

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 081**

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 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2006 E 10175375 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2012 EP 2270008**

54 Título: **8-heteroaril-3-alquil-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c] quinolinil)-2-onas como inhibidores de quinasa PI-3**

30 Prioridad:

**20.05.2005 GB 0510390**

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

**04.03.2013**

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**

ES 2 397 081 T3

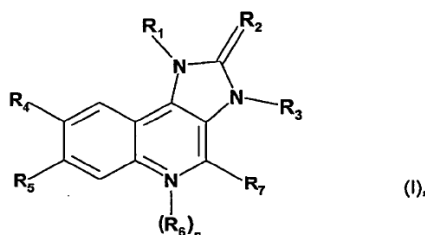
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

## DESCRIPCIÓN

8-heteroaril- 3-alkil-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c] quinolinil)-2-onas como inhibidores de quinasa PI-3

La presente divulgación se relaciona con novedosos compuestos orgánicos, procesos para preparación de los mismos, los compuestos para uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal, los compuestos para uso solos o en combinación con uno o más otros compuestos farmacéuticamente activos en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, tales como asma, trastornos que se presentan comúnmente en relación con los trasplantes, o una enfermedad proliferativas, tal como una enfermedad tumoral, la cual puede ser de carácter sólido o líquido; y tal compuesto 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.

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



en donde

- 15  $R_1$  es naftilo o fenilo en donde dicho fenilo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de

Halógeno;

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

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

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

2-oxo- pirrolidinilo;

alcoxi inferior alquilo inferior;

- 25 imidazolilo;

pirazolilo;

y triazolilo;

$R_2$  es O o S;

$R_3$  es alquilo inferior;

- 30  $R_4$  es piridilo no sustituido o sustituido con halógeno, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior o piperazinilo no sustituido o sustituido con alquilo inferior;

pirimidinilo no sustituido o sustituido con alcoxi inferior;

quinolinilo no sustituido o sustituido con halógeno;

o quinoxalinilo;

- 35  $R_5$  es hidrógeno o halógeno;

$n$  es 0 o 1;

$R_6$  es óxido;

con la condición de que si  $n=1$ , el átomo de N que porta el radical  $R_6$  tiene una carga positiva;

$R_7$  es hidrógeno o amino;

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

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

- 5 El prefijo "inferior" denota un radical 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 individuales o múltiples.
- Cuando se utiliza la forma en plural para los compuestos, sales y similares, se entiende que también significa un compuesto o sal individuales o similares.
- En una realización preferida, el alquilo tiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono y es especialmente un alquilo inferior.
- 10 Un alquilo inferior es preferiblemente alquilo con desde e incluyendo de 1 hasta e incluyendo 7, preferiblemente desde 1 e incluyendo 1 hasta e incluyendo 4, y es lineal o ramificado, preferiblemente un alquilo inferior es butilo, tal como n-butilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, propilo, tal como n-propilo o isopropilo, etilo o preferiblemente metilo.
- Un cicloalquilo es preferiblemente cicloalquilo con desde e incluyendo 3 hasta e incluyendo 6 átomos de carbono en el anillo; el cicloalquilo es preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- 15 Un alquilo que es sustituido por halógeno es preferiblemente perfluoro alquilo tal como trifluorometilo.
- Un halógeno es en especial flúor, cloro, bromo o yodo, especialmente flúor, cloro o bromo.
- A la vista de la cercana relación entre los compuestos novedosos en forma libre y los que están en forma de sus sales, incluyendo aquellas sales que puedan ser utilizadas como intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, cualquier referencia a los compuestos libres anterior a lo presente y de
- 20 aquí en adelante se entenderá como referente también a las sales correspondientes, según sea apropiado y conveniente.
- Las sales se forman, por ejemplo, como sales de adición ácida, preferiblemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de compuestos de fórmula I con un átomo de nitrógeno básico, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Ácidos inorgánicos adecuados son por ejemplo, ácidos 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 etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftalenodisulfónico, o ácido 2- o 3-mentilbencenosulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácidos N-metilo, N-etilo o N-propilsulfámico, u otros ácidos orgánicos,
- 25 tales como ácido ascórbico.
- Para propósitos de aislamiento o purificación también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solamente se emplean sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (cuando sea aplicable en la forma de preparaciones farmacéuticas), y por lo tanto estos son preferidos.
- 40 R<sub>1</sub> es preferiblemente fenilo cuando el fenilo está sustituido por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de
- Halógeno;
- alquilo inferior sustituido por halógeno, ciano, imidazolilo o triazolilo;
- amino sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo inferior y alquilsulfonilo inferior;
- 45 piperazinilo donde dicho piperazinilo es no sustituido o sustituido por 1 o 2 sustituyentes alquilo inferior;
- Imidazolilo;
- pirazolilo;
- y triazolilo.
- 50 R<sub>2</sub> es preferiblemente O.
- R<sub>3</sub> es preferiblemente Me
- 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;

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

n es preferiblemente 0.

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

Un compuesto preferido es un compuesto escogido del grupo consistente de 2-Metil-2-[4-(3-metil2-oxo-8-piridin-4-il 2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-propionitrilo;

2-Metil2-[4-(3-metil2-oxo-8-piridin-3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-propionitrilo;

2-{4-[8-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil2-oxo-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il]-fenil}-2-metilpropionitrilo;

10 2-{4-[8-(5-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil2-oxo-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il]-fenil}-2-metilpropionitrilo;

2-Metil2-{4-[3-metil2-oxo-8-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il]-fenil}-propionitrilo;

2-Metil2-(4-{3-metil-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil)-propionitrilo;

2-Metil2-[4-(3-metil2-oxo-8-quinolin- 3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-propionitrilo;

15 2-{4-[8-(2-Fluoro-quinolin- 3-il)-3-metil2-oxo-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il]-fenil}-2-metilpropionitrilo;

2-Metil2-[4-(3-metil2-oxo-8-quinolin- 6-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-propionitrilo;

2-Metil2-[4-(3-metil2-oxo-8-quinolin- 5-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-propionitrilo;

2-Metil2-[4-(3-metil2-oxo-8-quinoxalin-6-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-propionitrilo;

2-Etil2-[4-(3-metil2-oxo-8-piridin-3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-butironitrilo;

20 2-Etil2-[4-(3-metil2-oxo-8-quinolin- 3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-butironitrilo;

1-[3-Fluoro-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;

1-[3-Fluoro-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;

3-Metil1-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;

3-Metil1-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;

25 1-{4-[Bis-(2-metoxi-etil)-amino]-3-fluoro-fenil}-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;

1-{4-[Bis-(2-metoxi-etil)-amino]-3-fluoro-fenil}-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;

1-{4-[Bis-(2-metoxi-etil)-amino]-fenil}-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;

1-{4-[Bis-(2-metoxi-etil)-amino]-fenil}-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;

3-Metil1-naftalen-2-il-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;

30 3-Metil1-naftalen-2-il-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;

1-(2-Cloro-fenil)-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;

1-(2-Cloro-fenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;

3-Metil-8-piridin-3-il1-o-tolil1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;

3-Metil-8-quinolin- 3-il1-o-tolil1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;

35 1-(2-Etilfenil)-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;

1-(2-Etilfenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;

3-Metil-8-piridin-3-il1-(2-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;

3-Metil-8-quinolin- 3-il1-(2-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;

1-(4-Fluoro-2-metilfenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;

40 1-(4-Fluoro-2-metilfenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;

1-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;

1-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;

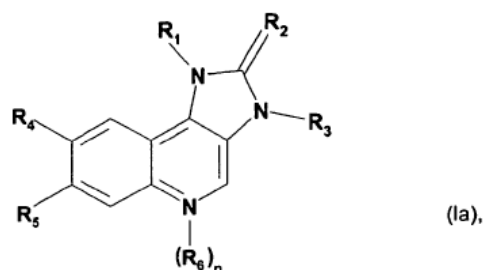
- 1-(3-Cloro-fenil)-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-(3-Cloro-fenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 3-Metil-8-piridin-3-il1-(3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 3-Metil-8-quinolin- 3-il1-(3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 5 1-(4-Metoximetilfenil)-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-(4-Metoximetilfenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-[2-Cloro-4-(2-metoxi-etil)-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-[2-Cloro-4-(2-metoxi-etil)-fenil]-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-[4-(2-Metoxi-etil)-fenil]-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 10 1-[4-(2-Metoxi-etil)-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 2-Metil2-[4-(3-metil2-oxo-5-oxy-8-piridin-3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-propionitrilo;  
 2-Metil2-[4-(3-metil2-oxo-5-oxy-8-quinolin- 3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-propionitrilo;  
 2-[4-(7-Fluoro-3-metil2-oxo-8-piridin-3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-2-metilpropionitrilo;  
 2-[4-(7-Fluoro-3-metil2-oxo-8-quinolin- 3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-2-metilpropionitrilo;  
 15 N-MetilN-[4-(3-metil2-oxo-8-piridin-3-il2,3-dihidroim-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-metanosulfonamida;  
 Metil[4-(3-metil2-oxo-8-piridin-3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-carbamic acid tert-butiléster;  
 Ácido etanosulfónico metil[4-(3-metil2-oxo-8-piridin-3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-amida;  
 Ácido etanosulfónico metil[4-(3-metil2-oxo-8-quinolin- 3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-amida;  
 N-EtilN-[4-(3-metil2-oxo-8-piridin-3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-metanosulfonamida;  
 20 N-EtilN-[4-(3-metil2-oxo-8-quinolin- 3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-metanosulfonamida;  
 2-[4-(3-Etil2-oxo-8-piridin-3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-2-metilpropionitrilo;  
 1-[3-Fluoro-4-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-[3-Fluoro-4-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-ilfenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 25 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-ilfenil)-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 3-Metil1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 3-Metil1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-[2-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-[2-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 30 1-[3-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-[3-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-(4-1-imidazol-1-il2-metilfenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-(4-imidazol-1-il2-metilfenil)-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 3-Metil1-(4-pirazol-1-ilfenil)-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 35 3-Metil1-(4-pirazol-1-ilfenil)-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 3-Metil-8-quinolin- 3-il1-(4-[1,2,4]triazol-1-ilfenyl)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 3-Metil-8-piridin-3-il1-(4-[1,2,4]triazol-1-ilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 3-Metil1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 3-Metil1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 40 1-(3-Cloro-4-piperazin-1-ilfenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-(3-Cloro-4-piperazin-1-ilfenil)-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;

- 1-(3-Cloro-4-piperazin-1-ilfenil)-8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-(3-Cloro-4-piperazin-1-ilfenil)-8-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 8-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 5 8-(5-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-[2-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-[2-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-8-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 10 1-(3-Cloro-4-piperazin-1-ilfenil)-3-metil-8-quinoxalin-6-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 3-Metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometilfenil)-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 3-Metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometilfenil)-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 8-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 15 8-(5-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 3-Metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometilfenil)-8-quinoxalin-6-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-[3-Cloro-4-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 20 1-[3-Cloro-4-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-[3-Cloro-4-(4-etilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-[3-Cloro-4-(4-etilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 25 1-[3-Cloro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-[3-Cloro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-[3-Cloro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-[3-Cloro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-(3-Cloro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-fenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 30 1-[4-(4-Etilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-[4-(4-Etilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-[4-(4-Etilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-[4-(4-Etilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 3-Metil-8-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-1-(3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 35 8-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 8-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-(3-Cloro-4-imidazol-1-ilfenil)-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-(3-Cloro-4-imidazol-1-ilfenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 2-Metil-2-[4-(3-metil-8-quinolin- 3-il-2-tioxo-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-propionitrilo;  
 40 2-Metil-2-[4-(3-metil-8-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-propionitrilo;  
 5-{1-(4-(Ciano-dimetilmetil)-fenil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin- 8-il}-piridin-2-carbonitrilo;

- 2-[4-(4-Amino-3-metil2-oxo-8-quinolin- 3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-2-metilpropionitrilo;  
 1-[4-(3-Metil2-oxo-8-piridin-3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-ciclopropanecarbonitrilo;  
 1-[4-(3-Metil2-oxo-8-quinolin- 3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-ciclopropanecarbonitrilo;  
 1-{4-[8-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil2-oxo-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il]-fenil}-ciclopropanecarbonitrilo;  
 5 1-[3-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-[3-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-8-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metil1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-[3-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-quinoxalin-6-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-(3-Cloro-4-piperazin-1-ilfenil)-8-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-3-metil1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-(3-Cloro-4-piperazin-1-ilfenil)-3-metil-8-pirimidin-5-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 10 1-(3-Cloro-4-piperazin-1-ilfenil)-8-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-3-metil1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-(3-Cloro-4-piperazin-1-ilfenil)-3-metil-8-pirimidin-5-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-(3-Cloro-4-piperazin-1-ilfenil)-3-metil-8-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-[3-Cloro-4-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-fenil]-8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona  
 15 1-[3-Cloro-4-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-fenil]-8-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metil1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;  
 1-[4-(cis-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 20 1-[4-(cis-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-8-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metil1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 8-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-3-metil1-(4-piperazin-1-il3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 3-Metil1-(4-piperazin-1-il3-trifluorometilfenil)-8-pirimidin-5-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 5-[3-Metil2-oxo-1-(4-piperazin-1-il3-trifluorometilfenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin- 8-il]-piridin-2- carbonitrilo;  
 3-Metil-8-(2-metilpiridin-4-il)-1-(4-piperazin-1-il3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 25 3-Metil-8-piridin-3-il1-(4-[1,2,4]triazol-1-il3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 3-Metil-8-quinolin- 3-il1-(4-[1,2,4]triazol-1-il3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 8-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil1-(4-[1,2,4]triazol-1-il3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;  
 8-(5-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil1-(4-[1,2,4]triazol-1-il3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin -2-ona;  
 30 5-[3-Metil2-oxo-1-(4-[1,2,4]triazol-1-il3-trifluorometilfenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin- 8-il]-piridin-2-carbonitrilo;  
 8-(6-Fluoro-piridin-3-il)-3-metil1-(4-[1,2,4]triazol-1-il3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 8-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-3-metil1-(4-[1,2,4]triazol-1-il3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;  
 3-Metil-8-pirimidin-5-il1-(4-[1,2,4]triazol-1-il3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 35 8-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-3-metil1-(4-[1,2,4]triazol-1-il3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;  
 8-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-3-metil1-(4-[1,2,4]triazol-1-il3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;  
 3-Metil1-(4-pirazol-1-il3-trifluorometilfenil)-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 3-Metil1-(4-pirazol-1-il3-trifluorometilfenil)-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 40 8-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil1-(4-pirazol-1-il3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 8-(5-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil1-(4-pirazol-1-il3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-(3-Cloro-4-[1,2,4]triazol-1-ilfenil)-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-(3-Cloro-4-[1,2,4]triazol-1-ilfenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;

1-(4-Imidazol-1-il3-trifluorometilfenil)-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-(4-Imidazol-1-il3-trifluorometilfenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-(4-Imidazol-1-il3-trifluorometilfenil)-8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-(4-Imidazol-1-il3-trifluorometilfenil)-8-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metil1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 5 3-Metil-8-piridin-3-il1-(4-[1,2,4]triazol-1-ylmetilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 3-Metil-8-quinolin- 3-il1-(4-[1,2,4]triazol-1-ylmetilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 1-(4-Imidazol-1-ylmetilfenil)-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona; y  
 1-(4-Imidazol-1-ylmetilfenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
 o un tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato de los mismos.

10 También se prefieren compuestos de la fórmula Ia,



en donde

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

15 Halógeno;

alquilo inferior no sustituido o sustituido con halo o ciano;

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

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

2-oxo-pirrolidinilo;

alcoxi inferior alquilo inferior;

imidazolilo;

pirazolilo y triazolilo;

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

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

R<sub>4</sub> es piridilo no sustituido o sustituido con alcoxi inferior o piperazinilo no sustituido o sustituido con alquilo inferior, o quinolinilo no sustituido o sustituido con halógeno,

o quinoxalinilo;

30 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;

o un tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato de los mismos.

35 Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que los compuestos de fórmula I, tienen propiedades farmacológicas ventajosas e inhiben la actividad de las quinasas lipídicas, tales como PI3-quinasa y/o miembros de la familia proteínas quinasas relacionadas con la PI3-quinasa (también denominada PIKK e incluyen DNA-PK, ATM, ATR,

hSMG-1 y mTOR), tal como la proteína quinasa ADN, y pueden utilizarse para tratar enfermedades o trastornos que dependan de la actividad de dichas quinasas.

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 PI3-quinasa, tales como condiciones proliferativas, inflamatorias o alérgicas, o trastornos que se presentan comúnmente en relación con los trasplantes.

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

Se prefiere un compuesto de fórmula (I) 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, pulmones, 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, soriasis, hiperplasia de la próstata, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelio, 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 se activa de forma aberrante.

Los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y obstructivas de las vías respiratorias, que dan como resultado, por ejemplo, la reducción del daño tisular, 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 de cualquier tipo o génesis incluyendo tanto asma intrínseco (no alérgico), como extrínseco (alérgico), asma suave, asma moderado, asma severo, asma bronquítico, asma inducido por ejercicio, asma ocupacional y asma inducido tras una infección bacteriana. El tratamiento del asma también debe entenderse como un tratamiento que cubre sujetos, por ejemplo, de menos de cuatro a cinco años de edad, que exhiben síntomas de ahogamiento y tienen diagnóstico o son diagnosticables como "infantes jadeantes", una categoría de pacientes establecida de preocupación médica mayor e identificados frecuentemente como asmáticos insipientes o en fase temprana. (Para conveniencia esta condición asmática particular se denominará como "síndrome de infante jadeante").

La eficacia profiláctica en el tratamiento del asma será evidenciada por una frecuencia o severidad reducidas del ataque sintomático, por ejemplo, de un ataque asmático o broncoconstrictor agudo, mejoramiento en la función pulmonar o hiperreactividad mejorada de las vías respiratorias. Puede ser evidenciado adicionalmente por un requerimiento reducido de otra terapia sintomática, esto es, terapia para o que pretende restringir o abortar un ataque sintomático cuando ocurre, por ejemplo, antiinflamatorio (por ejemplo corticosteroides) o broncodilatadora. El beneficio profiláctico en el asma puede ser evidente en particular en sujetos propensos a "catarro matinal". El "catarro matinal" es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos que está caracterizado por un ataque de asma, por ejemplo, entre las horas de aproximadamente 4 a 6 am, esto es, en un tiempo normalmente distante en forma sustancial de cualquier terapia para el asma sintomático administrada previamente.

La presente invención proporciona el compuesto de acuerdo con la fórmula I para uso en el tratamiento de otras enfermedades y condiciones inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las cuales es aplicable la presente invención e incluyen lecciones agudas del pulmón (ALI), síndrome de distensión respiratoria aguda en adultos (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 subsecuente a otras terapias con fármacos, en particular a otras terapias de fármacos inhalados. La presente invención también proporciona el compuesto de acuerdo con la fórmula I para uso en el tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, croupus, crónica o fitinoide. Enfermedades adicionales inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias para uso en el tratamiento incluyen neumoonosis (una enfermedad inflamatoria comúnmente ocupacional de los pulmones, acompañada frecuentemente por obstrucción de las vías respiratorias, bien sea crónica o aguda, y ocasionada por la inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, atracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis o bisinosis.

Con respecto a su actividad antiinflamatoria, en particular con relación a la inhibición de la activación de los eosinófilos, la presente invención proporciona el compuesto de acuerdo con la fórmula I para su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con los eosinófilos, por ejemplo eosinofilia, en particular trastornos relacionados con eosinófilos de las vías respiratorias (por ejemplo, que involucran la infiltración eosinofílica mórbida de tejidos pulmonares) incluyendo hipereosinofilia en cuanto afecta las vías respiratorias y/o los pulmones también, por ejemplo, en trastornos relacionados con los eosinófilos de las vías respiratorias consecuentes o concomitantes con el síndrome de Löffer, neumonía eosinofílica, infestación parasítica en particular metazoaria (incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluyendo el síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico y trastornos relacionados con los eosinófilos que afectan las vías respiratorias ocasionados por reacción a fármacos.

La presente invención proporciona el compuesto de acuerdo con la fórmula I para uso en el tratamiento de condiciones inflamatorias o alérgicas de la piel, por ejemplo soriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica,

alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiformes, escleroderma, vitiligo, angitis por hipersensibilidad, urticaria, bulos penfigoide, lupus eritematoso, pénfisus, epidermolysis bullosa adquirida, y otras condiciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

La presente invención proporciona el compuesto de acuerdo con la fórmula I para uso en el tratamiento de otras enfermedades o condiciones, tales como enfermedades o condiciones que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo, 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 autoinmune o que tienen un componente o etiología autoinmune, incluyendo desórdenes hematológicos autoinmunes (por ejemplo anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de células de glóbulos rojos puros y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodoma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, síndrome de Steven-Johnson, enfermedad celíaca idiopática, enfermedad inflamatoria de los intestinos autoinmune (por ejemplo, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis crónica por hipersensibilidad, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior) queratoconjuntivitis sicca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriática y glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo, incluyendo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambio minimal).

Adicionalmente, la invención proporciona el uso de de acuerdo con la fórmula I 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 los trasplantes.

La eficacia de los compuestos de la fórmula I y sales de los mismos como inhibidores de la PI3-quinasa puede demostrarse como sigue:

La reacción con la quinasa se llevó a cabo en un volumen final de 50  $\mu$ L por pozo de media área COSTAR, en una placa de 96 pozos. Las concentraciones finales de ATP y de fosfatidilo inositol en la prueba fueron de 5  $\mu$ M y 6  $\mu$ g/mL respectivamente. La reacción se inició mediante la adición de PI3 quinasa P110 $\beta$ . Los componentes de la prueba fueron agregados por pozo como sigue:

- 10  $\mu$ L de compuesto de prueba en DMSO al 5% por pozo en las columnas 2-1.
- La actividad total fue determinada mediante la adición de 10  $\mu$ L de DMSO al 5% vol/vol en los primeros 4 pozos de la columna 1 y en los últimos 4 pozos de la columna 12.
- El fondo fue determinado por la adición de un compuesto de 10  $\mu$ M del compuesto de control a los últimos 4 pozos de la columna 1 y los primeros 4 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  $\mu$ L de una solución de reserva 3 mM de ATP para una concentración final de 5  $\mu$ M por pozo  
1  $\mu$ L de [ $^{33}$ P] ATP sobre la fecha de actividad dando 0.05  $\mu$ Ci por pozo  
30  $\mu$ L de una solución de reserva 1 mg/mL de PI que da una concentración final de 6  $\mu$ g/mL por pozo  
5  $\mu$ L de una solución de reserva 1 M de  $MgCl_2$  que da una concentración final de 1 mM por pozo  
• Se agregaron por pozo 20  $\mu$ L de la mezcla de ensayo.
- Se prepararon de mL "mezcla de enzimas" por placa ( $X^*$   $\mu$ L de PI3 quinasa P110 $\beta$  en 2 mL de regulador de quinasa). La "mezcla de enzimas" se mantuvo sobre hielo durante la adición de las placas de ensayo.
- Se agregaron 20  $\mu$ L de "mezcla de enzimas" por pozo para iniciar la reacción.
- La placa fue encubada entonces a temperatura ambiente durante 90 minutos.
- La reacción fue terminada mediante la adición de 50  $\mu$ L de WGA-SPA suspensión de perlas por pozo.
- La placa de ensayo fue sellada utilizando TopSeal-S y se incubó a temperatura ambiente durante al menos 60 minutos.
- La placa de ensayo fue centrifugada entonces a 1500 rpm durante 2 minutos utilizando la centrifuga de mesa Jouan.
- La placa de ensayo fue contada utilizando un Packard TopCount, siendo contado cada uno durante 20 segundos.
- El volumen de la 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, gama y delta.

## Descripción de la prueba bioquímica de DNA-PK

La prueba fue hecha utilizando el kit V7870 de Promega, que cuantifica la actividad de la proteína quinasa dependiente de ADN, tanto en preparaciones de enzimas purificadas como en extractos nucleares de células. La ADN-PK es una proteína quinasa nuclear serina/treonina que requiere ADN de cadena doble (ADNds) para su actividad. El enlazamiento del ADNds a la enzima da como resultado la formación de la enzima activa y también acerca al sustrato a la enzima, permitiendo que ocurra la reacción de fosforilación.

El regulador de reacción DNA-PK X5 (HEPES 250 mM, KCl 500 mM,  $MgCl_2$  50 mM, EGTA 1 mM, EDTA 0.5 mM, DTT 5mM, pH hasta 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.

El regulador de activación se hizo a partir de 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  $[γ-^{32}P]$  ATP (5 µl de ATP 0.5 mM frío + 0.05 µl de Redivue  $[γ-^{32}P]$  ATP = Amersham AA0068-250 µCi, 3000Ci/mmol, 10 µCi/µl).

La enzima DNA-PK (Promega V5811, concentración= 100 U/µL) fue diluida 1/10 en regulador de reacción X1 y se mantuvo en hielo hasta el uso inminente. Se incubaron 10,8 µl de la enzima diluida con 1.2 µl de compuestos 100 µM (diluido 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 tubos con tapa de rosca, detrás de vidrio Perspex. Se transfirieron entonces 9.8 µl de la enzima a los tubos que contenían la mezcla de reacción y después de 5 minutos de incubación a 30°C, se detuvo la reacción agregando 12.5 µl de regulador de terminación (clorhidrato de guanidina 7.5 M).

Después de mezclar bien, se sembró una alícuota de 10 µl de cada tubo sobre una membrana de captura de biotina  $SAM^{2R}$ , la cual se dejó secar durante unos pocos minutos. La membrana fue lavada entonces exhaustivamente para retirar el exceso de  $[γ-^{32}P]$  ATP libre y proteínas nobiotiniladas: una vez durante 30 segundos en 200 ml de NaCl 2M, 3 veces durante 2 minutos cada vez en 200 ml de NaCl 2M, 4 veces durante 2 minutos cada vez en NaCl 2M en  $H_3PO_4$  al 1%, y dos veces durante 30 segundos cada vez en 100 ml de agua desionizada. Se dejó que la membrana secase entonces al aire a temperatura ambiente durante 30-60 minutos.

Cada cuadrado de membrana fue separada utilizando fórceps y tijeras y colocados 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  $^{32}P$  incorporada en el sustrato de péptido de ADN-PK biotinilado se determinó entonces por conteo de centelleo en líquido.

La eficacia de los compuestos de la presente divulgación para bloquear la activación de la ruta de PI3K/PKB puede ser demostrado en esquemas celulares como sigue:

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

En el día 1, se tripsinizan células U87MG (ATCC No. HTB-14), se cuentan en una cámara Neubauer y se diluyen en medio RPMI 1640 completo fresco hasta una concentración final de  $6 \times 10^5$  células/ml. Luego se cargan placas de cultivo de tejidos de diez (10) cm con 10 mL de la suspensión celular, y se incuban durante 18 horas.

En el día 2, se descarta el medio en placas y se reemplaza por medio RPMI 1640 que contiene bien sea DMSO o inhibidores [compuestos de la fórmula (I)]. Después de 30 minutos de contacto, se elimina el medio rápidamente por aspiración y las células se enjuagan dos veces con el PBS preenfriado. Las células se colocan entonces sobre hielo y se someten a lisis inmediatamente. Las muestras de proteína se resuelven entonces por SDS-PAGE y se transfieren a una membrana Immobilon-P para la detección de niveles de GSK3β, PKB, FosfoT308 PKB y FosfoS9 GSK3β por *western-Blotting*. Se secan entonces las membranas y se cubren con película de polietileno, y se amida la quimioluminiscencia en una Multimage<sup>TM</sup> Light Cabinet (Alpha Innotech Corp) manejada con el software FluorChem<sup>TM</sup> (Alpha Innotech Corp).

Los datos se analizan con el software AlphaEasy, se representan gráficamente como % del 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 (cuatro parámetros cúbicos logísticos) y se determinaron concordantemente los valores  $IC_{50}$ .

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

Pueden utilizarse ratones hembra atímicos Harlan nu/nu con tumores U87MG glioblastoma humano trasplantados para determinar la actividad antitumoral de los inhibidores de PI3 quinasa. En el día 0, con los animales bajo narcosis peroral, se coloca un fragmento tumoral de aproximadamente 25 mg bajo la piel del flanco izquierdo de los animales y la pequeña incisión se cierra por medio de ganchos de sutura. Cuando el tumor alcanza 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 periodo 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 a 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 a la línea celular U87MG, pueden utilizarse también otras líneas celulares de la misma forma, por ejemplo,

- la línea celular de adenocarcinoma de seno MDA-MB 468 (ATCC No. HTB132; véase también *In Vitro* 14, 911-15 [1978]);
- la línea celular de carcinoma de seno MDA-MB 231 (ATCC No. HTB-26; véase también *In 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]);
- la línea celular de carcinoma de próstata DU 145 (ATCC No. HTB 81; véase también *Cancer Res.* 37, 4049-58 [1978]);
- la línea celular de carcinoma de próstata PC-3 (preferida especialmente; 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]);
- la línea celular de cáncer de páncreas SUIT-2 (véase Tomioka et al., *Cancer Res.* 61, 7518-24 [2001])

Los compuestos de la invención exhiben actividad inhibidora de células T. Más particularmente los compuestos de la invención evitan la activación y/o la proliferación de células T, en, por ejemplo, solución acuosa, por ejemplo como se demuestra de acuerdo con el siguiente método de prueba. Se lleva a cabo un MLR de dos vías 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). Para resumir, se incuban células de bazo de ratones CBA y BALB/c ( $1.6 \times 10^5$  células para cada cepa por pozo en placas de microtitulación para cultivo de tejidos de fondo plano,  $3.2 \times 10^5$  en total) en medio RPMI que contiene FCS al 10%, 100 U/ml de penicilina, 100 mg/ml de estreptomicina (Gibco BRL, Basilea, Suiza), 50  $\mu$ M 2-mercaptotanol (Fluka, Buchs, Suiza) y compuestos diluidos en forma seriada. Se llevan a cabo 7 etapas de dilución de tres veces en duplicados por compuesto de prueba. Después de cuatro días de incubación se agrega 1  $\mu$ Ci de 3H-timidina. Las células se recolectan después de un periodo de incubación adicional de 5 horas, y la 3H-timidina incorporada se determina de acuerdo con procedimientos estándar. Los valores de fondo (control inferior) del MLR son la proliferación de células de BALB/c solas. Los controles inferiores se sustraen de todos los valores. Los controles altos sin ninguna muestra se toman como 100% de proliferación. Se calcula el porcentaje de inhibición por las muestras, y se determinan las concentraciones requeridas para inhibición del 50% (valores IC50). En esta prueba, los compuestos de la invención tienen valores IC50 en el rango de 1 nM a 10  $\mu$ M, preferiblemente de 10 nM a 100 nM.

Un compuesto de la fórmula (I) también puede utilizarse ventajosamente en combinación con otros compuestos antiproliferativos. Tales compuestos antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a inhibidores de aromatasa; antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa 1; inhibidores de topoisomerasa 2; compuestos activos microtubulares; compuestos alquilantes; inhibidores de la histona desacetilasa; compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular; inhibidores de la ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos que apuntan a/disminuyen una actividad de una quinasa proteínica o lipídica y compuestos adicionalmente antiangiogénicos; compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de una fosfatasa proteínica o lipídica; agonistas de la gonadorelina; antiandrógenos; inhibidores de la metionina aminopeptidasa; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de la heparanasa; inhibidores de las isoformas oncogénicas de RAS; inhibidores de la telomerasa; inhibidores del proteasoma; compuestos utilizados en el tratamiento de enfermedades malignas hematológicas; compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90 tales como 17-AAG (17-allylaminogeldanamycin, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-demetoxygeldanamycin, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conforma Therapeutics; temozolamida (TEMODAL®); inhibidores de la proteína de quinesina en aspa, tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromasina de CombinatoRx; inhibidores de MEK tales como ARRY 142886 de Array BioPharma, AZD6244 de AstraZeneca; PD181461 de Pfizer y la leucovorina.

El término "inhibidor de aromatasa" tal como se utiliza aquí se refiere a 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, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, cetoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. El exemestano puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que es comercializado, por ejemplo bajo la marca comercial AROMASIN. El formestano puede ser administrado e.g., en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial LENTARON. Fadrozole puede

ser administrado, e.g., en la forma e que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial AFEMA. Anastrozole puede ser administrado, e.g., en la forma e que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial ARIAMIDAX. Letrozole puede ser administrado, e.g., en la forma e que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial FEMARA o FEMAR. Aminoglutetiamida puede ser administrado, e.g., en la forma e que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial ORIMETEN. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico el cual es un inhibidor de aromatasa es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos para receptores de hormonas, por ejemplo, tumores de seno.

El término “antiestrógenos” tal como se utiliza aquí se relaciona con un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos al nivel del receptor de estrógenos. El término incluye, pero no se limita a tamoxifén, fulvestrant, raloxifén y raloxifén clorhidrato. El tamoxifén puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que es comercializado, por ejemplo bajo la marca comercial NOLVADEX. El raloxifén clorhidrato puede ser administrado, por ejemplo, en la forma en que es comercializado, por ejemplo bajo la marca comercial EVISTA. El fulvestrant puede ser formulado como se divulga en US 4,659,516 o puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que es comercializado, por ejemplo 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 al receptor de estrógenos, por ejemplo, tumores de seno.

El término “antiandrógenos” tal como se utiliza aquí se relaciona con cualquier sustancia que es capaz de inhibir los efectos biológicos de hormonas androgénicas e incluye, pero no se limita a, bicalutamida (CASODEX), la cual puede formularse, por ejemplo, como se divulga en US 4,636,505.

El término “agonista de gonadorelina” tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se divulga en US 4,100,274 y puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que es comercializada, por ejemplo bajo la marca comercial ZOLADEX. El abarelix puede ser formulado, por ejemplo como se divulga en US 5,843,901.

El término “inhibidor de topoisomerasa I” tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a topotecán, gimitecán, irinotecán, camptotecán y sus análogos, 9-nitrocampotecina y el conjugado macromolecular de camptotecina PNU166148 (compuesto A1 en WO 99/17804). El irinotecán puede ser administrado, por ejemplo en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial CAMPTOSAR. Topotecan puede ser administrado, e.g., en la forma e que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial HYCAMTIN.

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, CAELYX) daunorubicina, epirubicina, idarubicina nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido. El etopósido puede ser administrado, por ejemplo en la forma e que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial ETOPOPHOS. Teniposide puede ser administrado, e.g. en la forma e que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial VM 26-BRISTOL. Doxorubicin puede ser administrado, e.g. en la forma e que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial ADRIBLASTIN o ADRIAMYCIN. Epirubicin puede ser administrado, e.g. en la forma e que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial FARMORUBICIN. Idarubicin puede ser administrado, e.g. en la forma e que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial ZAVEDOS. Mitoxantrone puede ser administrado, e.g. en la forma e que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial NOVANTRON.

El término “agente activo de microtúbulos” se refiere a compuestos estabilizadores de microtúbulos, desestabilizadores de microtúbulos e inhibidores de la polimerización de microtubulina incluyendo, pero no limitándose a taxanos, por ejemplo paclitaxel o docetaxel, alcaloides vinca, por ejemplo vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermólidos, cochisina y epotilonas y derivados de los mismos, por ejemplo, epotilona B o D o derivados de la misma. El paclitaxel puede ser administrado e.g. en la forma e que es comercializado, e.g. TAXOL. Docetaxel puede ser administrado, e.g., en la forma e que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial TAXOTERE. Vinblastine sulfate puede ser administrado, e.g., en la forma e que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial VINBLASTIN R.P.. Vincristine sulfate puede ser administrado, e.g., en la forma e que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial FARMISTIN. Discodermolide puede obtenerse, e.g., 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 epotilona A y/o B.

El término “agente alquilante” tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, mefalan o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que es comercializada, por ejemplo, bajo la marca comercial CICLOSTIN. La ifosfamida puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que es comercializada, por ejemplo, bajo la marca comercial HOLOXAN.

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

- El término “antimetabolito antineoplástico” incluye, pero no se limita a, 5-Fluorouracilo o 5-FU, capecitabine, gemcitabine, DNA demethylating compounds, such as 5-azacitidine y decitabine, methotrexate y edatrexate, y antagonistas del ácido fólico tales como pemetrexed. Capecitabine puede ser administrado, e.g., en la forma e que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial XELODA. Gemcitabine puede ser administrado, e.g., en la forma e que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial GEMZAR.
- 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, por ejemplo bajo la marca comercial CARBOPLAT. Oxaliplatin puede ser administrado, e.g., en la forma e que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial ELOXATIN.
- El término “compuestos que apuntan a/disminuyen una actividad de una quinasa proteínica o lipídica; o una actividad de una fosfatasa proteínica o lipídica; o adicionalmente compuestos antiangiogénicos” tal como se utiliza aquí, incluye, pero no se limita a, inhibidores de proteína tirosina quinasa y/o cerina y/o treonina quinasa o inhibidores de quinasa lipídica, por ejemplo,
- a) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR), tales como los compuestos que apunta a, disminuyen o inhiben la actividad de PDGFR, especialmente compuestos que inhiben el receptor PDGF, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111;
- b) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR);
- c) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad del receptor I del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-IR), tales como compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de IGF-IR, especialmente compuestos que inhiben la actividad de quinasa del receptor de IGF-I, tales como los 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, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de tirosinas quinasas receptoras de Trk, o inhibidores de efrina B4;
- e) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del receptor Axl y de tirosina quinasa;
- f) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad del receptor de tirosina quinasa Ret;
- g) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad del receptor de tirosina quinasa Kit/SCFR, por ejemplo, imatinib;
- h) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de las tirosina quinasas del receptor C-kit - (parte de la familia PDGR), tales como compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de tirosina quinasa de receptor C-Kit, especialmente compuestos que inhiben el receptor C-Kit, por ejemplo imatinib;
- i) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl, sus productos de fusión genética (por ejemplo, BSR-Abl quinasa) y mutantes, tales como compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia Abl y sus productos de fusión genética, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; o dasatinib (BMS-354825)
- j) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad en los miembros de las familias de proteína quinasa C (PKC) y Raf de cerina/treonina quinasas, miembros de la familia de MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PDKB/Akt y Ras/MAPK, y/o miembros de la familia de quinasa dependiente de la ciclina (CDK, y son especialmente aquellos derivados de la estaurosporina divulgados en US 5,093,330, por ejemplo midostaurina; ejemplos de tales compuestos incluyen, por ejemplo, UCN-01, safinol, BAY 43-9006, Bryostatin 1, Perifosine; Ilmofosine; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; isochinolona compounds such as those disclosed in WO 00/09495; FTIs; PD184352 o QAN697 (un inhibidor de P13K) o AT7519 (inhibidor de CDK);
- k) Compuesto que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de proteína tirosina quinasa tales como compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de proteína tirosina quinasa que incluyen meclato de imatinib (GLEEVEC) o tirfostín. Un tirfostín 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 bencilidén malonitrilo o de las clases de compuestos S-arilbencenomalonitrilo o bisustrato quinolina, más especialmente cualquier compuesto seleccionado del grupo consistente de Tyrphostin A23/RG-50810; AG 99; Tyrphostin AG 213; Tyrphostin AG 1748; Tyrphostin AG 490; Tyrphostin B44; Tyrphostin B44 (+) enantiomer; Tyrphostin AG 555; AG 494; Tyrphostin AG 556, AG957 y adaphostin ácido (4-[(2,5-dihidroxifenil)metilamino]-benzoico adamantil éster; NSC 680410, adaphostin);
- l) Compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de factor de crecimiento epidérmico del receptor de tirosina quinasas (EGFR), ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo o heterodímeros) y sus mutantes tales como compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores del factor de

- crecimiento epidérmico son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben a miembros de la familia del receptor de tirosina quinasa EGF, por ejemplo, el receptor EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o se enlazan a EGF o 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 del 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 and, especialmente, WO 96/30347 (e.g. 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 derivados de 7H-pirrol-2,3-dipirimidina los cuales se divulgan en WO 03/013541;y
- m) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad del receptor c-Met, tales como compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de c-Met, especialmente compuestos que inhiben la actividad de quinasa del receptor c-Met que, o anticuerpos que apuntan al dominio extracelular de c-Met o se enlazan a HGF.
- Compuestos adicionales antiangiogénicos incluyen compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo, no relacionada con la inhibición de quinasa proteínica o lipídica, por ejemplo talidomida (THALOMID) y TNP-470.
- Los compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de una fosfatasa proteínica o lipídica son por ejemplo inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A o CDC25, por ejemplo ácido okadaico o un derivado de los mismos.
- Los 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 (BIOXX), heticoxib, valdecoxib o ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, por ejemplo ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluroanilino)fenilo acético, lumiracoxib.
- El término "bifosfonatos" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita, a ácido etridrónico, clodrónico, tilodrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico. El "ácido etridrónico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma como es comercializado e.g. bajo la marca comercial DIDRONEL. "Clodronic acid" puede ser administrado, e.g., en la forma e que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial BONEFOS. "Tiludronic acid" puede ser administrado, e.g., en la forma e que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial SKELID. "Acido pamidrónico" puede ser administrado, e.g. en la forma e que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial AREDIA™. "Ácido alendrónico" puede ser administrado, e.g., en la forma e que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial FOSAMAX. "Ácido ibandrónico" puede ser administrado, e.g., en la forma e que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial BONDRANAT. "Ácido risedrónico" puede ser administrado, e.g., en la forma e que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial ACTONEL. "Ácido zoledrónico" puede ser administrado, e.g. en la forma e que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial ZOMETA. El término "inhibidores de mTOR" se relaciona con compuestos que inhiben el objetivo en mamíferos de rapamicina (mTOR) y que poseen actividad antiproliferativa tal como sirolimos (Rapamune®), everolimus (Certican™), CCI-779 y ABT578.
- El término "inhibidor de heparanasa" tal como se utiliza aquí se refiere a compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la degradación del sulfato de heparina. El término incluye, pero no se limita a, PI-88.
- El término "modificador de la respuesta biológica" tal como se utiliza aquí se refiere a una linfoquina o interferones, por ejemplo interferón  $\gamma$ .
- El término "inhibidores de las isoformas oncogénicas de Ras", por ejemplo H-Ras, K-Ras o N-Ras, tal como se utiliza aquí se refiere a compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad oncogénica de Ras, por ejemplo un "inhibidor de la farnesilo 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, disminuyen o inhiben la actividad de la telomerasa. Los compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de la telomerasa son especialmente compuestos que inhiben el receptor de telomerasa, por ejemplo telomestatina.
- El término "inhibidor de la metionina aminopeptidasa" tal como se utiliza aquí se refiere a compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa. Los compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa son, por ejemplo, bengamida o un derivado del mismo.
- El término "inhibidor de proteasomas" tal como se utiliza aquí se refiere a compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma, incluyen, por ejemplo, Bortezomib (Velcade™) y MLN 341.
- El término "inhibidor de la matriz de metaloproteína" 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 oralmente biodisponible marimastat (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC-683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MM1270B o AAJ996.

El término “compuestos usados en el tratamiento de enfermedades hematológicas malignas” tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, inhibidores de la tirosina quinasa similares a FMS, por ejemplo compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de receptores de tirosina quinasa similares a FMS (Flt-3R); interferón, 1- $\beta$ -D-arabinofuransilcitosina (ara-c) y bisulfán; e inhibidores de ALK, por ejemplo, compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la quinasa de linfoma anaplásico.

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

El término “inhibidores de HSP90” tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de la ATPasa intrínseca del HSP90; la degradación, búsqueda, disminución o inhibición de las proteínas cliente de HSP90 a través de la ruta de la ubiquitina proteosoma. Los compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad intrínseca de la 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.

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 2C4. Por anticuerpos se entiende por ejemplo, anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multispecíficos formados a partir de al menos dos anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos en tanto exhiban la actividad biológica deseada.

Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML), los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse en combinación con terapias estándar para la leucemia, especialmente en combinación con terapias usadas para el tratamiento de AML. En particular, los compuestos de la fórmula (I) pueden administrarse en combinación con por ejemplo, inhibidores de la farnesilo transferasa y/o otros fármacos útiles para el tratamiento de AML, tales como Daunorubicin, Adriamycin, Ara-C, VP-16, Teniposide, Mitoxantrone, Idarubicin, Carboplatinum y PKC412.

El término “compuestos antileucémicos”, incluye, por ejemplo, Ara-C, un análogo de la pirimidina, que es el derivado 2'-alfa-hidroxi ribosa (arabinósido) de la desoxicitidina. También se incluye el análogo de la purina de hipoxantina, 6-mercaptopurina (6-MP) y fosfato de fludarabina. Los compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) tales como butirato de sodio y ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA) inhiben la actividad de las enzimas conocidas como histona desacetilasas. Inhibidores de HDAC específicos incluyen MS275, SAHA, FK228 (anteriormente FR901228), tricotatina A y compuestos divulgados en US 6,552,065, en particular N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1 H-indol-3-il)-etil] -amino]metil]fenil] -2 E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y N-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxi)etil]{2-(1 H-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 tal como octreotide y SOM230.

Las metodologías para deterioro de células tumorales se refieren a metodologías tales como radiación y por ionización. El término “radiación por ionización” citado anteriormente y en lo sucesivo significa radiación por ionización que se presenta bien como rayos electromagnéticos (tales como rayos X y rayos gama) o partículas (tales como partículas alfa y partículas beta). La radiación por ionización está provista en, pero no se limita a, terapia de radiación y es conocida en la técnica. Véase Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles y Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993).

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

El término inhibidores de la ribonucleótido reductasa se refiere a análogos de plus nucleósidos pirimidina o purina incluyen, pero no se limitan a, fludarabina y/o citosina arabinósido (ara-C) 6-tioguanine, 5-fluorouracilo, cladribine, 6-mercaptopurine (especialmente en combinación con ara-C contra ALL) y/o pentostatina. Los inhibidores de ribonucleótido reductasa son especialmente hidroxurea o derivados de 2-hidroxi-1 H-isoindol-1,3-diona, tales como PL-1, PL-2, PL-3, PL-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 WO98/35958, por ejemplo, 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o 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 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; ANGIOSTATIN, descrito por O'Reilly et al., Cell, Vol. 79, pp. 315-328 (1994); ENDOSTATIN, descrito por O'Reilly et al., Cell, Vol. 88,

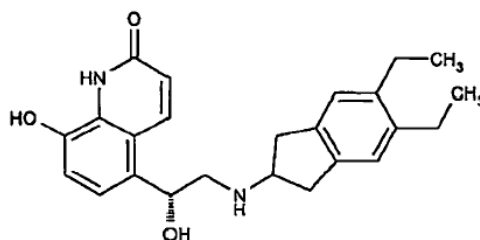
pp. 277-285 (1997); amidas del ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos del receptor de anti-VEGF, e.g. rhuMAb y RHUFab, aptámero de VEGF e.g. Macugon; inhibidores de FLT-4, inhibidores de FLT-3, anticuerpo VEGFR-2 IgG1, Angiozyme (RPI 4610) y Bevacizumab (Avastin™).

La terapia fotodinámica tal como se utiliza aquí se refiere a terapia que utiliza ciertas sustancias químicas conocidas y compuestos fotosensibilizantes para tratar o evitar cánceres. Ejemplos de terapias fotodinámicas incluyen tratamiento con compuestos, tales como por ejemplo VISUDYNE y porfimer sodio. Los esteroides angioestáticos 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, testosterone, estrona y dexametasona.

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

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

Fármacos antiinflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides tales como budenoside, beclamethasone dipropionate, fluticasone propionate, ciclesonide o mometasone furoate, 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 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 LTB<sub>4</sub> tales como LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC 53228, BIIL0 284, ONO 4057, SB 209247; y los descritos en US 5451700; antagonistas de LTD<sub>4</sub> tales como montelukast y zafirlukast; inhibidores de PDE4 tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilline (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(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 00n8774, 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 beta-2 adrenoreceptor tales como el buterol (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 solvatos) de la fórmula (I) de WO 00/75114, preferiblemente compuestos de los ejemplos de la misma, especialmente un compuesto de la fórmula



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula (I) de WO 04/16601, y también 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 CHF4226 (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 fármaco antihistamínicas adecuadas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofen, fumarato de clemastina, prometacina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, acelastina, ebastina, epinastina, misolastina y tefenadina así como las divulgadas en WO 03/099807, WO 04/026841 y JP 2004107299.

Otras combinaciones útiles de compuestos de la invención con fármacos antiinflamatorios son aquellas 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 CCR-10, CXCR-1, CXCR-2, CXCR-3, CXCR-4, CXCR-5, particularmente antagonistas de CCR-5 tales como los antagonistas de Schering-Plough SC- 351125, 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 reivindicaciones 18 y 19), WO 00/66558 (particularmente la reivindicación 8), WO 00/66559 (particularmente la reivindicación 9), WO 04/018425 y WO 04/026873.

La estructura de los compuestos activos identificados por los números de código, genéricos o nombres comerciales pueden tomarse a partir 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, que pueden ser utilizados en combinación con un compuesto de la fórmula (I), pueden ser preparados o administrados tal como se describe en la técnica, tal como en los documentos citados anteriormente.

Un compuesto de la fórmula (I) puede ser útil para tener ventaja en combinación con procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo, la administración de hormonas especialmente radiación.

Un compuesto de fórmula (I) puede ser particular se utilizado como radiosensibilizador, especialmente para el tratamiento de tumores que exhiben pobre sensibilidad a la radioterapia.

Por "combinación", se entiende una combinación fijada en una forma de dosificación unitaria, o un conjunto de partes para la administración combinada cuando un compuesto de la fórmula (I) y un asociado de combinación pueden administrarse independientemente al mismo tiempo o separadamente dentro de intervalos de tiempo que permitan especialmente que los patrones de combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo sinérgico.

La invención también proporciona una preparación farmacéutica, que comprende el compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de acuerdo con la fórmula I puede ser administrado solo o en combinación con uno o más compuestos terapéuticos, tomando la posible terapia de combinación la forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más compuestos terapéuticos que se agrupan o se dan independientemente uno de otro, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más otros compuestos terapéuticos. Un compuesto de 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 estas. Una terapia a largo plazo es posible igualmente como una terapia adyuvante en el contexto de las estrategias de tratamiento, como se describió anteriormente. Otros tratamientos posibles son terapia para mantener el estatus del paciente después de la regresión del tumor, o aún terapia quimiopreventiva, por ejemplo en pacientes en riesgo.

La dosificación del ingrediente activo depende de una variedad de factores que incluyen tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica 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 en particular empleado. Un médico, interno o veterinario de habilidad normal puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la condición. La precisión óptima en el alcance de la concentración del fármaco dentro del rango que produzca 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 de un compuesto de acuerdo con la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se va 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 mg, lo más preferiblemente desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 1000 mg por persona por día, divididos preferiblemente en una a tres dosis individuales que pueden ser, por ejemplo, del mismo tamaño. Usualmente, los niños reciben la mitad de la dosis del adulto.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier ruta convencional, en particular parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, entéricamente, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas, tópicamente, por ejemplo en la forma de lociones, geles,

ungüentos o cremas, o en una forma de aplicación nasal o un supositorio. La administración tópica es por ejemplo a la piel. Una forma adicional para administración tópica es 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 por formas convencionales mezclando el vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 5 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 de acuerdo con la fórmula I, junto con vehículos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para administración tópica, entérica, por ejemplo oral o rectal, o parentérica y que puede comprender el ingrediente activo
- 10 junto con los diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, manitol, y/o glicerol, y/o lubricantes y/o polietilén glicol. Las tabletas también pueden comprender aglomerantes, por ejemplo silicato de magnesio y aluminio, almidones, tales como almidón de maíz, trigo o arroz, gelatina, metilo celulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona, y sí 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 1 de la presente invención en la forma de composiciones administrables
- 15 parentéricamente o en la forma de soluciones en infusión. Las composiciones farmacéuticas pueden ser esterilizadas y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo conservantes, estabilizantes, agentes de humectación y/o emulsificantes, solubilizadores, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Las composiciones farmacéuticas presentes, las cuales pueden, sí se desea comprenden otras sustancias biológicamente activas según se preparan de una manera conocida per se, por ejemplo por medio de un mezclado convencional, granulación, confitería, procesos de disolución o liofilización, y comprenden aproximadamente 1% a 99%, especialmente desde
- 20 aproximadamente 1% hasta aproximadamente 20%, de ingredientes activos.

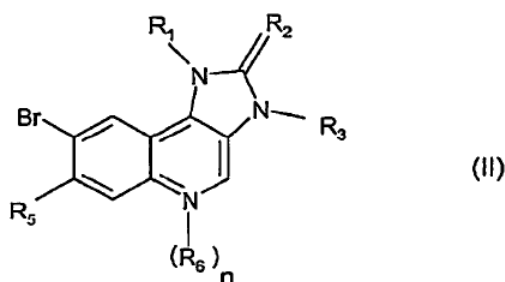
Adicionalmente, la presente invención proporciona el compuesto de acuerdo con la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, para uso en un método para el tratamiento de un cuerpo humano o animal.

- 25 La presente invención también se relaciona con el uso del compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto para preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa por ejemplo una enfermedad inflamatoria, o una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, o trastornos que se presentan comúnmente en conexión con los trasplantes.

- 30 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 comprende una dosis efectiva como antitumoral del compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto junto con un vehículo farmacéutico.

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

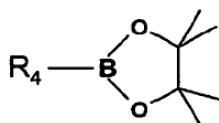
El compuesto de la invención puede prepararse por procesos que, aunque no se aplican hasta ahora para los nuevos compuesto de la presente invención son conocidos per se, especialmente por un proceso caracterizado porque la síntesis de un compuesto de la fórmula I donde los símbolos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $n$  son como se define para un compuesto de la fórmula I, un compuesto de la fórmula II.



- 40 donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_6$  y  $n$  son como se definen para un compuesto de la fórmula I que se hace reaccionar con un ácido borónico de la fórmula III



o de la fórmula IIIa



(IIIa)

donde  $R_4$  es como se define para un compuesto de la fórmula I en presencia de una base y un catalizador en un solvente adecuado; donde los compuestos de partida anteriores 2 y 3 también pueden estar presentes con grupos funcionales en formas protegidas si es necesario y/o en la forma de sales, asumiendo que hay presente un grupo formador de sal y que la reacción en forma de sal es posible;

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

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

Descripción detallada del proceso:

En la descripción más detallada del proceso más abajo,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  y  $n$  son como se define para los compuestos de la fórmula I, a menos que se indique otra cosa.

La reacción del compuesto de fórmula II y III se lleva a cabo preferiblemente bajo las condiciones de una 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 presencia de una base tal como carbonato de potasio.

Grupos protectores

Si uno o más de los otros grupos funcionales, por ejemplo carboxi, hidroxilo, amino o mercapto, están o requieren ser protegidos en un compuesto de las fórmulas II o III, puesto que no deben tomar parte en la reacción, estos son grupos tales que se usan usualmente en la síntesis de compuestos peptídicos, y también de cefalosporinas y penicilinas, así como de derivados de ácidos nucleicos y azúcares.

Los grupos protectores también pueden ya estar presentes en precursores y deben proteger los grupos funcionales involucrados contra reacciones secundarias no deseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvolisis y reacciones similares. Es característico de los grupos protectores que se prestan así mismo fácilmente, esto es, sin reacciones secundarias indeseadas, para la eliminación, típicamente por acetólisis, protonólisis, solvolisis, 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, cuáles grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas anteriormente y en lo sucesivo. La protección de tales grupos funcionales por tales grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de eliminación se describen por ejemplo en trabajos de referencia estándar tales como J.F.W. McOmie "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London y New York 1973, in T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, London y New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben Wei, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke y H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides y derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Etapas de proceso adicionales

En las etapas de proceso adicionales, llevadas a cabo como se desea, los grupos funcionales de los compuestos de partida que no deben tomar parte en la reacción pueden estar presentes en formas no protegidas o pueden ser protegidos por ejemplo por uno o más de los grupos protectores mencionados aquí anteriormente bajo "grupos protectores". Los grupos protectores son retirados entonces total o parcialmente de acuerdo con uno de los métodos aquí descritos.

Las sales de un compuesto de la fórmula I con un grupo formador de sales pueden prepararse de una manera conocida per se. Las sales de adición ácida de los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse así por tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Una sal con dos moléculas de ácido (por ejemplo un dihalógenouro de un compuesto de la fórmula I) también puede ser convertida en una sal con una molécula de ácido por compuesto (por ejemplo un monohalógenouro); esto puede hacerse calentando hasta una fusión, o por ejemplo calentando como sólido bajo un alto vacío a temperatura elevada, por ejemplo de 130 a 170°C, una molécula del ácido que está siendo expulsado por molécula de un compuesto de la fórmula I.

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

- 5 Las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo mezclas de diastereómeros, pueden ser separadas en sus correspondientes isómeros de una manera conocida per se por medio de métodos de separación adecuados. Las mezclas diastereoméricas por ejemplo puede ser separadas 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  $R_2$  es O, puede convertirse en el compuesto respectivo donde  $R_2$  es S, por ejemplo, usando 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-ditiaphosfetan) en un solvente apropiado tal como dioxano.

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

Condiciones generales de proceso

- 20 Todas las etapas de proceso descritas aquí pueden llevarse a cabo bajo condiciones de reacción conocidas, preferiblemente bajo aquellas mencionadas específicamente, en ausencia de o usualmente en presencia de solventes o diluyentes, preferiblemente tales como los inertes a los reactivos usados y capaces de disolverlos, 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.

- 30 Las sales pueden estar presentes en todos los compuestos de partida y transientes, si contienen grupos formadores de sales. Las sales pueden también estar presentes durante la reacción de tales compuestos, asumiendo que la reacción no se perturba de esta manera.

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

- 35 Los solventes a partir de los cuales pueden seleccionarse que sean adecuados para la reacción en cuestión incluyen por ejemplo agua, ésteres, típicamente alcanos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo, acetato de etilo, éteres, típicamente éteres alifáticos, por ejemplo dietilo éter, 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 halógenoados, 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 alcanos ácidos 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.

- 45 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).

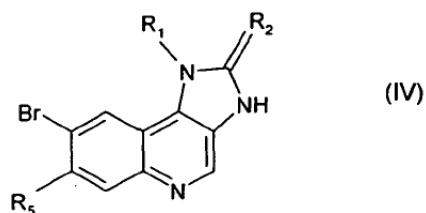
En la realización preferida, un compuesto de fórmula I se prepara de acuerdo con o en analogía al proceso y etapa del proceso definidas en los Ejemplos.

Materiales de partida

- 50 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 tales materiales de partida y condiciones de reacción seleccionados de tal forma que permitan la obtención de los compuestos preferidos.

Los materiales de partida de las fórmulas II y III son conocidos, comercialmente disponibles o pueden sintetizarse en analogía con o de acuerdo con métodos que son conocidos en la técnica.

- 55 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,



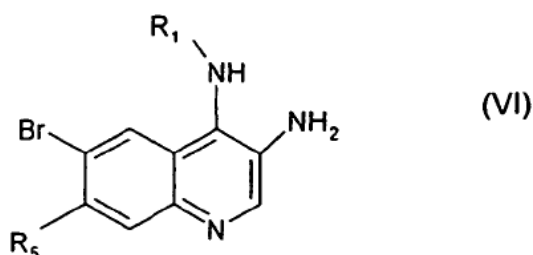
donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_5$  tiene los significados tal como se dieron bajo la fórmula I con un compuesto de fórmula V



donde  $R_3$  tiene el significado tal como se ha dado 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.

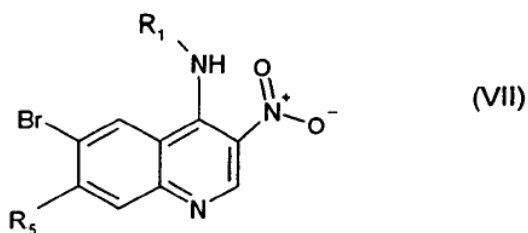
Un compuesto de la fórmula II, donde n es 0, puede ser convertido en el respectivo compuesto donde n es 1, por ejemplo, utilizando un oxidante apropiado, por ejemplo utilizando reacción con ácido meta-cloroperbenzoico en un solvente apropiado tal como diclorometano a temperatura ambiente.

Un compuesto de la fórmula IV, donde  $R_2$  es O, puede prepararse mediante 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.

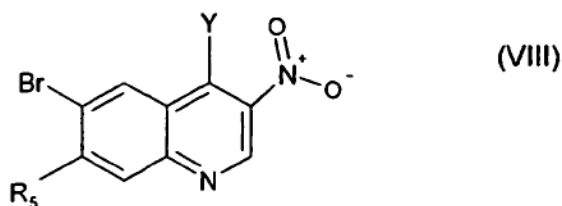
Un compuesto de la fórmula VI puede ser preparado mediante la reducción de un compuesto nitro de la fórmula VII,



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

La reducción tiene lugar preferiblemente en 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. La temperatura de reacción está preferiblemente entre 0 y 80°C, especialmente de 15 a 30°C.

Un compuesto de la fórmula VII puede prepararse mediante reacción de un compuesto VIII



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



- 5 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.

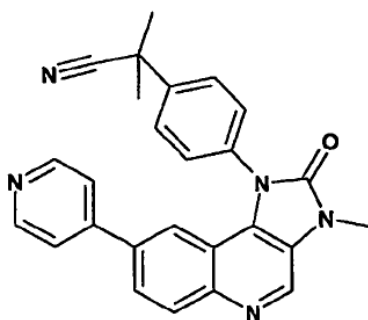
Todos los materiales de partida restantes tales como materiales de partida de la fórmula III, IV y V son conocidos, pudiéndose preparar de acuerdo con procesos conocidos, u obtenibles comercialmente; en particular, pueden prepararse utilizando los procesos tal como se describen en los Ejemplos.

Abreviaturas:

- 10 EtOAc acetato de etilo  
Me metilo  
m.p. punto de fusión  
Boc tert-butoxicarbonilo  
conc. concentrado
- 15 DMF N,N-dimetilformamida  
ES-MS espectrometría de masas por electroaspersión  
Grad gradiente  
H hora(s)  
HPLC cromatografía líquida de alta presión
- 20 l litro(s)  
min minuto(s)  
MS espectro de masas  
Prep. HPLC HPLC preparativa en fase reversa con C18  
sat. saturada
- 25 rt temperatura ambiente  
 $t_{ret}$  tiempo de retención por HPLC en minutos  
TFA ácido trifluoroacético  
THF tetrahidrofurano
- 30 Las temperaturas se miden en grados Celsius (°C). A menos que se indique otra cosa, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente (RT).  
Las proporciones de los solventes (por ejemplo en los eluyentes o mezclas de solventes) se dan en volumen por volumen (v/v).  
El gradiente lineal de HPLC entre A = H<sub>2</sub>O/TFA 1000:1 y B = acetonitrilo/TFA 1000:1
- 35 Gradiente 1: 2-100% B en 4.5 minutos y 1 minuto a 100% B; columna: Chromolith Performance 100 mm x 4.5 mm (Merck, Darmstadt, Alemania); rata de flujo 2 ml/minuto. Detección a 215 nm  
Gradiente 2: 2-100% B en 5 minutos y 2 minutos a 100% B; columna: Nucleosilo C<sub>18</sub> fase reversa; 150 mm x 4.6 mm (SMT, Burkard Instruments, Dietikon, Suiza); rata de flujo: 2.0 ml/minuto. Detección a 215 nm.

#### Ejemplo 1

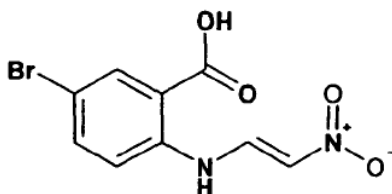
2-Metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-piridin-4-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo



Se agregan 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  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  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  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y se extrae con EtOAc (2X). La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  se filtra y evapora in vacuo. El residuo se carga sobre sílica gel y se purifica por cromatografía instantánea ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 97:3 a 18:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco. ES-MS: 420 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>; HPLC analítica:  $t_{\text{ret}}$  = 2.40 min (Grad 1).

### Ejemplo 1a

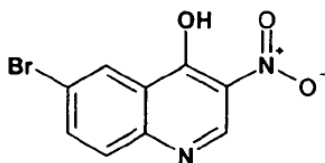
Ácido 5-Bromo-2-(2-nitro-vinilamino)-benzoico



Una suspensión de 25 g (16 mmol) del ácido 2-amino-5-bromo-benzoico (Fluka, Buchs, Suiza) en  $\text{H}_2\text{O}$ -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) durante 10 minutos a una mezcla enfriada con 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. El precipitado amarillo se filtra, se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  y se seca in vacuo a 40°C para dar el compuesto del título. ES-MS: 287, 289 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>, Patrón de Br;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  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

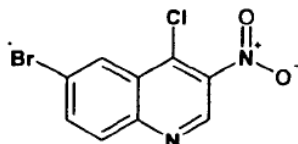
6-Bromo-3-nitro-quinolin-4-ol



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 se agitan durante 1.5 horas a 120°C. El precipitado se filtra y se lava con ácido acético hasta que el filtrado resulta incoloro, luego se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  y se seca in vacuo para dar el compuesto del título. ES-MS: 269, 271 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>, Patrón de Br; HPLC analítica:  $t_{\text{ret}}$  = 2.70 min (Grad 1).

**Ejemplo 1c**

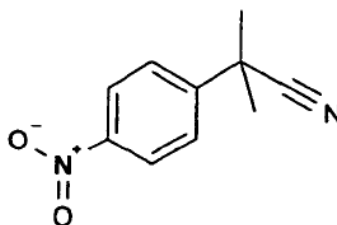
6-Bromo-4-cloro-3-nitro-quinolina



5 Se agitan 20 g (74.3 mmol) de 6-bromo-3-nitro-quinolin- 4-ol (Ejemplo 1b) en 150 ml (1.63 moles) de POCl<sub>3</sub> durante 45 min a 120°C. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y se vierte lentamente sobre hielo-agua. El precipitado 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**

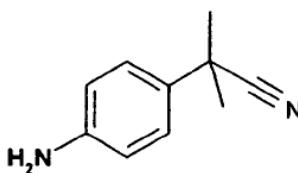
10 2-Metil-2-(4-nitro-fenil)-propionitrilo



15 A 15 g (92,5 mmol) de (4-nitro-fenil)-acetonitrilo (Fluka, Buchs, Suiza), se agregan 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> 10 g de (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 dietilo éter y se trata con carbón negro durante 30 minutos, se filtra sobre Celite y se evapora in vacuo para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.60 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 1e**

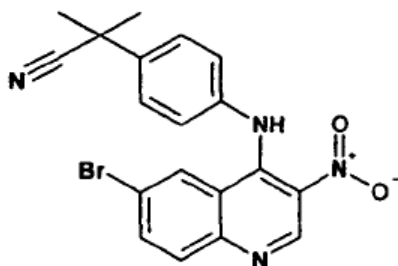
20 (2-(4-Amino-fenil)-2-metil-propionitrilo



25 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 terminada la reacción, el catalizador se filtra 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**

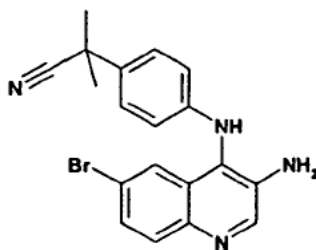
2-[4-(6-Bromo-3-nitro-quinolin-4-ylamino)-fenil]-2-metil-propionitrilo



- 5 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 NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado 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; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.69 min (Grad 1).

**Ejemplo 1g**

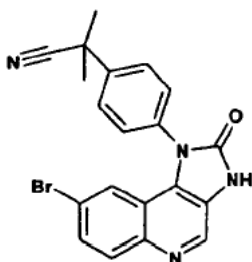
- 10 2-[4-(3-Amino-6-bromo-quinolin-4-ylamino)-fenil]-2-metil-propionitrilo



- 15 Se agitan 24 g (mmol 58.4) de 2-[4-(6-bromo-3-nitro-quinolin-4-ylamino)-fenil]-2-metil-propionitrilo (Ejemplo 1e) 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 terminada la reacción, se elimina el catalizador por filtración 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**

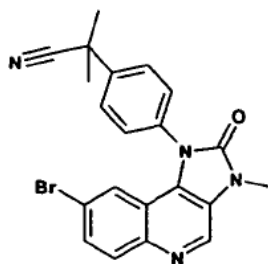
2-[4-(8-Bromo-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-2-metil-propionitrilo



- 20 Una solución de 5 g (13.1 mmol) de 2-[4-(3-amino-6-bromo-quinolin-4-ylamino)-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 NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, 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 evapora in vacuo para dar el compuesto del título crudo en forma de un sólido parduzco. 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



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), se agregan 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> a 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 se evapora in vacuo para dar el compuesto del título en forma de un sólido beige. ES-MS: 421, 423 (M + H)<sup>+</sup>, Patrón de Br; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.15 min (Grad 1).

Los siguientes compuestos (Tabla 1) se preparan de manera similar como la descrita 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 1i), con el ácido borónico apropiado:

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

**Ejemplo 3: ácido 4-metoxi-3-piridilborónico (Frontier Scientific, Logan, Estados Unidos),**

**Ejemplo 4: ácido 3-metoxipiridín-5-borónico éster de pinecol (Frontier Scientific, Logan, Estados Unidos)**

**Ejemplo 5: tert-butil éster del ácido 4 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)**

**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),**

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

**Ejemplo 8: ácido 2-fluoroquinolín-3-borónico (Lancaster, Morecambe, Reino Unido),**

**Ejemplo 9: ácido 6-quinolinborónico (Asychem, Durham, Estados Unidos),**

**Ejemplo 10: ácido 5-quinolinborónico (Asychem, Durham, Estados Unidos)), y**

**Ejemplo 11: clorhidrato de ácido 6-benzopirazinborónico (Asychem, Durham, Estados Unidos)**

Tabla 1

| Ejemplo | Nombre del 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       | de acuerdo con la fórmula I                                                                                                               | 470                        | 2.90 Grad 1            |
| 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 |

Los compuestos siguientes (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:

5

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

10 El compuesto del título se prepara de manera similar como se describe 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 como se describe 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:

15

Tabla 3

| Ejemplo | Nombre del compuesto                                                                                               | ES-MS (M + H) <sup>+</sup> | t <sub>ret</sub> [min] |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| 14      | 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   | 454                        | 2.26 Grad 1            |
| 15      | 1-[3-Fluoro-4-(2-oxo- pirrolidin-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

20 650 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 elimina por filtración y el filtrado se evapora in 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

25 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 NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso y con salmuera (3X), se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora. 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).

30

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 (Ejemplo 16a), y con el ácido borónico apropiado:

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<br>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<br>Grad 1         |

#### 5 Ejemplo 16a

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

El compuesto del título se obtiene de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 14a iniciando con 1-(4-nitrofenil)-pirrolidin-2-ona (Acros, Basel, 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 una 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<br>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<br>Grad 1         |

#### 15 Ejemplo 18a

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

El compuesto del título se obtiene de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 14a iniciando con (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).

#### 20 Ejemplo 18b

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

Se agitan durante 1.5 horas a temperatura ambiente 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 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 6:1 a 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. ES-MS: 273 (M + H)<sup>+</sup>.

Los siguientes compuestos (Tabla 6) se preparan de manera similar a como se describe 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<br>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<br>Grad 1 |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------|

**Ejemplo 20a**

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

5 El compuesto del título se obtiene de forma similar a la del in Ejemplo 18b iniciando con 4-fluoronitrobenceno (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 una 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:

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<br>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<br>Grad 1         |

10 Los siguientes compuestos (Tabla 8) se preparan de una 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:

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<br>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<br>Grad 1         |

15 Los siguientes compuestos (Tabla 9) se preparan de una 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:

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<br>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<br>Grad 1         |

20 Los siguientes compuestos (Tabla 10) se preparan de una 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:

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<br>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<br>Grad 1         |

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

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<br>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<br>Grad 1         |

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

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<br>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<br>Grad 1         |

Los siguientes compuestos (Tabla 13) se preparan de una 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:

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<br>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<br>Grad 1         |

Los siguientes compuestos (Tabla 14) se preparan de una 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:

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<br>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<br>Grad 1         |

5

Los siguientes compuestos (Tabla 15) se preparan de una 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:

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<br>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<br>Grad 1         |

10

Los siguientes compuestos (Tabla 16) se preparan de una 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:

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<br>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<br>Grad 1          |

15

#### Ejemplo 40a

##### 4-Metoximetilanilina

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).

20

Los siguientes compuestos (Tabla 17) se preparan de manera similar a como se describe 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 del 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-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona   | 2.53                       | 445<br>Grad 1          |
| 43      | 1-[2-Cloro-4-(2-metoxi-etil)-fenil] -3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona | 2.99                       | 495<br>Grad 1          |

**Ejemplo 42a**

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

- 5 2 g (13.2 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 de NaHCO<sub>3</sub> acuosa (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 una 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 del 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-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona | 2.37                       | 411<br>Grad 1          |
| 45      | 1-[4-(2-Metoxi-etil)-fenil] -3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona   | 2.83                       | 461<br>Grad 1          |

- 20 Los siguientes compuestos (Tabla 19) se preparan de una 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-metil-propionitrilo (Ejemplo 46a) con el ácido borónico apropiado:

Tabla 19

| Ejemplo | Nombre del 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-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil] -propionitrilo   | 436                        | 2.57<br>Grad 1         |
| 47      | 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 | 486                        | 3.11<br>Grad 1         |

**Ejemplo 46a**

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

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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2X). Las capas orgánicas se lavan con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso al 10%, y con salmuera, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y evaporan. El residuo se tritura en EtOAc caliente, luego se enfría a  $-18^\circ\text{C}$  y se filtra para dar el compuesto en forma de un sólido amarillo. ES-MS: 437, 439 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>, Patrón de Br; HPLC analítica:  $t_{\text{ret}}$  = 3.45 min (Grad 1).

- 5 Los siguientes compuestos (Tabla 20) se preparan de una 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:

Tabla 20

| Ejemplo | Nombre del compuesto                                                                                                    | ES-MS ( $\text{M} + \text{H}$ ) <sup>+</sup> | $t_{\text{ret}}$ [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<br>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<br>Grad 1         |

#### Ejemplo 48a

- 10 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-3-nitro-quinolina

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

#### Ejemplo 50

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

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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  junto con 414  $\mu\text{l}$  (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 agregan 15 mg (0.129 mmol) de cloruro de mesilo y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5.5 horas. La reacción se detiene con solución saturada acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2X). Las capas orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 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 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>; HPLC analítica:  $t_{\text{ret}}$  = 2.25 min (Grad 1).

- 25 **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

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

- 30 **Ejemplo 51**

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 una manera similar a la descrita en el Ejemplo 50 usando ácido 3-quinolinaborónico (Aldrich, Buchs, Suiza). Compuesto del título: ES-MS: 510 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>; HPLC analítica:  $t_{\text{ret}}$  = 2.65 min (Grad 1).

35 Los siguientes compuestos (Tabla 21) se preparan de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 50 usando ethansulfonilo chloride (Fluka, Buchs, Suiza) y con el ácido borónico apropiado.

Tabla 21

| Ejemplo | Nombre del compuesto                                                                                                  | ES-MS (M + H) <sup>+</sup> | t <sub>ret</sub> [min] |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| 52      | Etanosulfonic acid metil-[4-(3-metil-2-oxo- 8-piridin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil] -amida   | 438                        | 2.54<br>Grad 1         |
| 53      | Etanosulfonic acid metil-[4-(3-metil-2-oxo- 8-quinolin- 3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil] -amida | 488                        | 3.03<br>Grad 1         |

- 5 Los siguientes compuestos (Tabla 22) se preparan de una 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-dihidro-imidazo [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 del 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-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil] -metanosulfonamida   | 474                        | 2.33<br>Grad 1         |
| 55      | N-Etil-N-[4-(3-metil-2-oxo- 8-quinolin- 3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil] -metanosulfonamida | 524                        | 2.72<br>Grad 1         |

#### 10 Ejemplo 56

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

El compuesto del título se prepara de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 haciendo reaccionar 2-[4-(8-bromo-2-oxo- 2,3-dihidro-imidazo [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-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona

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

#### 30 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 una manera similar a la descrita en el Ejemplo 57 usando 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**

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 a la 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-quinolinborónico. La eliminación del grupo protector tert-butoxicarbonilo se lleva a cabo usando 4 N HCl en dioxano siguiendo los 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

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

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 conduciendo 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, USA) y ácido 3-quinolinborónico. 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**

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

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-quinolinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 535.4 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.93 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 63a**

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

5 ml of N-metilpiperazina se agregan a una solución de 600 mg (1.5 mmol) of (6-bromo-3-nitro-quinolin-4-il)-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-amina (Ejemplo 63b) in 2 ml of DMSO. La reacción se calienta a 180 °C durante 1 h en un horno microondas (Emrys Optimizer, Personal Chemistry). Después de ese 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).

**Ejemplo 65**

5 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-quinolinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 536.4 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.78 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 65a**

10 3-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina

Se disuelven 298 mg (0.92 mmol) de tert-butil éster del ácido [3-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil] -carbámico (Ejemplo 65b) 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

20 Se disuelven 583 mg (2 mmol) de tert-butil éster del ácido [4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil] -carbámico (Ejemplo 65c) 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**

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

25 Se disuelven 478 mg (2.5 mmol) de 4-(4-metilpiperazino)anilina (Acros, New Jersey, Estados Unidos) en 10 ml de THF y 0.67 ml (3 mmol) de Boc<sub>2</sub>O y 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**

35 1-(4-Imidazol-1-il-2-metil-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 4-imidazol-1-il-2-metilfenilamina (Ejemplo 68a) y ácido 3-quinolinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 483.4 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.78 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 67a**

40 4-Imidazol-1-il-2-metil-fenilamina

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**

45 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

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

**Ejemplo 69a**

## 5 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**

## 10 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: ES-MS: 419.3 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.80 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 71**

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

15 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-quinolinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 470.3 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.99 minutos (Grad 2).**Ejemplo 71a**

4-[1,2,4]Ttriazol-1-il-fenilamina

20 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**

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

25 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 71 usando ácido 3-piridinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 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

30 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-quinolinborónico. 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

35 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 18a/b usando 2-fluoro-5-nitrobenzotrifluoride (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

40 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 73 usando ácido 3-piridinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 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-il-fenil)-3-metil-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona

45 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-quinolinborónico y eliminación del grupo protector tert-butoxicarbonilo en forma 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

El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 1e usando tert-butil éster del ácido 2-cloro-4-(4-nitro-fenil)-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).

**5 Ejemplo 75b**

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

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 etanol 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

A una solución de 0.45 ml (4 mmol) de 4-fluoronitrobenceno (Aldrich, Buchs, Suiza) en 10 ml de DMSO se agregan 1.12 g (6 mmol) de tert-butil éster de 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: ES-MS: 471.3 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.42 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 77**

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

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, USA). Compuesto del título: ES-MS: 501.4 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.55 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 79**

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**

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

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

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

- 5 1-(3-Cloro-4-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 75 usando ácido benzopirazin-5-borónico HCl (Asymchem, Durham, NC, USA). Compuesto del título: ES-MS: 522.4 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.70 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 84

- 10 3-Metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-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 tert-butil éster del ácido 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

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

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

- 20 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)<sup>-</sup>.

#### 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

- 25 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 84 usando 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

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

- 30 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

- 35 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

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).

- 40 **Ejemplo 89**

1-[3-Cloro-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

- 45 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 eliminación del grupo protector tert-butoxicarbonilo en forma 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

El compuesto del título se obtiene de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1e iniciando con 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).

**5 Ejemplo 89b**

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

Se agitan 983 mg (3.64 mmol) 1-(2-cloro-4-nitro-fenil)-3,5- cis-dimetil-piperazina (Ejemplo 89c), 1.59 g (7.29 mmol) de 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 1M a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se detiene con salmuera y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavan con HCl acuoso 1M, 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 1:0 a 39:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido color rosáceo. ES-MS: 370 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.73 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 89c**

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

15 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) y 580 mg (5.73 mmol) de trietilamina en 20 ml de EtOH se calienta 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 topa en EtOAc. Las capas orgánicas se extraen con HCl acuoso 1M (5X) y las capas acuosas combinadas se basifican con NaHCO<sub>3</sub> y se extraen con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3X), se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, 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<sub>ret</sub>= 2.72 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 90**

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

25 El compuesto del título se obtiene de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 89 usando ácido 3-quinolinborónico y eliminación del grupo protector tert-butoxicarbonilo en forma similar a la descrita en el Ejemplo 59. Compuesto del título: ES-MS: 549 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.60 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 91**

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

30 El compuesto del título se obtiene de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 3-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamina (Zerenex, Greater Manchester, UK) y ácido 3-piridinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 499 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.24 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 92**

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

35 El compuesto del título se obtiene de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 3-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamina (Zerenex, Greater Manchester, UK) y ácido 3-quinolinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 549 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.58 minutos (Grad 1).

**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

40 El compuesto del título se obtiene de una forma 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<sub>ret</sub>= 2.32 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 93a**

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

45 El compuesto del título se obtiene de una forma 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<sub>ret</sub>= 1.80 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 93b**

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

El compuesto del título se obtiene de una forma 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<sub>ret</sub>= 2.76 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 94**

5 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 una forma 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).

**Ejemplo 95**

10 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

El compuesto del título se obtiene de una forma 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 en forma 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

El compuesto del título se obtiene de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1e iniciando con 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

El compuesto del título se obtiene de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 89b iniciando con 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

El compuesto del título se obtiene de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 18b iniciando con cis-2,6-dimetilpiperazina (Aldrich, Buchs, Suiza) y 2-fluoro-5-nitrobenzotrifluoride (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

El compuesto del título se obtiene de una forma 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 en forma 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

El compuesto del título se obtiene de una forma 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

El compuesto del título se obtiene de una forma 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 una forma 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<sub>ret</sub>= 2.73 minutos (Grad 1).

#### Ejemplo 99

- 5 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 una forma 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<sub>ret</sub>= 2.45 minutos (Grad 1).

#### Ejemplo 99a

- 10 4-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenilamina

El compuesto del título se obtiene de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando N-isopropilpiperazina (Aldrich, Buchs, Suiza). Compuesto del título: ES-MS: 288 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 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 una forma 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<sub>ret</sub>= 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 una forma 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, USA) y eliminación del grupo protector tert-butoxicarbonilo en forma similar a la descrita en el Ejemplo 59. Compuesto del título: ES-MS: 505 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 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 una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 2-trifluorometilaniлина (Fluka, Buchs, Suiza) y ácido 2-metoxi-5-piridinborónico (Lancaster, Morecambe, UK). Compuesto del título: ESMS: 451 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 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 una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 2-trifluorometilaniлина (Fluka, Buchs, Suiza) y ácido 6-benzopirazinaborónico clorhidrato (Asychem, Durham, USA). Compuesto del título: ES-MS: 472 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 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 una forma 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<sub>ret</sub>= 2.09 minutos (Grad 1).

- 40

#### Ejemplo 104a

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

El compuesto del título se obtiene de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1e iniciando con 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).

- 45

#### Ejemplo 104b

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

1.0 g (5.21 mmol) de 3,4-dicloronitrobenceno (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 calienta en un horno microondas a 180°C durante 1 hora 40 minutos. La mezcla de reacción se detiene con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrae con EtOAc (2X). Las

- 50

capas orgánicas se lavan con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (3X), con salmuera, se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y evaporan. El residuo es purificado por cromatografía instantánea sobre sílica gel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 1:0 a 93:1) para proveer el compuesto del título en forma de un aceite. ES-MS: 224 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>; HPLC analítica:  $t_{\text{ret}}$  = 2.11 minutos (Grad 1).

#### 5 Ejemplo 105

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 una forma 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 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>; HPLC analítica:  $t_{\text{ret}}$  = 2.44 minutos (Grad 1).

#### 10 Ejemplo 106

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

100 mg (0.213 mmol) de acuerdo con la fórmula I (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  $\text{NaHCO}_3$  saturado acuoso y se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2X). Las capas orgánicas se lavan con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y evaporan. El residuo es purificado por HPLC preparativa para proveer el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco. ES-MS: 486 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>; HPLC analítica:  $t_{\text{ret}}$  = 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

20 El compuesto del título se obtiene de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando ácido 2-metil-4-piridilborónico (Asymchem, Durham, USA). Compuesto del título: ES-MS: 434 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>; HPLC analítica:  $t_{\text{ret}}$  = 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]-piridin-2-carbonitrilo

25 El compuesto del título se obtiene de una forma 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, USA). Compuesto del título: ES-MS: 445.5 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>; HPLC analítica:  $t_{\text{ret}}$  = 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

30 110 mg (0.182 mmol) de 2-[4-[4-(4-metoxi-benzylamino)-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 de TFA se agita a temperatura ambiente durante 24 horas y luego a 35°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se purifica por HPLC preparativa para proveer el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco. ES-MS: 485 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>; HPLC analítica:  $t_{\text{ret}}$  = 2.86 minutos (Grad 1).

#### 35 Ejemplo 109a

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

40 100 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) del 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  $\text{NaHCO}_3$  saturado acuoso y se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2X). Las capas orgánicas se lavan con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y evaporan para proveer el compuesto del título en forma de un sólido pardo crudo. ES-MS: 605 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>; HPLC analítica:  $t_{\text{ret}}$  = 3.29 minutos (Grad 1).

#### 45 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

50 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  $\text{POCl}_3$  en 25 ml de tolueno se calientan a 100°C durante 5 horas. Se agregan 948 mg (6.18 mmol) de  $\text{POCl}_3$  y la mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 15.5 horas. La mezcla de reacción se detiene con  $\text{NaHCO}_3$  saturado acuoso y se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2X). Las capas orgánicas se lavan con  $\text{NaHCO}_3$  saturada acuoso, salmuera, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y evaporan para proveer el compuesto crudo del título. ES-MS: 504 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>; HPLC analítica:  $t_{\text{ret}}$  = 3.56 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 109c**

2-Metil-2-[4-(3-metil-2-oxo- 5-oxi8-quinolin- 3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil] -propionitrilo

- 5 El compuesto del título se obtiene de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 2-[4-(8-bromo-3-metil-2-oxo- 5-oxi2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil] -2-metilpropionitrilo (Ejemplo 109d) y ácido 3-quinolinborónico. Compuesto del título: 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-oxi2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil] -2-metil-propionitrilo

- 10 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 secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y evaporan. El sólido es triturado con 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).

**Ejemplo 110**

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

- 15 El compuesto del título se obtiene de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 1-(4-amino-fenil)-ciclopropanecarbonitrilo (Ejemplo 110a) y ácido 3-piridinborónico. Compuesto del título: ES-MS: 418 (M+H)<sup>+</sup>; analytical

HPLC: t<sub>ret</sub>= 3.82 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 110a**

- 20 1-(4-Amino-fenil)-ciclopropanecarbonitrilo

- 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 difenilfosforilazida (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 5ml de HCl 4M en dioxano a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto crudo desprotegido se purifica 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).

**Ejemplo 110b**

- 30 Ácido 4-(1-Ciano-ciclopropil)-benzoico

- A 2 g (12.4 mmol) de ácido 4-(cianometil)benzoico (Ubichem, Eastleigh, Reino Unido) y 10.9 ml (124 mmol) de 1,2-dibromohetano (Fluka, Buchs, Suiza) enfriados a 0°C con un baño de hielo se agrega una solución de 4.4 g (62 mmol) de cloruro de bencilo trietilamonio en 50 ml de NaOH acuoso 8M. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente y luego se acidifica a pH 1-2 con HCl acuoso 6M 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 producir 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] -ciclopropanecarbonitrilo

- 40 El compuesto del título se obtiene de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 1-(4-amino-fenil)-ciclopropanecarbonitrilo (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]-ciclopropanecarbonitrilo

- 45 El compuesto del título se obtiene de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 1-(4-amino-fenil)-ciclopropanecarbonitrilo (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

- 50 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

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**

5 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 6-benzopirazinaborónico acid hidrócloride.

Compuesto del título: ES-MS: 536.6 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.80 minutos (Grad 2).

**Ejemplo 116**

10 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 2-metoxi-5-pirimidineborónico acid (Frontier Scientific, Logan, USA). Compuesto del título: ES-MS: 502 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.40 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 117**

15 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 5-pirimidineborónico acid (Frontier Scientific, Logan, USA). 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

20 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 75 usando 2-picoline-4-borónico acid. Compuesto del título:

ES-MS: 485 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 2.14 minutos (Grad 1).

**Ejemplo 119**

25 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 una forma similar a la descrita en el Ejemplo 89 usando ácido 2-metoxi-5-piridinborónico y eliminación del grupo protector tert-butoxicarbonilo en forma 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**

30 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 una forma 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 en forma 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).

**Ejemplo 121**

35 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

40 El compuesto del título se obtiene de una forma 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 en forma 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

45 El compuesto del título se obtiene de una forma 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 en forma 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**

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).

5 **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

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

**Ejemplo 125**

10 5-[3-Metil-2-oxo- 1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo [4,5-c]quinolin- 8-il] -piridin-2-carbonitrilo

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**

15 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

20 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

25 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

30 El compuesto del título se obtiene de forma 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

35 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 128 usando ácido 3-quinolinborónico. 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).

40 **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**

45 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] -piridin-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

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

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

#### Ejemplo 134

- 10 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 2,6-dimetoxi-ácido 3-piridinborónico (Lancaster, Morecambe, UK). Compuesto del título: ES-MS: 548.6 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 4.54 minutos (Grad 2).

#### Ejemplo 135

- 15 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-pirimidineborónico. 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

- 20 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-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona

- 25 El compuesto del título se obtiene como se describe en el Ejemplo 128 usando ácido 2,4-dimetoxi-5-piridinborónico (Frontier Scientific, Logan, USA). 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

- 30 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

- 35 El compuesto del título se obtiene de forma 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

- 40 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).

- 45 **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**

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 se obtiene de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1 iniciando con 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**

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

El compuesto del título se obtiene de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 104a/b iniciando con 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

El compuesto del título se obtiene de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 142 iniciando con 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

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 forma similar a la del Ejemplo 138a usando imidazol. Compuesto del título: ESMS: 228 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica: t<sub>ret</sub>= 3.73 minutos (Grad 2).

**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**

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

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

El compuesto del título se obtiene de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1 iniciando con 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

El compuesto del título se obtiene de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1e iniciando con 1-(4-nitro-benzil)-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-benzil)-1H-[1,2,4]triazol

- 5 1.0 g (4.63 mmol) de bromuro de 4-nitrobencilo (Fluka, Buchs, Suiza) 7.99 mg (11.6 mmol) de 1,2,4-triazol y 0.692 ml (4.63 mmol) de 1,5-diazabicyclo[5.4.0] -5-undecene (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> saturado acuoso 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 es purificado 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 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 se obtiene de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1 iniciando con 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 se obtiene de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 147a/b iniciando con 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

- 25 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).

**Ejemplo 152**

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

- 30 152-1) 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 del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-2) 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 del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-3) Sal de de acuerdo con la fórmula I del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 35 152-4) 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 del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-5) 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 del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-6) 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] -butironitrilo del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 40 152-7) 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] -butironitrilo del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-8) Sal de 1-[3-fluoro-4-(2-oxo- pirrolidin-1-il)-fenil] -3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 45 152-9) 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 del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-10) Sal de 3-metil-1-[4-(2-oxo- pirrolidin-1-il)-fenil] -8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;

- 152-11) Sal de 3-metil-1-[4-(2-oxo- pirrolidin-1-il)-fenil] -8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-12) Sal de 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 del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 5 152-13) Sal de 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 del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-14) 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 del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 10 152-15) 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 del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-16) Sal de 3-metil-1-naftalen-2-il-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-17) Sal de 3-metil-1-naftalen-2-il-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 15 152-18) Sal de 1-(2-cloro-fenil)-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-19) Sal de 1-(2-cloro-fenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-20) Sal de 3-metil-8-piridin-3-il-1-o-tolil-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 20 152-21) Sal de 3-metil-8-quinolin- 3-il-1-o-tolil-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-22) Sal de 1-(2-etil-fenil)-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-23) Sal de 1-(2-etil-fenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 25 152-24) Sal de 3-metil-8-piridin-3-il-1-(2-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-25) Sal de 3-metil-8-quinolin- 3-il-1-(2-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 30 152-26) Sal de 1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-27) Sal de 1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-28) Sal de 1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 35 152-29) Sal de 1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-30) Sal de 1-(3-cloro-fenil)-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 40 152-31) Sal de 1-(3-cloro-fenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-32) Sal de 1-(4-metoximetil-fenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-33) Sal de 1-[2-cloro-4-(2-metoxi-etil)-fenil] -3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 45 152-34) Sal de 1-[4-(2-metoxi-etil)-fenil] -3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-35) 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 del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 50 152-36) 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 del ácido 4-Toluenosulfónico;

- 152-37) 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 del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-38) 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 del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 5 152-39) 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 del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-40) Sal del ácido etanosulfónico metil-[4-(3-metil-2-oxo- 8-piridin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil] -amida del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 10 152-41) Sal del ácido etanosulfónico metil-[4-(3-metil-2-oxo- 8-quinolin- 3-il-2,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil] -amida del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-42) 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 del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-43) 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 del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 15 152-44) 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 del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-45) 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 del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 20 152-46) 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 del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-47) Sal de 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 del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-48) Sal de 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 del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 25 152-49) 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 del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-50) Sal de 3-metil-1-(4-pirazol-1-il-fenil)-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 30 152-51) 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 del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-52) 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 del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-53) 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 del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 35 152-54) 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 del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-55) Sal de 1-[4-(3-metil-2-oxo- 8-piridin-3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil] - ciclopropanocarbonitrilo del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 40 152-56) Sal de 1-[4-(3-metil-2-oxo- 8-quinolin- 3-il-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil] - ciclopropanocarbonitrilo del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-57) 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 del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-58) Sal de 1-(3-cloro-4-piperazin-1-il-fenil)-3-metil-8-pirimidin-5-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 45 152-59) Sal de 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-[1,2,4]triazol-1-il-3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 152-60) Sal de 1-(3-cloro-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;
- 50 152-61) Sal de 1-(3-cloro-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;

152-62) Sal de 1-(4-imidazol-1-il-3-trifluorometil-fenil)-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;

152-63) Sal de 1-(4-imidazol-1-il-3-trifluorometil-fenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;

5 152-64) 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 del ácido 4-Toluenosulfónico;

152-65) Sal de 3-metil-8-quinolin- 3-il-1-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenil)-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico;

10 152-66) Sal de 1-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido 4-Toluenosulfónico.

### Ejemplo 153

Las siguientes sales de ácido maleico se preparan en relación estequiométrica de 1:1 siguiendo condiciones de reacción estándar en analogía con o de acuerdo con métodos que son conocidos en la técnica:

15 153-1) 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 del ácido maleico;

153-2) 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 del ácido maleico;

153-3) 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 del ácido maleico;

20 153-4) 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 del ácido maleico;

153-5) 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 del ácido maleico;

25 153-6) Sal de 3-metil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil] -8-quinolin- 3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido maleico;

153-7) Sal de 3-metil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil] -8-piridin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido maleico;

153-8) 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 del ácido maleico;

30 153-9) 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 del ácido maleico;

153-10) Sal de 1-(3-cloro-4-piperazin-1-il-fenil)-8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido maleico;

35 153-11) Sal de 1-(3-cloro-4-piperazin-1-il-fenil)-8-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido maleico;

153-12) 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 del ácido maleico;

153-13) 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 del ácido maleico;

40 153-14) 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 del ácido maleico;

153-15) Sal 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 del ácido maleico;

45 153-16) Sal de 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 del ácido maleico;

153-17) 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 del ácido maleico;

153-18) 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 del ácido maleico;

50 153-19) Sal de 1-[3-cloro-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil] -3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido maleico;

153-20) 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 del ácido maleico;

153-21) 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 del ácido maleico;

5 153-22) Sal de 1-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil] -3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido maleico;

153-23) 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 del ácido maleico;

10 153-24) 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 del ácido maleico;

153-25) 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 del ácido maleico;

153-26) 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 del ácido maleico;

15 153-27) 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 del ácido maleico;

153-28) 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 del ácido maleico;

20 153-29) Sal de 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 del ácido maleico;

153-30) 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 del ácido maleico;

153-31) Sal de 3-metil-8-(2-metil-piridin-4-il)-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidroimidazo [4,5-c]quinolin- 2-ona del ácido maleico;

25 153-32) 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 del ácido maleico.

#### Ejemplo 154: Cápsulas suaves

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

30 Composición

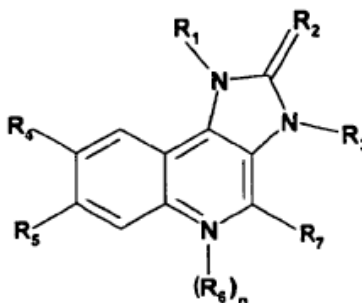
|                    |          |
|--------------------|----------|
| Ingrediente activo | 250 g    |
| Lauroglicol        | 2 litros |

Proceso de preparación: El ingrediente activo pulverizado se suspende en Lauroglikol® (propilén glicol laurato, Gattefossé SA, Saint-Priest, Francia) y se tritura en un pulverizador en húmedo para producir un tamaño de partícula de aproximadamente 1 a 3 µm. porciones de 0.419 g de la mezcla y luego se introduce en cápsulas de gelatina blanda utilizando una máquina llenadora de cápsulas.

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



Fórmula I

en donde

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;

- 10 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo no sustituido o sustituido con halógeno, ciano, imidazolilo o triazolilo; cicloalquilo;

amino sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo,

C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo sulfonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alcoxi y C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alquilamino;

- 15 piperazinilo no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo y C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alquil sulfonilo; 2-oxo-pirrolidinilo;

C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo;

imidazolilo;

pirazolilo;

y triazolilo;

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

R<sub>3</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo;

R<sub>4</sub> es piridilo no sustituido o sustituido con halógeno, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alcoxi o piperazinilo no sustituido o sustituido con C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo;

pirimidinilo no sustituido o sustituido con C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alcoxi;

- 25 quinolinilo no sustituido o sustituido con halógeno;

o quinoxalinilo;

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;

R<sub>7</sub> es hidrógeno o amino;

o un tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato de los mismos.

- 5 2. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, el cual se escoge de entre  
2-Metil-2-[4-(3-metil2-oxo-8-piridin-4-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-propionitrilo;  
2-Metil-2-[4-(3-metil2-oxo-8-piridin-3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-propionitrilo;  
2-{4-[8-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil2-oxo-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il]-fenil}-2-metilpropionitrilo;  
2-{4-[8-(5-Metoxi-pyidin-3-il)-3-metil2-oxo-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il]-fenil}-2-metilpropionitrilo;  
10 2-Metil-2-[4-(3-metil2-oxo-8-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-  
propionitrilo;  
2-Metil-2-(4-(3-metil-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-pyidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-  
fenil)-propionitrilo;  
2-{4-[8-(2-Fluoro-quinolin- 3-il)-3-metil2-oxo-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il]-fenil}-2-metilpropionitrilo;  
15 2-Metil-2-[4-(3-metil2-oxo-8-quinolin- 6-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-propionitrilo;  
2-Metil-2-[4-(3-metil2-oxo-8-quinolin- 5-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-propionitrilo;  
2-Metil-2-[4-(3-metil2-oxo-8-quinoxalin-6-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-propionitrilo;  
2-Etil-2-[4-(3-metil2-oxo-8-piridin-3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-butironitrilo;  
2-Etil-2-[4-(3-metil2-oxo-8-quinolin- 3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1 -il)-fenil]-butironitrilo;  
20 1-[3-Fluoro-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
1-[3-Fluoro-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
3-Metil1-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin. 2-ona;  
3-Metil1-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
1-{4-[Bis-(2-metoxi-etil)-amino]-3-fluoro-fenil}-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
25 1-{4-[Bis-(2-metoxi-etil)-amino]-3-fluoro-fenil}-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
1-{4-[Bis-(2-metoxi-etil)-amino]-fenil}-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
1-{4-[Bis-(2-metoxi-etil)-amino]-fenil}-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
3-Metil1-naftalen-2-il-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
3-Metil-1-naftalen-2-il-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;  
30 1-(2-Cloro-fenil)-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;

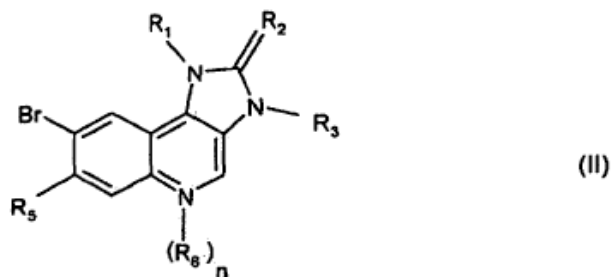
- 1-(2-Cloro-fenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 3-Metil-8-piridin-3-il1-o-tolil1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 3-Metil-8-quinolin- 3-il1-o-tolil1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-(2-Etilfenil)-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 5 1-(2-Etilfenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 3-Metil-8-piridin-3-il1-(2-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 3-Metil-8-quinolin- 3-il1-(2-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-(4-Fluoro-2-metil.fenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-(4-Fluoro-2-metilfenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 10 1-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-(3-Cloro-fenil)-3-metil-8-piridin-3-il1, 3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-(3-Cloro-fenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 3-Metil-8-piridin-3-il1-(3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 15 3-Metil-8-quinolin- 3-il1-(3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-(4-Metoximetilfenil)-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-(4-Metoximetilfenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-[2-Cloro-4-(2-metoxi-etil)-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-[2-Cloro-4-(2-metoxi-etil)-fenil]-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 20 1-[4-(2-Metoxi-etil)-fenil]-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-[4-(2-Metoxi-etil)-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 2-Metil-2-[4-(3-metil2-oxo-5-oxy-8-piridin-3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-propionitrilo;
- 2-Metil-2-[4-(3-metil2-oxo-5-oxy-8-quinolin- 3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-propionitrilo;
- 2-[4-(7-Fluoro-3-metil2-oxo8-piridin-3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-2-metilpropionitrilo;
- 25 2-[4-(7-Fluoro-3-metil2-oxo-8-quinolin- 3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-2-metilpropionitrilo;
- N-Metil-N-[4-(3-metil2-oxo-8-piridin-3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-metanosulfonamida;
- Metil [4-(3-metil2-oxo-8-piridin-3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-carbamic acid tert-butiléster;
- Ácido etanosulfónico metil[4-(3-metil2-oxo-8-piridin-3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-amida;
- Ácido etanosulfónico metil[4-(3-metil2-oxo-8-quinolin- 3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-
- 30 amida;

- N-Etil-N-[4-(3-metil2-oxo-8-piridin-3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-metanosulfonamida;
- N-Etil-N-[4-(3-metil2-oxo-8-quinolin- 3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-metanosulfonamida;
- 2-[4-(3-Etil2-oxo-8-piridin-3-il2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-2-metilpropionitrilo;
- 1-[3-Fluoro-4-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-  
 5 2-ona;
- 1-[3-Fluoro-4-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-  
 2-ona;
- 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-ilfenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-ilfenil)-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 10 3-Metil1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 3-Metil1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-[2-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-[2-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-[3-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 15 1-[3-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-(4-Imidazol-1-il2-metilfenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-(4-Imidazol-1-il2-metilfenil)-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 3-Metil1-(4-pirazol-1-ilfenil)-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 3-Metil1-(4-pirazol-1-ilfenil)-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 20 3-Metil-8-quinolin- 3-il1-(4-[1,2,4]triazol-1-ilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 3-Metil-8-piridin-3-il1-(4-[1,2,4]triazol-1-ilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 3-Metil1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-8-quinolin- 3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 3-Metil1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-(3-Cloro-4-piperazin-1-ilfenil)-3-metil-8-quinofin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 25 1-(3-Cloro-4-piperazin-1-ilfenil)-3-metil-8-piridin-3-il1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-(3-Cloro-4-piperazin-1-ilfenil)-8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-(3-Cloro-4-piperazin-1-ilfenil)-8-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metil1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 30 8-(5-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;

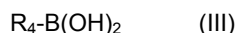
- 1-[2-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-[2-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-8-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-(3-Cloro-4-piperazin-1-ilfenil)-3-metil-8-quinoxalin-6-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 3-Metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometilfenil)-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 5 3-Metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometilfenil)-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 8-(5-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 3-Metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometilfenil)-8-quinoxalin-6-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-[3-Cloro-4-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-[3-Cloro-4-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 10 1-[3-Cloro-4-(4-etilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-[3-Cloro-4-(4-etilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-[3-Cloro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-[3-Cloro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-[3-Cloro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 15 1-[3-Cloro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-[4-(4-Etilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-[4-(4-Etilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-[4-(4-Etilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-[4-(4-Etilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 20 3-Metil-8-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1-(3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 8-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 8-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-(3-Cloro-4-imidazol-1-ilfenil)-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-(3-Cloro-4-imidazol-1-ilfenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 25 2-Metil-2-[4-(3-metil-8-quinolin- 3-il-2-tioxo-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-propionitrilo;
- 2-Metil-2-[4-(3-metil-8-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-propionitrilo;
- 5-{1-[4-(Ciano-dimetilmetil)-fenil]-3-metil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin- 8-il)-piridin-2-carbonitrilo;
- 2-[4-(4-Amino-3-metil-2-oxo-8-quinolin- 3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-2-metilpropionitrilo;
- 30 2-Metil-2-[4-(3-metil-8-quinolin- 3-il-2-tioxo-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 1-il)-fenil]-propionitrilo;

- 1-[4-(3-Metil-2-oxo-8-piridin-3-il)-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-fenil]-ciclopropanecarbonitrilo;
- 1-[4-(3-Metil-2-oxo-8-quinolin-3-il)-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-fenil]-ciclopropanecarbonitrilo;
- 1-[4-[8-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-fenil]-ciclopropanecarbonitrilo;
- 1-[3-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 5 1-[3-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-8-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 1-[3-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-quinoxalin-6-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 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;
- 1-(3-Cloro-4-piperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-pirimidin-5-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 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;
- 10 1-(3-Cloro-4-piperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-pirimidin-5-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 1-(3-Cloro-4-piperazin-1-il)-fenil]-3-metil-8-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 1-[3-Cloro-4-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-fenil]-8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 15 1-[3-Cloro-4-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-fenil]-8-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 1-[4-(cis-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 1-[4-(cis-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-8-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 20 8-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-1-(4-piperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-8-pirimidin-5-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 5-[3-Metil-2-oxo-1-(4-piperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-il]-piridin-2-carbonitrilo;
- 3-Metil-8-(2-metilpiridin-4-il)-1-(4-piperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 25 3-Metil-8-piridin-3-il-1-(4-[1,2,4]triazol-1-il)-3-trifluorometilfenil]-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-8-quinolin-3-il-1-(4-[1,2,4]triazol-1-il)-3-trifluorometilfenil]-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-[1,2,4]triazol-1-il)-3-trifluorometilfenil]-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-(5-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-[1,2,4]triazol-1-il)-3-trifluorometilfenil]-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 5-[3-Metil-2-oxo-1-(4-[1,2,4]triazol-1-il)-3-trifluorometilfenil]-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-il]-piridin-2-carbonitrilo;
- 30 8-(6-Fluoro-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-[1,2,4]triazol-1-il)-3-trifluorometilfenil]-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-[1,2,4]triazol-1-il)-3-trifluorometilfenil]-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-8-pirimidin-5-il-1-(4-[1,2,4]triazol-1-il)-3-trifluorometilfenil]-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-(2-Metoxi-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;

- 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;
- 3-Metil-1-(4-pirazol-1-il-3-trifluorometilfenil)-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 3-Metil-1-(4-pirazol-1-il-3-trifluorometilfenil)-8-quinolin-3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 5 8-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-pirazol-1-il-3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 8-(5-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-pirazol-1-il-3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-(3-Cloro-4-[1,2,4]triazol-1-ilfenil)-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-(3-Cloro-4-[1,2,4]triazol-1-ilfenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-(4-Imidazol-1-il-3-trifluorometilfenil)-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 10 1-(4-Imidazol-1-il-3-trifluorometilfenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-(4-Imidazol-1-il-3-trifluorometilfenil)-8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 1-(4-Imidazol-1-il-3-trifluorometilfenil)-8-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 3-Metil-8-piridin-3-il-1-(4-[1,2,4]triazol-1-ylmetilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 3-Metil-8-quinolin- 3-il-1-(4-[1,2,4]triazol-1-ylmetilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- 15 1-(4-Imidazol-1-ylmetilfenil)-3-metil-8-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona; y
- 1-(4-Imidazol-1-ylmetilfenil)-3-metil-8-quinolin- 3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin- 2-ona;
- o un tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato de los mismos.
3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o un N-óxido o un tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, para uso como agente farmacéutico.
- 20 4. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o un N-óxido o un tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un enfermedad proliferativa, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad respiratoria obstructiva.
- 25 5. Un uso de acuerdo con la reivindicación 4 donde la enfermedad proliferativa es una enfermedad de un tumor líquido o sólido.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o un N-óxido o un tautómero de los mismos, 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 respiratoria obstructiva.
- 30 7. Un compuesto para uso en el tratamiento de una enfermedad de acuerdo con la reivindicación 6 donde la enfermedad proliferativa es una enfermedad de un tumor líquido o sólido.
8. Una preparación farmacéutica, que comprende un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o un N-óxido o un tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35 9. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque un derivado de imidazoquinolina de la fórmula II



en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $n$  son como se define para un compuesto de la fórmula I se hace reaccionar con un ácido borónico de la fórmula III



- 5 En donde  $R_4$  es como se definió para un compuesto de la fórmula I en la presencia de una base y un compuesto de paladio (II) en la presencia de un solvente inerte;

10 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, con la condición de que está presente un grupo formador de sal y la reacción en forma de sal es posible; se elimina cualquier grupo protector en un derivado protegido de un compuesto de la fórmula I; y, si se desea, un compuesto obtenible de la fórmula I es convertido en otro compuesto de la fórmula I, un compuesto libre de la fórmula I es convertido en una sal, una sal obtenible de un compuesto de la fórmula I es convertido en el compuesto libre u otra sal, y/o una mezcla de compuestos isoméricos de la fórmula I es separada en los isómeros individuales.

- 15 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para uso en combinación con uno o más otros compuestos antiproliferativos en terapia tumoral.

20 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 donde el uno o más compuestos antiproliferativos se selecciona de inhibidores de aromatasas, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, compuestos activos en microtúbulos, compuestos alquilantes, inhibidores de histona desacetilasa, compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular, inhibidores de ciclooxigenasa, inhibidores de MMP, inhibidores de mTOR, antimetabolitos antineoplásicos, compuestos de platino, compuestos que apuntan a/disminuyen una actividad de una quinasa proteínica o lipídica y adicionalmente compuestos antiangiogénicos, compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de una fosfatasa proteínica o lipídica, agonistas de godanorelina, antiandrógenos, inhibidores de 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 hematológicas malignas, compuesto que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de Flt-3, inhibidores de Hsp90, inhibidores de la proteína quinesina de espiga o inhibidores de MEK.

- 25 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para uso en combinación con la administración de hormonas o radiación.