de MeOH:éter de petróleo = 1:30. Rendimiento: 0,14 g, 39%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,30-2,09 (m, 10H, 5CH<sub>2</sub>), 2,34-2,46 (m, 1H, CH), 2,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,71 (bs, 1H, NH), 7,15-7,35 (m, 4H, Ar), 7,47-7,62 (m, 3H, Ar), 7,79 (d, 1H, J = 7,30 Hz, Ar), 7,99 (s, 1H, Ar). <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 20,58, 25,34, 29,46, 46,60, 100,64, 116,25, 118,20, 120,29, 122,32, 127,69, 129,42, 132,27, 137,27, 140,64, 148,25, 155,07, 174,60. Anal. calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O.0,5H<sub>2</sub>O C, 74,97; H, 7,11; N, 11,40. Encontrado C, 74,97; H, 6,96; N, 11,39.

#### N-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)quinolin-4-il]ciclohexanocarboxamida (28)

Método A. Escala: 1,20 mmol del compuesto 12. Eluyente acetato de etilo al 10-17% en DCM. El producto se recrystalizó a partir de MeOH:éter de petróleo = 1:30 para obtener cristales blancos. Rendimiento: 0,08 g, 16%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,35-2,40 (m, 10H, 5CH<sub>2</sub>), 2,86-2,98 (m, 1H, CH), 6,72 (s, 1H, NH), 7,19-7,34 (m, 4H, Ar), 7,48-7,62 (m, 2H, Ar), 7,79 (d, 1H, J = 8,00 Hz, Ar), 7,97 (s, 1H, Ar). <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,16, 21,02, 25,58, 25,65, 29,70, 32,32, 33,08, 46,83, 60,37, 100,86, 116,43, 116,99, 118,42, 118,86, 122,48, 124,63, 127,83, 129,61, 138,11, 139,10, 140,81, 145,28, 148,45, 155,47, 174,78. Anal. calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O.2,4H<sub>2</sub>O C, 71,17; H, 7,98; N, 9,09. Encontrado: C, 71,17; H, 7,63; N, 8,69.

#### N-(2-anilinoquinolin-4-il) benzamida (29)

Método A. Escala: 0,71 mmol del compuesto 13. El eluyente de la cromatografía en columna fue MeOH al 1-2% en DCM. El producto se recrystalizó a partir de metanol para obtener cristales blancos. Rendimiento: 0,12 g (49%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,86 (bs, 1H, NH), 7,07 (t, 1H, J = 8,03, 6,57 Hz), 7,29-7,42 (m, 3H, Ar), 7,50-7,69 (m, 8H, Ar), 7,85 (d, 1H, J = 8,40 Hz, Ar), 7,93-7,98 (m, 1H, Ar), 8,11 (s, 1H, Ar), 8,50 (bs, 1H, NH). <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 107,03, 118,46, 118,88, 120,97, 122,19, 122,79, 126,79, 128,13, 128,55, 129,61, 132,04, 134,43, 141,65, 141,89, 148,02, 154,66, 166,663. Anal. calculado para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O C, 77,86; H, 5,05; N, 12,38. Encontrado: C, 77,56; H, 5,20; N, 12,46.

**N-{2-[(3,4-dicloro-fenil)amino]quinolin-4-il}benzamida (30)**

Método B. Escala: 0,94 mmol del compuesto 13. El eluyente de la cromatografía en columna fue MeOH al 0,25% en DCM. El producto se recristalizó a partir de metanol para obtener cristales blancos. Rendimiento: 0,16 g (42%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,85 (bs, 1H, NH), 7,39 (t, 2H, J = 8,40, 8,04 Hz, Ar), 7,49-7,71 (m, 6H, Ar), 7,87-7,99 (m, 3H, Ar), 8,09-8,13 (m, 2H, Ar), 8,54 (bs, 1H, NH). <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 106,45, 118,34, 118,85, 119,12, 121,76, 122,79, 126,95, 128,16, 128,52, 129,86, 130,37, 130,86, 132,10, 134,40, 141,77, 142,32, 147,59, 154,08, 166,75. Anal. calculado para C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O C, 64,72; H, 3,70; N, 10,29. Encontrado: C, 64,42; H, 3,85; N, 10,34.

**N-(2-anilinoquinolin-4-il)-2-furamida (31)**

Método A. Escala: 0,58 mmol del compuesto 14. El eluyente de la cromatografía en columna fue MeOH al 1-2% en DCM. El producto se recristalizó a partir de metanol para obtener cristales blancos. Rendimiento: 0,058 g (32%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,52-6,54 (m, 1H, Ar), 7,02 (t, 1H, J = 7,30 Hz, Ar), 7,24-7,35 (m, 6H, Ar), 7,51-7,62 (m, 5H, Ar, NH), 8,09 (s, 1H Ar), 8,74 (bs, 1H, NH). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 101,06, 112,74, 116,19, 118,22, 119,47, 122,19, 122,62, 127,74, 128,77, 129,47, 139,93, 140,17, 144,57, 147,02, 148,05, 154,63, 156,12. Anal. calculado para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> C, 72,93; H, 4,59; N, 12,75. Encontrado: C, 72,35; H, 4,61; N, 12,59.

**N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}-2-furamida (32)**

Método B. Escala: 0,77 mmol del compuesto 14. El eluyente de la cromatografía en columna fue MeOH al 0-1% en DCM. El producto se recristalizó a partir de metanol para obtener cristales blancos. Rendimiento: 0,18 g (59%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,58-6,61 (m, 1H, Ar), 7,26-7,50 (m, 4H, Ar), 7,59-7,83 (m, 4H, Ar), 8,08 (s, 1H, Ar), 8,15 (s, 1H, Ar). <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 106,42, 112,36, 115,88, 118,37, 118,64, 119,19, 121,82, 122,61, 122,85, 126,95, 129,92, 130,34, 130,86, 141,50, 141,71, 146,44, 146,95, 147,56, 153,99, 156,96. Anal. calculado para C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> C, 60,23; H, 3,29; N, 10,55. Encontrado: C, 60,10; H, 3,48; N, 10,59.

**N-(2-anilinoquinolin-4-il)ciclobutanocarboxamida (33)**

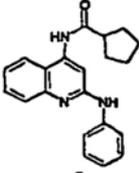
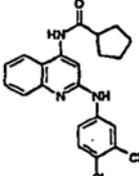
Método B. Escala: 0,77 mmol del compuesto 15. El eluyente de la cromatografía en columna fue MeOH al 1-2% en DCM. El producto se recristalizó a partir de acetato de etilo para obtener cristales de color blanco. Rendimiento: 0,17 g (71%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,93-2,56 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 3,24-3,41 (m, 1H, CH), 6,84 (bs, 1H, NH), 7,05 (t, 1H, J = 7,30 Hz, Ar), 7,26-7,40 (m, 3H, Ar), 7,53-7,82 (m, 6H, Ar, NH), 7,99 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 17,75, 25,11, 40,64, 101,94, 116,52, 118,74, 119,40, 122,10, 122,38, 127,41, 128,74, 129,35, 140,32, 140,50, 147,90, 154,63, 174,28. Anal. calculado para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O.0,5H<sub>2</sub>O C, 73,60; H, 6,18; N, 12,87. Encontrado: C, 73,94; H, 6,15; N, 12,95.

**N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclobutanocarboxamida (34)**

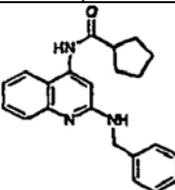
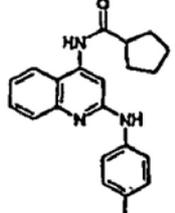
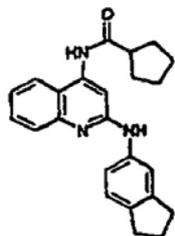
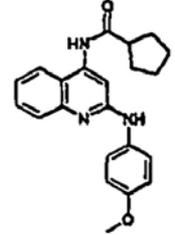
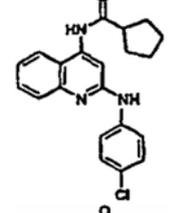
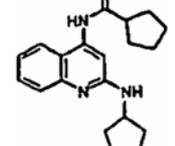
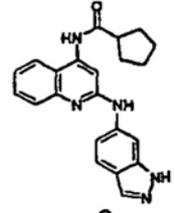
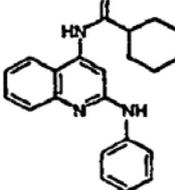
Método B. Escala: 0,77 mmol del compuesto 15. El eluyente de la cromatografía en columna fue MeOH al 0-0,5% en DCM. El producto se recristalizó a partir de metanol para obtener cristales blancos. Rendimiento: 0,13 g (44%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,95-2,53 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 3,23-3,42 (m, 1H, CH), 6,79 (bs, 1H, NH), 7,31-7,39 (m, 2H, Ar), 7,47-7,70 (m, 5H, Ar, NH), 7,86 (d, 1H, J = 8,40 Hz, Ar), 7,95 (s, 1H, Ar), 8,09 (s, 1H, Ar). <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 17,90, 24,78, 103,57, 117,49, 118,25, 119,06, 121,58, 121,94, 122,58, 127,10, 129,70, 130,28, 130,80, 141,89, 141,95, 147,47, 154,29, 174,45. Anal. calculado para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O C, 62,19, H, 4,44, N, 10,88. Encontrado: C, 61,85, H, 4,65, N, 10,82.

La Tabla 1 resume las estructuras químicas y las características físico-químicas de los derivados de quinolina 2,4-disustituídos preparados ta como se ha descrito anteriormente.

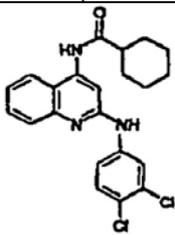
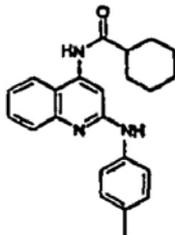
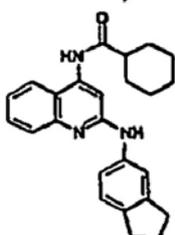
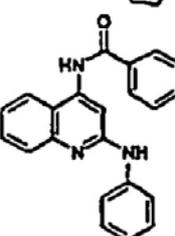
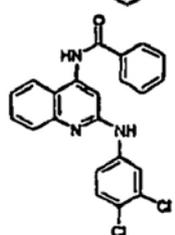
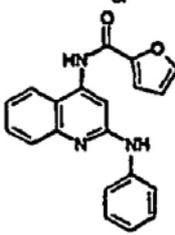
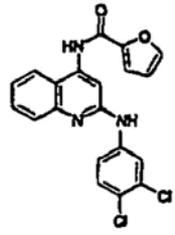
**Tabla 1: Estructuras químicas y las características físico-químicas**

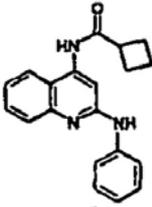
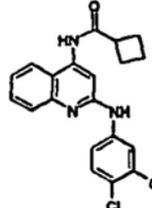
| Núm. | Compuesto                                                                           | Fórmula Molecular                                               | PM     | Pf (°C) | EM    | Disolvente de recristalización |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------|---------|-------|--------------------------------|
| 16   |  | C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O                | 331,42 | 173-174 | 332,2 | MeOH                           |
| 17   |  | C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> OCl <sub>2</sub> | 400,31 | 216-217 | 400,2 | MeOH                           |

ES 2 422 872 T3

| Núm. | Compuesto                                                                           | Fórmula Molecular                                             | PM     | Pf (°C) | EM    | Disolvente de recristalización |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------|---------|-------|--------------------------------|
| 18   |    | C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O              | 645,45 | 154-155 | 345,9 | MeOH                           |
| 19   |    | C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O              | 345,45 | 188-190 | 345,5 | MeOH                           |
| 20   |    | C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O              | 371,49 | 115-117 | 372,2 | MeOH                           |
| 21   |   | C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | 361,45 | 191-192 | 362,1 | MeOH                           |
| 22   |  | C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> OCl            | 365,87 | 198-199 | 366,1 | MeOH                           |
| 23   |  | C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O              | 323,44 | 183-184 | 324,0 | MeOH                           |
| 24   |  | C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O              | 371,45 | 222-224 | 371,9 | MeOH                           |
| 25   |  | C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O              | 345,45 | 191-192 | -     | MeOH                           |

ES 2 422 872 T3

| Núm. | Compuesto                                                                           | Fórmula Molecular                                                             | PM     | Pf (°C) | EM     | Disolvente de recristalización |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------|---------|--------|--------------------------------|
| 26   |    | C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O              | 314,34 | 226-227 | -      | EA                             |
| 27   |    | C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O                              | 359,20 | 189-190 | 360,27 | MeOH/PE                        |
| 28   |    | C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O                              | 385,22 | 175-176 | 386,27 | MeOH/PE                        |
| 29   |   | C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O                              | 339,40 | 223-224 | -      | MeOH                           |
| 30   |  | C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O              | 408,29 | 224-225 | -      | MeOH                           |
| 31   |  | C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                 | 329,36 | 215-216 | -      | MeOH                           |
| 32   |  | C <sub>20</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | 398,25 | 217-218 | -      | MeOH                           |

| Núm. | Compuesto                                                                         | Fórmula Molecular                                                | PM     | Pf (°C) | EM | Disolvente de recristalización |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------|---------|----|--------------------------------|
| 33   |  | C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O                 | 317,39 | 154-155 | -  | EA                             |
| 34   |  | C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O | 386,28 | 193-194 | -  | MeOH                           |

PM: peso molecular (D); Pf: punto de fusión (°C); EM: datos de espectrometría de masa (M+H)

### Experimentos biológicos

#### Materiales:

5 La [<sup>125</sup>I]N<sup>6</sup>-(4-amino-3-yodobencil)adenosina-5'-N-metiluronamida (I-AB-MECA; 2000 Ci/mmol), se obtuvo de Amersham Pharmacia Biotech (Buckinghamshire, Reino Unido).

#### Cultivo de células y preparación de membrana:

10 Las células CHO (ovario de hámster chino) que expresan los receptores A<sub>3</sub> humanos recombinantes se cultivaron en DMEM y F12 (1:1) suplementado con 10% de suero fetal bovino, 100 unidades/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin y 2 µmol/ml de glutamina. Las células se recogieron mediante tripsinización. Después de la homogeneización y la suspensión, las células se centrifugaron a 500 g durante 10 min, y el sedimento se resuspendió en tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), que contenía 10 mM de MgCl<sub>2</sub>. La suspensión se homogeneizó con un homogeneizador eléctrico durante 10 segundos, y a continuación se volvió a centrifugar a 20.000 g durante 20 min a 4 °C. Los precipitados resultantes se resuspendieron en tampón en presencia de 3 unidades/ml de adenosina desaminasa, y la suspensión se almacenó a -80 °C hasta los experimentos de unión. La concentración de proteínas se midió utilizando el ensayo de Bradford.

#### Ensayo de unión a la A<sub>3</sub>AR humana:

25 Cada tubo en el ensayo de unión competitivo contenía 100 µl de suspensión de membrana (20 µg de proteínas), 50 µl [<sup>125</sup>I]-AB-MECA (0,5 nM), y 50 µl de concentraciones crecientes de los moduladores de ensayo en tampón Tris-HCl (50 nM, pH 8,0) que contienen 10 mM de MgCl<sub>2</sub>, 1 mM de EDTA. La unión no específica se determinó utilizando 10 µM de 5'-N-etilcarboxamidoadenosina en el tampón. Las mezclas se incubaron a 25°C durante 60 min. Las reacciones de unión se terminaron mediante filtración a través de filtros Whatman GF/B bajo presión reducida utilizando un recolector de células MT-24 (Brandell, Gaithersburgh, MD, EE.UU.). Los filtros se lavaron tres veces con 9 ml de tampón enfriado con hielo. La radioactividad se determinó en un contador Beckman 5500B y.

#### Cinética de disociación de [<sup>125</sup>I]-AB-MECA de los A<sub>3</sub>AR humanos:

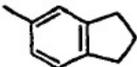
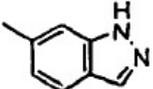
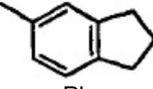
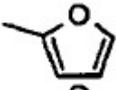
35 La disociación de [<sup>125</sup>I]-AB-MECA se midió como sigue. Las membranas (20 µg) se incubaron previamente a 25°C con 0,5 nM de [<sup>125</sup>I]-AB-MECA en un volumen total de 100 µl de tampón Tris-HCl (50 mM, pH 8,0) que contenía 10 mM de MgCl<sub>2</sub>, y 1 mM de EDTA durante 60 min. A continuación, la disociación se inició mediante la adición de 3 µM de Cl-IB-MECA con o sin moduladores alostéricos. El curso temporal de la disociación de la unión total se midió mediante filtración rápida a intervalos de tiempo apropiados. La unión no específica se midió después de 60 min de incubación en presencia de 3 µM de Cl-IB-MECA. El ensayo adicional fue tal como se describió anteriormente.

#### Análisis estadístico

40 Los parámetros de unión se calcularon usando el programa de ordenador Prism 5.0 (GraphPad, San Diego, CA, EE.UU.). Los valores de IC<sub>50</sub> obtenidos a partir de las curvas de competición se convirtieron a valores de K<sub>i</sub> utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff. Los datos se expresaron como media ± error estándar.

45

**Tabla 2: Potencia de los derivados de *N*-[(2-amino)quinolin-4-il]carboxamida en los ensayos de unión los A<sub>3</sub>AR humanos y efectos alostéricos en los A<sub>3</sub>AR humanos**

| Núm. | R <sub>1</sub>                                                                      | R <sub>2</sub>                                                                    | % de desplazamiento a 10 μM (hA <sub>3</sub> AR) <sup>a</sup> | Disociación <sup>b</sup> de hA <sub>3</sub> ARAg a 10 μM |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 16   | c-pent                                                                              | Ph                                                                                | 61 (56/66)                                                    | 145 (142/147)                                            |
| 17   | c-pent                                                                              | 3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph                                                           | 50 (45/55)                                                    | 169 (168/170)                                            |
| 18   | c-pent                                                                              | PhCH <sub>2</sub>                                                                 | 28 (23/34)                                                    | 107 (105/108)                                            |
| 19   | c-pent                                                                              | 4-Me-Ph                                                                           | 63 (61/64)                                                    | 165 (160/170)                                            |
| 20   | c-pent                                                                              |  | 62 (60/40)                                                    | 147 (143/150)                                            |
| 21   | c-pent                                                                              | 4-OMe-Ph                                                                          | 35 (24/45)                                                    | 134 (131/137)                                            |
| 22   | c-pent                                                                              | 4-Cl-Ph                                                                           | 28 (18/38)                                                    | 171 (169/173)                                            |
| 23   | c-pent                                                                              | c-pent                                                                            | 14 (9/19)                                                     | 114 (113/114)                                            |
| 24   | c-pent                                                                              |  | 90 (88/91)                                                    | 102 (101/102)                                            |
| 25   | c-hex                                                                               | Ph                                                                                | 26 (24/28)                                                    | 210 (205/214)                                            |
| 26   | c-hex                                                                               | 3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph                                                           | 17 (16/17)                                                    | 249 (264/234)                                            |
| 27   | c-hex                                                                               | 4-Me-Ph                                                                           | 64 (63/65)                                                    | 220 (228/211)                                            |
| 28   | c-hex                                                                               |  | 42 (37/46)                                                    | 217 (213/221)                                            |
| 29   | Ph                                                                                  | Ph                                                                                | 76 (76/76)                                                    | 100 (98/101)                                             |
| 30   | Ph                                                                                  | 3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph                                                           | 37 (36/38)                                                    | 112 (106/117)                                            |
| 31   |   | Ph                                                                                | 60 (60/60)                                                    | 100 (98/101)                                             |
| 32   |  | 3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph                                                           | 13 (7/18)                                                     | 96 (93/99)                                               |
| 33   | c-but                                                                               | Ph                                                                                | 66 (64/69)                                                    | 119 (116/122)                                            |
| 34   | c-but                                                                               | 3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph                                                           | 51 (49/52)                                                    | 149 (149/149)                                            |

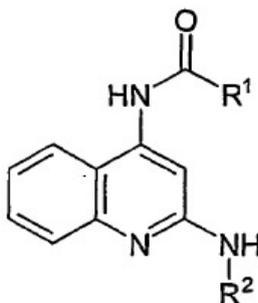
a) los experimentos se realizaron con CHO adherentes (A<sub>3</sub>), células transfectadas de forma estable con ADNc que codifica los AR humanos. La unión a los A<sub>3</sub>AR humanos en este estudio se llevó a cabo tal como se describió en los Métodos utilizando [<sup>125</sup>I]-AB-MECA (0,1 nM) como radioligando. Los valores del presente estudio se expresan como media ± s.e.m., n = 3-5. El porcentaje de inhibición en los receptores A<sub>3</sub> se expresa como el valor medio de 2-4 experimentos independientes con resultados similares realizados por duplicado.

b) La disociación por CI-AB-MECA en ausencia de modulador (de control) se fijó en un 100%. Se determinó el aumento en la unión del control después de 1,5 o 2 horas de disociación por CI-AB-MECA en presencia de 10 μM de los compuestos de ensayo, respectivamente. Los valores son medias de dos ensayos independientes realizados por duplicado (entre paréntesis está el resultado de cada uno de los dos ensayos).

5 En la tabla 2 se enumeran los efectos de los derivados de quinolina 2,4-disustituídos en el sitio ortostérico del receptor A<sub>3</sub> de adenosina humana (columna 4), junto con sus efectos sobre el sitio alostérico en el receptor A<sub>3</sub> de adenosina humana (columna 5). Muchos compuestos exhiben poca o ninguna afinidad por el sitio de unión ortostérico, especialmente cuando R<sub>1</sub> = 3,4-Cl<sub>2</sub>-fenilo (<50% de desplazamiento). La mejor separación entre el reconocimiento ortostérico y alostérico se encontró con el compuesto 26, con poco desplazamiento en el sitio ortostérico (17%) y un enorme efecto alostérico (247% contra el valor de control del 100%). La mayoría de los  
10 compuestos retardan significativamente la disociación del radioligando.

## REIVINDICACIONES

1. Modulador alostérico del receptor de adenosina ( $A_3$ RM), que tiene la siguiente fórmula general (I):



Fórmula I

5

en la que:

10  $R_1$  es un grupo seleccionado entre cicloalquilo  $C_4-C_{12}$ , cicloalquenilo  $C_4-C_{12}$ , arilo  $C_6-C_{12}$ , heteroarilo  $C_4-C_{12}$ , alc-cicloalquilo, alcarilo, alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquenilo  $C_2-C_{10}$ , alquinilo  $C_2-C_{10}$ , cicloalquilo fusionado  $C_5-C_{16}$ , anillo bicíclico aromático o heteroaromático; alquil-éter  $C_1-C_{10}$ , amino, hidrazido, alquilamino  $C_1-C_{10}$ , alcoxi  $C_1-C_{10}$ , alcoxycarbonilo  $C_1-C_{10}$ , alcohol  $C_1-C_{10}$ , acilo  $C_1-C_{10}$ , tioalcoxi  $C_1-C_{10}$ , piridiltio, tio y alquiltio  $C_1-C_{10}$ , acetoamido y ácido sulfónico;

15  $R_2$  es un grupo seleccionado entre hidrógeno o un resto cíclico seleccionado del grupo que comprende arilo, heteroarilo, alc-arilo, alc-heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, cicloalquinilo, heterocicloalquinilo, alc-cicloalquilo, alc-cicloheteroalquilo, alc-cicloalquenilo y alc-heterocicloalquenilo, estando dicho resto cíclico opcionalmente sustituido, como mínimo, por un grupo seleccionado entre alquilo  $C_1-C_{10}$ , halo, alcohol  $C_1-C_{10}$ , hidroxilo, acilo  $C_1-C_{10}$ , alcoxi  $C_1-C_{10}$ ; alcoxycarbonilo  $C_1-C_{10}$ , alcoxialquilo  $C_1-C_{10}$ , tioalcoxi  $C_1-C_{10}$ , alquil-éter  $C_1-C_{10}$ , amino, hidrazido, alquilamino  $C_1-C_{10}$ , piridiltio, alquenilo  $C_2-C_{10}$ ; alquinilo  $C_2-C_{10}$ , tio, alquiltio  $C_1-C_{10}$ , acetoamido y ácido sulfónico, o dichos sustituyentes pueden formar junto con un átomo de un resto cíclico un

20 cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquenilo fusionados a dicho resto cíclico;

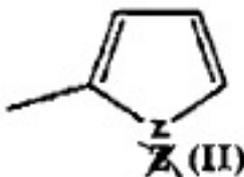
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

25 para su uso en el tratamiento de una enfermedad que es tratable con un compuesto seleccionado del grupo que comprende adenosina o un agonista del receptor de adenosina  $A_3$  o un antagonista del receptor de adenosina  $A_3$ , en el que dicha enfermedad se selecciona entre afecciones inmunocomprometidas, trastornos hiperproliferativos, trastornos de hiperplasia benigna, enfermedad proliferativa de la piel, enfermedad inflamatoria, trastornos isquémicos, y enfermedades asociadas con alta tensión intraocular.

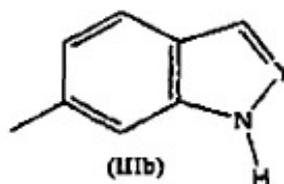
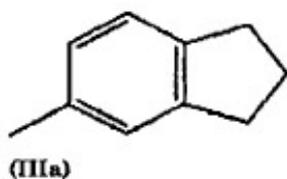
30 2. El  $A_3$ RM para el uso, según la reivindicación 1, en el que  $R^1$  se selecciona entre cicloalquilo, arilo y heteroarilo.

3. El  $A_3$ RM para el uso, según la reivindicación 1 ó 2, en el que  $R^2$  se selecciona entre arilo, alcarilo, cicloalquilo, estndo el arilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido, como mínimo, por un sustituyente seleccionado entre alquilo  $C_1-C_{10}$ , halo y alquil-éter  $C_1-C_{10}$ .

35 4. El  $A_3$ RM para el uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que  $R^1$  se selecciona entre cicloalquilo  $C_4-C_6$ , fenilo o un anillo aromático heterocíclico de cinco miembros que tiene la siguiente fórmula (II):



40 en la que Z se selecciona de O, S o NH; y  $R^2$  se selecciona entre cicloalquilo  $C_4-C_6$ , fenilo, alc-fenilo, o un anillo aromático fusionado a un anillo cíclico o heteroaromático de cinco miembros que tiene las siguientes fórmulas (IIIa) o (IIIb):



en la que Y se selecciona entre N o CH;

estando el arilo o anillo de cicloalquilo en dicho cicloalquilo, fenilo, alc-fenilo o en las fórmulas (Va) o (Vb) opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, halo, o alquil-éter C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>.

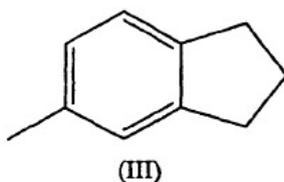
5. El A<sub>3</sub>RM, para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es un derivado de quinolina 2,4-disustituido seleccionado entre:

- 10 N-(2-anilinoquinolin-4-il)ciclopentanocarboxamida  
 N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida  
 N-[2-(bencilamino)quinolin-4-il]ciclopentanocarboxamida  
 15 N-{2-[(4-metilfenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida  
 N-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)quinolin-4-il]ciclopentanocarboxamida  
 20 N-{2-[(4-metoxifenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida  
 N-{2-[(4-clorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida  
 N-[2-(ciclopentilamino)quinolin-4-il]ciclopentanocarboxamida  
 25 N-[2-(1H-indazol-6-ilamino)quinolin-4-il]ciclopentanocarboxamida  
 N-(2-anilinoquinolin-4-il)ciclohexancarboxamida  
 30 N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclohexancarboxamida  
 N-{2-[(4-metilfenil)amino]quinolin-4-il}ciclohexancarboxamida  
 N-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)quinolin-4-il]ciclohexancarboxamida  
 35 N-(2-anilinoquinolin-4-il)benzamida  
 N-{2-[(3,4-dicloro-fenil)amino]quinolin-4-il}benzamida  
 40 N-(2-anilmoquinolin-4-il)-2-furamida  
 N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}-2-furamida  
 N-(2-anilinoquinolin-4-il)ciclobutanocarboxamida  
 45 N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclobutanocarboxamida.

6. El A<sub>3</sub>RM para el uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho uso es para potenciar la actividad de un receptor de adenosina A<sub>3</sub> (A<sub>3</sub>AR) tratando de este modo una enfermedad tratable con adenosina o un agonista de A<sub>3</sub>AR, en el que dicha enfermedad se selecciona entre trastornos hiperproliferativos, trastornos de hiperplasia benigna, enfermedad proliferativa de la piel, enfermedad inflamatoria, trastornos isquémicos, y enfermedades asociadas con alta tensión intraocular.

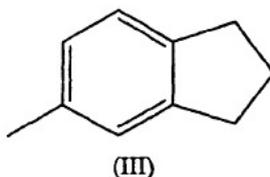
7. El A<sub>3</sub>RM para el uso, según la reivindicación 6, en el que dicho R<sup>1</sup> es un cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> o un fenilo, y R<sup>2</sup> se selecciona entre cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo o un anillo aromático fusionado a un cicloalquilo de cinco miembros que tiene la siguientes fórmulas (III):

55



estando el resto fenilo en R<sup>2</sup> no sustituido o sustituido, como mínimo, una vez con un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno o alc-éter C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

8. El A<sub>3</sub> para el uso, según la reivindicación 7, en el que dicho R<sup>1</sup> se selecciona entre ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo o fenilo; y R<sup>2</sup> se selecciona entre ciclopentilo, fenilo o un anillo aromático fusionado a un cicloalquilo de cinco miembros que tiene la siguiente fórmula (III):



estando el resto fenilo en R<sup>2</sup> no sustituido o sustituido, como mínimo, una vez con un metilo, Cl o metiléter.

9. El A<sub>3</sub>RM para el uso, según la reivindicación 8, que es un derivado de quinolina 2,4-disustituido seleccionado entre:

N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida

N-{2-[(4-metoxifenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida

N-{2-[(4-clorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida

N-(2-anilinoquinolin-4-il)ciclohexanocarboxamida

N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclohexanocarboxamida

N-{2-[(4-metilfenil)amino]quinolin-4-il}ciclohexanocarboxamida

N-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)quinolin-4-il]ciclohexanocarboxamida

N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclobutanocarboxamida.

10. El A<sub>3</sub> para el uso, según la reivindicación 8, que se selecciona entre

N-{2-[(4-clorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida

N-(2-anilinoquinolin-4-il)ciclohexanocarboxamida

N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclohexanocarboxamida

N-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)quinolin-4-il]ciclohexanocarboxamida

11. El A<sub>3</sub> para el uso, según la reivindicación 10, que es N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclohexanocarboxamida.

12. El A<sub>3</sub> para el uso, según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, que es potenciador de A<sub>3</sub>AR para potenciar la actividad del A<sub>3</sub>AR, la potenciación comprende la ocurrencia de uno o más de los siguientes:

(a) un aumento, como mínimo, del 15% en la eficacia de dicho A<sub>3</sub>AR mediante la unión de dicho potenciador A<sub>3</sub>AR a un sitio alostérico de dicho A<sub>3</sub>AR; o

(b) una disminución de la velocidad de disociación de adenosina o un agonista de A<sub>3</sub>AR de su sitio de unión;

13. Derivado de quinolina un 2,4-disustituido seleccionado del grupo que comprende:

- N-(2-anilinoquinolin-4-il)ciclopentanocarboxamida
- 5 N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida
- N-[2-(bencilamino)quinolin-4-il]ciclopentanocarboxamida
- N-{2-[(4-metilfenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida
- 10 N-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)quinolin-4-il]ciclopentanocarboxamida
- N-{2-[(4-metoxifenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida
- 15 N-{2-[(4-clorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida
- N-[2-(ciclopentilamino)quinolin-4-il]ciclopentanocarboxamida
- N-[2-(1H-indazol-6-ilamino)quinolin-4-il]ciclopentanocarboxamida
- 20 N-(2-anilinoquinolin-4-il)ciclohexanocarboxamida
- N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclohexanocarboxamida
- N-{2-[(4-metilfenil)amino]quinolin-4-il}ciclohexanocarboxamida
- 25 N-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilarnino)quinolin-4-il]ciclohexanocarboxamida
- N-(2-anilinoquinolin-4-il)benzamida
- 30 N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}benzamida
- N-(2-anilinoquinolin-4-il)-2-furamida
- N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}-2-furamida
- 35 N-(2-anilinoquinolin-4-il)ciclobutanocarboxamida; y
- N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclobutanocarboxamida.
- 40 14. Derivado de quinolina un 2,4-disustituido, según la reivindicación 13, seleccionado del grupo que comprende:
- N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida
- N-{2-[(4-metoxifenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida
- 45 N-{2-[(4-clorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida
- N-(2-anilinoquinolin-4-il)ciclohexanocarboxamida
- 50 N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclohexanocarboxamida
- N-{2-[(4-metilfenil)amino]quinolin-4-il}ciclohexanocarboxamida
- N-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)quinolin-4-il]ciclohexanocarboxamida, y
- 55 N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclobutanocarboxamida.
15. Derivado de quinolina un 2,4-disustituido, según la reivindicación 14, seleccionado del grupo que comprende:
- 60 N-{2-[(4-clorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclopentanocarboxamida
- N-(2-anilinoquinolin-4-il)ciclohexanocarboxamida
- N-{2-[(3,4-diclorofenil)amino]quinolin-4-il}ciclohexanocarboxamida
- 65 N-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)quinolin-4-il]ciclohexanocarboxamida.

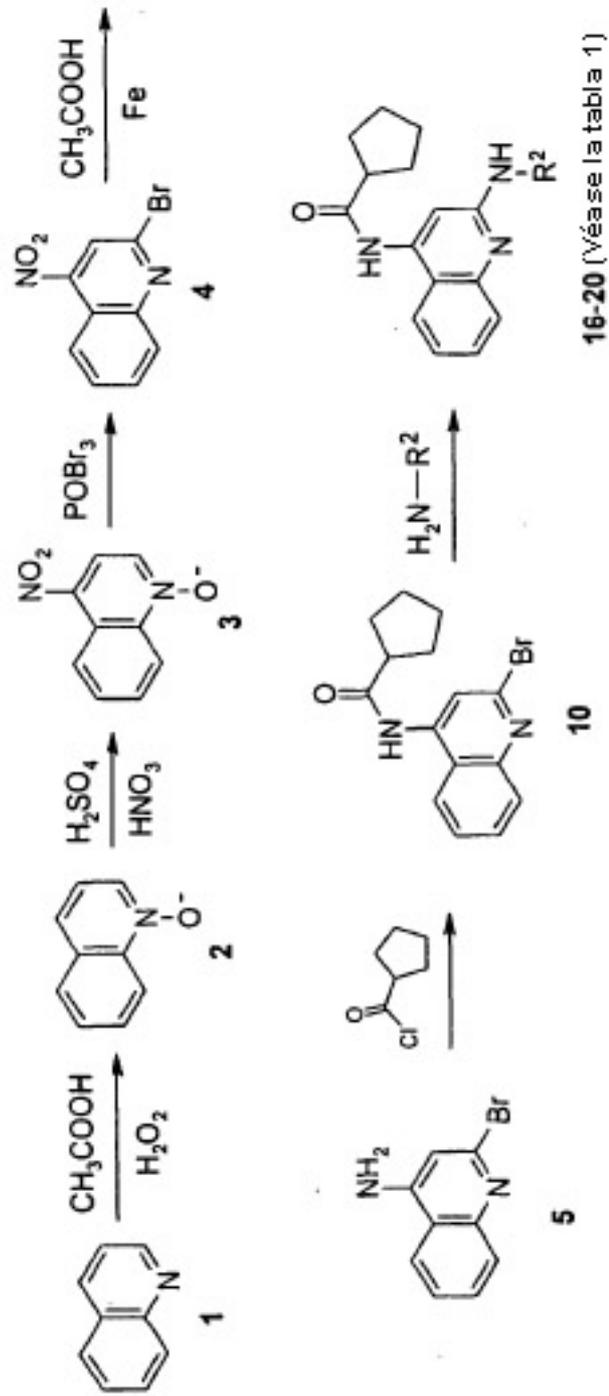
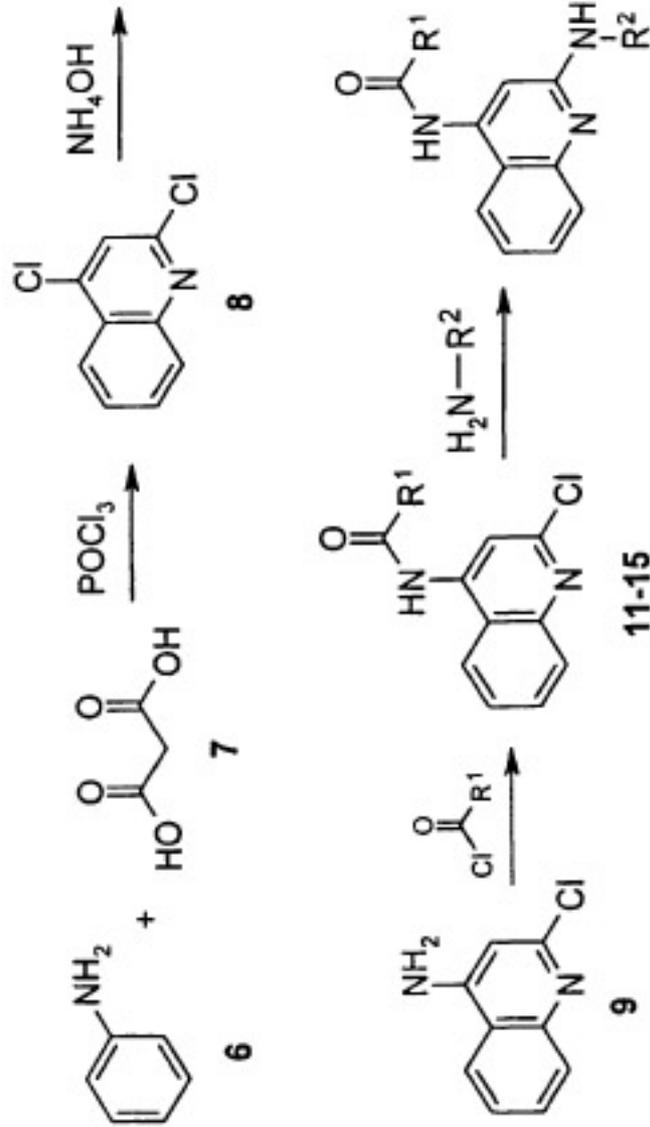


FIGURA 1



21-34 (Véase la tabla 1)

FIGURA 2