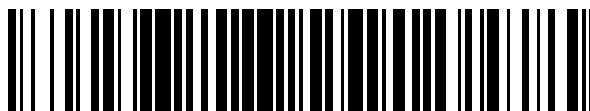


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 161**

51 Int. Cl.:  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/4188** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 11/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10175369 .7**  
96 Fecha de presentación: **18.05.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2292617**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.03.2011**

54 Título: **1,3-Dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-onas como inhibidores de quinasa lipídica y/o pi3 quinasa**

30 Prioridad:  
**20.05.2005 GB 0510390**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**22.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**22.11.2012**

73 Titular/es:  
**NOVARTIS AG (100.0%)**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:  
**GARCIA-ECHEVERRIA, CARLOS;**  
**STAUFFER, FRÉDÉRIC y**  
**FURET, PASCAL**

74 Agente/Representante:  
**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

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).

ES 2 391 161 T3

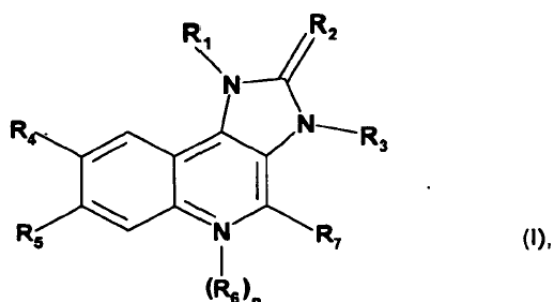
## DESCRIPCIÓN

1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-onas como inhibidores de quinasa lipídica y/o pi3 quinasa

5 La presente divulgación se relaciona con compuestos orgánicos novedosos, procesos para la reparación de los mismos, los compuestos para uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal, los compuestos para usos solo o en combinación con uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales - en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, tales como asma, trastornos que se presentan comúnmente en relación con trasplantes, o una enfermedad proliferativa, tal como una enfermedad tumoral, las cuales pueden ser de tumores sólidos o líquidos; y un compuesto tal para uso solo o en combinación con uno o más otros compuestos farmacéuticamente activos - para la manufactura de una preparación farmacéutica para el tratamiento de dichas enfermedades. La WO03-097641 divulga ciertos derivados de 1H-imidazol[4,5-c]quinolina y usos de los mismos en el tratamiento de inhibidores de la proteína quinasa.

10

La presente divulgación se relaciona con compuestos de la fórmula (I)



en donde

15 R<sub>1</sub> es naftilo o fenilo en donde dicho fenilo es sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de Halógeno;

alquilo inferior no sustituido o sustituido por halógeno, ciano, imidazolilo o triazolilo; cicloalquilo;

amino sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo inferior, alquil sulfonilo inferior, alcoxi inferior y alcoxi inferior alquil amino inferior;

20 piperazinilo no sustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo inferior y alquil sulfonilo inferior;

2-oxo-pirrolidinilo;

alcoxi inferior alquilo inferior;

imidazolilo;

25 pirazolilo;

y triazolilo;

R<sub>2</sub> es O o S;

R<sub>3</sub> es alquilo inferior;

30 R<sub>4</sub> es piridilo no sustituido o sustituido por halógeno, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior o piperazinilo no sustituido o sustituido por alquilo inferior;

pirimidinilo no sustituido o sustituido por alcoxi inferior;

quinolinilo no sustituido o sustituido por halógeno;

quinoxalinilo;

o fenilo sustituido con alcoxi

R<sub>5</sub> es hidrógeno o halógeno;

n es 0 o 1;

R<sub>6</sub> es óxido;

con la condición de que si n=1, el átomo de N que porta el radical R<sub>6</sub> tiene una carga positiva;

5 R<sub>7</sub> es hidrógeno o amino;

o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo.

Los términos generales utilizados aquí y en lo sucesivo tienen preferiblemente dentro del contexto de la divulgación los siguientes significados, a menos que se indique otra cosa:

10 El prefijo "inferior" denota un radical que tiene hasta e incluyendo un máximo de 7, especialmente hasta e incluyendo un máximo de 4 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión lineales o ramificados con ramificaciones sencillas o múltiples.

Cuando se usa la forma en plural para compuestos, sales y similares, se entiende que significan también un compuesto, sal o similares individuales.

15 En una realización preferida, alquilo tiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono y es especialmente alquilo inferior.

Alquilo inferior es preferiblemente alquilo con desde e incluyendo hasta 1 e incluyendo hasta 7, preferiblemente desde e incluyendo 1 a e incluyendo 4, y es lineal o ramificado; preferiblemente, alquilo inferior es butilo, tal como n-butilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, propilo, tal como n-propilo o isopropilo, etilo o preferiblemente metilo.

20 Cicloalquilo es preferiblemente cicloalquilo con desde e incluyendo 3 hasta e incluyendo 6 átomos de carbono en el anillo; cicloalquilo es preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Alquilo que está sustituido por halógeno es preferiblemente perfluoro alquilo tal como trifluorometilo.

Halógeno es especialmente flúor, cloro, bromo o yodo, especialmente flúor, cloro o bromo.

25 A la vista de la cercana relación entre los compuestos novedosos en forma libre y aquellos que están en forma de sus sales, incluyendo aquellas sales que pueden ser utilizadas intermediarios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, cualquier referencia a los compuestos libres hecha anteriormente y de aquí en adelante debe entenderse como referencia también a las correspondientes sales, según sea apropiado y expeditivo.

30 Las sales se forman, por ejemplo, como sales de adición ácida, preferiblemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de los compuestos de la fórmula I con un átomo de nitrógeno básico, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos de halógenos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos o sulfámicos, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido malónico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metano o etano sulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, ácido 2- o 3-metilbenzenosulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos tales como ácido ascórbico.

35 Para propósitos de aislamiento o purificación también es posible utilizar sales farmacéuticamente no aceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solo se emplean sales o compuestos libres farmacéuticamente aceptables (cuando sea aplicable en la forma de preparaciones farmacéuticas), y por lo tanto estas son las preferidas.

45 R<sub>1</sub> es preferiblemente fenilo en donde dicho fenilo es sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de

Halógeno;

alquilo inferior sustituido por halógeno, ciano, imidazolilo o triazolilo;

amino sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo inferior y alquil sulfonilo inferior;

piperazinilo en donde dicho piperazinilo es no sustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes alquilo inferior;

5 imidazolilo;

pirazolilo;

y triazolilo.

R<sub>2</sub> es preferiblemente O.

R<sub>3</sub> es preferiblemente Me.

10 R<sub>4</sub> es preferiblemente pirimidinilo o piridilo no sustituido o sustituido por halógeno, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior o piperazinilo no sustituido o sustituido por alquilo inferior;

quinolinilo no sustituido o sustituido por halógeno;

quinoxalinilo;

o fenilo sustituido con alcoxi.

15 R<sub>5</sub> es preferiblemente hidrógeno.

n es preferiblemente 0.

R<sub>7</sub> es preferiblemente hidrógeno.

El compuesto de acuerdo con la presente invención es 8-(6-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;

20 o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato o solvato del mismo.

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que los compuestos de la fórmula I tienen propiedades farmacológicas ventajosas e inhiben la actividad de las quinasas lipídicas tales como la PI3-quinasa y/o miembros de la familia de proteínas quinasa relacionadas con la PI3-quinasa (también denominadas PIKK e incluyen DNA-PK, ATM, ATR, HSMG1-y mTOR), tales como la proteína quinasa de ADN, y pueden ser utilizadas para tratar enfermedades o trastornos que dependen de la actividad de dichas quinasas.

25 Con respecto a su inhibición de las enzimas fosfatidilinositol 3-quinasa, los compuestos de la fórmula (I) en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, son útiles en el tratamiento de condiciones que son mediadas por la activación de las enzimas de Pi3 quinasa, tales como condiciones proliferativas, inflamatorias o alérgicas, o trastornos que se presentan comúnmente en conexión con trasplantes.

30 Los compuestos de acuerdo con la invención son para uso en el tratamiento sintomático o profiláctico.

Se prefiere el compuesto 8-(6-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa seleccionada de un tumor benigno o maligno, carcinoma del cerebro, riñón, hígado, glándula adrenal, vejiga, seno, estómago, tumores gástricos, ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina o tiroides, sarcoma, glioblastomas, mieloma múltiple o cáncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colon o adenoma colorrectal, o un tumor de cuello y cabeza, una hiperproliferación epidérmica, psoriasis, hiperplasia de la próstata, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, linfomas, un carcinoma mamario o una leucemia. Otras enfermedades incluyen síndrome de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Dudos y síndrome de Bannayan-Zonana, o enfermedades en las cuales la ruta PI3K/PKB está activada de manera aberrante.

40 Los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, que dan como resultado, por ejemplo, la reducción del daño a tejidos, inflamación de las vías respiratorias, hiperreactividad bronquial, remodelación o progresión de la enfermedad. Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las cuales es aplicable la presente invención incluyen asma o cualquier otro tipo o génesis que incluyen asma intrínseco (no alérgico) y asma extrínseco

(alérgico), asma medio, asma moderado, asma severo, asma bronquítico, asma inducido por ejercicio, asma ocupacional y asma inducido después de una infección bacteriana. El tratamiento de asma también debe entenderse porque abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo, de menos de 4 o 5 años de edad, que exhiben síntomas de jadeo y están diagnosticados o son diagnosticables como "infantes jadeantes", una categoría establecida de pacientes de principal preocupación médica y ahora identificados frecuentemente como asmáticos incipientes o de fase temprana. (Para conveniencia esta condición asmática particular se denomina como "síndrome de infante jadeante").

La eficacia profiláctica en el tratamiento del asma será evidenciada por la frecuencia o severidad reducida del ataque sintomático, por ejemplo, de un ataque asmático agudo o broncoconstrictor, mejora en la función pulmonar o hiperreactividad mejorada de las vías respiratorias. Puede ser evidenciado por un requerimiento reducido de otras terapias sintomáticas, por ejemplo terapias previstas para restringir o abortar ataques sintomáticos cuando ocurren, por ejemplo, antiinflamatorios (por ejemplo con corticosteroides) o broncodilatadores. Los beneficios profilácticos en el asma pueden ser evidentes en particular en sujetos propensos a "resfrío matinal". El "resfrío matinal" es un síndrome asmático reconocido común a un porcentaje sustancial de asmáticos y caracterizado por un ataque de asma, por ejemplo, entre las horas de aproximadamente 4 a 6 am, esto es, un tiempo normalmente sustancialmente distante de cualquier terapia para el asma sintomática administrada previamente.

La presente invención proporciona el compuesto 8-(6-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona para su uso en el tratamiento de otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias y condiciones en las cuales la presente invención es aplicable e incluyen lesiones agudas de los pulmones (ALI), síndrome de distensión respiratoria en adultos/aguda (ARDS), enfermedad obstructiva crónica pulmonar, de las vías respiratorias o pulmones (COPD, COAD o COLD), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada con la misma, enfisema, así como exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias resultante de otras terapias con fármacos, en particular otras terapias de fármacos inhalados. La presente invención también proporciona el compuesto 8-(6-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona para uso en el tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis incluyendo por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, croupus, crónica o ftnoide. Enfermedades inflamatorias o de las vías respiratorias adicionales para uso en el tratamiento incluyen neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria comúnmente ocupacional de los pulmones, acompañada frecuentemente por obstrucción de las vías respiratorias, bien sea crónica o aguda, y ocasionada por inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo de génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bysinosis.

Con respecto a su actividad antiinflamatoria, en particular en relación con la inhibición de la activación de eosinófilos, la presente invención provee el compuesto 8-(6-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona para uso en el tratamiento de trastornos relacionados con eosinófilos, por ejemplo eosinofilia, en particular trastornos relacionados con eosinófilos de las vías respiratorias (por ejemplo, que involucran la infiltración eosinofílica mórbida de los tejidos pulmonares) incluyendo hipereosinofilia puesto que afecta las vías respiratorias y/o pulmones también, por ejemplo, trastornos relacionados con eosinófilos de las vías respiratorias como consecuencia o concomitantes con el síndrome de Löffler, neumonía eosinofílica, infestación parasítica (en particular de metazoarios) (incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluyendo el síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico y trastornos relacionados con eosinófilos que afectan las vías respiratorias ocasionados por reacción a fármacos.

La presente invención provee el compuesto 8-(6-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona para uso en el tratamiento de condiciones inflamatorias o alérgicas de la piel, por ejemplo psoriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiformis, escleroderma, vitiligo, angiitis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide buloso, lupus eritematoso, pemfisis, epidermolísis bulosa adquirida y otras condiciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

La presente invención provee el compuesto 8-(6-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona para uso en el tratamiento de otras enfermedades o condiciones, tales como enfermedades o condiciones que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo, el tratamiento de enfermedades y condiciones del ojo tales como conjuntivitis, queratoconjuntivitis sicca y conjuntivitis vernal, enfermedades que afectan la nariz incluyendo rinitis alérgica, y enfermedades inflamatorias en las cuales están implicadas reacciones autoinmunes o que tienen un componente o etiología autoinmune, incluyendo trastornos hematológicos autoinmunes (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de los glóbulos rojos y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, escleroderma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, síndrome de Steven-Johnson, enfermedad celíaca idiopática, enfermedad intestinal inflamatoria autoinmune (por ejemplo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, hipersensibilidad crónica a la neumonitis, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis sicca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis intersticial de los pulmones, artritis sorbiática y glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, incluyendo por ejemplo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambio minal).

Adicionalmente, la invención provee el uso de -8-(6-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad obstructiva respiratoria, o un trastorno que se presenta comúnmente en relación con trasplantes.

5 La eficacia de los compuestos de la presente divulgación y sales de los mismos como inhibidores de la PI3 quinasa puede demostrarse como sigue:

10 La reacción de la quinasa fue llevada a cabo en un volumen final de 50 µl por pozo de una placa de 96 pozos COSTAR de área media. Las concentraciones finales de ATP y fosfatidil inositol en el ensayo fueron de 5 µM y 6 µg/ml respectivamente. La reacción se inició por la adición de PI3 quinasa p110β. Los componentes de la prueba fueron agregados por pozo como sigue:

- 10 µL del compuesto de prueba en DMSO al 5% por pozo en columnas 2-1.

- La actividad total fue determinada por la adición de 10 µL de DMSO al 5% vol/vol en los primeros 4 pozos de la columna 1 y los últimos 4 pozos de la columna 12.

15 • La línea base fue determinada por adición de 10 µM de compuesto de control a los últimos 4 pozos de la columna 1 y los 4 primeros pozos de la columna 12.

- Se prepararon por placa 2 mL de "mezcla de ensayo":

1.912 ml de regulador de ensayo HEPES

8.33 µL de solución madre de 3 mM de ATP que da una concentración final de 5 µM por pozo.

1 µL de [<sup>33</sup>P] ATP en la fecha de actividad dando 0.05 µCi por pozo

20 30 µL de una solución madre de PI de 1 mg/mL dando una concentración final de 6 µg/ml por pozo

5 µL de una solución madre de MgCl<sub>2</sub> 1 M que da una concentración final de 1 mM por pozo

- Se agregaron 20 µL de la mezcla de ensayo por pozo.

- Se prepararon por placa 2 ml "mezcla enzimática" (x \* µL de PI3 quinasa p110β en 2 ml de regulador de quinasa). La "mezcla enzimática" fue mantenida sobre hielo durante la adición a las placas de ensayo.

25 • Se agregaron por pozo 20 µl "Mezcla enzimática" para iniciar la reacción.

- La placa fue incubada entonces a temperatura ambiente durante 90 minutos.

- La reacción fue terminada mediante la adición la adición de 50 µL de suspensión de perlas de WGAS-SPA por pozo.

30 • La placa de ensayo fue sellada utilizando TopSeal-S e incubada a temperatura ambiente durante al menos 60 minutos.

- La placa de ensayo fue centrifugada entonces a 1500 rpm durante 2 minutos utilizando la centrífuga de mesa Jouan.

- La placa de ensayo fue contada utilizando un Packard TopCount, habiendo sido contado cada pozo durante 20 segundos.

35 \* El volumen de enzima dependerá de la actividad enzimática del lote en uso.

Algunos de los compuestos muestran un cierto nivel de selectividad contra los diferentes parálogos de PI3K alfa, gamma y delta.

Descripción del ensayo bioquímico para DNA-PK:

40 La prueba fue hecha utilizando el kit V7870 de Promega, que cuantifica la actividad de proteína quinasa dependiente de ADN, tanto en preparaciones enzimáticas purificadas como en extractos de núcleos celulares. La DNA-PK es una proteína quinasa serina/treonina de núcleo que requiere ADN de cadena doble (ADNs) para actividad. El enlazamiento de la ADNds a la enzima da como resultado la formación de otra enzima activa y también acerca el sustrato a la enzima, permitiendo que proceda la reacción de fosforilación.

## ES 2 391 161 T3

El regulador de reacción de DNA-PK X5 (HEPES250 mM, KCl500 mM, MgCl<sub>2</sub>250 mM, EGTA1 mM, EDTA0.5 mM, DTT 5 mM, pH a 7.5 con KOH) se diluyó 1/5 en agua desionizada y se agregó BSA (solución madre = 10 mg/ml) hasta una concentración final de 0.1 mg/ml.

5 El regulador de activación se hizo con 100 µg / ml de ADN de timo de ternera en regulador de control (Tris-HCl 10 mM (pH 7.4), EDTA 1 mM (pH 8.0)).

Por tubo, la mezcla de reacción estaba compuesta de: 2.5 µl de reguladores de activación o control, 5 µl de regulador de reacción X5, 2.5 µl de sustrato de péptido biotinilado derivado de p53 (solución madre = 4 mM), 0.2 µl de BSA (solución madre a 10 mg/ml) y 5 µl de [ $\gamma$ -<sup>32</sup>P] ATP (5PI de ATP 0.5 mM frío + 0.05 µl de Redivue [ $\gamma$ -<sup>32</sup>P] ATP = Amersham AA0068-250 µCi, 3000Ci/mmol, 10 µCi/µl)

10 La enzima DNA-PK (Promega V5811, concentración = 100 U/µL) fue diluida 1/10 en regulador de reacción X1 y mantenida en hielo hasta el uso inminente. Se incubaron 10.8 µl de la enzima diluida con 1.2 µl de compuestos a 100 µM (diluidos 1/100 en agua a partir de solución madre 10 mM en DMSO puro) durante 10 minutos, a temperatura ambiente. Durante ese tiempo, se agregaron 15.2 µl de la mezcla de reacción a los tubos con tapa roscada, tras vidrio Perspex, se transfirieron entonces 9.8 µl de la enzima a los tubos que contenían la mezcla de  
15 reacción y después de 5 minutos de incubación a 30°C, la reacción fue detenida mediante la adición de 12.5 µl de regulador de terminación (clorhidrato de guanidina 7.5 M).

Después de mezclar bien, se sembró una parte alícuota de 10 µl de cada tubo sobre una membrana de captura de biotina SAM<sup>2R</sup>, la cual se dejó secar durante unos minutos. La membrana fue lavada entonces extensamente para eliminar el exceso de [ $\gamma$ -<sup>32</sup>P] ATP libre y las proteínas no biotiniladas: una vez durante 30 segundos en 200 ml de NaCl 2M, 3 veces durante 2 minutos cada una en 200 ml de NaCl 2M, 4 veces durante 2 minutos cada una en NaCl 2 M en H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 1% y dos veces durante 30 segundos cada una en 100 ml de agua desionizada. La membrana se dejó secar al aire a temperatura ambiente durante 30-60 minutos.

20 Cada cuadrado de membrana fue separada utilizando pinzas y tijeras y colocado en un vial de centelleo, después de lo cual se agregaron 8 ml de líquido de centelleo (Flo-Scint 6013547 de Perkin Elmer). La cantidad de <sup>32</sup>P incorporado en el sustrato del péptido de DNA-PK biotinilado fue determinado entonces por recuento de centelleo en líquido.

25 La eficacia de los compuestos de la presente divulgación en el bloqueo de la activación de la ruta PI3K/PKB puede demostrarse en disposiciones celulares como sigue:

Protocolo para la detección de fosfo-PKB y fosfo-GSK3β.

30 En el día 1, se tripsinizan células (ATCC No. HTB-14) se cuentan en una cámara Neubauer y se diluyen en medio RPMI 1640 completo fresco hasta una concentración final de 6 x 10<sup>5</sup> células/ml. Se cargan entonces placas de cultivo de tejidos de diez (10) cm con 10 ml de la suspensión de células, y se incuban durante 18 horas.

35 En el día 2, se descarta el medio de las placas y se reemplaza por medio RPMI 1640 completo que contiene bien sea DMSO o inhibidores [compuestos de la fórmula (I)]. Después de 30 minutos de contacto, el medio se retira rápidamente por aspiración y las células se enjuagan dos veces con PBS preenfriado. Las células se colocan entonces sobre hielo y se someten inmediatamente a lisis. Las muestras de proteínas se resuelven entonces mediante SDS-PAGE y se transfieren a una membrana Immobilon-P para la detección de los niveles de GSK3β, PKB, fosfo T308-PKB-y fosfoS9-GSK3β endógenos por inmunoprecipitación western. Las membranas se secan entonces y cubren con una película de polietileno, y se mide la quimioluminiscencia en un Multimage™ Light Cabinet (Alpha  
40 Innotech Corp) manejado con el software FluorChem™ (Alpha Innotech Corp).

Los datos se analizan mediante el software AlphaEasy, se grafican como % de control (células tratadas con DMSO en condiciones experimentales idénticas utilizadas para los inhibidores de quinasa) con SigmaPlot® (SSPI Inc, versión 7) como una curva de regresión (Four Parameter Logistic Cubic) y de acuerdo con ellos se determinan los valores IC<sub>50</sub>.

45 También hay experimentos para demostrar la actividad antitumoral de los compuestos de la fórmula (I) en vivo.

Se pueden utilizar ratones nu/nu hembra Harlan atímicos con glioblastomas humanos trasplantados s.c. U87MG para determinar la actividad antitumor de los inhibidores de PI3 quinasa. En el día 0, con los animales bajo narcosis peroral con foreno, se coloca un fragmento de tumor de aproximadamente 25 mg bajo la piel del flanco izquierdo de los animales y la herida de la incisión pequeña se cierra mediante ganchos de sutura. Cuando los tumores alcanzan un volumen de 100 mm<sup>3</sup>, los ratones se dividen aleatoriamente en grupos de 6-8 animales y comienza el tratamiento. El tratamiento se lleva a cabo durante un período de 2-3 semanas con administración peroral, intravenosa o intraperitoneal una vez al día (o menos frecuentemente) de un compuesto de la fórmula (I) en un vehículo adecuado en dosis definidas. Los tumores se miden dos veces a la semana con un calibrador de deslizamiento y se calcula el volumen de los tumores.

Como alternativa de la línea celular U87MG, pueden utilizarse también otras líneas celulares de la misma manera, por ejemplo,

- la línea celular de adeno carcinoma de seno MDA-MB 468 (ATCC No. HTB 132; véase también en Vitro 14, 911-15 [1978]);
- 5 • la línea celular de carcinoma de seno MDA-MB 231 (ATCC No. HTB-26; véase también en Vitro 12, 331 [1976]);
- la línea celular de carcinoma de seno MDA-MB 453 (ATCC No.HTB-131);
- la línea celular de carcinoma de colon Colo 205 (ATCC No. CCL 222; véase también Cancer Res. 38, 1345-55 [1978]);
- 10 • la línea celular de carcinoma de próstata DU145 DU 145 (ATCC No. HTB 81; véase también Cancer Res. 37, 4049-58 [1978]),
- la línea celular de carcinoma de próstata PC-3 (especialmente preferida; ATCC No. CRL 1435; véase también Cancer Res. 40, 524-34 [1980]) y la línea celular de carcinoma de próstata PC-3M;
- el adenocarcinoma de pulmón humano A549 (ATCC No. CCL 185; véase también Int. J. Cancer 17, 62-70 [1976]).
- la línea celular NCI-H596 (ATCC No. HTB 178; véase también Science 246, 491-4 [1989]);
- 15 • la línea celular de cáncer pancreático SUIT-2 (véase Tomioka et al., Cancer Res. 61, 7518-24 [2001]).

Los compuestos de la presente divulgación exhiben actividad inhibitoria de células T. Más particularmente los compuestos de la invención evitan la activación y/o proliferación de células T por ejemplo solución en acuosa, por ejemplo como se demuestra de acuerdo con el siguiente método de prueba. El MLR de dos vías se ejecuta de acuerdo con procedimientos estándar (J. Immunol. Methods, 1973, 2, 279 y Meo T. et al., Immunological Methods, New York, Academic Press, 1979, 227-39). En resumen, se incuban células de bazo de ratones CBA y BALB/c (1.6 x 10<sup>5</sup> células de cada cepa por pozo en placas de microtitulación para cultivo de tejidos de fondo plano, 3.2 x 10<sup>5</sup> en total) en medio RPMI que contiene 10% de FCS, penicilina 100 U/ml, estreptomycin 100 µg/ml (Gibco BRL, Basilea, Suiza), 2-mercaptoetanol 50 µM (Fluka, Buchs, Suiza) y compuestos diluidos en serie. Se ejecutan siete etapas de dilución a tres veces en duplicados por compuesto de prueba. Después de cuatro días de incubación se agrega 3H-timidina 1 µCi. Las células se recolectan después de un período de incubación adicional de cinco horas, y la 3H-timidina incorporada se determina de acuerdo con procedimientos estándar. Los valores de referencia (control bajo) del MLR son la proliferación de las células Balb/c solas. Los controles bajos son sustraídos de todos los valores. Los controles altos sin ninguna muestra se toman como proliferación al 100%. Se calcula el porcentaje de inhibición por parte de las muestras, y se determinan las concentraciones requeridas para 50% de inhibición (valores IC50). En este ensayo, los compuestos de la invención tienen valores IC50 en el rango de 1 nM a 10 µM, preferiblemente de 10 nM a 100 nM.

El compuesto 8-(6-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona también puede ser utilizado para tener ventaja en combinación con otros compuestos antiproliferativos. Tales compuestos antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a inhibidores de aromatasas; antiestrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; compuestos activos en microtúbulos; compuestos alquilantes, inhibidores de la histona desacetilasa; compuestos que inducen procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclooxigenasa, inhibidores de mTOR, inhibidores de Hsp90, tales como 17-AAG (17-allaninogeldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-desmetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conformia Therapeutics; temozolomida (Temodal®), inhibidores de la proteína quinesina de aspa, tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de MEK tales como ARRY142886 de Array BioPharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer y leucovorina.

50 El término "inhibidor de aromatasas" tal como se utiliza aquí, se relaciona con un compuesto que inhibe la producción de estrógenos, esto es la conversión de los sustratos androstenediona y testosterona en estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye pero no se limita a esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano, y en particular a no esteroides, especialmente aminogluteimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, cetoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. El exemestano puede ser administrado, por



- ejemplo, en la forma en que es comercializado, bajo la marca comercial AROMASIN. Formestane puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que comercializa, e.g. bajo la marca comercial LENTARON. Fadrozole puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que comercializa, e.g. bajo la marca comercial AFEMA.
- 5 Anastrozole puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que comercializa, e.g. bajo la marca comercial ARIMIDEX. Letrozole puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que comercializa, e.g. bajo la marca comercial FEMARA o FEMAR. Aminoglutetimide puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que comercializa, e.g. bajo la marca comercial ORIMETEN. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico el cual es inhibidor de aromatasa es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos al receptor de hormonas, por ejemplo, tumores de seno.
- 10 El término "antiestrógenos" tal como se utiliza aquí se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos a nivel del receptor de estrógenos. El término incluye, pero no se limita a tamoxifen, fulvestrant, raloxifene y raloxifene hidrocloreto. Tamoxifen puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que comercializa, e.g. bajo la marca comercial NOLVADEX. Raloxifene hidrocloreto puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que comercializa, e.g. bajo la marca comercial EVISTA. Fulvestrant puede formularse como se divulga en US 4,659,516 o puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que comercializa, e.g. bajo la marca comercial FASLODEX. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un antiestrógeno es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos a receptores de estrógenos, por ejemplo, tumores de seno.
- 15 El término "antiandrógenos" tal como se utiliza aquí se refiere a cualquier sustancia que es capaz de inhibir los efectos biológicos de hormonas androgénicas e incluye, pero no se limita a bicalutamida (CASODEX), el cual puede ser formulado, por ejemplo, tal como se divulga en US 4,636,505.
- 20 El término "agonista de la gonadorrelina" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a abarelix, goserelina y goserelina acetato. La goserelina está divulgada en US 4,100,274 y puede ser administrada, por ejemplo, en la forma en que es comercializada, por ejemplo bajo el nombre comercial ZOLADEX. El abarelix puede ser formulado, por ejemplo, como se divulga en US 5,843,901.
- 25 El término "inhibidor de topoisomerasa I" tal como se utiliza aquí, incluye pero no se limita a topotecan, gimatecan, irinotecan, camptotecin y sus análogos, 9-nitrocampotecina y el conjugado macromolecular camptotecina PNU-166148 (compuesto A1 en WO99/17804). Irinotecan puede administrarse, por ejemplo, en la forma como se comercializa, e.g. bajo la marca comercial CAMPTOSAR. Topotecan puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que comercializa, e.g. bajo la marca comercial HYCAMTIN.
- 30 El término "inhibidor de topoisomerasa II" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a las antraciclinas tales como doxorubicina (incluyendo la formulación liposómica, por ejemplo CAELIX), daunorubicin, epirubicin, idarubicin y nemorubicin, las antraquinonas mitoxantrone y losoxantrone, y las podofilotoxinas etoposide y teniposide. Etoposide puede administrarse, por ejemplo, en la forma como se comercializa, e.g. bajo la marca comercial ETOPOPHOS. Teniposide puede administrarse, por ejemplo, en la forma como se comercializa, e.g. bajo la marca comercial VM 26-BRISTOL. Doxorubicin puede administrarse, por ejemplo, en la forma como se comercializa, e.g. bajo la marca comercial ADRIBLASTIN o ADRIAMICINA. Epirubicin puede administrarse, por ejemplo, en la forma como se comercializa, e.g. bajo la marca comercial FARMORUBICIN. Idarubicin puede administrarse, por ejemplo, en la forma como se comercializa, e.g. bajo la marca comercial ZAVEDOS. Mitoxantrone puede administrarse, por ejemplo, en la forma como se comercializa, e.g. bajo la marca comercial NOVANTRON.
- 35 El término "agente activo en microtúbulos" se refiere a compuestos estabilizantes de microtúbulos, desestabilizantes de microtúbulos e inhibidores de la polimerización de la microtubulina que incluyen, pero no se limitan a taxanos, por ejemplo paclitaxel y docetaxel, alcaloides vinca, e.g., vinblastina, especialmente vinblastina sulfato, vincristina especialmente vincristina sulfato, y vinorelbine, discodermolides, cochicina y epotilonas y derivados de los mismos, e.g. epotilona B o D o derivados de los mismos. Paclitaxel puede administrarse por ejemplo en la forma en que es comercializado, e.g. TAXOL. Docetaxel puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que comercializa, e.g. bajo la marca comercial TAXOTERE. Vinblastina sulfato puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que comercializa, e.g. bajo la marca comercial VINBLASTIN R.P.. Vincristina sulfato puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que comercializa, e.g. bajo la marca comercial FARMISTIN. La discodermolida puede obtenerse, por ejemplo, como se divulga en US 5,010,099. También se incluyen derivados de epotilona los cuales se divulgan en WO 98/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 y WO 00/31247. Se prefieren especialmente la epotilona A y/o B.
- 40 El término "agente alquilante" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida puede ser administrada, por ejemplo, en la forma de que es comercializada, e.g. bajo la marca comercial CICLOSTIN. Ifosfamida puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que comercializa, e.g. bajo la marca comercial HOLOXAN.
- 45 El término "inhibidores de la histona desacetilasa" o "inhibidores de HDAC" se relaciona con compuestos que inhiben la histona desacetilasa y que poseen actividad antiproliferativa. Esto incluye compuestos divulgados en WO
- 50
- 55

02/22577, especialmente N-hidroxi-3-[4-[[2-(2-hidroxi-etil)]2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1 H-indol-3-il) -etil]-amino]metil]fenil]-2 E-2-propenamida y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Incluye especialmente de forma adicional ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA).

5 El término "antimetabolitos antineoplásicos" incluye, pero no se limita a, 5-Fluorouracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos desmetilantes de ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato y antagonistas del ácido fólico tales como pemetrexed. Capecitabine puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que comercializa, e.g. bajo la marca comercial XELODA. Gemcitabine puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que comercializa, e.g. bajo la marca comercial GEMZAR.

10 El término "compuesto de platino" tal como se utiliza aquí, incluye pero no se limita a carboplatino, cis-platino, cisplatino y oxaliplatino. El carboplatino puede ser administrado, por ejemplo, en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial CARBOPLAT. Oxaliplatino puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que comercializa, e.g. bajo la marca comercial ELOXATIN.

15 El término "compuestos que apuntan a/hacen disminuir actividad de proteína o de quinasa lipídica; o la actividad de una proteínas o fosfatasa lipídica; o compuestos antiangiogénicos adicionales" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a inhibidores de la proteína tirosina quinasa y/o serina y/o treonina quinasa o inhibidores de quinasa lipídicas, por ejemplo,

20 a) compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad de receptores de factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR) tales como compuestos que apuntan a hacen disminuir o inhiben la actividad de PDGFR, especialmente compuestos que inhiben el receptor de PDGF, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, por ejemplo imatinib, SU101, SU6668 y GFB 111;

b) compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR);

25 c) compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad del receptor del factor de crecimiento similar a insulina (IGF-IR), tales como compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad de IGF-IR, especialmente compuestos que inhiben la actividad de quinasa del receptor de IGF-I, tales como aquellos compuestos divulgados en WO 02/092599, o anticuerpos que apuntan al dominio extracelular del receptor IGF-I o sus factores de crecimiento;

d) compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad de la familia de tirosinas quinasas de receptor Trk, o inhibidores de efrinas B4;

30 e) compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad de la familia de tirosina quinasa del receptor Axl;

f) compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad de la tirosina quinasa del receptor Ret;

g) compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad de la tirosina quinasa del receptor de Kit/SCFR, por ejemplo, imatinib;

35 h) compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad de las tirosina quinasas de receptor c-kit - (parte de la familia PDGFR), tales como compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad de la familia de tirosina quinasa del receptor c-Kit, especialmente compuestos que inhiben el receptor c-Kit, por ejemplo, imatinib;

40 i) compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad de miembros de la familia c-Abl, sus productos de fusión genética (por ejemplo, BCR-Abl quinasa) y mutantes, tales como los compuestos que apunta a, hacen disminuir o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión genética, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, e.g. imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; o dasatinib (BMS-354825);

45 j) compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad de los miembros de la familia de la proteína quinasa C (PKC) y Raf de quinasas serina/treonina, miembros de las familias MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, y miembros de la familia Ras/MAPK, y/o miembros de la familia de quinasa dependiente de ciclina (CDK) y son especialmente aquellos derivados de la estaurosporina divulgados en US 5,093,330, por ejemplo midostaurina; ejemplos de compuestos adicionales incluyen e.g. UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Bryostatin 1, Perifosine; Ilmofosine; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina tales como los divulgados en WO 00/09495; FTIs; PD184352 o QAN697 (un inhibidor de P13K) o AT7519 (inhibidor de CDK);

50

- 5 k) compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad de inhibidores de proteína de tirosina quinasa, tales como los compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad de los inhibidores de proteína tirosina quinasa e incluyen matinib mesilato (GLEEVEC) o tirfostina. Una tirfostina es preferiblemente un compuesto de bajo peso molecular ( $M_r < 1500$ ), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente un compuesto seleccionado de la clase de bencilidenmalonitrilo o la clase S-arilbencenomalonitrilo o quinolina bisustrato, más especialmente cualquier compuesto seleccionado del grupo consistente de Tyrphostin A23/RG-5081 0; AG 99; Tyrphostin AG 213; Tyrphostin AG 1748; Tyrphostin AG 490; Tyrphostin B44; Tyrphostin B44 enantiómero (+); Tyrphostin AG 555; AG 494; Tyrphostin AG 556, AG957 y adaphostin éster de adamantilo del ácido (4-((2,5-dihidroxifenil)metil)amino}-benzoico; NSC 680410, adaphostin);
- 10 l) compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad de la familia de factores de crecimiento epidérmico de los receptores de tirosina quinasa (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo o heterodímeros) y sus mutantes, tales como compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben miembros de la familia de receptores de tirosina quinasa de EGF, por ejemplo, receptor EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o se enlazan a EGF o a ligandos relacionados con EGF, y son en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales genérica y específicamente divulgados en WO 97/02266, por ejemplo el compuesto de ejemplo 39 o en EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 y, especialmente, WO 96/30347 (por ejemplo el compuesto conocido como CP 358774), WO 96/33980 (e.g. compuesto ZD 1839) y WO 95/03283 (e.g. compuesto ZM105180); e.g. trastuzumab (Herceptin™), cetuximab (Erbix™), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3, y 7H-pirrolol-[2,3-d]pirimidina con sus derivados los cuales se divulgan en WO 03/013541; y
- 15 m) compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad del receptor c-Met, tales como compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad de c-Met, especialmente compuestos que inhiben la actividad de quinasa del receptor de c-Met, o anticuerpos que apuntan al dominio extracelular de c-Met o se enlazan a HGF.
- 20 Compuestos antiangiogénicos adicionales incluyen compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo, inhibición no relacionado a la proteína o quinasa lipídica, por ejemplo, talidomida (Thalomid) y TNP-470.
- Compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad de una proteína o fosfatasa lipídica son, por ejemplo, inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, o CDC25, por ejemplo ácido okadaico o un derivado del mismo.
- 30 Compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular son, por ejemplo, ácido retinoico,  $\alpha$ ,  $\gamma$ , o  $\delta$ -tocoferol o  $\alpha$ ,  $\gamma$ , o  $\delta$ -tocotrienol.
- El término inhibidor de ciclooxigenasa tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, por ejemplo inhibidores de Cox-2, ácido 2-arilaminofenilacético sustituido con 5-alquilo y derivados, tales como celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alkil-2-arilaminofenilacético, e.g. ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilo acético, lumiracoxib.
- 35 El término "bisfosfonato", tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita, a ácido etridrónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico, zoledrónico. El "ácido Etridrónico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial DIDRONEL. "Ácido Clodrónico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que comercializa, e.g. bajo la marca comercial BONEFOS. "Ácido Tiludrónico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que comercializa, e.g. bajo la marca comercial SKELID. "Ácido Pamidrónico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma como se comercializa, e.g. bajo la marca comercial ARELIA™. "Ácido Alendrónico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que comercializa, e.g. bajo la marca comercial FOSAMAX. "Ácido Ibandrónico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que comercializa, e.g. bajo la marca comercial BONDRANAT. "Ácido Risedrónico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que comercializa, e.g. bajo la marca comercial ACTONEL. "Ácido Zoledrónico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma como se comercializa, e.g. bajo la marca comercial ZOMETA. El término "inhibidores de mTOR" se relaciona con compuestos que inhiben el objetivo en mamíferos de la rapamicina (mTOR) y que poseen actividad antiproliferativa tales como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican™), CCI-779 y ABT578.
- 40 El término "inhibidor de heparanasa" tal como se utiliza aquí se refiere a compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la degradación del sulfato de heparina. El término incluye, pero no se limita a, PI-88.
- 45 El término "modificador de la respuesta biológica" tal como se utiliza aquí se refiere a linfoquina o interferones, por ejemplo, interferón  $\gamma$ .
- 55 El término "inhibidor de las isoformas oncogénicas de Ras", por ejemplo, H-Ras, K-Ras, o N-Ras, tal como se utilizan aquí se refieren a compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad oncogénica de Ras, por ejemplo, un "inhibidor de la farnesil transferasa", por ejemplo, L-744832, DK8G557 o R115777 (Zarnestra). El término "inhibidor de telomerasa" tal como se utiliza aquí se refiere a compuestos que apuntan a, hacen disminuir o

inhiben la actividad de la telomerasa. Los compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad de la telomerasa son especialmente compuestos que inhiben el receptor de telomerasa, por ejemplo, telomestatina.

5 El término "inhibidor de la metionina aminopeptidasa" tal como se utiliza aquí se refiere a compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa. Los compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa son, por ejemplo, la bengamida o un derivado de los mismos.

El término "inhibidor de proteasoma" tal como se utiliza aquí se refiere a compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad de la proteasoma incluyen por ejemplo, Bortezomid (Velcade™) y el MLN 341.

10 El término "inhibidor de la matriz de metaloproteinasas " o (inhibidor de "MMP") tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, inhibidores de colágeno peptidomiméticos y no peptidomiméticos, derivados de tetraciclina, por ejemplo inhibidor de hidroxamato peptidomimético batimastat y su análogo biodisponible oralmente marimastat (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996.

15 El término "compuestos utilizados en el tratamiento de enfermedades malignas hematológicas" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, los inhibidores de tirosina quinasa similares a FMS, por ejemplo, compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad de receptores de tirosina quinasa similares a FMS (Flt-3R); interferón, 1-bD-arabinofuransilcitosina (ara-c) y bisulfán; e inhibidores de ALK, por ejemplo compuestos que apuntan a , hacen disminuir o inhiben la quinasa de linfoma anaplásico.

20 Los compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad de receptores de tirosina quinasa similares a FMS (Flt-3R) son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben a miembros de la familia del receptor de quinasa Flt-3R, por ejemplo, PKC412, midostaurina, un derivado de las estaurosporina, SU11248 y MLN518.

25 El término "inhibidores de HSP90" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad intrínseca de la ATPasa de HSP90; ruta de degradación, direccionamiento, disminución o inhibición de las proteínas cliente de Hsp90 a través de la ruta de ubiquitina proteosoma. Los compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhibir la actividad intrínseca de ATPasa de HSP90 son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad de ATPasa de HSP90, por ejemplo, 17-alilamino,17-desmetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de la geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; radicicol e inhibidores de HDAC.

30 El término "anticuerpos antiproliferativos" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) y anticuerpo 2C4. Por anticuerpos se entiende, por ejemplo, anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos intactos formados a partir de al menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos en tanto exhiban la actividad biológica deseada.

35 Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML), los compuestos de la fórmula (I) pueden ser usados en combinación con terapias estándar para leucemia, especialmente en combinación con terapias utilizadas para el tratamiento de AML. En particular, los compuestos de la fórmula (I) pueden ser administrados en combinación por ejemplo con inhibidores de la farnesil transferasa y/o otros fármacos útiles para el tratamiento de AML, tales como Daunorubicin, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Teniposide, Mitoxantrone, Idarubicin, Carboplatino y PKC412

40 El término "compuestos antileucémicos" incluye, por ejemplo, Ara-C, un análogo de la pirimidina, que es el derivado 2'-alfahidroxí ribosa (arabinósido) de la desoxicitidina. También se incluye el análogo purínico de la hipoxantina, 6-mercaptopurina (6-MP) y fosfato de fludarabina.

45 Los compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad de los inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), tales como butirato de sodio y ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA) inhiben la actividad de las enzimas conocidas como histonas desacetilasas. Inhibidores específicos de HDAC incluyen MS275, SAHA, FK228 (anteriormente FR901228), Tricostatina A y compuestos divulgados en US 6,552,065, en particular, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il) -etil]-amino]metil]fenil]-2 E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y N-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxietil){2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2 E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente la sal de lactato. Los antagonistas del receptor de somatostatina tal como se utilizan aquí se refieren a compuestos que apuntan a, tratan o inhiben el receptor de somatostatina, tales como octreótido, y SOM230.

55 Las metodologías para el daño de las células tumorales se refieren a metodologías tales como la radiación ionizante. El término "radiación ionizante" citado anteriormente y aquí significa la radiación ionizante que se presenta como rayos electromagnéticos (tal como rayos X y rayos gamma) o partículas (tales como partículas alfa y beta). La radiación ionizante es provista en, pero no limitándose a, terapia de radiación y es conocida en el arte. Véase

Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, en Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993).

El término aglomerantes de EDG tal como se utiliza aquí se refiere a una clase de inmunosupresores que modulan la recirculación de linfocitos, tal como FTY720.

5 El término inhibidores de ribonucleótido reductasa se refiere a análogos de nucleósidos de pirimidina o purina que incluyen, pero no se limitan a, fludarabina y/o citosina arabinósido (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluorouracil, cladribina, 6-mercaptapurina (especialmente en combinación con ara-C contra ALL) y/o pentostatina. Los inhibidores de ribonucleótido reductasa son especialmente derivados de hidroxíurea o 2-hidroxi-1H-isoindol-1,3-diona, tales como  
10 PL-1, PL-2, PL, PL-3-4, PL-5, PL-6, PL-7 o PL-8 mencionados en Nandy et al., Acta Oncologica, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961 (1994)

El término "inhibidores de S-adenosilmetionina descarboxilasa" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a los compuestos divulgados en US 5,461,076.

También se incluyen en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales de VEGF divulgados en WO 98/35958, por ejemplo, 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo el succinato, o en WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 y EP 0 769 947; aquellos como los descritos por Prewett et al, Cancer Res, Vol. 59, pp. 5209-5218 (1999); Yuan et al., Proc Natl Acad Sci U S A, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996); Zhu et al., Cancer Res, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998); y Mordenti et al., Toxicol Pathol, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999); en WO 00/37502 y WO 94/10202; ANGIOSTATINA, descrita por O'Reilly et al, Cell, Vol. 79, pp. 315-328 (1994); ENDOSTATINA, descrito por O'Reilly et al, Cell, vol. 88, pp 277-285 (1997); amidas de ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos del receptor de anti-VEGF, por ejemplo, rhuMAb y RHUFab, aptámero de VEGF, por ejemplo Macugon; inhibidores de FLT-4, inhibidores de FLT-3, anticuerpos de VEGFR-2 IgG1, Angiozima (RPI 4610) y bevacizumab (Avastin™).

La terapia fotodinámica tal como se utiliza aquí se refiere a terapia que utiliza ciertos agentes químicos conocidos como compuestos fotosensibilizantes para tratar o prevenir cánceres. Ejemplos de terapia fotodinámica incluyen el tratamiento con compuestos tales como por ejemplo VISUDYNE y porfímero sodio.

Esteroides angiostáticos tal como se utilizan aquí se refieren a compuestos que bloquean o inhiben la angiogénesis, tales como, por ejemplo, anecortave, triamcinolona, hidrocortisona, 11- $\alpha$ -epihidrocortisol, cortexolona, 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona, corticosterona, desoxicorticosterona, testosterona, estrona y dexametasona.

30 Los implantes que contienen corticosteroides se refieren a compuestos tales como fluocinolona, dexametasona.

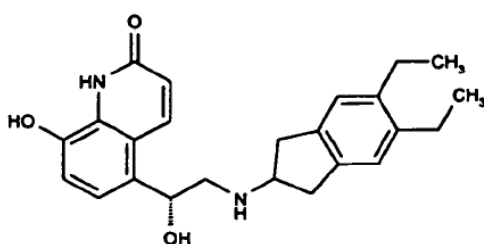
Otros compuestos quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a, alcaloides vegetales, compuestos hormonales y antagonistas; modificadores de la respuesta biológica, preferiblemente linfoquinas o interferones; oligonucleótidos o derivados de oligonucleótidos antisentido; shARN o siARN; o compuestos misceláneos o compuestos con otros mecanismos o mecanismos o desconocidos de acción.

35 Los compuestos de la invención también son útiles como compuestos coterapéuticos para uso en combinación con otras sustancias farmacéuticas tales como sustancias antiinflamatorias, broncodilatadoras o antihistamínicas, particularmente en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias tales como las mencionadas aquí anteriormente, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como un medio para reducir la dosificación requerida o los efectos colaterales potenciales de tales fármacos. Un compuesto de la invención puede ser mezclado con la otra sustancia farmacéutica en una composición farmacéutica fija o puede ser administrado separadamente, antes, simultáneamente con o después de la otra sustancia farmacéutica. De acuerdo con lo anterior la invención incluye una combinación de un compuesto de la invención como se describe aquí anteriormente con una sustancia farmacéutica antiinflamatoria, broncodilatadora, antihistamínico o antitusiva, estando dicho compuesto de la invención y dicha sustancia farmacéutica en la misma o  
40 diferente composición farmacéutica.

Fármacos antiinflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides tales como budesonide, beclometasona dipropionato, fluticasona propionato, ciclesonide o mometasona furoato, o esteroides descritos en WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente los de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/035668, WO 03/048181, WO 03/062259, WO 50 03/064445, WO 03/072592, agonistas del receptor no esteroide de glucocorticoides tales como los descritos en WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/082280, WO 03/082787, WO 03/104195, WO 04/005229;

Antagonistas de LTB4 tales como LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247 y los descritos en US 5451700; antagonistas de LTD4 tales como montelukast y zafirlucast; inhibidores de PDE4 tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmith Kline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis),

AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SeICID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), y los divulgados en WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 y WO 04/037805; agonistas de A<sub>2a</sub> tales como los divulgados en EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 y WO 04/046083; antagonistas de A<sub>2b</sub> tales como los descritos en WO 02/42298; y agonistas del adrenoceptor beta-2 tales como albuterol (salbutamol) metaproterenol, terbutalina, salmeterol fenoterol, procaterol, y especialmente formoterol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula I de WO 075114, preferiblemente compuestos de los ejemplos de la misma, especialmente un compuesto de la fórmula



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, así como compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula I de WO 04/16601, y también los compuestos de WO 04/033412. Fármacos broncodilatadores adecuados incluyen compuestos anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi), y glicopirrolato, pero también los descritos en WO 01/04118, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/87094, WO 04/05285, WO 02/00652, WO 03/53966, EP 424021, US 5171744, US 3714357, WO 03/33495 y WO 04/018422. Sustancias farmacéuticas antihistamínicas adecuadas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofén, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizola, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina así como los descritos en WO 03/099807, WO 04 / 026841 y JP 2004107299.

Otras combinaciones útiles de compuestos de la invención con fármacos antiinflamatorios son aquellos con antagonistas de los receptores de quimioquina, por ejemplo CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas de CCR-5 tales como los antagonistas SC-351125 DE Schering-Ploug, SCH-55700 y SCH-D, antagonistas de Takeda tales como N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metilfenil) -5H-benzo-ciclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetrahidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-aminio cloruro (TAK-770), y antagonistas de CCR-5 descritos en US 6166037 (particularmente en las reivindicaciones 18 y 19), WO 00/66558 (particularmente en la reivindicación 8), WO 00/66559 (particularmente en la reivindicación 9), WO 04/018425 y WO 04/026873.

La estructura de los compuestos activos identificada por los números de código, nombres genéricos o comerciales pueden tomarse de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo IMS World Publications). Los compuestos antes mencionados, los cuales pueden ser utilizados en combinación con un compuesto de la fórmula (I), pueden prepararse y administrarse tal como se describe en la técnica, tal como en los documentos citados anteriormente. Un compuesto de la fórmula (I) también puede ser utilizado ventajosamente en combinación con procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo, la administración de hormonas o especialmente radiación. Un compuesto de la fórmula (I) puede ser utilizado en particular como radiosensibilizador, especialmente para el tratamiento de tumores que exhiben pobre sensibilidad a la radioterapia.

Por "combinación", se entiende bien sea una combinación fija en una forma de dosificación unitaria, o un conjunto de partes para la administración combinada donde un compuesto de la fórmula (I) y un asociado de combinación pueden ser administrados independientemente en el mismo momento o separadamente dentro de intervalos de tiempo que permiten especialmente que los asociados de combinación muestren un efecto cooperativa, por ejemplo, esto es sinérgico.

La invención también provee una preparación farmacéutica, que comprende el compuesto 8-(6-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-1,3-dihidro-imidazo [4.5-c]quinolin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El compuesto 8-(6-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona puede ser administrado solo o en combinación con uno o más otros compuestos terapéuticos, terapia de combinación posible tomando la forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más compuestos terapéuticos que son ingeridos o administrados independientemente uno de otro, o administración combinada de combinaciones fijas y uno o más otros compuestos farmacéuticos. Un compuesto de la fórmula I puede además o adicionalmente ser administrado especialmente para terapia tumoral en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, fototerapia, intervención quirúrgica, o una combinación de éstas. La terapia a largo plazo es igualmente posible como una terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, tal como se describió anteriormente. Otros posibles tratamientos son terapia para mantener el estatus del paciente después de la regresión del tumor, o incluso terapia quimiopreventiva, por ejemplo en pacientes en riesgo.

La dosificación del ingrediente activo depende de una variedad de factores que incluyen el tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médico del paciente, la severidad de la condición que se va a tratar; la ruta de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular empleado. Un médico, profesional clínico o veterinario de experiencia normal puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la condición. La precisión óptima en lograr la concentración del fármaco dentro del rango que produce eficacia requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad del fármaco en los sitios objetivo. Esto involucra una consideración de la distribución, equilibrio, y eliminación de un fármaco.

La dosis del compuesto 8-(6-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se va a administrar a animales de sangre caliente, por ejemplo humanos de aproximadamente 70 kg de peso corporal, es preferiblemente desde aproximadamente 3 mg hasta aproximadamente 5 g, más preferiblemente desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 1.5 g, lo más preferible desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 1000 mg por persona por día, dividida preferiblemente en 1 a 3 dosis sencillas las cuales pueden, por ejemplo, ser del mismo tamaño. Usualmente, los niños reciben la mitad de la dosis de los adultos.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier ruta convencional, en particular por vía parenteral, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, por vía entérica, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas, por vía tópica, por ejemplo en la forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en forma nasal o de supositorio. La administración tópica por ejemplo se realiza sobre la piel. Una forma adicional de administración tópica es en el ojo. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en asociación con al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable pueden manufacturarse de manera convencional mezclando con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La invención se relaciona también con composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva, especialmente una cantidad efectiva en el tratamiento de uno de los trastornos antes mencionados, del compuesto, 8-(6-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona junto con vehículos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para administración tópica, entérica, por ejemplo oral o rectal, o parenteral, y que pueden ser inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos. Se usan para administración oral especialmente tabletas o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, manitol, y/o glicerol, y/o lubricantes y/o polietilén glicol. Las tabletas pueden comprender también aglomerantes, por ejemplo estearato de magnesio y aluminio, almidones, tales como almidón de maíz, trigo o arroz, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona, y, si se desea, desintegrantes, por ejemplo almidones, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio, y/o mezclas efervescentes, o adsorbentes, colorantes, saborizantes y endulzantes. También es posible utilizar los compuestos farmacológicamente activos de la presente invención en la forma de composiciones administrables por vía parenteral o en la forma de soluciones para infusión. Las composiciones farmacéuticas pueden ser esterilizadas y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo conservantes, estabilizantes, compuestos humectantes y/o emulsificadores, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Las presentes composiciones farmacéuticas, las cuales pueden, si se desea, comprender otras sustancias farmacológicamente activas se preparan de manera conocida per se, por ejemplo por medio de procesos de mezclado, granulación, confección, disolución o liofilización convencionales, y comprenden aproximadamente de 1% a 99%, especialmente desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 20%, de ingredientes activos.

Adicionalmente, la presente invención proporciona el compuesto 8-(6-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, para uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal.

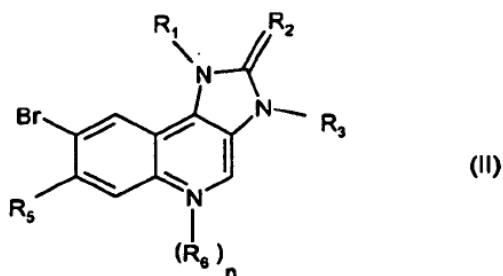
La presente invención también se relaciona con el uso del 8-(6-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, una

enfermedad inflamatoria, o una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, o trastornos que se presentan comúnmente en relación con trasplantes.

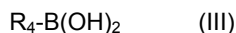
5 Adicionalmente, la invención se relaciona con una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de tumores sólidos o líquidos en animales de sangre caliente, incluyendo humanos, que comprenden una dosis efectiva como antitumoral del compuesto 8-(6-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto junto con el vehículo farmacéutico.

10 La presente divulgación también se relaciona con un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque el derivado de imidazoquinolina de la fórmula II.

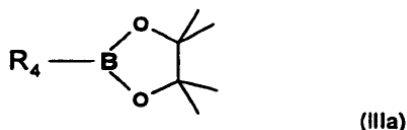
El compuesto de la invención puede prepararse por procesos que, aunque no se aplican hasta ahora para los nuevos compuestos de la presente invención, son conocidos per se, especialmente mediante un proceso caracterizado porque para la síntesis de un compuesto de la fórmula I donde los símbolos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y n son como se definen para un compuesto de la fórmula I, un compuesto de la fórmula II



15 en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y n son como se define para un compuesto de la fórmula I se hace reaccionar con un ácido borónico de la fórmula III



o de la fórmula IIIa



20 donde R<sub>4</sub> es como se define para un compuesto de la fórmula I en la presencia de una base y un catalizador en un solvente adecuado; donde los compuestos de partida anteriores II y III también pueden estar presentes con grupos funcionales en forma protegida si es necesario y/o en la forma de sales, dado que un grupo formador de sales está presente y es posible la reacción en forma de sal;

25 cualquier grupo protector en un derivado protegido de un compuesto de la fórmula I es eliminado;

y, si se desea, un compuesto obtenible de la fórmula I es convertido en otro compuesto de la fórmula I o un N-óxido del mismo, un compuesto libre de la fórmula I es convertido en una sal, una sal obtenible de un compuesto de fórmula I es convertida en el compuesto libre u otra sal, y/o una mezcla de compuestos isoméricos de la fórmula I se separa en los isómeros individuales.

30 Descripción detallada del proceso:

En la descripción más detallada del proceso que sigue, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y n son como se definió para los compuestos de fórmula I, a menos que se indique otra cosa.

35 La reacción del compuesto de la fórmula II y III se lleva a cabo preferiblemente bajo las condiciones de la reacción de Suzuki, preferiblemente en una mezcla de un solvente aprótico polar tal como DMF y agua en presencia de un catalizador, especialmente un catalizador de un metal noble, tal como paladio (II), preferiblemente bis(trifenilfosfina) paladio (II) dicloruro, en la presencia de una base tal como carbonato de potasio.



## Grupos protectores

Si se requiere proteger uno o más grupos funcionales, por ejemplo carboxi, hidroxí, amino o mercapto en un compuesto de las fórmulas II o III, puesto que ellos no deben tomar parte en la reacción, son grupos tales como los que se usan habitualmente en la síntesis de compuestos peptídicos, y también de cefalosporinas y penicilinas, así como de derivados de ácidos nucleicos y azúcares.

- 5 Los grupos protectores pueden estar ya presentes en los precursores y deberían proteger los grupos funcionales relacionados contra reacciones secundarias no deseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis, y reacciones similares. Es característico de la protección a los grupos que ellos se prestan así mismos fácilmente, esto es, sin reacciones secundarias indeseadas, a la eliminación, típicamente por acetólisis, protonólisis, solvólisis, reducción, fotólisis o también por actividad enzimática, por ejemplo bajo condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente, cuales grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas aquí anteriormente y más adelante.

- 15 La protección de tales grupos funcionales por tales grupos protectores, los grupos protectores en sí mismos y sus reacciones de eliminación se describen por ejemplo en trabajos de referencia estándar, tales como F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London y New York 1973, en T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981, en "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, London y New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

## Etapas adicionales del proceso

- 25 En las etapas adicionales del proceso, llevadas a cabo como se desee, los grupos funcionales de los compuestos de partida que no deben tomar parte en la reacción pueden estar presentes en forma no protegida o pueden ser protegidos por ejemplo por uno o más de los grupos protectores mencionados aquí anteriormente bajo "grupos protectores". Los grupos protectores son eliminados entonces parcial o totalmente de acuerdo con uno de los métodos descritos aquí.

- 30 Las sales de los compuestos de la fórmula I con un grupo formador de sal pueden prepararse de manera conocida per se. Las sales de adición de los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse así por tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio aniónico adecuado.

- 35 Una sal con dos moléculas de ácido (por ejemplo un dihalogenuro de un compuesto de la fórmula I) puede ser convertida también en una sal con una molécula de ácido por compuesto (por ejemplo un monohalogenuro); esto puede hacerse calentando hasta fusión, o por ejemplo calentando como un sólido bajo un alto vacío a temperatura elevada, por ejemplo de 130 a 170°C, una molécula del ácido que está siendo expelido por molécula de un compuesto de fórmula I.

Las sales pueden ser convertidas usualmente en compuestos libres, por ejemplo, tratándolas con compuestos básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metales alcalinos, hidrógeno carbonatos de metales alcalinos, o hidróxidos de metales alcalinos, típicamente carbonato de potasio o hidróxido de sodio.

- 40 Las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo mezclas de diastereómeros, pueden separarse en sus correspondientes isómeros de manera conocida per se por medio de métodos de separación adecuados. Las mezclas diastereoméricas por ejemplo pueden separarse en sus diastereómeros individuales por medio de cristalización fraccionada, cromatografía, distribución en solventes y procedimientos similares. Esta separación puede tener lugar bien sea al nivel de un compuesto de partida o en un compuesto de la fórmula I mismo. Los enantiómeros pueden ser separados a través de la formación de sales diastereoméricas, por ejemplo por formación de sales con un ácido quiral enantioméricamente puro, o por medio de cromatografía, por ejemplo por HPLC, utilizando sustratos cromatográficos con ligandos quirales.

Un compuesto de la fórmula I, donde R<sub>2</sub> es O, puede ser convertido en el compuesto respectivo donde R<sub>2</sub> es S, por ejemplo, utilizando un compuesto de azufre apropiado, por ejemplo utilizando reacción con el reactivo de Lawesson (2,4-bis-(4-metoxifenil)2,4-ditioxo-1,2,3,4-dithiafosfetano) en un solvente apropiado tal como dioxano.

- 50 Debe hacerse énfasis que las reacciones análogas a las conversiones mencionadas en este capítulo también pueden tener lugar a nivel de los intermedios apropiados.

## Condiciones generales del proceso

5 Todas las etapas del proceso descritas aquí pueden llevarse a cabo bajo condiciones de reacción conocidas, preferiblemente bajo las que se mencionan específicamente, en ausencia de o usualmente en presencia de solventes o diluyentes, preferiblemente tales como los inertes a los reactivos usados y capaz de disolver a estos, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o agentes de neutralización, por ejemplo intercambiadores de iones, típicamente intercambiadores de cationes, por ejemplo en la forma  $H^+$ , dependiendo del tipo de reacción y/o reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en el rango de  $-100^{\circ}C$  hasta aproximadamente  $190^{\circ}C$ , preferiblemente desde aproximadamente  $-80^{\circ}C$  hasta aproximadamente  $150^{\circ}C$ , por ejemplo a  $-80$  hasta  $-60^{\circ}C$ , a temperatura ambiente, a  $-20$  hasta  $40^{\circ}C$  o en el punto de ebullición del solvente usado, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo argón o nitrógeno.

Las sales pueden estar presentes en todos los compuestos de partida y transientes, si estos contienen grupos formadores de sales. Las sales también pueden estar presentes durante la reacción de tales compuestos, con la condición de que la reacción no sea perturbada por ellos.

15 En todas las etapas de la reacción, las mezclas isoméricas que se presenten pueden separarse en sus isómeros individuales, por ejemplo diastereómeros o enantiómeros, o en cualquier mezclas de isómeros, por ejemplo racematos o mezclas diastereoméricas, típicamente como se describe bajo "etapas adicionales del proceso".

20 Los solventes de los cuales pueden seleccionarse los que sean adecuados para la reacción en cuestión incluyen por ejemplo agua, ésteres, típicamente alcanosatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, típicamente éteres alifáticos, por ejemplo, dietiléter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano, hidrocarburos aromáticos líquidos, típicamente benceno o tolueno, alcoholes, típicamente metanol, etanol o 1- o 2-propanol, 1-butanol, nitrilos, típicamente acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, típicamente diclorometano, amidas de ácido, típicamente dimetilformamida, bases, típicamente bases nitrogenadas heterocíclicas, por ejemplo piridina, ácidos carboxílicos, típicamente ácidos alcanocarboxílicos inferiores, por ejemplo, ácido acético, anhídridos de ácidos carboxílicos, típicamente anhídridos de alcanosácidos inferiores, por ejemplo, anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, típicamente ciclohexano, hexano, o isopentano, o mezclas de estos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se establezca otra cosa en la descripción del proceso. Tales mezclas de solventes también pueden utilizarse en el procesamiento, por ejemplo a través de cromatografía o distribución.

30 Los compuestos de la fórmula I, incluyendo sus sales, también son obtenibles en la forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir por ejemplo el solvente utilizado para la cristalización (presentes como solvatos).

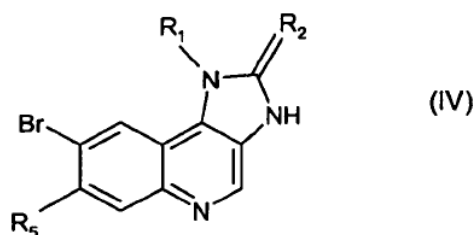
En la realización preferida, un compuesto de la fórmula I se prepara de acuerdo con o en analogía con los procesos y etapas de proceso definidos en los Ejemplos.

## Materiales de partida

35 Los nuevos materiales de partida y/o intermedios, así como los procesos para la preparación de los mismos, son de la misma forma el objeto de esta invención. En la realización preferida, se utilizan materiales de partida y condiciones de reacción tales de forma tal que se seleccionan para permitir que se obtengan los compuestos preferidos.

Los materiales de partida de la fórmula II y III son conocidos, disponibles comercialmente, o pueden sintetizarse en analogía con o de acuerdo con los métodos que son conocidos en el arte.

40 Por ejemplo, un compuesto de la fórmula II, donde n es 0, puede prepararse por la alquilación de un compuesto amino de la fórmula IV,



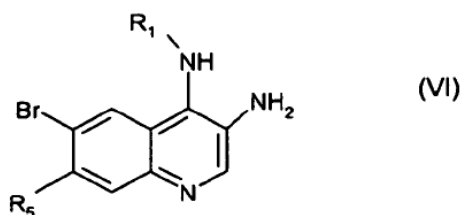
en donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_5$  tienen significados como se dan bajo la fórmula I con un compuesto de la fórmula V



5 donde  $R_3$  tiene el significado que se da bajo la fórmula I y X es un halógeno u otro grupo saliente adecuado, en presencia de una base, por ejemplo hidróxido de sodio, en un solvente adecuado, por ejemplo una mezcla de diclorometano y agua, preferiblemente en la presencia de un catalizador de transferencia de fase, por ejemplo, bromuro de tetrabutilamonio, a una temperatura entre 0°C y 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente.

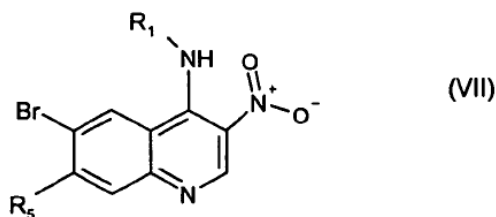
Un compuesto de la fórmula II, en donde n es 0, puede ser convertido en el respectivo compuesto donde n es 1, por ejemplo, usando un oxidante apropiado, por ejemplo dando reacción con ácido meta-cloroperbenzoico en un solvente tal como diclorometano a temperatura ambiente.

10 Un compuesto de la fórmula IV, donde  $R_2$  es O, puede ser preparado por la ciclización de un compuesto diamino de la fórmula VI,



donde  $R_1$  y  $R_5$  tienen los significados como se dan bajo la fórmula I con cloroformiato de triclorometilo en la presencia de una base, tal como trietilamina en un solvente apropiado, tal como diclorometano.

Un compuesto de la fórmula VI pueden ser preparado por la reducción de un compuesto nitro de la fórmula VII,

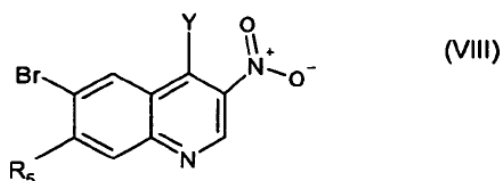


15 donde  $R_1$  y  $R_5$  tienen los significados tal como se da bajo la fórmula I.

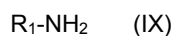
La reducción tiene lugar preferiblemente en la presencia de un agente reductor adecuado, tal como hidrógeno en la presencia de un catalizador apropiado, tal como níquel Raney bajo presión, por ejemplo entre 1.1 y 2 bar, en un solvente apropiado, por ejemplo un alcohol o éter, tal como metanol o tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos.

20 La temperatura de reacción está preferiblemente entre 0 y 80°C, especialmente 15 a 30°C.

Un compuesto de la fórmula VII puede prepararse por reacción del compuesto VIII



25 donde  $R_5$  es como se define para un compuesto de la fórmula I y Y es un halógeno u otro grupo saliente adecuado, haciéndose reaccionar con un compuesto de la fórmula IX,



donde  $R_1$  es como se define para un compuesto de la fórmula I, a una temperatura entre 0°C y 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente en un solvente adecuado, esto es ácido acético.

30 Todos los materiales de partida restantes tales como materiales de partida de la fórmula III, IV y V son conocidos, capaces de ser preparados de acuerdo con procesos conocidos, u obtenibles comercialmente; en particular, pueden prepararse utilizando procesos tal como se describe en los Ejemplos.

## Abreviaturas

EtOAc	Acetato de etilo
Me	metilo
m.p.	Punto de fusión
Boc	tert-butoxicarbonilo
conc.	Concentrado
DMF	N,N-dimetilformamida
ES-MS	Espectrometría de masas con electroaspersión
Grad	Gradiente
h	Horas
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
l	Litros
min	Minutos
MS	Espectro de masas
Prep. HPLC	HPLC preparativa en fase reversa C18
sat.	Saturada
rt	Temperatura ambiente
t <sub>ret</sub>	Tiempo de retención por HPLC en minutos
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Los siguientes ejemplos con la excepción de los Ejemplos 86 y 153 – 15) son ejemplos de referencia.

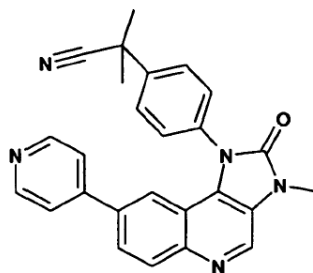
5 Las temperaturas se miden en grados Celsius (°C). A menos que se indique otra cosa, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente (RT).

Las relaciones de los solventes (por ejemplo en eluyentes o mezclas de solventes) se dan en volumen por volumen (v/v).

10 HPLC en gradiente lineal entre A = H<sub>2</sub>O/TFA 1000:1 y B = acetonitrilo/TFA 1000:1 Grad 1: 2-100 % B en 4.5 min y 1 min a 100 % B; columna Chromolith Performance 100 mm X 4.5 mm (Merck, Darmstadt, Alemania); rata de flujo 2 ml/min. Detección a 215 nm Grad 2: 2-100% B en 5 minutos y 2 minutos a 100% B; columna Nucleosil C<sub>18</sub> fase reversa; 150 mm x 4.6 mm (SMT, Burkard Instruments, Dietikon, Suiza); rata de flujo: 2.0 ml/min. Detección a 215 nm.

**Ejemplo 1**

2-Metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-piridin-4-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-propionitrilo

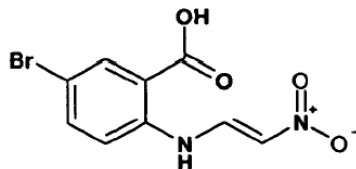


15 37 mg (0.3 mmol) de ácido 4-piridinborónico (Aldrich, Buchs, Suiza), 8 mg de bis(trifenilfosfina) paladio (II) dicloruro (Fluka, Buchs, Suiza) y 0.5 ml de una solución 1 M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> se agregan a una solución de 84 mg (0.2 mmol) de 2-[4-(8-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-2-metil-propionitrilo (Ejemplo 1i) en 2 ml de DMF. La mezcla se agita durante 1 hora a 100°C. Después de este tiempo, la mezcla se detiene con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con EtOAc (2X). La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y evapora en vacuo. El residuo se carga sobre sílica gel y se purifica por cromatografía instantánea (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 97:3 a 18:1) para dar el compuesto del título en la forma de un sólido blancuzco. ES-MS: 420 (M + H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.40 min (Grad 1).

20

**Ejemplo 1a**

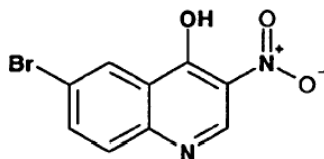
Ácido 5-Bromo-2-(2-nitro-vinilamino)-benzoico



Una suspensión de 25 g (16 mmol) de ácido 2-amino-5-bromo-benzoico (Fluka, Buchs, Suiza) en H<sub>2</sub>O-HCl (37%) (10:1) se agita durante 8 horas y luego se filtra (solución A). Se agregan 8.17 g (255 mmol) de nitrometano (Fluka, Buchs, Suiza) a lo largo de 10 minutos a una mezcla enfriada en baño de hielo de 35 g de hielo y 15.3 g (382 mmol) de NaOH. Después de agitar durante 1 hora a 0°C y 1 hora a temperatura ambiente, la solución se agrega a 0°C a 28 g de hielo y 42 ml de HCl (37%) (solución B). Las soluciones A y B se combinan y la mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Se filtra el precipitado amarillo, se lava con H<sub>2</sub>O y se seca en vacuo a 40°C para dar el compuesto del título. ES-MS: 287, 289 (M + H)<sup>+</sup>, Patrón de Br; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.7-14.6/br s (1H), 12.94/d (1H), 8.07/d (1H), 8.03/dd (1H), 7.83/dd (1H), 7.71/d (1H), 6.76/d (1H).

**Ejemplo 1b**

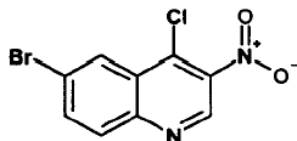
6-Bromo-3-nitro-quinolin-4-ol



Se agitan 29 g (101 mmol) de ácido 5-bromo-2-(2-nitro-vinilamino)-benzoico (Ejemplo 1a) y 11.9 g (121 mmol) de acetato de potasio en 129 ml (152 mmol) de anhídrido acético durante 1.5 horas a 120°C. El precipitado se filtra y se lava con ácido acético hasta que el filtrado es incoloro, luego se lava con H<sub>2</sub>O y se seca en vacuo para dar el compuesto del título. ES-MS: 269, 271 (M + H)<sup>+</sup>, Patrón de Br; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.70 min (Grad 1).

**Ejemplo 1c**

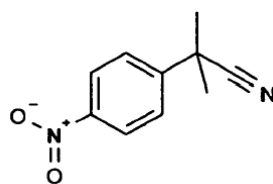
6-Bromo-4-cloro-3-nitro-quinolina



20 g (74.3 mmol) 6-bromo-3-nitro-quinolin-4-ol (Ejemplo 1b) en 150 ml (1.63 mol) de POCl<sub>3</sub> se agitan durante 45 minutos a 120°C. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y se vierte lentamente sobre hielo-agua. El filtrado se filtra, se lava con hielo-agua fría y se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lava con salmuera fría, y la fase acuosa se descarta. Después de secar sobre MgSO<sub>4</sub>, el solvente orgánico se evapora hasta sequedad para proveer el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.20/s (1H), 8.54/d (1H), 8.04/d (1H), 7.96/dd (1H); HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.32 min (Grad 1).

**Ejemplo 1d**

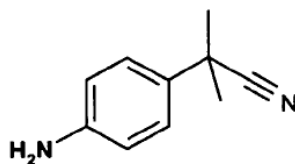
2-Metil-2-(4-nitro-fenil)-propionitrilo



- 5 A 15 g (92.5 mmol) de (4-nitro-fenil) -acetoniitrilo (Fluka, Buchs, Suiza), 1.64 mg (5.09 mmol) de bromuro de tetrabutilamonio (Fluka, Buchs, Suiza) y 43.3 g (mmol 305) de yodometano en 125 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se agregan 10 g (250 mmol) de NaOH en 125 ml de agua. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en dietiléter y se trata con negro de carbono durante 30 minutos, se filtra a través de Celite y se evapora en vacuo para dar el compuesto del título en forma de un sólido de amarillo pálido. HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.60 minutos (Grad 1).

### Ejemplo 1e

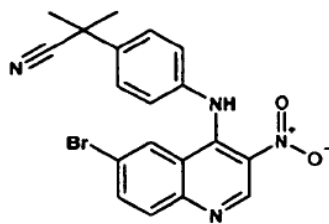
- 10 (2-(4-Amino-fenil) -2-metil-propionitrilo



- 15 16 g (84.1 mmol) de 2-metil-2-(4-nitro-fenil) -propionitrilo (Ejemplo 1d) y 4.16 g de Ni-Raney se agitan en 160 ml de THF-MeOH (1:1) bajo 1.1 bar de H<sub>2</sub> durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de terminar la reacción, se filtra el catalizador y el filtrado se evapora hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía instantánea sobre sílica gel (hexano-EtOAc 3:1 a 1:2) para proveer el compuesto del título en forma de un aceite. ES-MS: 161 (M + H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.13 minutos (Grad 1).

### Ejemplo 1f

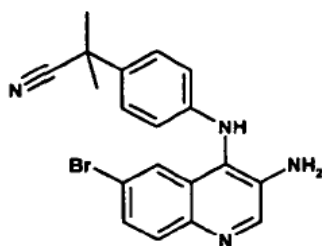
2-[4-(6-Bromo-3-nitro-quinolin-4-ilamino)-fenil]-2-metil-propionitrilo



- 20 18 g (62.6 mmol) de 6-bromo-4-cloro-3-nitro-quinolina (Ejemplo 1c) y 11 g (68.9 mmol) de (2-(4-aminofenil) -2-metil-propionitrilo (Ejemplo 1e) se disuelven en 350 ml de ácido acético y se agitan durante 2 horas. Después de este tiempo, se agrega agua y el precipitado amarillo se filtra y se lava con H<sub>2</sub>O. El sólido se disuelve en EtOAc-THF (1:1), se lava con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. La fase orgánica se evapora hasta sequedad para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ES-MS: 411, 413 (M + H)<sup>+</sup>, Patrón de Br;  
25 HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.69 min (Grad 1).

### Ejemplo 1g

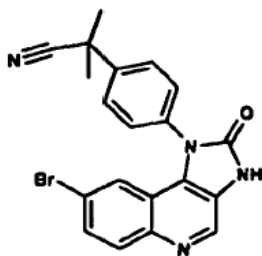
2-[4-(3-Amino-6-bromo-quinolin-4-ilamino)-fenil]-2-metil-propionitrilo



5 24 g (mmol 58.4) de 2-[4-(6-bromo-3-nitro-quinolin-4-ilamino)-fenil]-2-metil-propionitrilo (Ejemplo 1e) agitan en 300 ml de MeOH-THF (1:1) bajo 1.1 bar de H<sub>2</sub> en presencia de 8.35 g de Ni-Raney durante 1 hora. Después de terminar la reacción, el catalizador se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad para dar el compuesto del título en forma de una espuma amarilla. ES-MS: 381, 383 (M + H)<sup>+</sup>, Patrón de Br; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.21 min (Grad 1).

### Ejemplo 1h

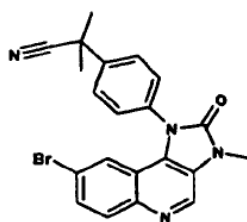
2-[4-(8-Bromo-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-2-metil-propionitrilo



10 Una solución de 5 g (13.1 mmol) de 2-[4-(3-amino-6-bromo-quinolin-4-ilamino)-fenil]-2-metil-propionitrilo (Ejemplo 1g) y 1.59 g (15.7 mmol) de trietilamina en 120 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se agrega durante 40 minutos a una solución de 2.85 g (14.4 mmol) de cloroformiato de triclorometilo (Fluka, Buchs, Suiza) en 80 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0°C con un baño de hielo. La mezcla de reacción se agita durante 20 minutos a esta temperatura y luego se detiene con solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, se agita durante 5 minutos y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora en vacuo para dar el compuesto del título crudo en forma de un sólido color pardo. ES-MS: 407, 409 (M + H)<sup>+</sup>, Patrón de Br; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.05 min (Grad 1).

### Ejemplo 1i

2-[4-(8-Bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-2-metil-propionitrilo



20 A una solución de 3.45 g (8.47 mmol) de 2-[4-(8-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-2-metil-propionitrilo (Ejemplo 1h), 1.8 g (12.7 mmol) de yodometano (Fluka, Buchs, Suiza) y 273 mg (0.847 mmol) de bromuro de tetrabutilamonio (Fluka, Buchs, Suiza) en 170 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se agrega una solución de 508 mg (12.7 mmol) de NaOH (Fluka, Buchs, Suiza) en 85 ml de H<sub>2</sub>O. La mezcla de reacción se agita durante 2 días y se agregan 900 mg (6.35 mmol) de yodometano y 254 mg (6.35 mmol) de NaOH en 5 ml de H<sub>2</sub>O. La mezcla de reacción se agita durante 1 día a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la reacción se detiene con H<sub>2</sub>O y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2X). La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y evapora en vacuo para dar el compuesto del título en forma de un sólido color beige. ES-MS: 421, 423 (M + H)<sup>+</sup>, Patrón de Br; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.15 min (Grad 1).

30 Los siguientes compuestos (Tabla 1) se preparan de manera similar a los descritos en el Ejemplo 1 haciendo reaccionar 2-[4-(8-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-2-metil-propionitrilo (Ejemplo 1) con el ácido borónico apropiado:

Ejemplo 2: ácido 3-piridinborónico (Aldrich, Buchs, Suiza),

Ejemplo 3: ácido 4-metoxi-3-piridilborónico (Frontier Scientific, Logan, EE.UU.),

Ejemplo 4: pinecol éster del ácido 3-metoxipiridin-5-borónico (Frontier Scientific, Logan, EE.UU.)

5 Ejemplo 5: tert butil éster del ácido 4-[5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -piridin-2-il]-piperazin-1-carboxílico (CB Research & Development, New Castle, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

Ejemplo 6: 1-Metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -piridin-2-il]-piperazina (Oakwood Products, West Columbia, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA),

Ejemplo 7: ácido 3-quinolinborónico (Aldrich, Buchs, Suiza),

Ejemplo 8: ácido 2-fluoroquinolin-3-borónico (Lancaster, Morecambe, REINO UNIDO),

10 Ejemplo 9: ácido 6-quinolinborónico (Asychem, Durham, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA),

Ejemplo 10: ácido 5-quinolinborónico (Asychem, Durham, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), y

Ejemplo 11: clorhidrato de ácido 6-benzopirazinborónico (Asychem, Durham, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

Tabla 1

Ejemplo	Nombre de compuesto	ES-MS (M + H) <sup>+</sup>	t <sub>ret</sub> [min]
2	2-Metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-piridin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-propionitrilo	420	2.44 Grad 1
3	2-{4-[8-(6-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il]-fenil}-2-metilo -propionitrilo	450.3	4.63 Grad 2
4	2-{4-[8-(5-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il]-fenil}-2-metilo -propionitrilo	450.3	4.12 Grad 2
5	2-Metil-2-[4-[3-metil-2-oxo-8-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il) -2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il]-fenil]-propionitrilo	504	2.45 Grad 1
6	2-Metil-2-[4-{3-metil-8-[2-(4-metil-piperazin-1-il) -piridin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il]-fenil} -propionitrilo	518	2.51 Grad 1
7	2-Metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-propionitrilo	470	2.90
8	2-{4-[8-(2-Fluoro-quinolin-3-il) -3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il]-fenil}-2-metilo -propionitrilo	488.4	4.82 Grad 2
9	2-Metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-6-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-propionitrilo	470	2.61 Grad 1
10	2-Metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-5-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-propionitrilo	470	2.53 Grad 1
11	2-Metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinoxalin-6-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-propionitrilo	471	3.04 Grad 1

15 Los siguientes compuestos (Tabla 2) se preparan de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 haciendo reaccionar 6-bromo-4-cloro-3-nitro-quinolina (Ejemplo 1c) con 2-(4-aminofenil) -2-etil-butironitrilo (Ejemplo 12a), y con el ácido borónico apropiado:



Tabla 2

Ejemplo	Nombre del compuesto	ES-MS (M + H) <sup>+</sup>	t <sub>ret</sub> [min]
12	2-Etil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-piridin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-butironitrilo	448	2.69 Grad 1
13	2-Etil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-butironitrilo	498	3.13 Grad 1

**Ejemplo 12a**

2-(4-Amino-fenil)-2-etil- butironitrilo

5 El compuesto del título se prepara de manera similar como se describió en el Ejemplo 1e utilizando yodoetano (Fluka, Buchs, Suiza) en el Ejemplo 1d. Compuesto del título: ES-MS: 189 (M + H)<sup>+</sup>, Patrón de Br; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.50 min (Grad 1).

Los siguientes compuestos (Tabla 3) se preparan de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 haciendo reaccionar 6-bromo-4-cloro-3-nitro-quinolina (Ejemplo 1c) con 1-(4-amino-2-fluoro-fenil) -pirrolidin-2-ona (Ejemplo 14a), y con el ácido borónico apropiado:

10

Tabla 3

Ejemplo	Nombre del compuesto	ES-MS (M + H) <sup>+</sup>	t <sub>ret</sub> [min]
14	1-[3-Fluoro-4-(2-oxo-pirrolid-1-il) -fenil]-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	454	2.26 Grad 1
15	1-[3-Fluoro-4-(2-oxo-pirrolid-1-il) -fenil]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	504	2.63 Grad 1

**Ejemplo 14a**

1-(4-Amino-2-fluoro-fenil) -pirrolidin-2-ona

15 650 mg (2.9 mmol) de 1-(2-fluoro-4-nitro-fenil) -pirrolidin-2-ona (Ejemplo 14b) y 65 mg de Pd/C al 10% se agitan en 15 ml de MeOH/THF (1:1) bajo 1.1 bar de H<sub>2</sub> durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de terminar la reacción, el catalizador se filtra y el filtrado se evapora en vacuo para dar el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco. ES-MS: 195 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 1.91 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 14b**

1-(2-Fluoro-4-nitro-fenil) -pirrolidin-2-ona

20 A 468 mg (5.5 mmol) de 2-pirrolidona (Fluka, Buchs, Suiza) en 10 ml de DMF a 0°C se agregan 240 mg (5.5 mmol) de NaH al 55% en aceite. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a 0°C y durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se agregan 795 mg (5 mmol) de 3,4-difluoronitrobenzoceno (Aldrich, Buchs, Suiza) y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detiene con HCl acuoso 1 M y se extrae con EtOAc (2X). Las capas orgánicas se lavan con solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y con salmuera (3X). Se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y evaporan. El residuo se purifica por cromatografía instantánea sobre sílica gel (hexano-EtOAc 5:1 a 1:3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido. ES-MS: 225 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.99 minutos (Grad 1).

25 Los siguientes compuestos (Tabla 4) se preparan de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 haciendo reaccionar 6-bromo-4-cloro-3-nitro-quinolina (Ejemplo 1c) con 1-(4-aminofenil) -pirrolidin-2-ona y con el ácido borónico apropiado:

30

Tabla 4

Ejemplo	Nombre del compuesto	ES-MS (M + H) <sup>+</sup>	t <sub>ret</sub> [min]
16	3-Metil-1-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il) -fenil]-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	436	2.24 Grad 1
17	3-Metil-1-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il) -fenil]-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	486	2.61 Grad 1

**Ejemplo 16a**

1-(4-Amino-fenil) -pirrolidin-2-ona

- 5 El compuesto del título se obtiene de manera similar al descrito en el Ejemplo 14a iniciando con 1-(4-nitrofenil) -pirrolidin-2-ona (Acros, Basilea, Suiza). Compuesto del título. ES-MS: 177 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.71 minutos (Grad 1).

- 10 Los siguientes compuestos (Tabla 5) se preparan de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 haciendo reaccionar 6-bromo-4-cloro-3-nitro-quinolina (Ejemplo 1c) con 2-fluoro-N1,N1-bis-(2-metoxi-etil) -benceno-1,4-diamina (Ejemplo 18a), y con el ácido borónico apropiado:

Tabla 5

Ejemplo	Nombre del compuesto	ES-MS (M + H) <sup>+</sup>	t <sub>ret</sub> [min]
18	1-{4-[Bis-(2-metoxi-etil) -amino]-3-fluoro-fenil}-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	502	2.53 Grad 1
19	1-{4-[Bis-(2-metoxi-etil) -amino]-3-fluoro-fenil}-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	552	2.96 Grad 1

**Ejemplo 18a**

2-Fluoro-N1,N1-bis-(2-metoxi-etil) -benceno-1,4-diamina

- 15 El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 14a partiendo de (2-fluoro-4-nitrofenil) -bis-(2-metoxi-etil) -amina (Ejemplo 18b). Compuesto del título: ES-MS: 243 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 1.98 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 18b**

(2-Fluoro-4-nitro-fenil) -bis-(2-metoxi-etil) -amina

- 20 1.13 g (7.1 mmol) de 3,4-difluoronitrobenceno (Aldrich, Buchs, Suiza), 1.04 g (7.81 mmol) de bis(2-metoxietil)amina (Fluka, Buchs, Suiza) y 1.96 g (14.2 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 7 ml de DMSO se agitan durante 1.5 horas a temperatura ambiente y luego se calientan a 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se detiene con H<sub>2</sub>O y se extrae con EtOAc (2X). Las capas orgánicas se lavan con salmuera (3X). Se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y evaporan. El residuo se purifica por cromatografía instantánea sobre sílica gel (hexano-EtOAc 06:01-05:01) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. ES-MS: 273 (M+H)<sup>+</sup>.

- 25 Los siguientes compuestos (Tabla 6) se preparan de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 haciendo reaccionar 6-bromo-4-cloro-3-nitro-quinolina (Ejemplo 1c) con N,N-bis-(2-metoxi-etil) -benceno-1,4-diamina (Ejemplo 20a), y con el ácido borónico apropiado:

Tabla 6

Ejemplo	Nombre del compuesto	ES-MS (M + H) <sup>+</sup>	t <sub>ret</sub> [min]
20	1-{4-[Bis-(2-metoxi-etil)-amino]-fenil}-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	484	2.50 Grad 1
21	1-{4-[Bis-(2-metoxi-etil)-amino]-fenil}-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	534	2.93 Grad 1

**Ejemplo 20a**

N,N-Bis-(2-metoxi-etil)-benceno-1,4-diamina

- 5 El compuesto del título se obtiene de manera similar al Ejemplo 18b partiendo de 4-fluoronitrobenzeno (Aldrich, Buchs, Suiza). Compuesto del título: ES-MS: 225 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 1.94 minutos (Grad 1).

Los siguientes compuestos (Tabla 7) se preparan de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 haciendo reaccionar 6-bromo-4-cloro-3-nitro-quinolina (Ejemplo 1c) con 2-naftilamina (Aldrich, Buchs, Suiza), y con el ácido borónico apropiado:

- 10 Tabla 7

Ejemplo	Nombre del compuesto	ES-MS (M + H) <sup>+</sup>	t <sub>ret</sub> [min]
22	3-Metil-1-naftalen-2-il-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	403	2.53 Grad 1
23	3-Metil-1-naftalen-2-il-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	453	3.02 Grad 1

Los siguientes compuestos (Tabla 8) se preparan de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 haciendo reaccionar 6-bromo-4-cloro-3-nitro-quinolina (Ejemplo 1c) con 2-cloroanilina (Fluka, Buchs, Suiza), y con el ácido borónico apropiado:

- 15

Tabla 8

Ejemplo	Nombre del compuesto	ES-MS (M + H) <sup>+</sup>	t <sub>ret</sub> [min]
24	1-(2-Cloro-fenil)-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	387	2.32 Grad 1
25	1-(2-Cloro-fenil)-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	437	2.83 Grad 1

Los siguientes compuestos (Tabla 9) se preparan de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 haciendo reaccionar 6-bromo-4-cloro-3-nitro-quinolina (Ejemplo 1c) con 2-toluidina (Fluka, Buchs, Suiza), y con el ácido borónico apropiado:

- 20

Tabla 9

Ejemplo	Nombre del compuesto	ES-MS (M + H) <sup>+</sup>	t <sub>ret</sub> [min]
26	3-Metil-8-piridin-3-il-1-o-tolil-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	367	2.27 Grad 1

27	3-Metil-8-quinolin-3-il-1-o-tolil-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	417	2.79 Grad 1
----	---	-----	-------------

Los siguientes compuestos (Tabla 10) se preparan de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 haciendo reaccionar 6-bromo-4-cloro-3-nitro-quinolina (Ejemplo 1c) con 2-etilnilina (Aldrich, Buchs, Suiza), y con el ácido borónico apropiado:

5

Tabla 10

Ejemplo	Nombre del compuesto	ES-MS (M + H) <sup>+</sup>	t <sub>ret</sub> [min]
28	1-(2-Etil-fenil) -3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	381	2.40 Grad 1
29	1-(2-Etil-fenil) -3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	431	2.93 Grad 1

Los siguientes compuestos (Tabla 11) se preparan de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 haciendo reaccionar 6-bromo-4-cloro-3-nitro-quinolina (Ejemplo 1c) con 2-trifluorometilnilina (Fluka, Buchs, Suiza), y con el ácido borónico apropiado:

10

Tabla 11

Ejemplo	Nombre del compuesto	ES-MS (M + H) <sup>+</sup>	t <sub>ret</sub> [min]
30	3-Metil-8-piridin-3-il-1-(2-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	421	2.43 Grad 1
31	3-Metil-8-quinolin-3-il-1-(2-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	471	2.91 Grad 1

Los siguientes compuestos (Tabla 12) se preparan de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 haciendo reaccionar 6-bromo-4-cloro-3-nitro-quinolina (Ejemplo 1c) con 4-fluoro-2-metilnilina (Aldrich, Buchs, Suiza), y con el ácido borónico apropiado:

15

Tabla 12

Ejemplo	Nombre del compuesto	ES-MS (M + H) <sup>+</sup>	t <sub>ret</sub> [min]
32	1-(4-Fluoro-2-metil-fenil) -3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	385	2.30 Grad 1
33	1-(4-Fluoro-2-metil-fenil) -3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	435	2.85 Grad 1

Los siguientes compuestos (Tabla 13) se preparan de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 haciendo reaccionar 6-bromo-4-cloro-3-nitro-quinolina (Ejemplo 1c) con 2-cloro-4-fluoroanilina (Aldrich, Buchs, Suiza), y con el ácido borónico apropiado:

20

Tabla 13

Ejemplo	Nombre del compuesto	ES-MS (M + H) <sup>+</sup>	t <sub>ret</sub> [min]
---------	----------------------	----------------------------	------------------------

34	1-(2-Cloro-4-fluoro-fenil) -3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	405	2.37 Grad 1
35	1-(2-Cloro-4-fluoro-fenil) -3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	455	2.89 Grad 1

Los siguientes compuestos (Tabla 14) se preparan de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 haciendo reaccionar 6-bromo-4-cloro-3-nitro-quinolina (Ejemplo 1c) con 3-cloroanilina (Fluka, Buchs, Suiza), y con el ácido borónico apropiado:

5 Tabla 14

Ejemplo	Nombre del compuesto	ES-MS (M + H) <sup>+</sup>	t <sub>ret</sub> [min]
36	1-(3-Cloro-fenil) -3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	387	2.37 Grad 1
37	1-(3-Cloro-fenil) -3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	437	2.89 Grad 1

Los siguientes compuestos (Tabla 15) se preparan de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 haciendo reaccionar 6-bromo-4-cloro-3-nitro-quinolina (Ejemplo 1c) con 3-trifluorometilanilina (Fluka, Buchs, Suiza), y con el ácido borónico apropiado:

10 Tabla 15

Ejemplo	Nombre del compuesto	ES-MS (M + H) <sup>+</sup>	t <sub>ret</sub> [min]
38	3-Metil-8-piridin-3-il-1-(3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	421	2.53 Grad 1
39	3-Metil-8-quinolin-3-il-1-(3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	471	3.02 Grad 1

Los siguientes compuestos (Tabla 16) se preparan de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 haciendo reaccionar 6-bromo-4-cloro-3-nitro-quinolina (Ejemplo 1c) con 4-metoximetilanilina (Ejemplo 38a), y con el ácido borónico apropiado:

15 Tabla 16

Ejemplo	Nombre del compuesto	ES-MS (M + H) <sup>+</sup>	t <sub>ret</sub> [min]
40	1-(4-Metoximetil-fenil) -3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	2.28	397 Grad 1
41	1-(4-Metoximetil-fenil) -3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	2.75	447 Grad 1

#### Ejemplo 40a

##### 4-Metoximetilanilina

20 El compuesto del título es conocido en la literatura (descrito en Journal of Chemical Society. Perkin Trans I, 2001, p. 955). Compuesto del título: ES-MS: 138 (M + H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 1.76 min (Grad 1).

Los siguientes compuestos (Tabla 17) se preparan de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 haciendo reaccionar 6-bromo-4-cloro-3-nitro-quinolina (Ejemplo 1c) con 2-cloro-4-(2-metoxi-etil) -fenilamina (Ejemplo 42a), y con el ácido borónico apropiado:

Tabla 17

Ejemplo	Nombre de compuesto	ES-MS (M + H) <sup>+</sup>	t <sub>ret</sub> [min]
42	1-[2-Cloro-4-(2-metoxi-etil)-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	2.53	445 Grad 1
43	1-[2-Cloro-4-(2-metoxi-etil)-fenil]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	2.99	495 Grad 1

**Ejemplo 42a**

2-Cloro-4-(2-metoxi-etil)-fenilamina

- 5 2 g (13. mmol) de 4-(2-metoxi-etil)-fenilamina (Ejemplo 42b) y 1.85 g (13.9 mmol) de N-clorosuccinimida (Aldrich, Buchs, Suiza) en 26 ml de isopropanol se agitan a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad y el residuo se toma en EtOAc. Las capas orgánicas se lavan con solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (2X), se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y evaporan. El residuo se purifica por cromatografía instantánea sobre sílica gel (hexano-EtOAc 5:1 a 2:1) para proveer el compuesto del título en forma de un aceite.
- 10 ES-MS: 186 (M + H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.42 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 42b**

4-(2-Metoxi-etil)-fenilamina

El compuesto del título es conocido en la literatura (descrito en Synthetic communications, 1985, 15, p. 1131). Compuesto del título: ES-MS: 152 (M + H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 1.84 min (Grad 1).

- 15 Los siguientes compuestos (Tabla 18) se preparan de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 haciendo reaccionar 6-bromo-4-cloro-3-nitro-quinolina (Ejemplo 1c) con 4-(2-metoxietil)-fenilamina (Ejemplo 42b), y con el ácido borónico apropiado:

Tabla 18

Ejemplo	Nombre de compuesto	ES-MS (M + H) <sup>+</sup>	t <sub>ret</sub> [min]
44	1-[4-(2-Metoxi-etil)-fenil]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	2.37	411 Grad 1
45	1-[4-(2-Metoxi-etil)-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-2-ona	2.83	461 Grad 1

- 20 Los siguientes compuestos (Tabla 19) se preparan de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 2-[4-(8-bromo-3-metil-2-oxo-5-oxi-2,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-2-metil-propionitrilo (Ejemplo 46a) con el ácido borónico apropiado:

Tabla 19

Ejemplo	Nombre de compuesto	ES-MS (M + H) <sup>+</sup>	t <sub>ret</sub> [min]
46	2-Metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-5-oxi-8-piridin-3-il-2,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo	436	2.57 Grad 1
47	2-Metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-5-oxi-8-quinolin-3-il-2,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo	486	3.11 Grad 1

**Ejemplo 46a**

2-[4-(8-Bromo-3-metil-2-oxo-5-oxi-2,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-2-metil-propionitrilo

5 880 mg (2.09 mmol) de 2-[4-(8-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-2-metil-propionitrilo (Ejemplo 1i) y 696 mg (2.3 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico (Aldrich, Buchs, Suiza) en 40 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se agitan a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se detiene con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 10% y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2X). Las capas orgánicas se lavan con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 10% y con salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y evaporan. El residuo se tritura en EtOAc caliente, luego se enfría a -18°C y se filtra para dar el compuesto del título en forma de un sólido de amarillo. ES-MS: 437, 439 (M + H)<sup>+</sup>, Patrón de Br; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.45 min (Grad 1).

Los siguientes compuestos (Tabla 20) se preparan de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-3-nitro-quinolina (Ejemplo 48a), y el ácido borónico requerido:

10 Tabla 20

Ejemplo	Nombre de compuesto	ES-MS (M + H) <sup>+</sup>	t <sub>ret</sub> [min]
48	2-[4-(7-Fluoro-3-metil-2-oxo-8-piridin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-2-metil-propionitrilo	438	2.54 Grad 1
49	2-[4-(7-Fluoro-3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-2-metil-propionitrilo	488	3.03 Grad 1

#### Ejemplo 48a

6-bromo-4-cloro-7-fluoro-3-nitro-quinolina

15 El compuesto del título se prepara de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1c partiendo de ácido 2-amino-5-bromo-4-fluoro-benzoico (ES-MS: 232, 234 M-H, Patrón de Br; síntesis descrita en *Macromolecules*, 1997, 30, p.1964). Compuesto del título: HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.07 min (Grad 1).

#### Ejemplo 50

N-Metil-N-[4-(3-metil-2-oxo-8-piridin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-metanosulfonamida

20 62 mg (0.128 mmol) de tert-butil éster del ácido metil-[4-(3-metil-2-oxo-8-piridin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-carbámico (Ejemplo 50a) se trata con 2.5 ml de HCl 1 M en dioxano a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego la solución se evapora hasta sequedad. El residuo se toma en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, junto con 414 µl (5.13 mmol) de piridina y 66 mg (0.579 mmol) de cloruro de mesilo (Fluka, Buchs, Suiza). La solución se agita a temperatura ambiente durante 17.5 horas, luego se agrega 15 mg (0.129 mmol) de cloruro de mesilo y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5.5 h. La reacción se detiene con solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2X). Las capas orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y evaporan. El residuo se purifica por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillento. ES-MS: 460 (M + H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.25 min (Grad 1).

#### Ejemplo 50a

Tert-butil éster del ácido Metil-[4-(3-metil-2-oxo-8-piridin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-carbámico

30 El compuesto del título se prepara de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 haciendo reaccionar 6-bromo-4-cloro-3-nitro-quinolina (Ejemplo 1c) con ácido (4-amino-fenil) -carbámico tert-butil éster (Fluka, Buchs, Suiza) y usando ácido 3-piridinborónico (Aldrich, Buchs, Suiza). Compuesto del título: ES-MS: 482 (M + H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.77 min (Grad 1).

#### Ejemplo 51

35 Tert-butil éster del ácido Metil-[4-(3-metil-2-oxo-8-piridin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-carbámico

El compuesto del título se prepara de manera similar a la descrita en el Ejemplo 50 usando ácido 3-quinolinaborónico (Aldrich, Buchs, Suiza). Compuesto del título: ES-MS: 510 (M + H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.65 min (Grad 1).

40 Los compuestos siguientes (Tabla 21) se preparan de manera similar a la descrita en el Ejemplo 50 utilizando cloruro de etanosulfonilo (Fluka, Buchs, Suiza) y con el ácido borónico apropiado.

Tabla 21

Ejemplo	Nombre de compuesto	ES-MS (M + H) <sup>+</sup>	t <sub>ret</sub> [min]
52	Ácido etanosulfónico metil-[4-(3-metil-2-oxo-8-piridin-3-il-2,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-amida	438	2.54 Grad 1
53	Ácido etanosulfónico metil-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-amida	488	3.03 Grad 1

- 5 Los siguientes compuestos (Tabla 22) se preparan de manera similar a la descrita en el Ejemplo 50 usando tert-butil éster del ácido etil-[4-(3-metil-2-oxo-8-piridin-3-il-2,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-carbámico (ES-MS: 496 (M + H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.88 min (Grad 1)) o tert-butil éster del ácido etil-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-carbámico (ES-MS: 546 (M + H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.29 min (Grad 1)), respectivamente.

Tabla 22

Ejemplo	Nombre de compuesto	ES-MS (M + H) <sup>+</sup>	t <sub>ret</sub> [min]
54	N-Etil-N-[4-(3-metil-2-oxo-8-piridin-3-il-2,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-metanosulfonamida	474	2.33 Grad 1
55	N-Etil-N-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-metanosulfonamida	524	2.72 Grad 1

#### 10 Ejemplo 56

2-[4-(3-Etil-2-oxo-8-piridin-3-il-2,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-2-metil-propionitrilo

El compuesto del título se prepara de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 haciendo reaccionar 2-[4-(8-bromo-2-oxo-2,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-2-metil-propionitrilo (Ejemplo 1h) con yodoetano (Fluka, Buchs, Suiza) y usando ácido 3-piridinborónico. ES-MS: 434 (M + H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.55 min (Grad 1).

#### 15 Ejemplo 57

1-[3-Fluoro-4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il) -fenil]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,6-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se prepara de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 3-fluoro-4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il) -fenilamina (Ejemplo 57a) y ácido 3-quinolinaborónico. Compuesto del título: ES-MS: 583.5 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.12 minutos (Grad 2).

#### 20 Ejemplo 57a

3-Fluoro-4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il) -fenilamina

El compuesto del título se prepara de manera similar a la descrita en el Ejemplo 14a usando 1-(2-fluoro-4-nitrofenil) -4-metanosulfonil-piperazina (Ejemplo 57b). Compuesto del título: ES-MS: 274.3 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.50 minutos (Grad 2).

#### 25 Ejemplo 57b

1-(2-Fluoro-4-nitro-fenil) -4-metanosulfonil-piperazina

El compuesto del título se prepara de manera similar a la descrita en el Ejemplo 18b usando 1-metanosulfonilpiperazina (ChemBridge Corporation, San Diego, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA). Compuesto del título: ES-MS: 304.3 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.94 minutos (Grad 2).



**Ejemplo 58**

1-[3-Fluoro-4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il) -fenil]-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se prepara de manera similar a la descrita en el Ejemplo 57 usando ácido 3-piridinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 533.4 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.75 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 59**

5 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil) -3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se prepara de una manera similar descrita en el Ejemplo 1 usando tert-butil éster del ácido 4-(4-amino-2-fluoro-fenil) -piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 59a) y ácido 3-quinolinaborónico. La eliminación del grupo protector tert-butoxicarbonilo se lleva a cabo usando 4 N HCl en dioxano siguiendo protocolos conocidos en la técnica (The peptides, Vol. 3; ed. Edhard Gross y Johannes Meienhofer, Academic Press, New York). Compuesto del título: ES-MS: 505.4 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.63 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 59a**

Tert-butil éster del ácido 4-(4-amino-2-fluoro-fenil) -piperazin-1-carboxílico

15 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 14a usando tert-butil éster del ácido 4-(2-fluoro-4-nitrofenil) -piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 59b). Compuesto del título: ES-MS: 296.3 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.18 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 59b**

Tert-butil éster del ácido 4-(2-Fluoro-4-nitro-fenil) -piperazin-1-carboxílico

20 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 18b usando tert-butil éster del ácido piperazin-1-carboxílico (Aldrich, Buchs, Suiza) y ejecutando la reacción a temperatura ambiente. Compuesto del título: ES-MS: 326.3 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 5.84 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 60**

1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil) -3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 59 usando ácido 3-piridinborónico. Compuesto del título: ESMS: 455.4 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.39 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 61**

3-Metil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil]-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 1 usando 4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamina (Acros, Morris Plains, New Jersey, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA) y ácido 3-quinolinaborónico. Compuesto del título: ES-MS: 501.5 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.78 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 62**

3-Metil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil]-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 61 usando ácido 3-piridinborónico. Compuesto del título: ESMS: 451.3 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.49 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 63**

35 1-[2-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

[0191] El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 1 usando (6-bromo-3-nitro-quinolin-4-il) -[2-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil]-amina (Ejemplo 63a) y ácido 3-quinolinaborónico. Compuesto del título: ES-MS: 535.4 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.93 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 63a**

40 (6-Bromo-3-nitro-quinolin-4-il) -[2-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil]-amina

5 ml de N-metilpiperazina se agregan a una solución de 600 mg (1.5 mmol) de (6-bromo-3-nitro-quinolin-4-il) -(2-cloro-4-fluoro-fenil) -amina (Ejemplo 63b) en 2 ml de DMSO. La reacción se calienta a 180 °C durante 1 h en un horno de microondas (Emrys Optimizer, Personal Chemistry). Después de este tiempo, la solución se concentra hasta sequedad y el compuesto crudo se purifica por MPLC preparativa. Compuesto del título: ES-MS: 476.3, 478.3, 480.3 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.28 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 63b

(6-Bromo-3-nitro-quinolin-4-il) -(2-cloro-4-fluoro-fenil) -amina

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 1f usando 2-cloro-4-fluoro-fenilamina (Aldrich, Buchs, Suiza). Compuesto del título: ES-MS: 396.1, 398.1, 400.1 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 5.69 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 64

1-[2-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil]-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

[El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 63 usando ácido 3-piridinborónico. Compuesto del título: ESMS: 485.3 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.58 minutos (Grad 2).

#### 15 Ejemplo 65

1-[3-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 1 usando 3-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamina (Ejemplo 65a) y ácido 3-quinolinaborónico. Compuesto del título: ES-MS: 536.4 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.78 minutos (Grad 2).

#### 20 Ejemplo 65a

3-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamina

298 mg (0.92 mmol) de tert-butil éster del ácido [3-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil]-carbámico (Ejemplo 65b) se disuelven en 5 ml de HCl 4 N en dioxano. La solución se agita durante 4 horas a 50°C, y después de este tiempo se agrega agua y el pH se ajusta a 8 con NaHCO<sub>3</sub>. La suspensión se extrae con n-butanol. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora hasta sequedad para proveer el compuesto del título. Compuesto del título: ES-MS: 226.2 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.09 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 65b

Tert-butil éster del ácido [3-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil]-carbámico

583 mg (2 mmol) de tert-butil éster del ácido [4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil]-carbámico (Ejemplo 65c) se disuelven en 10 ml de isopropanol y se agregan 286 mg (2.1 mmol) de N-clorosuccinimida. La solución se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y se agregan 100 ml de agua. La solución se extrae con EtOAc y la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora hasta sequedad. El residuo se purifica por MPLC para proveer el compuesto del título. Compuesto del título: ES-MS: 326.3 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.43 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 65c

35 Tert-butil éster del ácido [4-(4-Metil-piperazin-1-il) -fenil]-carbámico

478 mg (2.5 mmol) de 4-(4-metilpiperazino)anilina (Acros, New Jersey, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA) se disuelven en 10 ml de THF y 0.67 ml (3 mmol) de Boc<sub>2</sub>O y se agregan 0.49 ml (3.5 ml) de trietilamina. Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, la solución se evapora hasta sequedad y el residuo se disuelve en 100 ml de EtOAc. La suspensión se lava con agua, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora hasta sequedad para proveer el compuesto del título. Compuesto del título: ES-MS: 292.2 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.15 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 66

1-[3-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil]-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 65 usando ácido 3-piridinborónico. Compuesto del título: ESMS: 485.4 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.53 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 67**

1-(4-)imidazol-1-il-2-metil-fenil) -3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

5 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 1 usando 4-imidazol-1-il-2-metilfenilamina (Ejemplo 68a) y ácido 3-quinolinaborónico. Compuesto del título: ES-MS: 483.4 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.78 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 67a**

4-Imidazol-1-il-2-metil-fenilamina

10 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 18a/b usando 5-fluoro-2-nitrotolueno (Aldrich, Buchs, Suiza) y 1H-pirazol (Fluka, Buchs, Suiza). Compuesto del título: ES-MS: 174.2 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.20 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 68**

1-(4-Imidazol-1-il-2-metil-fenil) -3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 67 usando ácido 3-piridinborónico. Compuesto del título: ESMS: 433.3 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.46 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 69**

3-Metil-1-(4-pirazol-1-il-fenil) -8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

[0203] El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 1 usando 4-pirazol-1-il-fenilamina (Ejemplo 69a) y ácido 3-quinolinaborónico. Compuesto del título: ES-MS: 469.4 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.18 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 69a**

4-Pirazol-1-il-fenilamina

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 18a/b usando 1-fluoro-4-nitrobenceno (Fluka, Buchs, Suiza) y 1H-pirazol (Fluka, Buchs, Suiza). Compuesto del título: ES-MS: 160.2 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.61 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 70**

3-Metil-1-(4-pirazol-1-il-fenil) -8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 69 usando ácido 3-piridinborónico. Compuesto del título: ESMS: 419.3 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.80 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 71**

30 3-Metil-8-quinolin-3-il-1-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 1 usando 4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamina (Ejemplo 71a) y ácido 3-quinolinaborónico. Compuesto del título: ES-MS: 470.3 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.99 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 71a**

35 4-[1,2,4]Triazol-1-il-fenilamina

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 18a/b usando 1-fluoro-4-nitrobenceno (Fluka, Buchs, Suiza) y 1,2,4-triazol (Fluka, Buchs, Suiza). Compuesto del título: ES-MS:161.2 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.29 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 72**

40 3-Metil-8-piridin-3-il-1-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 71 usando ácido 3-piridinborónico. Compuesto del título: ESMS: 420.3 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.68 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 73

3-Metil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c] quinolin-2-ona

- 5 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 1 usando 4-(4-metil-piperazin-1-il) -3-trifluorometilfenilamina (Ejemplo 73a) y ácido 3-quinolinaborónico. Compuesto del título: ES-MS: 569.5 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.08 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 73a

4-(4-Metil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenilamina

- 10 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 18a/b usando 2-fluoro-5-nitrobenzotrifluoruro (Aldrich, Buchs, Suiza) y N-metilpiperazina. Compuesto del título: ES-MS: 260.2 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.59 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 74

3-Metil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

- 15 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 73 usando ácido 3-piridinborónico. Compuesto del título: ESMS: 519.4 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.78 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 75

1-(3-Cloro-4-piperazin-1-yl-fenil) -3-metil-8-quinolin-3-yl-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

- 20 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 1 usando tert-butil éster del ácido 4-(4-amino-2-clorofenil) -piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 75a) y ácido 3-quinolinaborónico y eliminación del grupo protector tert-butoxicarbonilo de manera similar a la descrita en el Ejemplo 59. Compuesto del título: ES-MS: 521.4 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.68 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 75a

Tert-butil éster del ácido 4-(4-Amino-2-cloro-fenil) -piperazin-1-carboxílico

- 25 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 1e usando tert-butil éster del ácido 2-cloro-4-(4-nitrofenil) -piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 75b) como material de partida. Compuesto del título: ES-MS: 312.2, 314.3 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.58 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 75b

Tert-butil éster del ácido 2-Cloro-4-(4-nitro-fenil) -piperazin-1-carboxílico

- 30 A una solución de 1.25 g (4 mmol) de tert-butil éster del ácido 4-(4-nitro-fenil) -piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 75c) en 10 ml de isopropanol se agregan 0.72 g (4.2 mmol) de N-clorosuccinimida. La solución se agita durante 6 horas a 50°C. Después de este tiempo, la solución se evapora hasta sequedad y el residuo se disuelve en 100 ml de EtOAc. La solución se extrae con agua, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora hasta sequedad para proveer el compuesto del título: ES-MS: 342.2, 344.2 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 5.70 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 75c

Tert-butil éster del ácido 4-(4-Nitro-fenil) -piperazin-1-carboxílico

- 40 A una solución de 0.45 ml (4 mmol) de 4-fluoronitrobenzeno (Aldrich, Buchs, Suiza) en 10 ml de DMSO se agregan 1.12 g (6 mmol) del tert-butil éster del ácido piperazin-1-carboxílico (Aldrich, Buchs, Suiza) y 1.1 g (8 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La suspensión se agita durante 1 hora a 100°C. Después de este tiempo, se agregan 100 ml de AcOEt y la suspensión se extrae con agua. La solución orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora hasta sequedad para proveer el compuesto del título: ES-MS: 307.3 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 5.72 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 76

1-(3-Cloro-4-piperazin-1-il-fenil) -3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 75 usando ácido 3-piridinborónico. Compuesto del título: ESMS:

471.3 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.42 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 77

5 1-(3-Cloro-4-piperazin-1-il-fenil) -8-(6-metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 75 usando ácido 2-metoxi-5-piridinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 501.4 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.76 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 78

1-(3-Cloro-4-piperazin-1-il-fenil) -8-(5-metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

10 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 75 usando 3-Metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -piridina (Frontier Scientific, Logan, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA). Compuesto del título: ES-MS: 501.4 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.55 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 79

15 8-(6-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 73 usando ácido 2-metoxi-5-piridinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 549.2 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.89 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 80

20 8-(5-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 73 usando ácido 3-metoxi-5-piridinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 549.2 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.67 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 81

1-[2-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil]-8-(6-metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

25 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 63 usando ácido 2-metoxi-5-piridinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 515.4 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.73 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 82

1-[2-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil]-8-(5-metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

30 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 63 usando 3-Metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -piridina. Compuesto del título: ES-MS: 515.4 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.58 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 83

1-(3-Cloro-4-piperazin-1-il-fenil) -3-metil-8-quinoxalin-6-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

35 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 75 usando ácido benzopirazin-5-borónico HCl (Asymchem, Durham, NC, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA). Compuesto del título: ES-MS: 522.4 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.70 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 84

3-Metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil) -8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

40 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 1 tert-butil éster del ácido usando 4-(4-amino-2-trifluorometil-fenil) -piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 84a). Compuesto del título: ES-MS: 555.0 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.86 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 84a**

Tert-butil éster del ácido 4-(4-Amino-2-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carboxílico

5 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 1e usando tert-butil éster del ácido 4-(4-nitro-2-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 84b) como material de partida. Compuesto del título: ES-MS: 346.2 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.95 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 84b**

Tert-butil éster del ácido 4-(4-Nitro-2-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carboxílico

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 75c usando 1-fluoro-4-nitro-2-trifluorometil-benceno como material de partida. Compuesto del título: ES-MS: 375.3 (M-H)-.

10 **Ejemplo 85**

3-Metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 84 utilizando ácido 3-piridinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 505.4 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.61 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 86**

15 8-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 84 usando ácido 2-metoxi-5-piridinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 535.4 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.93 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 87**

8-(5-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

20 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 84 usando 3-Metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina. Compuesto del título: ES-MS: 535.4 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.71 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 88**

3-Metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-8-quinoxalin-6-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

25 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 84 usando ácido benzopirazin-5-borónico HCL. Compuesto del título: ES-MS: 556.0 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.92 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 89**

1-[3-Chloro-4-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

30 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 1 usando tert-butil éster del ácido 4-(4-amino-2-clorofenil)-2,6-cis-dimetilpiperazin-1-carboxílico (Ejemplo 89a) y ácido 3-piridinborónico y la eliminación del grupo protector tert-butoxi-carbonilo de manera similar a la descrita en el Ejemplo 59. Compuesto del título: ES-MS: 499 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.24 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 89a**

Tert-butil éster del ácido 4-(4-Amino-2-cloro-fenil)-2,6- cis-dimetil-piperazin-1-carboxílico

35 El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1e partiendo de tert-butil éster del ácido 4-(2-cloro-4-nitro-fenil)-2,6- cis-dimetil-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 89b). Compuesto del título: ES-MS: 340 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.35 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 89b**

Tert-butil éster del ácido 4-(2-Cloro-4-nitro-fenil)-2,6- cis-dimetil-piperazin-1-carboxílico tert-butil éster

40 983 mg (3.64 mmol) de 1-(2-cloro-4-nitro-fenil)-3,5- cis-dimetil-piperazina (Ejemplo 89c), 1.59 g (7.29 mmol) Boc-anhídrido (Fluka, Buchs, Suiza) en 5 ml de THF y 5.47 ml (5.47 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 1 M se agitan a temperatura

ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se detiene con salmuera y se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavan con HCl acuoso 1 M, con salmuera, se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y evaporan. El residuo es purificado por cromatografía instantánea ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 1:0 a 39:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido rosáceo. ES-MS: 370 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica:  $t_{\text{ret}}$ = 4.73 minutos (Grad 1).

#### 5 Ejemplo 89c

1-(2-Cloro-4-nitro-fenil) -3,5- cis-dimetil-piperazina

1.0 g (5.21 mmol) de 3,4-dicloronitrobenzoceno (Fluka, Buchs, Suiza), 624 mg (5.47 mmol) de cis-2,6-dimetilpiperazina (Aldrich, Buchs, Suiza) 580 mg (5.73 mmol) de trietilamina en 20 ml de EtOH se calientan en un horno microondas a 170°C durante 6 horas y 180°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad y luego se toma en EtOAc. Las capas orgánicas se extraen con HCl acuoso 1 M (5 X) y las capas acuosas combinadas se basifican con  $\text{NaHCO}_3$  y se extraen con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3X), se lavan con salmuera, se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y evaporan hasta sequedad para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ES-MS: 270 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica:  $t_{\text{ret}}$ = 2.72 minutos (Grad 1).

#### Ejemplo 90

15 1-[3-Cloro-4-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il) -fenil]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene de manera forma similar a la descrita en el Ejemplo 89 utilizando ácido 3-quinolinborónico y eliminación del grupo protector tert-butoxicarbonilo de manera similar a como se describe en el Ejemplo 59. Compuesto del título: ES-MS: 549 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica:  $t_{\text{ret}}$ = 2.60 minutos (Grad 1).

#### Ejemplo 91

20 1-[3-Cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il) -fenil]-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 3-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il) -fenilamina (Zerenex, Greater Manchester, REINO UNIDO) y ácido 3-piridinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 499 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica:  $t_{\text{ret}}$ = 2.24 minutos (Grad 1).

#### Ejemplo 92

25 1-[3-Cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il) -fenil]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 3-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il) -fenilamina (Zerenex, Greater Manchester, REINO UNIDO) y ácido 3-quinolinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 549

(M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica:  $t_{\text{ret}}$ = 2.58 minutos (Grad 1).

#### 30 Ejemplo 93

1-[3-Cloro-4-(4-isopropil-piperazin-1-il) -fenil]-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 3-cloro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il) -fenilamina (Ejemplo 93a) y ácido 3-piridinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 513 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica:  $t_{\text{ret}}$ = 2.32 minutos (Grad 1).

#### 35 Ejemplo 93a

3-Cloro-4-(4-isopropil-piperazin-1-il) -fenilamina

El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1e usando 1-(2-Cloro-4-nitrofenil) -4-isopropil-piperazina (Ejemplo 93b). Compuesto del título: ES-MS: 254 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica:  $t_{\text{ret}}$ = 1.80 minutos (Grad 1).

#### 40 Ejemplo 93b

1-(2-Cloro-4-nitro-fenil) -4-isopropil-piperazina

El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 89c usando N-isopropilpiperazina (Aldrich, Buchs, Suiza). Compuesto del título: ES-MS: 284 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica:  $t_{\text{ret}}$ = 2.76 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 94**

1-[3-Cloro-4-(4-isopropil-piperazin-1-il) -fenil]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 3-cloro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il) -fenilamina (Ejemplo 93a) y ácido 3-quinolinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 563 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.68 minutos (Grad 1).

5 **Ejemplo 95**

1-[4-(cis-3,5-Dimetil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

10 [El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando tert-butil éster del ácido 4-(4-amino-2-trifluorometilfenil) -2,6- cis-dimetil-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 95a) y ácido 3-piridinborónico y eliminación del grupo protector tert-butoxicarbonilo de manera similar a la descrita en el Ejemplo 59. Compuesto del título: ES-MS: 533 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.37 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 95a**

Tert-butil éster del ácido 4-(4-Amino-2-trifluorometil-fenil) -2,6- cis-dimetil-piperazin-1-carboxílico

15 El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1e partiendo de tert-butil éster del ácido 4-(4-nitro-2-trifluorometil-fenil) -2,6- cis-dimetil-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 95b). Compuesto del título: ES-MS: 374 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.79 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 95b**

Tert-butil éster del ácido cis-2,6-Dimetil-4-(4-nitro-2-trifluorometil-fenil) -piperazin-1-carboxílico

20 El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 89b partiendo de cis-3,5-Dimetil-1-(4-nitro-2-trifluorometil-fenil) -piperazina (Ejemplo 89c). Compuesto del título: ES-MS: 404 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.76 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 95c**

cis-3,5-Dimetil-1-(4-nitro-2-trifluorometil-fenil) -piperazina

25 El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 18b partiendo de cis-2,6-dimetilpiperazina (Aldrich, Buchs, Suiza) y 2-fluoro-5-nitrobenzotrifluoruro (Aldrich, Buchs, Suiza). Compuesto del título: ES-MS: 304 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.89 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 96**

1-[4-(cis-3,5-Dimetil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

30 El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando tert-butil éster del ácido 4-(4-amino-2-trifluorometilfenil) -2,6- cis-dimetil-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 95a) y ácido 3-quinolinborónico y eliminación del grupo protector tert-butoxicarbonilo de manera similar a la descrita en el Ejemplo 59. Compuesto del título: ES-MS: 583 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.71 minutos (Grad 1)

**Ejemplo 97**

1-[4-(4-Etil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

35 El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 4-(4-etil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenilamina (Ejemplo 97a) y ácido 3-piridinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 533 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.38 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 97a**

4-(4-Etil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenilamina

40 El compuesto del título es obtenido de manera similar a la descrita en el Ejemplo 95a/c usando N-etilpiperazina (Aldrich, Buchs, Suiza). Compuesto del título: ES-MS: 274 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.01 minutos (Grad 1).



**Ejemplo 98**

1-[4-(4-Etil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 4-(4-etil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenilamina (Ejemplo 97a) y ácido 3-quinolinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 583 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica:  $t_{ret}$ = 2.73 minutos (Grad 1).

5 **Ejemplo 99**

1-[4-(4-Etil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 4-(4-isopropil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenilamina (Ejemplo 99a) y ácido 3-piridinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 547 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica:  $t_{ret}$ = 2.45 minutos (Grad 1).

10 **Ejemplo 99a**

4-(4-Isopropil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenilamina

El compuesto del título es obtenido de manera similar a la descrita en el Ejemplo 95a/c usando N-isopropilpiperazina (Aldrich, Buchs, Suiza). Compuesto del título: ES-MS: 288 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica:  $t_{ret}$ = 2.17 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 100**

## 15 1-[4-(4-Etil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 4-(4-isopropil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenilamina (Ejemplo 99a) y ácido 3-quinolinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 597 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica:  $t_{ret}$ = 2.82 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 101**

## 20 3-Metil-8-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il) -1-(3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 2-trifluorometilaniлина (Fluka, Buchs, Suiza) y tert-butil éster del ácido 4-[5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -piridin-2-il]-piperazin-1-carboxílico (CB Research & Development, New Castle, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA) y eliminación del grupo protector tert-butoxicarbonilo de manera similar a la descrita en el Ejemplo 59. Compuesto del título: ES-MS: 505 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica:  $t_{ret}$ = 2.47 minutos (Grad 1).

25 **Ejemplo 102**

8-(6-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-(3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 2-trifluorometilaniлина (Fluka, Buchs, Suiza) y ácido 2-metoxi-5-piridinborónico (Lancaster, Morecambe, REINO UNIDO). Compuesto del título: ESMS: 451 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica:  $t_{ret}$ = 3.28 minutos (Grad 1).

30 **Ejemplo 103**

8-(6-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-(3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 2-trifluorometilaniлина (Fluka, Buchs, Suiza) y clorhidrato del ácido 6-benzopirazinborónico (Asychem, Durham, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA). Compuesto del título: ES-MS: 472 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica:  $t_{ret}$ = 3.15 minutos (Grad 1).

35 **Ejemplo 104**

1-(3-Cloro-4-imidazol-1-il-fenil) -3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 3-cloro-4-imidazol-1-ylfenilamina (Ejemplo 104a) y ácido 3-piridinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 453 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica:  $t_{ret}$ = 2.09 minutos (Grad 1).

## 40

**Ejemplo 104a**

3-Cloro-4-imidazol-1-il-fenilamina

El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1e partiendo de 1-(2-cloro-4-nitro-fenil) -1H-imidazol (Ejemplo 104b). Compuesto del título: ES-MS: 194 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 1.84 minutos (Grad 1).

5 **Ejemplo 104b**

1-(2-Cloro-4-nitro-fenil) -1H-imidazol

10 1.0 g (5.21 mmol) de 3,4-dicloronitrobenzoceno (Fluka, Buchs, Suiza), 532 mg (7.81 mmol) de imidazol (Aldrich, Buchs, Suiza) y 1.35 g (10.4 mmol) de base de Hünig en 4 ml de DMA se calientan en un horno de microondas a 180°C durante 1 hora 40 minutos. La mezcla de reacción se detiene con solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con EtOAc (2X). Las capas orgánicas se lavan con solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (3X), con salmuera, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y evaporan. El residuo se purifica por cromatografía instantánea sobre sílica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 1:0 a 93:7) para proveer el compuesto del título en forma de un aceite. ES-MS: 224 (M + H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.11 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 105**

15 1-(3-Cloro-4-imidazol-1-il-fenil) -3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 3-cloro-4-imidazol-1-ylfenilamina (Ejemplo 104a) y ácido 3-quinolinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 503 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.44 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 106**

20 2-Metil-2-[4-(3-metil-8-quinolin-3-il-2-tioxo-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-propionitrilo

25 100 mg (0.213 mmol) de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-propionitrilo (Ejemplo 7) y 95 mg (0.234 mmol) de reactivo de Lawesson (Fluka, Buchs, Suiza) en 1 ml de dioxano se calientan a 100°C durante 96 horas. La mezcla de reacción se detiene con solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2X). Las capas orgánicas se lavan con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y evaporan. El residuo se purifica por HPLC preparativa para proveer el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco. ES-MS: 486 (M + H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.29 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 107**

2-Metil-2-[4-[3-metil-8-(2-metil-piridin-4-il) -2-oxo-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il]-fenil]-propionitrilo

30 El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando ácido 2-metil-4-piridilborónico (Asymchem, Durham, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA). Compuesto del título: ES-MS: 434 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.44 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 108**

5-{1-[4-(Ciano-dimetil-metil) -fenil]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo [4,5-c]quinolin-8-il]-piridina-2-carbonitrilo

35 El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 2-ciano-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Frontier Scientific, Logan, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA). Compuesto del título: ES-MS: 445.5 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.42 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 109**

2-[4-(4-Amino-3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-2-metil-propionitrilo

40 110 mg (0.182 mmol) of 2-[4-[4-(4-metoxi-bencilamino)-3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il]-fenil]-2-metil-propionitrilo (Ejemplo 109a) en 1.1 ml TFA se agitan a temperatura ambiente durante 24 h y entonces a 35°C durante 5 h. La mezcla de reacción es purificada por HPLC preparativa para proveer el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco. ES-MS: 485 (M + H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.86 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 109a**

2-[4-[4-(4-Metoxi-bencilamino)-3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il]-fenil]-2-metil-propionitrilo

100 mg (0.198 mmol) de 2-[4-(4-cloro-3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-2-metil-propionitrilo (Ejemplo 109b), 27 mg (0.278 mmol) de tert-butanolato de sodio, 11 mg (0.02 mmol) de catalizador SK-CC01- A y 33 mg (0.238 mmol) de 4-metoxibencilamina en 0.4 ml de tolueno desgasificado bajo argón se calientan a 100°C durante 22 horas. La mezcla de reacción se detiene con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2X). Las capas orgánicas se lavan con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y evaporan para proveer el compuesto del título en forma de un sólido crudo color marrón. ES-MS: 605 (M + H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.29 minutos (Grad 1).

**10 Ejemplo 109b**

2-[4-(4-Cloro-3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-2-metil-propionitrilo

1 g (2.06 mmol) de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-5-oxi-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-propionitrilo (Ejemplo 109c) y 948 mg (6.18 mmol) de POCl<sub>3</sub> en 25 ml de tolueno se calientan a 100°C durante 5 horas. Se agregan (6.18 mmol) de POCl<sub>3</sub> y la mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 15.5 horas. La mezcla de reacción se detiene con solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2X). Las capas orgánicas se lavan con solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y evapora para proveer el compuesto crudo del título. ES-MS: 504 (M + H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.56 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 109c**

2-Metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-5-oxi-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-propionitrilo

20 El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 2-[4-(8-bromo-3-metil-2-oxo-5-oxi-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-2-metilpropionitrilo (Ejemplo 109d) y 3-quinolinborónico. Título del compuesto: ES-MS: 486 (M + H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.14 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 109d**

2-[4-(8-Bromo-3-metil-2-oxo-5-oxi-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-2-metil-propionitrilo

25 2 g (4.75 mmol) de 2-[4-(8-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-2-metilpropionitrilo (Ejemplo 1i) y 1.58 g (5.22 mmol) de ácido 3-cloroperbenzoico en 90 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se agitan a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se lava con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 10% y salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y evapora. El sólido se tritura en acetato de etilo para proveer el compuesto crudo del título. ES-MS: 337, 339 (M + H)<sup>+</sup>, Patrón de Br; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.47 minutos (Grad 1).

**30 Ejemplo 110**

1-[4-(3-Metil-2-oxo-8-piridin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]ciclopropanocarbonitrilo

El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 1-(4-amino-fenil) -ciclopropanocarbonitrilo (Ejemplo 110a) y ácido 3-piridinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 418 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.82 minutos (Grad 2).

**35 Ejemplo 110a**

1-(4-Amino-fenil) -ciclopropanocarbonitrilo

40 750 mg (4 mmol) de ácido 4-(1-ciano-ciclopropil) -benzoico (Ejemplo 110b) en 20 ml de tert-butanol se agitan en presencia de 0.86 ml (4 mmol) de difenilfosforil azida (DPPA, Fluka, Buchs, Suiza ) y 0.59 ml (4 mmol) de trietilamina a 95°C durante 3 horas. Se agregan 0.43 ml (2 mmol) de DPPA y 0.29 ml (2 mmol) de trietilamina y la mezcla de reacción se agita a 95°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad y luego se toma en EtOAc y se lava con H<sub>2</sub>O, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y evapora. El sólido se separa por cromatografía instantánea (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 99:1). El compuesto purificado se trata en 5 ml de HCl 4 M en dioxano a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto puro desprotegido es purificado por cromatografía instantánea (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 98:2). El producto es triturado en MeOH para dar el compuesto del título. HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.68 minutos (Grad 2).

**45 Ejemplo 110b**

Ácido 4-(1-ciano-ciclopropil) -benzoico

5 A 2 g (12.4 mmol) de ácido 4-(cianometil)benzoico (Ubichem, Eastleigh, REINO UNIDO) y 10.9 ml (124 mmol) de 1,2-dibromoetano (Fluka, Buchs, Suiza) enfriados a 0°C con un baño de hielo se agrega una solución de 14.4 g (62 mmol) de cloruro de benciltrietilamonio en 50 ml de NaOH acuoso 8 M. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente y luego se acidifica a pH 1-2 con HCl acuoso 6 M y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con H<sub>2</sub>O (2X) y se evapora hasta sequedad. El sólido se tritura en MeOH para proveer el compuesto crudo del título. ES-MS: 186 (M - H)<sup>-</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.43 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 111

1-[4-(3-Metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-ciclopropanocarbonitrilo

10 El compuesto del título es obtenido de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 1-(4-amino-fenil) -ciclopropanocarbonitrilo (Ejemplo 110a) y ácido 3-quinolinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 468 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.14 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 112

1-[4-[8-(6-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il]-fenil]-ciclopropanocarbonitrilo

15 El compuesto del título es obtenido de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 1-(4-amino-fenil) -ciclopropanocarbonitrilo

(Ejemplo 110a) y ácido 2-metoxi-5-piridinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 448.5 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.42 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 113

1-[3-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil]-8-(6-metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

20 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 65 usando ácido 2-metoxi-5-piridinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 515 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.83 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 114

1-[3-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil]-8-(5-metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

25 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 65 usando 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina. Compuesto del título: ES-MS: 515.5 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.60 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 115

1-[3-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil]-3-metil-8-quinoxalin-6-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 65 usando ácido 6-benzopirazinaborónico hidrocloreuro. Compuesto del título: ES-MS: 536.6 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.80 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 116

1-(3-Cloro-4-piperazin-1-il-fenil) -8-(2-metoxi-pirimidin-5-il) -3-metil-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 75 usando ácido 2-metoxi-5-pirimidinborónico (Frontier Scientific, Logan, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA). Compuesto del título: ES-MS: 502 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.40 minutos (Grad 1).

#### Ejemplo 117

1-(3-Cloro-4-piperazin-1-il-fenil) -3-metil-8-pirimidin-5-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 75 usando ácido 5-pirimidinborónico (Frontier Scientific, Logan, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA). Compuesto del título: ES-MS: 472 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.26 minutos (Grad 1).

#### Ejemplo 118

1-(3-Cloro-4-piperazin-1-il-fenil) -3-metil-8-(2-metil-piridin-4-il) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 75 usando ácido 2-picolin-4-borónico. Compuesto del título: ES-MS: 485 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.14 minutos (Grad 1).

#### Ejemplo 119

5 1-[3-Cloro-4-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il) -fenil]-8-(6-metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 89 usando ácido 2-metoxi-5-piridinborónico y eliminación del grupo protector tert-butoxicarbonilo de manera similar a la descrita en el Ejemplo 59. Compuesto del título: ES-MS: 529 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.66 minutos (Grad 1).

#### Ejemplo 120

10 1-[3-Cloro-4-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il) -fenil]-8-(5-metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 89 usando 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina y eliminación del grupo protector tert-butoxicarbonilo de manera similar a la descrita en el Ejemplo 59. Compuesto del título: ES-MS: 529 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.40 minutos (Grad 1).

#### 15 Ejemplo 121

1-[4-(cis-3,5-Dimetil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-8-(6-metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

20 El compuesto del título es obtenido de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando tert-butil éster del ácido 4-(4-amino-2-trifluorometilfenil) -2,6- cis-dimetil-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 95a) y ácido 2-metoxi-5-piridinborónico y eliminación del grupo protector tert-butoxicarbonilo de manera similar a la descrita en el Ejemplo 59. Compuesto del título: ES-MS: 563 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.76 minutos (Grad 1).

#### Ejemplo 122

1-[4-(cis-3,5-Dimetil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-8-(5-metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

25 El compuesto del título es obtenido de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando tert-butil éster del ácido 4-(4-amino-2-trifluorometilfenil) -2,6- cis-dimetil-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 95a) y 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina y eliminación del grupo protector tert-butoxicarbonilo de manera similar a la descrita en el Ejemplo 59. Compuesto del título: ES-MS: 563 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.50 minutos (Grad 1).

#### Ejemplo 123

30 8-(2-Metoxi-pirimidin-5-il) -3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 84 usando ácido 2-metoxi-5-piridinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 536.5 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.78 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 124

3-Metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil) -8-pirimidin-5-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

35 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 84 usando ácido 5-pirimidinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 506 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.66 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 125

5-[3-Metil-2-oxo-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil) -2,3-dihidro-1H-imidazo [4,5-c]quinolin-8-il]-piridina-2-carbonitrilo

40 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 84 usando 2-ciano-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina. Compuesto del título: ES-MS: 530.6 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.89 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 126

3-Metil-8-(2-metil-piridin-4-il) -1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 84 usando ácido 2-metil-4-piridilborónico. Compuesto del título: ES-MS: 519 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.63 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 127

8-(3,4-Dimetoxi-fenil) -3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

- 5 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 84 usando ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (Aldrich, Buchs, Suiza). Compuesto del título: ES-MS: 564 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.68 minutos (Grad 1).

#### Ejemplo 128

3-Metil-8-piridin-3-il-1-(4-[1,2,4]triazol-1-il-3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

- 10 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 1 usando 4-[1,2,4]triazol-1-il-3-trifluorometilfenilamina (Ejemplo 128a). Compuesto del título: ES-MS: 488 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.72 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 128a

4-[1,2,4]Triazol-1-il-3-trifluorometil-fenilamina

- 15 El compuesto del título se obtiene de una manera similar a la del Ejemplo 71a usando 1-fluoro-4-nitro-2-trifluorometilbenceno (Aldrich, Buchs, Suiza) y 1,2,4-triazol (Fluka, Buchs, Suiza). Compuesto del título: ES-MS: 229 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.14 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 129

3-Metil-8-quinolin-3-il-1-(4-[1,2,4]triazol-1-il-3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

- 20 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 128 usando ácido 3-quinolinaborónico. Compuesto del título: ES-MS: 538 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.03 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 130

8-(6-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-(4-[1,2,4]triazol-1-il-3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 128 usando ácido 2-metoxi-5-piridinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 518 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.25 minutos (Grad 2).

- 25 **Ejemplo 131**

8-(5-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-(4-[1,2,4]triazol-1-il-3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 128 usando 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina. Compuesto del título: ES-MS: 518 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.85 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 132

- 30 5-[3-Metil-2-oxo-1-(4-[1,2,4]triazol-1-il-3-trifluorometil-fenil) -2,3-dihidro-1H-imidazo [4,5-c]quinolin-8-il]-piridina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 128 usando 2-ciano-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina. Compuesto del título: ES-MS: 513.6 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.21 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 133

- 35 8-(6-Fluoro-piridin-3-il) -3-metil-1-(4-[1,2,4]triazol-1-il-3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 128 usando ácido 2-fluoro-5-piridinborónico (Frontier Scientific, Logan, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA). Compuesto del título: ES-MS: 506 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.19 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 134

- 40 8-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-(4-[1,2,4]triazol-1-il-3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 128 usando ácido 2,6-dimetoxi-3-piridinborónico (Lancaster, Morecambe, REINO UNIDO). Compuesto del título: ES-MS: 548.6 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.54 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 135

5 3-Metil-8-pirimidin-5-il-1-(4-[1,2,4]triazol-1-il-3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 128 usando ácido 5-pirimidinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 489.6 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.93 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 136

8-(2-Metoxi-pirimidin-5-il) -3-metil-1-(4-[1,2,4]triazol-1-il-3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

10 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 128 usando ácido 2-metoxi-5-piridinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 519 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.12 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 137

8-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il) -3-metil-1-(4-[1,2,4]triazol-1-il-3-trifluorometilfenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

15 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 128 usando ácido 2,4-dimetoxi-5-piridinborónico (Frontier Scientific, Logan, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA). Compuesto del título: ES-MS: 549 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.19 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 138

3-Metil-1-(4-pirazol-1-il-3-trifluorometil-fenil) -8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

20 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 1 usando 4-pirazol-1-il-3-trifluorometil-fenilamina (Ejemplo 137a). Compuesto del título: ES-MS: 487 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.92 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 138a

4-Pirazol-1-il-3-trifluorometil-fenilamina

25 El compuesto del título se obtiene de una manera similar a la del Ejemplo 71a usando 1-fluoro-4-nitro-2-trifluorometilbenceno (Aldrich, Buchs, Suiza) y pirazol (Fluka, Buchs, Suiza). Compuesto del título: ES-MS: 228 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.58 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 139

3-Metil-1-(4-pirazol-1-il-3-trifluorometil-fenil) -8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

30 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 138 usando ácido 3-quinolinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 537 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.29 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 140

8-(6-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-(4-pirazol-1-il-3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 138 usando ácido 2-metoxi-5-piridinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 517 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.57 minutos (Grad 2).

35 **Ejemplo 141**

8-(5-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-(4-pirazol-1-il-3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 138 usando 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina. Compuesto del título: ES-MS: 517 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.07 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 142

40 1-(3-Cloro-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil) -3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título es obtenido de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 partiendo de 3-cloro-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamina (Ejemplo 142a). Compuesto del título: ES-MS: 454 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.28 minutos (Grad 1).

#### Ejemplo 142a

5 3-Cloro-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamina

El compuesto del título es obtenido de manera similar a la descrita en el Ejemplo 104a/b partiendo de 1,2,4-triazol. Compuesto del título: ES-MS: 195 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.09 minutos (Grad 1).

#### Ejemplo 143

1-(3-Cloro-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil) -3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

10 El compuesto del título es obtenido de manera similar a la descrita en el Ejemplo 142 partiendo de ácido 3-quinolinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 504 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.67 minutos (Grad 1).

#### Ejemplo 144

1-(4-Imidazol-1-il-3-trifluorometil-fenil) -3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

15 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 1 usando 4-pirazol-1-il-3-trifluorometil-fenilamina (Ejemplo 144a). Compuesto del título: ES-MS: 487 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.54 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 144a

4-Imidazol-1-il-3-trifluorometil-fenilamina

El compuesto del título se obtiene de una manera similar a la del Ejemplo 138a usando imidazol. Compuesto del título: ES-MS: 228 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.73 minutos (Grad 2).

20 **Ejemplo 145**

1-(4-Imidazol-1-il-3-trifluorometil-fenil) -3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 144 usando ácido 3-quinolinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 537 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.83 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 146

25 1-(4-Imidazol-1-il-3-trifluorometil-fenil) -8-(6-metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 144 usando ácido 2-metoxi-5-piridinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 517 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.90 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 147

1-(4-Imidazol-1-il-3-trifluorometil-fenil) -8-(5-metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

30 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 144 usando 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina. Compuesto del título: ES-MS: 517 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.64 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 148

3-Metil-8-piridin-3-il-1-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

35 El compuesto del título es obtenido de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 partiendo de 4-[1,2,4]Triazol-1-ilmetil-fenilamina (Ejemplo 148a). Compuesto del título: ES-MS: 434 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.13 minutos (Grad 1).

#### Ejemplo 148a

4-[1,2,4]Triazol-1-ilmetil-fenilamina

40 El compuesto del título se obtiene de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1e partiendo de 1-(4-nitro-bencil) -1H-[1,2,4]triazol (Ejemplo 148b). Compuesto del título: ES-MS: 175 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= minutos (Grad 2).



**Ejemplo 148b**

1-(4-Nitro-bencil) -1H-[1,2,4]triazol

5 1.0 g (4.63 mmol) de bromuro de 4-nitrobencilo (Fluka, Buchs, Suiza), 799 mg (11.6 mmol) de 1,2,4-triazol y 0.692 mL (4.63 mmol) de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]-5-undeceno (Fluka, Buchs, Suiza ) en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se agitan a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se detiene con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2X). Las capas orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y evaporan. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 49:1 a 19:1) para proveer el compuesto del título en forma de un sólido de amarillo pálido. ES-MS: 205 (M +H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.54 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 149**

10 3-Metil-8-quinolin-3-il-1-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 148 usando ácido 3-quinolinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 484 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.49 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 150**

1-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil) -3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

15 El compuesto del título es obtenido de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 partiendo de 4-imidazol-1-ilmetil-fenilamina (Ejemplo 150a). Compuesto del título: ES-MS: 433 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 1.96 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 150a**

4-Imidazol-1-ilmetil-fenilamina

20 El compuesto del título es obtenido de manera similar a la descrita en el Ejemplo 147a/b partiendo de imidazol. Compuesto del título: ES-MS: 174 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= minutos (Grad 2).

**Ejemplo 151**

1-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil) -3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 150 usando ácido 3-quinolinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 483 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.33 minutos (Grad 1).

25 **Ejemplo 152**

Las siguientes sales de ácido 4-toluenosulfónico se preparan en una proporción estequiométrica de 1:1 siguiendo las condiciones de reacción estándar en analogía con o de acuerdo con los métodos que son conocidos en el arte:

152-1) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-piridin-4-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo;

30 152-2) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-piridin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo;

152-3) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo;

35 152-4) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-6-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo;

152-5) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinoxalin-6-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo;

152-6) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 2-etil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-piridin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo;

40 152-7) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 2-etil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo;

152-8) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-[3-fluoro-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;

- 152-9) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-[3-fluoro-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 152-10) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 3-metil-1-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-8-piridin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 5 152-11) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 3-metil-1-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-8-quinolin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 152-12) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-{4-[bis-(2-metoxi-etil)-amino]-3-fluoro-fenil}-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-2-ona
- 10 152-13) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-{4-[bis-(2-metoxi-etil)-amino]-3-fluoro-fenil}-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-2-ona
- 152-14) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-{4-[bis-(2-metoxi-etil)-amino]-fenil}-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-2-ona
- 152-15) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-{4-[bis-(2-metoxi-etil)-amino]-fenil}-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-2-ona
- 15 152-16) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 3-Metil-1-naftalen-2-il-8-piridin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c] quinolin-2-ona
- 152-17) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 3-Metil-1-naftalen-2-il-8-quinolin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c] quinolin-2-ona
- 152-18) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-(2-Cloro-fenil)-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c] quinolin-2-ona
- 20 152-19) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-(2-Cloro-fenil)-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c] quinolin-2-ona
- 152-20) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 3-Metil-8-piridin-3-il-1-o-tolil-1,3-dihidroimidazo [4,5-c] quinolin-2-ona
- 152-21) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 3-Metil-8-quinolin-3-il-1-o-tolil-1,3-dihidroimidazo [4,5-c] quinolin-2-ona
- 152-22) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-(2-etil-fenil)-3-Metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c] quinolin-2-ona
- 25 152-23) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-(2-etil-fenil)-3-Metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c] quinolin-2-ona
- 152-24) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 3-Metil-8-piridin-3-il-1-(2-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-2-ona
- 152-25) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 3-Metil-8-quinolin-3-il-1-(2-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-2-ona
- 30 152-26) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-2-ona
- 152-27) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-2-ona
- 35 152-28) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-2-ona
- 152-29) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-2-ona
- 152-30) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-(3-Cloro-fenil)-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-2-ona
- 40 152-31) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-(3-Cloro-fenil)-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-2-ona
- 152-32) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-(4-Metoximetil-fenil)-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;

- 152-33) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-[2-cloro-4-(2-metoxi-etil)-fenil]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 152-34) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 5 152-35) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-5-oxi-8-piridin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo;
- 152-36) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-5-oxi-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo;
- 10 152-37) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 2-[4-(7-fluoro-3-metil-2-oxo-8-piridin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-2-metil-propionitrilo;
- 152-38) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 2-[4-(7-fluoro-3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-2-metil-propionitrilo;
- 152-39) Ácido 4-toluenosulfónico sal de N-Metil-N-[4-(3-metil-2-oxo-8-piridin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-metanosulfonamida;
- 15 152-40) Ácido 4-toluenosulfónico sal de ácido etanosulfónico metil-[4-(3-metil-2-oxo-8-piridin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-amida;
- 152-41) Ácido 4-toluenosulfónico sal de ácido etanosulfónico metil-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-amida;
- 20 152-42) Ácido 4-toluenosulfónico sal de N-etil-N-[4-(3-metil-2-oxo-8-piridin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-metanosulfonamida;
- 152-43) Ácido 4-toluenosulfónico sal de N-etil-N-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-metanosulfonamida;
- 152-44) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 2-[4-(3-etil-2-oxo-8-piridin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-2-metil-propionitrilo;
- 25 152-45) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-[3-fluoro-4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 152-46) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-[3-fluoro-4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 30 152-47) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-[3-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 152-48) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-[3-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 152-49) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-(4-imidazol-1-il-2-metil-fenil)-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 35 152-50) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 3-metil-1-(4-pirazol-1-il-fenil)-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 152-51) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-(3-cloro-4-imidazol-1-il-fenil)-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 40 152-52) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-(3-cloro-4-imidazol-1-il-fenil)-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 152-53) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 2-metil-2-[4-(3-metil-8-quinolin-3-il-2-tioxo-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo;
- 152-54) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 2-metil-2-[4-[3-metil-8-(2-metil-piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il]-fenil]-propionitrilo;

- 152-55) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-[4-(3-metil-2-oxo-8-piridin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-ciclopropanocarbonitrilo;
- 152-56) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) -fenil]-ciclopropanocarbonitrilo;
- 5 152-57) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-{4-[8-(6-metoxi-piridin-3-il) -3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il]-fenil}-ciclopropanocarbonitrilo;
- 152-58) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-(3-cloro-4-piperazin-1-il-fenil) -3-metil-8-pirimidin-5-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 10 152-59) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 8-(6-metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-(4-[1,2,4]triazol-1-il-3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 152-60) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-(3-cloro-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil) -3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 152-61) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-(3-cloro-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil) -3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 15 152-62) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-(4-imidazol-1-il-3-trifluorometil-fenil) -3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 152-63) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-(4-imidazol-1-il-3-trifluorometil-fenil) -3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 20 152-64) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-(4-imidazol-1-il-3-trifluorometil-fenil) -8-(6-metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 152-65) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 3-metil-8-quinolin-3-il-1-(4-[1,2,4]triazol-1-il-metil-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 152-66) Ácido 4-toluenosulfónico sal de 1-(4-imidazol-1-il-metil-fenil) -3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona.
- 25 **Ejemplo 153**
- Las siguientes sales de ácido maleico se preparan en proporción estequiométrica de 1:1 siguiendo condiciones de reacción estándar en analogía a o de acuerdo con métodos que son conocidos en el arte.
- 153-1) Ácido maleico sal de 2-metil-2-{4-[3-metil-2-oxo-8-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il) -2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il]-fenil}-propionitrilo;
- 30 153-2) Ácido maleico sal de 1-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenil) -3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 153-3) Ácido maleico sal de 1-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenil) -3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 35 153-4) Ácido maleico sal de 3-metil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil]-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 153-5) Ácido maleico sal de 3-metil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil]-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 153-6) Ácido maleico sal de 3-metil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 40 153-7) Ácido maleico sal de 3-metil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 153-8) Ácido maleico sal de 1-(3-cloro-4-piperazin-1-il-fenil) -3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 45 153-9) Ácido maleico sal de 1-(3-cloro-4-piperazin-1-il-fenil) -3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;

- 153-10) Ácido maleico sal de 1-(3-cloro-4-piperazin-1-il-fenil) -8-(6-metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 153-11) Ácido maleico sal de 1-(3-cloro-4-piperazin-1-il-fenil) -8-(5-metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 5 153-12) Ácido maleico sal de 1-(3-cloro-4-piperazin-1-il-fenil) -3-metil-8-quinoxalin-6-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 153-13) Ácido maleico sal de 3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil) -8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 10 153-14) Ácido maleico sal de 3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil) -8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 153-15) Ácido maleico sal de 8-(6-metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 153-16) Ácido maleico sal de 8-(5-metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 15 153-17) Ácido maleico sal de 3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil) -8-quinoxalin-6-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 153-18) Ácido maleico sal de 1-[3-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il) -fenil]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 20 153-19) Ácido maleico sal de 1-[3-cloro-4-(4-isopropil-piperazin-1-il) -fenil]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 153-20) Ácido maleico sal de 1-[4-( cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 153-21) Ácido maleico sal de 1-[4-( cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 25 153-22) Ácido maleico sal de 1-[4-(4-etil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 153-23) Ácido maleico sal de 3-metil-8-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il) -1-(3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 30 153-24) Ácido maleico sal de 1-(3-cloro-4-piperazin-1-il-fenil) -3-metil-8-(2-metil-piridin-4-il) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 153-25) Ácido maleico sal de 1-[3-cloro-4-( cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il) -fenil]-8-(6-metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 153-26) Ácido maleico sal de 1-[3-cloro-4-( cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il) -fenil]-8-(5-metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 35 153-27) Ácido maleico sal de 1-[4-( cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-8-(6-metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 153-28) Ácido maleico sal de 1-[4-( cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il) -3-trifluorometil-fenil]-8-(5-metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 40 153-29) Ácido maleico sal de 8-(2-metoxi-pirimidin-5-il) -3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 153-30) Ácido maleico sal de 3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil) -8-pirimidin-5-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 153-31) Ácido maleico sal de -metil-8-(2-metil-piridin-4-il) -1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;

153-32) Ácido maleico sal de 8-(3,4-dimetoxi-fenil) -3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin-2-ona.

**Ejemplo 154: Cápsulas blandas**

5 Se preparan 5000 cápsulas de gelatina blanda, comprendiendo cada una como ingrediente activo 0.05 g de uno de los compuestos de la fórmula I mencionados en los ejemplos precedentes, como sigue:

<u>Composición</u>	
Ingrediente activo	250 g
Laurogliol	2 litros

10 Proceso de preparación: El ingrediente activo pulverizado es suspendido en Lauroglicol® (laurato de propilén glicol, Gattefossé S.A., Saint Priest, Francia) y se tritura en pulverizador en húmedo para producir un tamaño de partícula de aproximadamente 1 a 3 µm. Se introducen entonces porciones de 0.419 g de la mezcla en cápsulas de gelatina blanda utilizando una máquina llenadora de cápsulas.

## REIVINDICACIONES

1. El compuesto 8-(6-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.
- 5 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un N-óxido o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, para uso como agente farmacéutico.
3. La sal de ácido maleico de 8-(6-metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona.
- 10 4. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un N-óxido o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad obstructiva respiratoria.
5. Un uso de acuerdo con la reivindicación 4 en donde la enfermedad proliferativa es una enfermedad de un tumor sólido.
- 15 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un N-óxido o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad obstructiva respiratoria.
7. Un compuesto para uso en el tratamiento de una enfermedad de acuerdo con la reivindicación 6 en donde la enfermedad proliferativa es una enfermedad de tumor sólido.
- 20 8. Una preparación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un N-óxido o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en combinación con uno u otros más compuestos antiproliferativos en terapia para tumores.
- 30 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en donde el uno o más compuestos antiproliferativos se seleccionan de inhibidores de aromatasa, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, compuestos activos en microtúbulos, compuestos alquilantes, inhibidores de la histona desacetilasa, compuestos que inducen procesos de diferenciación celular, inhibidores de ciclooxigenasa, inhibidores de MMP, inhibidores de mTOR, antimetabolitos antineoplásicos, compuestos de platino, compuestos que apuntan a/hacen disminuir la actividad de una proteína o una quinasa lipídica y compuestos antiangiogénicos adicionales, compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad de una proteína o una fosfatasa lipídica, agonistas de la gonadorrelina, antiandrógenos, inhibidores de la metionina aminopeptidasa, bisfosfonatos, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos antiproliferativos, inhibidores de heparanasa, inhibidores de isoformas oncogénicas de Ras, inhibidores de telomerasa, inhibidores de proteasoma, compuestos utilizados en el tratamiento de enfermedades malignas hematológicas, compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad de Flt-3, inhibidores de Hsp90, inhibidores de la proteína de asa quinesina o inhibidores de MEK.
- 35 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en combinación con la administración de hormonas o radiación.