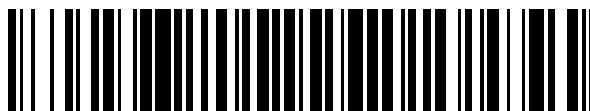


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 169**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/42** (2006.01)

**A01N 43/54** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2009 E 09704760 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 2244574**

54 Título: **Compuestos tricíclicos como moduladores de la síntesis de TNF y como inhibidores de PDE4**

30 Prioridad:

**25.01.2008 US 23617**

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

**21.11.2014**

73 Titular/es:

**HIGH POINT PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)  
4170 Mendenhall Oaks Parkway  
High Point, NC 27265, US**

72 Inventor/es:

**MJALLI, ADNAN M M;  
GADDAM, BAPU;  
POLISETTI, DHARMA RAO;  
KOSTURA, MATTHEW y  
GUZEL, MUSTAFA**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

ES 2 523 169 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

Compuestos tricíclicos como moduladores de la síntesis de TNF y como inhibidores de PDE4

## 5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con compuestos químicos útiles como inhibidores de la actividad de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y como inhibidores de la fosfodiesterasa IV (PDE4), métodos de síntesis para su fabricación, y métodos para el uso de tales compuestos.

10

## Antecedentes de la invención

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), referido también como TNF, DIF, TNF-alfa, TNFA, y TNFSF2, es una citocina asociada a la célula que se procesa a partir de una forma precursora de 26 kd a una forma soluble de 17 kd. TNF- $\alpha$  ha mostrado ser un mediador primario en humanos y en animales de la inflamación, fiebre, y respuestas en fase aguda, similar a aquellas observadas durante infección aguda y shock. El exceso de TNF- $\alpha$  ha mostrado ser letal. Existe en la actualidad considerable evidencia de que bloquear los efectos de TNF- $\alpha$  por el uso del receptor de TNF soluble o con anticuerpos de neutralización específicos puede ser beneficioso en una variedad de circunstancias que incluyen enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide (RA), diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM o diabetes tipo II), y enfermedad de Crohn.

20

El factor de necrosis tumoral (TNF) se encontró primero en el suero ratones y conejos infectados con Bacillus Calmette-Guerin o inyectados con endotoxina, y fue reconocido sobre la base de sus propiedades citotóxicas, metabólicas y antitumorales. Muchos tejidos y células pueden producir TNF pero su producción se lleva a cabo en gran parte por macrófagos y monocitos.

25

TNF puede tener un efecto positivo en el organismo huésped mediante la estimulación de los neutrófilos y los monocitos y mediante la inhibición de la replicación de virus. Por otra parte, el TNF- $\alpha$  activa las defensas inmunes contra los parásitos y actúa directa o indirectamente como mediador en las reacciones inmunes, procesos inflamatorios y otros procesos en el cuerpo, aunque los mecanismos por los que trabaja aún no se han aclarado en un número de casos. La administración de TNF- $\alpha$  también puede ir acompañada de fenómenos nocivos tales como daños en los tejidos y choque, que pueden remediarse por medio de anticuerpos contra el TNF- $\alpha$ .

30

TNF- $\alpha$  parece ser un mediador de la caquexia que puede ocurrir en enfermedades crónicamente invasivas, por ejemplo, parasitarias. TNF- $\alpha$  también parece jugar un papel importante en la patogénesis del choque causado por bacterias gram negativas, por ejemplo, choque endotóxico; el TNF- $\alpha$  también parece estar implicado en algunos, si no en todos los efectos de los lipopolisacáridos. También se ha postulado que el TNF- $\alpha$  tiene una función en el daño tisular que se produce en los procesos inflamatorios en las articulaciones y otros tejidos, y en la letalidad y la morbilidad de la reacción de injerto contra huésped (GVHR, rechazo de trasplantes). Se reporta una correlación entre la concentración de TNF en el suero y el desenlace fatal de las enfermedades meningocócicas.

40

La administración de TNF- $\alpha$  durante un período prolongado provoca un estado de anorexia y malnutrición que tiene síntomas similares a los de la caquexia, que acompañan a las enfermedades infecciosas crónicas y neoplásicas.

Una proteína derivada de la orina de pacientes con fiebre tiene una actividad inhibidora de TNF; se presume que el efecto de esta proteína se debe a un mecanismo competitivo a nivel de los receptores (similar al efecto del inhibidor de la interleucina 1).

45

Los anticuerpos anti-TNF- $\alpha$  (cA2) son eficaces en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide (RA), cuyo descubrimiento condujo a un mayor interés en la búsqueda de inhibidores de TNF- $\alpha$  novedosos como posibles fármacos potentes para la RA. La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune que se caracteriza por cambios patológicos irreversibles en las articulaciones. Además de la RA, los antagonistas del TNF- $\alpha$  pueden usarse en numerosas afecciones y enfermedades patológicas. Algunas pruebas que indican la importancia biológica de TNF- $\alpha$  se obtuvieron por experimentos *in vivo* en ratones, en los que los genes de los ratones para TNF- $\alpha$  o su receptor estaban inactivados. Dichos animales son resistentes a la artritis inducida por colágeno y al choque causado por endotoxina. En los ensayos con animales, donde se incrementó el nivel de TNF- $\alpha$ , una poliartritis inflamatoria crónica se produjo y su cuadro patológico se alivió mediante los inhibidores de la producción de TNF- $\alpha$ . El tratamiento de dichas afecciones inflamatorias y patológicas usualmente incluye la aplicación de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) y, en casos más graves,

50

55

se administran sales de oro, D-penicilamina o metotrexato. Estos fármacos actúan sintomáticamente, pero no detienen el proceso patológico.

5 Los nuevos enfoques en la terapia de la artritis reumatoide se basan en fármacos tales como tenidap, leflunomida, ciclosporina, FK-506 y sobre las biomoléculas que neutralizan la acción de TNF- $\alpha$ . Las terapias disponibles comercialmente incluyen etanercept (Enbrel®, Immunex), una proteína de fusión del receptor de TNF- $\alpha$  soluble, e infliximab (Remicade®, Centocor), un anticuerpo humano y de ratón monoclonal quimérico. Además, el etanercept e infliximab se registran además para la terapia de la enfermedad de Crohn.

10 Los compuestos que inhiben la producción de TNF- $\alpha$  se consideran útiles en una amplia variedad de enfermedades y trastornos a través del mecanismo basado en la intervención terapéutica. Los inhibidores de TNF- $\alpha$  se consideran útiles para las enfermedades que incluyen pero no se limitan a hepatitis aguda y fulminante inducida por fármacos, alcohólica, viral, esteatosis hepática, hepatitis alcohólica y no alcohólica, viral y no viral, cirrosis hepática, hepatitis autoinmune, hepatitis activa crónica, enfermedad de Wilson, miastenia grave, diarrea idiopática, enfermedad intestinal inflamatoria autoinmune, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedades inflamatorias del intestino, oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, cirrosis biliar primaria, pancreatitis, nefritis, choque por endotoxinas, choque séptico, choque hemodinámico, síndrome de sepsis, lesión post isquemia-reperfusión, malaria, infección micobacteriana, meningitis, soriasis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), eosinofilia, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades fibróticas, fibrosis quística, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, caquexia, rechazo a los injertos, rechazo al trasplante, cáncer, enfermedades que implican angiogénesis, enfermedades autoinmunes, espondilitis anquilosante, encefalomiелitis autoinmune, trastornos hematológicos autoinmunes, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos, trombocitopenia idiopática, lupus eritematoso sistémico (SLE), policondritis esclerodermia, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, síndrome de Reiter, uveítis no infecciosa, queratitis autoinmune, queratoconjuntivitis seca, queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica, psoriasis y otras enfermedades proliferativas de la piel benignas o malignas, dermatitis atópica, urticaria, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple aguda y crónica, cáncer, infección viral, virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), caquexia, trombosis, enfermedades inflamatorias de la piel, osteoartritis (OA), osteoporosis, RA, enfisema, bronquiolitis crónica, rinitis alérgica, daño por radiación, lesión alveolar hiperóxica, enfermedad periodontal, diabetes mellitus no dependiente de insulina (diabetes tipo II), y diabetes mellitus dependiente de insulina (diabetes juvenil o de Tipo I).

30 Las fosfodiesterasas (PDEs) comprenden una superfamilia de enzimas responsables de la hidrólisis e inactivación de los segundos mensajeros monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) y monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). Hasta la fecha se han identificado once familias de PDE diferentes (PDE1 a PDE11) que difieren en la preferencia por el sustrato, actividad catalítica, sensibilidad a activadores e inhibidores endógenos, y genes codificantes.

35 La familia de la isoenzima PDE4 exhibe una alta afinidad por el AMP cíclico pero tiene una afinidad débil por el GMP cíclico. Aumentar los niveles de AMP cíclico provocado por la inhibición de PDE4 se asocia con la supresión de la activación de la célula en una amplia variedad de células inflamatorias e inmunes, que incluyen linfocitos, macrófagos, basófilos, neutrófilos, y eosinófilos. Además, la inhibición de PDE4 disminuye la liberación de la citocina Factor de Necrosis Tumoral alfa(TNF- $\alpha$ ).

40 En vista de estos efectos fisiológicos, los inhibidores de PDE4 de diversas estructuras químicas se han descrito recientemente para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas y de otras afecciones patológicas, enfermedades y trastornos que se conoce que son susceptibles de mejorar mediante la inhibición de PDE4.

45 Se cree que PDE4 son útiles en el tratamiento y/o profilaxis de una variedad de enfermedades/afecciones, especialmente enfermedades inflamatorias /y/o alérgicas, en mamíferos tales como humanos, por ejemplo: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (por ejemplo bronquitis crónica y/o enfisema), dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, granuloma eosinofílico, soriasis, artritis reumatoide, choque séptico, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, lesión por reperfusión del miocardio y el cerebro, glomerulonefritis crónica, choque endotóxico, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, esclerosis múltiple, deterioro cognitivo (por ejemplo en un trastorno neurológico tal como la enfermedad de Alzheimer), depresión, o dolor. La colitis ulcerativa y/o enfermedad de Crohn se refieren a menudo colectivamente como enfermedad inflamatoria del intestino.

50 Nargund y otros describen la síntesis y actividades antiinflamatorias y antimicrobianas de 2- mercapto-3-(N-aril)pirimido[5,4-c]cinolin- 4-(3H)-onas sustituidas (J Pharm Sci, 81, 4, 1992, 365 6).

55 Resumen de la invención.

La presente invención incluye un compuesto como el definido por la reivindicación 1.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal de este.

5

En otra modalidad, la presente invención proporciona métodos para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal de este. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender además un portador, excipiente, diluyente farmacéuticamente aceptable, o mezcla de estos.

10

En otra modalidad, la presente invención proporciona métodos para el uso de un compuesto de la invención, o una sal de este, y para el uso de las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal de este. Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de trastornos en los humanos o animales.

15

Los elementos adicionales de la presente invención se describirán de aquí en adelante. Debe entenderse que la invención no se limita en esta solicitud a los detalles expuestos en la descripción anterior o siguiente sino que es capaz de otras modalidades y de llevarse a cabo o ponerse en práctica de varias formas.

Descripción detallada de la invención

20

Las siguientes definiciones tienen el objetivo de aclarar, pero no limitar, los términos definidos. Si un término particular usado en la presente no está específicamente definido, tal término no debe considerarse indefinido. Más bien, los términos se usan dentro de sus significados aceptados.

25

La presente invención incluye un compuesto como el definido en la reivindicación 1, o una sal de este.

Otra modalidad de la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención. Otra modalidad de la presente invención incluye una composición farmacéutica que incluye además uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Otra modalidad de la presente invención incluye una composición farmacéutica que además comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales, aún otra modalidad el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de esteroides, inhibidores de ciclooxigenasa, fármacos antiinflamatorios no esteroides, o anticuerpos TNF- $\alpha$ , tales como por ejemplo ácido acetilo salicílico, bufexamac, diclofenaco potásico, sulindaco, diclofenaco sódico, ketorolaco trometamol, tolmetina, ibuprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, ácido tiaprofeno, flurbiprofén, ácido mefenámico, ácido niflumínico, meclofenamato, indometacina, proglumetacina, cetoprofeno, nabumetone, paracetamol, piroxicam, tenoxicam, nimesulida, fenilbutazon, tramadol, dipropionato de beclometasona, betametasona, beclametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prodnisona, triamcinolona, celecoxib, rofecoxib, infliximab, leflunomide, etanercept, CPH 82, metotrexato, sulfasalazina, inmunoglobulinas antilinfocitorias, inmunoglobulinas antitimocitorias, azatioprina, ciclosporina, sustancias tacrolimus, ascomicina, rapamicina, o muromonab-CD3.

30

35

40

Otra modalidad de la presente invención incluye un compuesto de la presente invención para usar como una sustancia terapéutica activa.

45

Otra modalidad de la presente invención incluye un compuesto de la presente invención para usar para inhibir la actividad de TNF- $\alpha$  en un sujeto que lo necesita.

Otra modalidad de la presente invención incluye un compuesto de la presente invención para usar para inhibir la PDE4 en un sujeto que lo necesita.

50

Otra modalidad de la presente invención incluye un compuesto de la presente invención para usar en el tratamiento o prevención de afecciones o trastornos mediados por la actividad de TNF- $\alpha$ .

Otra modalidad de la presente invención incluye un compuesto de la presente invención para usar para usar en el tratamiento o prevención de afecciones o trastornos mediados por PDE4.

55

Otra modalidad de la presente invención incluye el uso de un compuesto de presente invención en la fabricación de un medicamento para usar para inhibir la actividad de TNF- $\alpha$  en un sujeto que lo necesita.

Otra modalidad de la presente invención incluye el uso de un compuesto de presente invención en la fabricación de un medicamento para usar para inhibir la PDE4 en un sujeto que lo necesita.

5 Otra modalidad de la presente invención incluye el uso de un compuesto de presente invención en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento o prevención de afecciones o trastornos mediados por la actividad de TNF- $\alpha$ .

Otra modalidad de la presente invención incluye el uso de un compuesto de presente invención en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento o prevención de afecciones o trastornos mediados por PDE4.

10 Otra modalidad de la presente invención incluye un método para inhibir la actividad de TNF- $\alpha$  en un sujeto que lo necesita a través de la administración de un compuesto de la presente invención.

15 Otra modalidad de la presente invención incluye un método para inhibir la PDE4 en un sujeto que lo necesita a través de la administración de un compuesto de la presente invención.

Otra modalidad de la presente invención incluye un método para el tratamiento o prevención de afecciones o trastornos mediados por la actividad de TNF- $\alpha$  a través de la administración de un compuesto de la presente invención.

20 Otra modalidad de la presente invención incluye un método para el tratamiento o prevención de afecciones o trastornos mediados por PDE4 a través de la administración de un compuesto de la presente invención.

Otra modalidad de la presente invención incluye un método para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria a través de la administración de un compuesto de la presente invención. Las enfermedades inflamatorias pueden incluir, como ejemplos no limitantes, hepatitis aguda y fulminante inducida por fármacos, alcohólica, viral, esteatosis hepática, hepatitis alcohólica y no alcohólica, viral y no viral, cirrosis hepática, hepatitis autoinmune, hepatitis activa crónica, enfermedad de Wilson, miastenia grave, diarrea idiopática, enfermedad intestinal inflamatoria autoinmune, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedades inflamatorias del intestino, oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, cirrosis biliar primaria, pancreatitis, nefritis, choque por endotoxinas, choque séptico, choque hemodinámico, síndrome de sepsis, lesión post isquemia-reperusión, malaria, infección micobacteriana, meningitis, soriasis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), eosinofilia, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades fibróticas, fibrosis quística, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, caquexia, rechazo a los injertos, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo al trasplante, cáncer, enfermedades que implican angiogénesis, enfermedades autoinmunes, espondilitis anquilosante, encefalomiелitis autoinmune, trastornos hematológicos autoinmunes, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos, trombocitopenia idiopática, lupus eritematoso sistémico (SLE), policondritis, esclerodermia, Granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, síndrome de Reiter, uveítis no infecciosa, queratitis autoinmune, queratoconjuntivitis seca, queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica, soriasis y otras enfermedades proliferativas de la piel benignas o malignas, dermatitis atópica, urticaria, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple aguda y crónica, cáncer, infección viral, virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), caquexia, trombosis, enfermedades inflamatorias de la piel, osteoartritis (OA), osteoporosis, RA, enfisema, bronquiolitis crónica, rinitis alérgica, daño por radiación, lesión alveolar hiperóxica, enfermedad periodontal, diabetes mellitus no dependiente de insulina (diabetes tipo II), y diabetes mellitus dependiente de insulina (Juvenil o diabetes tipo I).

45 En otra modalidad, tal tratamiento o prevención se relaciona con afecciones mediadas por la inhibición de PDE 4. Tales afecciones incluyen una variedad de afecciones, especialmente enfermedades inflamatorias /y/o alérgicas, en mamíferos tales como humanos, por ejemplo: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (por ejemplo bronquitis crónica y/o enfisema), dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, granuloma eosinofílico, psoriasis, artritis reumatoide, choque séptico, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, lesión por reperusión del miocardio y el cerebro, glomerulonefritis crónica, choque endotóxico, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, esclerosis múltiple, deterioro cognitivo (por ejemplo en un trastorno neurológico tal como la enfermedad de Alzheimer), depresión, o dolor. La colitis ulcerativa y/o enfermedad de Crohn se refieren a menudo colectivamente como enfermedad inflamatoria del intestino.

50 En una modalidad de la presente invención, la enfermedad inflamatoria y/o alérgica es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, artritis reumatoide o rinitis alérgica en un mamífero (por ejemplo, humano).

55 El alcance de la presente invención incluye combinaciones de modalidades.

A menos que se establezca otra cosa, las estructuras descritas aquí tienen por objeto incluir también a los compuestos que

difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen la presente estructura excepto por el reemplazo de un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un átomo de carbono por un carbono enriquecido  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  están dentro del alcance de la invención.

5 Ciertos compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros quirales, o de cualquier otra forma ser capaces de existir como estereoisómeros múltiples. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enriquecidas enantioméricamente/diastereoméricamente. Se incluye además dentro del alcance de la invención los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas de la presente invención, así como también cualquier mezcla total o parcialmente equilibrada de los mismos. La presente invención incluye además los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas anteriormente como mezclas con isómeros de estos en las que se invierten uno o más centros quirales.

La presente invención incluye sales de los compuestos descritos en la presente.

15 El término "sal" o "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que mantienen las propiedades y la efectividad biológica de los compuestos de la Fórmula I, y que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Las sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de las bases inorgánicas incluyen, a modo de ejemplo solamente, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de las bases orgánicas incluyen, pero sin limitarse a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquil aminas, dialquil aminas, trialquil aminas, alquil aminas sustituidas, di(alquil aminas) sustituidas, tri(alquil aminas) sustituidas, alquenil aminas, dialquenil aminas, trialquenil aminas, alquenil aminas sustituidas, di(alquenil aminas) sustituidas, tri(alquenil aminas) sustituidas, cicloalquil aminas, di(cicloalquil) aminas, tri(cicloalquil) aminas, cicloalquil aminas sustituidas, dicicloalquil amina sustituida, tricicloalquil aminas sustituidas, cicloalquenil aminas, di(cicloalquenil) aminas, tri(cicloalquenil) aminas, cicloalquenil aminas sustituidas, cicloalquenil amina disustituidas, tricicloalquenil aminas sustituidas, aril aminas, diaril aminas, triaril aminas, heteroaril aminas, diheteroaril aminas, triheteroaril aminas, aminas heterocíclicas, diaminas heterocíclicas, triaminas heterocíclicas, di- y tri-aminas mezcladas donde al menos dos de los sustituyentes en la amina son diferentes y se seleccionan del grupo que consiste de alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterocíclico, y similares. Se incluyen, además, las aminas donde los dos o tres sustituyentes, junto con el amino nitrógeno, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo.

Los ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, a modo de ejemplo solamente, isopropilamina, trimetil amina, dietil amina, tri(iso-propil) amina, tri(n-propil) amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisine, arginine, histidina, cafeína, procaina, hidrabamina, colina, betaina, etilenodiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina, y similares.

Las sales de los compuestos de la presente invención pueden comprender adicionalmente sales de adición ácidas. Las sales representativas incluyen sales de acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, edetato de calcio, cansilato, carbonato, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicililarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, sulfato de metilo, maleato de monopotasio, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietilyoduro, trimetilamonio, y valerato.

45 Como se usa en la presente, la frase "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano, que se está buscando, por ejemplo, por un investigador o clínico. La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a cualquier cantidad que, comparado con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, resulta en tratamiento mejorado, curación, prevención, o mejora de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. El término incluye además dentro de su alcance cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal. Para el uso en terapia, las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de las fórmulas de la presente, así como sales del mismo, se pueden administrar como producto químico en bruto. Además, el ingrediente activo puede presentarse como una composición farmacéutica.

55 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de un número de factores. Por ejemplo, la especie, edad y peso del receptor, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración son todos factores a tener en cuenta. La cantidad terapéuticamente eficaz

5 finalmente debe ser a consideración del médico o veterinario. En cualquier caso, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para el tratamiento de humanos, generalmente, debe estar en el intervalo de 0.01 a 100 mg/kg de peso corporal o del receptor (mamífero) por día. Más usualmente la cantidad eficaz debe estar en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Así, para un mamífero adulto de 70 kg la cantidad real por día sería usualmente de 70 a 700 mg. Esta cantidad puede administrarse en una dosis única por día o en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco o más) de subdosis por día de manera tal que la dosis total diaria sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal puede determinarse como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de las fórmulas de la presente invención *per se*. Dosificaciones similares deben ser adecuadas para el tratamiento de otras afecciones referidas en la presente.

10 Los compuestos de la presente invención demuestran utilidad como inhibidores de la actividad de TNF- $\alpha$ . En una modalidad, la invención proporciona un método para inhibir la actividad de TNF- $\alpha$  que comprende poner en contacto una célula en la que se desea la inhibición de TNF- $\alpha$  con un inhibidor de TNF- $\alpha$  de la presente invención. En una modalidad, el inhibidor de TNF- $\alpha$  interactúa con y reduce la actividad de TNF- $\alpha$  en una célula.

15 Como se usa en la presente, se hace referencia a uno o más trastornos, afecciones, o enfermedades mediadas por el TNF- $\alpha$  o amplificadas por el TNF- $\alpha$  y estas incluirán enfermedades asociadas con o que implican actividad de TNF- $\alpha$ , por ejemplo, la hiperactividad de TNF- $\alpha$ , y afecciones que acompañan estas enfermedades con referencia a: 1) expresión de TNF- $\alpha$  en células que normalmente no expresan TNF- $\alpha$ ; 2) actividad de TNF- $\alpha$  por las células que normalmente no poseen TNF- $\alpha$  activo; 3) expresión aumentada de TNF- $\alpha$  que conduce a la proliferación celular indeseada; o 4) mutaciones que conducen a la activación constitutiva del TNF- $\alpha$ .

20 La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que incluyen cantidades eficaces de los compuestos de las fórmulas de la presente invención y sales de estos, y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de las fórmulas de la presente invención, que incluyen las sales de estos, son como los descritos en la presente. El(los) portador(es), diluyente(es), o excipiente(es) deben ser aceptables, en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de la composición farmacéutica.

25 De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona además un proceso para la preparación de a formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de las fórmulas de la presente invención, que incluyen una sal de este, con uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

30 Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitaria que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Tal unidad puede contener, como un ejemplo no limitante, 0.5 mg a 1 g de un compuesto de la presente invención, dependiendo de la afección que se trata, la vía de administración, y la edad, peso, y condición del paciente. Las unidades de dosificación típicas de las formulaciones son aquellas que contienen una dosis diaria o sub-dosis, como se menciona en la presente descripción anteriormente, o una fracción apropiada de ésta, de un ingrediente activo. Tales formulaciones farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

35 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración por cualquier vía adecuada, por ejemplo por vía oral (que incluye bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (que incluye bucal, sublingual o transdérmica), vaginal, o parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia, por ejemplo al asociar el ingrediente activo con el(los) portador(es) o excipiente(es). A modo de ejemplo, y no con la intención de limitar la invención, con relación a ciertas afecciones y desórdenes para los cuales se cree que los compuestos de la presente invención son útiles, ciertas vías serán preferidas a otras.

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden presentarse como unidades distintas tal como cápsulas o tabletas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones, cada una con líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas batidas comestibles; o emulsiones líquidas aceite en agua o emulsiones líquidas agua en aceite. Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo se puede combinar con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable oral y no tóxico tal como etanol, glicerol, agua y similares. Generalmente, los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico adecuado tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. Los saborizantes, conservantes, agentes dispersantes, y agentes colorantes pueden también estar presentes.

Las cápsulas se fabrican al preparar una mezcla en polvo, líquida, o en suspensión y encapsularla con gelatina o algún otro

- material de cubierta adecuado. Los agentes de deslizamiento y lubricantes tal como sílice coloidal, talco, estearato magnésico, estearato cálcico, o polietilenglicol sólido pueden añadirse a la mezcla antes de la encapsulación. Un agente desintegrante o de solubilización tal como agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico puede añadirse además para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula. Por otra parte, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes adecuados. Los ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto, o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares.
- 10 Los lubricantes útiles en estas formas de dosificación incluyen, por ejemplo, oleato sódico, estearato sódico, estearato magnésico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, y similares. Los desintegrantes incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.
- 15 Las tabletas se formulan, por ejemplo, mediante la preparación de una mezcla de polvo, granulación o trituración, añadiendo un lubricante y desintegrante y prensando en tabletas. Una mezcla de polvos puede prepararse al mezclar el compuesto, convenientemente triturado, con un diluyente o base como se describió anteriormente. Los ingredientes opcionales incluyen aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatinas, o polivinil pirrolidona, retardantes de la solución tales como parafina, aceleradores de la resorción tales como una sal cuaternaria, y/o agentes de absorción tales como bentonita, caolín, o fosfato dicálcico. La mezcla de polvos puede ser granula en húmedo con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y forzando a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla de polvos se puede pasar a través de la máquina de tabletas y el resultado es lingotes formados de manera imperfecta rotos en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para evitar que se peguen a los troqueles de formación de tabletas por medio de la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime después en tabletas. Los compuestos de la presente invención pueden combinarse además con un portador inerte de flujo libre y comprimirlos en tabletas directamente sin pasar las etapas de granulación o trituración. Un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en una capa de laca de sellado, una recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento pulido de cera puede ser proporcionado. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.
- 25
- 30 Cuando sea apropiado, las formulaciones de dosificación unitarias para la administración oral pueden estar microencapsuladas. La formulación también se pueden preparar para prolongar o sostener la liberación por ejemplo recubriendo o embebiendo material particulado en polímeros, cera o similares.
- 35 Los fluidos orales tales como soluciones, jarabes, y elixires se pueden preparar en forma de dosificación unitaria de manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar, por ejemplo, disolviendo el compuesto en una solución acuosa convenientemente saborizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse generalmente al dispersar el compuesto en un vehículo no tóxico. Los solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isostearilo etoxilados y éteres de polioxi etileno sorbitol, conservantes; aditivos de sabor tales como aceite de menta piperita, o edulcorantes naturales, sacarina, u otros edulcorantes artificiales; y similares también pueden añadirse.
- 40
- 45 Los envases adecuados para las formulaciones de soluciones farmacéuticas pueden ser todos los contenedores aprobados para uso parenteral, tales como envases de plástico y de vidrio, jeringas listas para usar y similares. En una modalidad, el contenedor es un contenedor de vidrio sellado, tal como un frasco o una ampolleta. Un frasco de vidrio herméticamente sellado es un ejemplo de un contenedor de vidrio sellado. De conformidad con una modalidad de la presente invención, se proporciona, en un contenedor de vidrio sellado, una solución inyectable, estéril que comprende un compuesto de la presente invención en un solvente fisiológicamente aceptable, y que tiene un pH adecuado para la estabilidad. Las sales ácidas de los compuestos de la presente invención pueden ser más solubles en soluciones acuosas que sus contrapartes de base libre, pero cuando las sales ácidas se añaden a las soluciones acuosas el pH de la solución puede ser demasiado bajo para ser adecuado para la administración. Por lo tanto, las formulaciones de soluciones que tienen un pH por encima de pH 4.5 pueden combinarse antes de la administración con la solución diluyente de pH mayor que 7 de manera que el pH de la formulación de combinación administrada sea pH 4.5 o superior. En una modalidad, la solución diluyente comprende una base farmacéuticamente aceptable tal como hidróxido de sodio y el pH de la formulación combinada administrada esté entre pH 5.0 y 7.0. Uno o más componentes adicionales tales como agentes co-solubilizantes, agentes de ajuste de tonicidad, agentes estabilizantes y conservantes, por ejemplo del tipo especificado anteriormente, se pueden añadir a la solución antes de pasar la solución a través del filtro de esterilización.
- 50
- 55



Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

5 Para tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se pueden aplicar como una pomada o crema tópica. Cuando se formulan en una pomada, el ingrediente activo se puede emplear una base de pomada soluble en agua o parafínica. Alternativamente, el ingrediente activo se puede formular en una crema con una base de crema aceite en agua o una base agua en aceite. Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para las administraciones  
10 tópicas al ojo incluyen gotas para los ojos en el que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar, pastillas, y enjuagues bucales.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal, donde el portador es un sólido, incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partículas, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micras. El polvo se administra de manera que el rapé se administra, por ejemplo, por inhalación rápida a través del conducto nasal desde un recipiente del polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en donde el portador es líquido, para la administración como aerosol nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación incluyen polvos o nieblas de partículas finas que se pueden generar por medio de varios tipos de aerosoles, nebulizadores, o insufidores dosificadores presurizados.

25 Adicionalmente, las composiciones de la presente invención pueden estar además en forma de supositorios para administración rectal de los compuestos de la invención. Estas composiciones pueden prepararse al mezclar el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles, por ejemplo. Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden presentarse como supositorios o enemas.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o formulaciones de atomización.

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen las soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos los cuales hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en contenedores de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo, frascos y ámpulas selladas, y pueden almacenarse en una condición seca por congelación (liofilizada) que requiere solamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones  
40 inmediatamente antes del uso.

Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos, y tabletas estériles.

45 Además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión. Por ejemplo, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes o colorantes.

50 En una modalidad adicional de este aspecto y descrita en la presente descripción más abajo con más detalles la invención abarca una terapia de combinación para el tratamiento o prevención de un trastorno mediado por TNF- $\alpha$  en un sujeto. La terapia de combinación comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto de la presente invención y una o más de otras terapias que incluyen quimioterapia, terapia de radiación, terapia génica e inmunoterapia.

55 En una modalidad de la presente invención, el compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con otros compuestos terapéuticos. En particular, un compuesto de esta invención puede usarse favorablemente en combinación con i) antagonistas del receptor de leucotrieno, ii) inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos, iii) inhibidores selectivos de COX-2, iv) estatinas, v) NSAIDs, vi) antagonistas de M2/M3, vii) corticosteroides, viii) antagonistas del receptor

de Hi (histamina), ix) agonistas del adrenoceptor beta 2, x) interferones, xi) fármacos antivirales tal como inhibidores de proteasa, inhibidores de helicasa, inhibidores de polimerasa, lamivudina, y similares, xiii) ácido ursodesoxicólico, xiv) glicirricina, xv) factor de crecimiento humano (HGF), o xvi) ácidos aminosalicílicos tales como salazosulfapiridina, mesalazina, o similares.

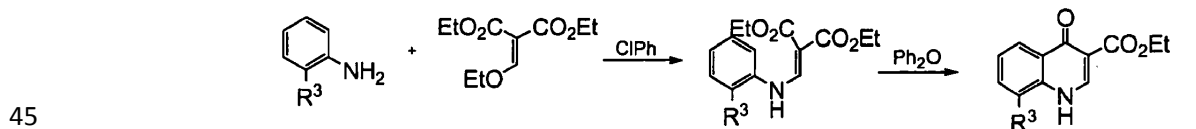
5

Los compuestos de la presente invención pueden usarse además en combinación con otros agentes antiinflamatorio o inmunosupresores convencionales, tales como esteroides, inhibidores de ciclooxigenasa, fármacos antiinflamatorios no esteroides, anticuerpos TNF- $\alpha$  u otras proteínas de unión a TNF, tales como, por ejemplo, ácido acetil salicílico, bufexamac, diclofenaco potásico, sulindaco, diclofenaco sódico, ketorolaco trometamol, tolmetina, ibuprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, ácido tiaprofénico, flurbiprofén, ácido mefenámico, ácido niflumínico, meclofenamato, indometacina, proglumetacina, cetoprofeno, nabumetone, paracetamol, piroxicam, tenoxicam, nimesulida, fenilbutazón, tramadol, dipropionato de beclometasona, betametasona, beclametasona, budesonide, fluticasona, mometasona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona, celecoxib, rofecoxib, infliximab, leflunomida, etanercept, CPH 82, metotrexato, sulfasalazina, inmunoglobulinas antilinfocitarias, inmunoglobulinas antitímocitos, azatioprina, ciclosporina, sustancias tacrolimus, ascomicina, rapamicina, adalimumab, muromonab-CD3 u otros anticuerpos o proteínas de fusión que modulan la función de las células T tales como abatacept, alefacept y efalizumab. Además, los agentes que todavía están por surgir se contemplan como útiles en combinación con el compuesto de la presente invención.

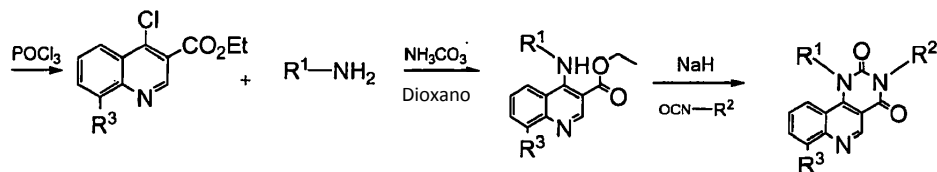
Como se destaca anteriormente, los compuestos de la presente invención pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, que incluyen otros compuestos de la presente invención. Una combinación de este tipo de agentes farmacéuticamente activos puede administrarse junto o por separado y, cuando se administra por separado, la administración puede ser simultáneamente o secuencialmente, en cualquier orden. Las cantidades de los compuestos o agentes y los tiempos relativos de administración se seleccionan para alcanzar el efecto terapéutico deseado. La administración en conjunto de un compuesto de las fórmulas de la presente invención que incluyen sales de este con otros agentes de tratamiento puede ser en conjunto por administración concomitante en: (1) una composición farmacéutica unitaria que incluyen ambos compuestos; o (2) composiciones farmacéuticas separadas que incluye cada una un de los compuestos. Alternativamente, la combinación puede administrarse por separado de manera secuencial en donde un agente de tratamiento se administra primero y el otro segundo o viceversa. Tal administración secuencial puede ser cercana en el tiempo o distanciada en el tiempo. Los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de una variedad de trastornos y afecciones y, como tal, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con una variedad de otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento o profilaxis de esos trastornos o afecciones.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse por una variedad de métodos que incluyen los métodos de síntesis estándares bien conocidos en la técnica. Un método de síntesis ilustrativo general se expone en el siguiente Esquema de reacción (en el cual las variables son como se requiere para el compuesto objetivo deseado) usando materiales de partida y reactivos fácilmente disponibles. En estas reacciones, es además posible hacer uso de variantes que son por si mismas conocidas para aquellos con experiencia en esta técnica, pero no se mencionan en gran detalle. Los compuestos específicos de la invención se preparan en los ejemplos de trabajo.

40



50



En todos los ejemplos descritos más abajo, los grupos protectores para grupos sensibles o reactivos se emplean cuando sea necesario de acuerdo con los principios generales de la química sintética. Los grupos protectores pueden manipularse de conformidad con métodos estándar de síntesis orgánica. Estos grupos pueden eliminarse en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto usando los métodos que son fácilmente evidentes para aquellos con experiencia en la técnica. La selección de los procesos así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución deben ser consistentes con la preparación de los compuestos de la presente invención.

Aquellos con experiencia en la técnica reconocerán si existe un estereocentro. Como se destacó anteriormente, la presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros e incluye no solamente compuestos racémicos sino también los enantiómeros individual. Cuando un compuesto se desea como un enantiómero sencillo, este se puede obtener por síntesis estereoespecífica, por resolución del producto final o cualquier intermedio conveniente, o por métodos cromatográficos quirales como se conocen en la técnica. La resolución del producto final, un intermedio, o una materia prima puede afectarse por cualquier método adecuado conocido en la técnica.

La presente invención proporciona además un método para la síntesis de los compuestos útiles como intermediarios en la preparación de los compuestos de la presente invención junto con los métodos para su preparación.

Los compuestos pueden prepararse de acuerdo con los siguientes Procedimientos generales. En estas reacciones se pueden emplear variantes que son por si mismas conocidas para aquellos con experiencia en esta técnica, pero no se mencionan en gran detalle. Como resultará evidente para los expertos en la técnica, el formato y designación de grupos sustituyentes variables en los siguientes procedimientos pueden ser diferentes del que se usa en las Fórmulas de la presente invención.

Descripción de los métodos de síntesis generales

Procedimiento general A: Preparación de análogos de 4-cloro-quinolina-3-carboxílico etil éster del ácido

A una analina sustituida (5 mmol) en clorobenceno (15 ml) se añade dietil etoximetileno-malonato (5 mmol) y se agita a 140 °C por 12-16 h. La masa de reacción se concentra hasta secarse en un evaporador rotatorio, se añade POCl<sub>3</sub> (15 ml) y la masa de reacción se agita a 120 °C por 12 h o se calienta en un microondas a 150 °C por 30 min. Después de eliminar la mayor parte de POCl<sub>3</sub> en un evaporador rotatorio, una lechada de hielo en solución de bicarbonato sódico se añade lentamente y el producto de reacción resultante se extrae en acetato de etilo (2X50 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se concentran y se purifican en una columna para dar el derivado de quinolina deseado.

Los siguientes análogos de etil éster del ácido 4-cloro-quinolina-3-carboxílico se prepararon usando el procedimiento anterior:

etil éster del ácido 4,6-dicloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico;  
 etil éster del ácido 4,7-dicloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico;  
 etil éster del ácido 4-cloro-6-fluoro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico;  
 etil éster del ácido 4-cloro-8-etil-quinolina-3-carboxílico;  
 etil éster del ácido 4-cloro-8-propil-quinolina-3-carboxílico;  
 etil éster del ácido 4-cloro-8-isopropil-quinolina-3-carboxílico; y  
 etil éster del ácido 4-cloro-8-trifluorometoxi-quinolina-3-carboxílico.

Procedimiento general B: Preparación de análogos de etil éster del ácido 4-alquilamino- o 4-arilamino-quinolina-3-carboxílico

A una solución de un análogo de etil éster del ácido 4-cloro-quinolina-3-carboxílico (10.0 mmol) en THF anhidro (50 ml) se añade carbonato de cesio (20.0 mmol) y una amina (1.2 eq. 12.0 mmol). La mezcla de reacción se calienta después hasta reflujo y se agita a 70 °C por 4 h. Después del completamiento de la reacción, la mezcla se vierte en agua (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (2x50 ml) y los extractos orgánicos se combinan, se lavan con solución de salmuera (2x50 ml), se concentran *in vacuo* para dar el producto crudo. El residuo concentrado se purifica después con cromatografía en gel de sílice usando hexanos-acetato de etilo para proporcionar el derivado de etil éster del ácido 4-amino-quinolina-3-carboxílico.

Procedimiento general C: Preparación de derivados de 1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-dionas sustituidas y 1H-pirimido[5,4-c]quinolina-tiona-cetona sustituida

A una solución de un derivado de etil éster del ácido 4-amino-quinolina-3-carboxílico (0.50 mmol) en 10 ml de DMF anhidro se añade hidruro sódico (4 eq., 2.0 mmol) y se agita a temperatura ambiente por 30 min. A esta solución se añade un isocianato o isotiocianato (1.5-4 eq. 2.0 mmol). La mezcla de reacción resultante se agita por 18 h a temperatura ambiente o a 100 °C. Después del completamiento de la reacción, la mezcla se vierte en agua (20 ml) y se extrae con acetato de etilo (2x25 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con agua (2x25 ml), saladar (2x25 ml), se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran *in vacuo* para dar el producto crudo. El residuo se purifica después por cromatografía en gel de sílice usando diclorometano-acetato de etilo para proporcionar el derivado de 1*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolina-2,4-diona o tio-cetona deseado.

#### Procedimiento general D: Hidrólisis del éster

Etil éster del ácido 4-alkilamino o 4-amilamino-quinolina-3-carboxílico (0.50 mmol) se disuelve en THF/MeOH (3 ml, 2:1) y 10 N ac. NaOH solution (0.15 ml, 1.5 mmol) se añade. Después de agitar por 1 h a 60 °C, la masa de reacción se concentra hasta secarse, se acidifica con 4N HCl in dioxano, y se concentra hasta secarse. A este sólido se añade 10 % metanol en diclorometano y sulfato sódico. La solución se agita a temperatura ambiente (t.a.), se filtra a través de papel de filtro y se lava con 10 % metanol en diclorometano. Los filtrados combinados se concentran hasta secarse para dar un ácido.

#### Procedimiento general E: Preparación de amidas

Los análogos de ácido 4-alkilamino o 4-amilamino-quinolina-3-carboxílico (0.5 mmol) y diisopropiletilamina (2.5 mmol) se disuelven en DMF (1 ml) y HBTU (0.6 mmol) se añade a la solución. Después de 15-30 min de agitación, se añade una amina (0.65 mmol) y se agita por 30 min. La mezcla de reacción se diluye con agua y el producto se extrae en acetato de etilo (2 X10 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran para dar la amida.

#### Procedimiento general F: Preparación de 1*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolina-2,4-dionas sustituidas

A una amida (0.5 mmol) en THF seco (o en DMF seco) se añade NaH (2.0 mmol) y se agita por 30 min a 60 °C. Cloroformato de metilo (1.0 mmol) se añade lentamente y se continúa agitando a 60 °C por 24 h. La masa de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente, se apaga el exceso de NaH con agua, se diluye con agua y se extrae en acetato de etilo (2 X20 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se concentran y se purifican en una columna de gel de sílice para dar la 1*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolina-2,4-diona sustituida deseada.

#### Procedimiento general G: Eliminación de terc-butyl carbamato

A una solución agitada de carbamato (1 mmol) en DCM-MeOH (4:1, 1 ml) se añade 4 N HCl en dioxano (5 ml). La reacción se agita a temperatura ambiente por 30 min. Los solventes se eliminan a presión reducida y el residuo se seca bajo vacío.

#### Procedimiento general H: Preparación de amidas, sulfonamidas, sulfamidas, ureas y carbamatos

A una solución agitada de amina (1 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C se añade trietilamina (3 mmol) seguido por la adición de un cloruro ácido o sulfonil cloruro o sulfamil cloruro o cloroformato o isocianato (1.2 a 1.5 mmol) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La reacción resultante se agita por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con DCM (10 ml), se lava con agua (2 x 5 ml), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna rápida en gel de sílice.

#### Procedimiento general I: Hidrólisis de ésteres catalizada por ácido

A un éster (1 mmol) se añade 4N HCl en dioxano (2ml) y agua (0.5 ml) y se agita a 60 °C por 12 h. La mezcla de reacción se concentra y azeotropiza con tolueno tres veces. El crudo obtenido se filtra en un lecho pequeño de gel de sílice para dar el ácido deseado.

#### Procedimiento general J: Oxidación de sulfuros en sulfonas

A una solución de un sulfuro (0.1 mmol) en diclorometano (DCM) (5 ml) se añade ácido peracético (15 µl, 0.2 mmol, 2.0 eq) a 0 °C y la mezcla de reacción se calienta lentamente hasta la temperatura ambiente mientras se agita por 30 min. Después de completarse la reacción, la mezcla se vierte en solución de bicarbonato sódico saturado acuoso (10 ml), se extrae con

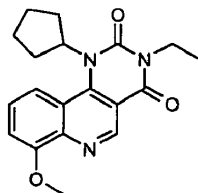
DCM (2x25 ml). Los extractos orgánicos se combinan y se lavan con salmuera (1x25 ml) y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica después con cromatografía en gel de sílice usando DCM:EtOAc para dar la sulfona deseada.

Procedimiento general K: Ciclización

5 Al amino-éster (1 mmol) en DMSO (5 ml) se añadió isocianato (2 mmol) y los contenidos se calentaron a 100 °C por 4 h. Se enfriaron hasta la temperatura ambiente y se añadió metanol (10 ml) y se concentraron. Al residuo se añadió DBU (1 mmol) y se calentó por 10 min a 60 °C. La masa de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo (2 X20 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se purificaron en una columna de gel de sílice para dar la 1*H*-pirimido[5,4-  
10 c]quinolina-2,4-diona sustituida deseada.

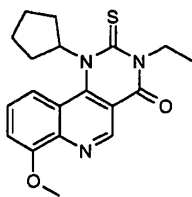
Ejemplos (\* = ejemplo comparativo)

15 Ejemplo 1: 1-ciclopentil-3-etil-7-metoxi-1*H*-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



25 Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (2.65 g, 10.0 mmol) se trató con ciclopentilamina (1.06 g, 1.2 eq. 12.0 mmol) siguiendo un método similar al Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (2.9 g). El amino-éster obtenido (0.5 mmol) se sometió a reacción con isocianato de etilo (2.0 mmol) de acuerdo con el Procedimiento general C para proporcionar 1-ciclopentil-3-etil-7-metoxi-1*H*-pirimido[5,4-  
30 c]quinolina-2,4-diona (83 mg). LCMS:  $m/z$  340  $[M+1]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.43 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.99 (p, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.11 (q, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.06 (m, 4H), 1.62 (m, 2H) y 1.32 (t, 3H) ppm.

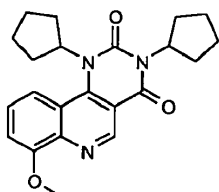
35 Ejemplo 2: 1-ciclopentil-3-etil-7-metoxi-2-tioxo-2,3-dihidro-1*H*-pirimido[5,4-c]quinolin-4-ona



40 1-Ciclopentil-3-etil-7-metoxi-2-tioxo-2,3-dihidro-1*H*-pirimido[5,4-c]quinolin-4-ona (12 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.10 mmol) (preparado como se describió en el Ejemplo 1) y etil isotiocianato (0.4 mmol) siguiendo un procedimiento similar al procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  356  $[M+1]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.50(s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.53(t, 1H), 7.21 (d, 1 H), 5.03 (p, 1 H), 4.09 (s, 3H), 4.07 (q, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.08 (m, 4H), 1.64 (m, 2H) y 1.34 (t, 3H).  
45

50 Ejemplo 3: 1,3-diciclopentil-7-metoxi-1*H*-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona

55



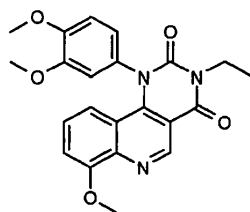
5

10

1,3-Diciclopentil-7-metoxi-1*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolina-2,4-diona (17 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.10 mmol) e isocianato de ciclopentilo (0.4 mmol) siguiendo el procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  380  $[M+1]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.51 (s, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.62 (t, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 5.34 (m, 1 H), 4.98 (m, 1 H), 4.15 (s, 3H), 3.95 (m, 4H), 2.38 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.93-1.98 (m, 2H), 1.58-1.69 (m, 4H), y 1.38 (m, 2H) ppm.

15

Ejemplo 4: 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-etil-7-metoxi-1*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolina-2,4-diona



20

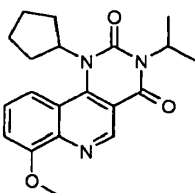
25

30

Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (89 mg, 0.3 mmol) se trató con 3,4-dimetoxi-anilina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 4-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (103 mg). El amino-éster así obtenido (38 mg, 0.1 mmol) se sometió a reacción con isocianato de etilo (0.5 mmol) de acuerdo con el procedimiento general C para proporcionar 1-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-7-metoxi-1*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolina-2,4-diona (23 mg). LCMS:  $m/z$  408  $[M+1]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.64 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.20 (q, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), y 1.37 (t, 3H) ppm.

35

Ejemplo 5: 1-ciclopentil-3-isopropil-7-metoxi-1*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolina-2,4-diona



40

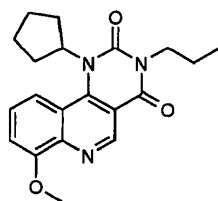
45

50

1-Ciclopentil-3-isopropil-7-metoxi-1*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolina-2,4-diona (19 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.10 mmol) e isocianato de isopropilo (0.4 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  354  $[M+1]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.45 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.57 (t, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 5.21 (p, 1 H), 4.93 (m, 1 H), 4.14 (s, 3H), 3.83 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.08 (m, 4H), y 1.15 (d, 6H) ppm.

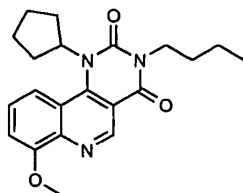
55

Ejemplo 6: 1-ciclopentil-7-metoxi-3-propil-1*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolina-2,4-diona



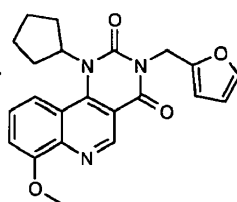
1-Ciclopentil-7-metoxi-3-propil-1*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolina-2,4-diona (14 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.10 mmol) e isocianato de propilo (0.4 mmol) siguiendo el procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  354  $[M+1]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.49 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.03 (t, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.09 (m, 4H), 1.76 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), y 1.16 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 7: 3-butil-1-ciclopentil-7-metoxi-1*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolina-2,4-diona



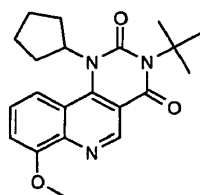
3-Butil-1-ciclopentil-7-metoxi-1*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolina-2,4-diona (26 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.10 mmol) e isocianato de butilo (0.4 mmol) siguiendo el procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  368  $[M+1]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.47 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.99 (p, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.06 (t, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.08 (m, 4H), 1.69 (m, 4H), 1.44 (q, 2H), 0.97 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 8: 1-ciclopentil-3-furan-2-ilmetil-7-metoxi-1*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolina-2,4-diona



1-Ciclopentil-3-furan-2-ilmetil-7-metoxi-1*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolina-2,4-diona (21 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.10 mmol) e isocianato de (2-furil)metilo (0.4 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  392  $[M+1]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.45 (s, 1 H), 7.78 (d, 1H), 7.57 (t, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.24 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 6.18 (d, 1 H), 5.04 (p, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.11 (m, 4H), y 1.16 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 9: 3-terc-butil-1-ciclopentil-7-metoxi-1*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolina-2,4-diona



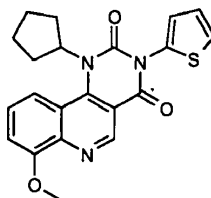
5

10

3-*tert*-Butil-1-ciclopentil-7-metoxi-1*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolina-2,4-diona (18 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.10 mmol) y isocianato de *tert*-butilo (0.4 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  368  $[M+1]^+$ .

15

Ejemplo 10: 1-ciclopentil-7-metoxi-3-tiofen-2-il-1*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolina-2,4-diona



20

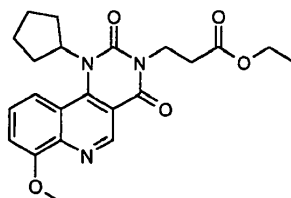
25

1-Ciclopentil-7-metoxi-3-tiofen-2-il-1*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolina-2,4-diona (19 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.10 mmol) y 2- isocianatotiofeno (0.4 mmol) siguiendo el procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  394  $[M+1]^+$ .

30

Ejemplo 11: etil éster del ácido 3-(1-ciclopentil-7-metoxi-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolin-3-il)-propiónico

35



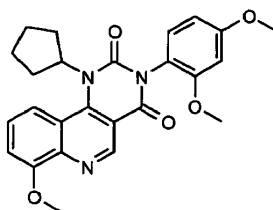
40

45

Etil éster del ácido 4-(1-ciclopentil-7-metoxi-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolin-3-il)-propiónico (24 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.10 mmol) y etil éster del ácido 3-isocianato-propiónico (0.4 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  412  $[M+1]^+$ .

50

Ejemplo 12: 1-ciclopentil-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-7-metoxi-1*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolina-2,4-diona

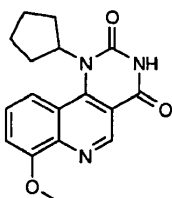


55



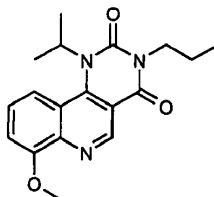
1-Ciclopentil-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-7-metoxi-1*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolina-2,4-diona (25 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.10 mmol) y 2,4-dimetoxiisocianato de fenilo (0.4 mmol) siguiendo el procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  448  $[M+1]^+$ .

5 Ejemplo 13: 1-ciclopentil-7-metoxi-1*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolina-2,4-diona\*



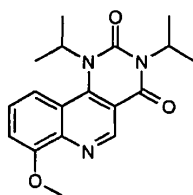
1-Ciclopentil-7-metoxi-1*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolina-2,4-diona (8 mg) se preparó a partir de 3-*tert*-butil-1-ciclopentil-7-metoxi-1*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolina-2,4-diona (18 mg, 0.05 mmol) con tratamiento de ácido trifluoacético (20  $\mu$ L) en DCM (1 ml). LCMS:  $m/z$  312  $[M+1]^+$ .

20 Ejemplo 14: 1-isopropil-7-metoxi-3-propil-1*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolina-2,4-diona



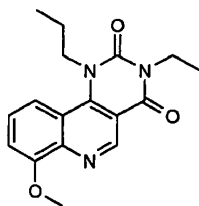
35 1-Isopropil-7-metoxi-3-propil-1*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolina-2,4-diona (23 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-isopropilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (60 mg, 0.20 mmol) e isocianato de *n*-propilo (1.0 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  328  $[M+1]^+$ .

40 Ejemplo 15: 1,3-diisopropil-7-metoxi-1*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolina-2,4-diona



50 1,3-Diisopropil-7-metoxi-1*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolina-2,4-diona (21 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-isopropilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (59.6 mg, 0.20 mmol) e isocianato de isopropilo (1.0 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  328  $[M+1]^+$ .

55 Ejemplo 16: 3-etil-7-metoxi-1-propil-1*H*-pirimido[5,4-*c*]quinolina-2,4-diona



5

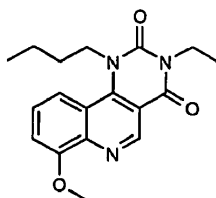
10

15

Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (250 mg, 0.94 mmol) se trató con 1-aminopropano siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 8-metoxi-4-propilamino-quinolina-3-carboxílico (260 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente en rendimiento cuantitativo usando el procedimiento general D y después se transformó en etilamida del ácido 8-metoxi-4-propilamino-quinolina-3-carboxílico (200 mg) siguiendo el procedimiento general E. La etilamida anterior (0.70 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el procedimiento general F para proporcionar 3-etil-7-metoxi-1-propil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (26 mg). LCMS:  $m/z$  314  $[M+1]^+$ .

20

Ejemplo 17: 1-butil-3-etil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



25

30

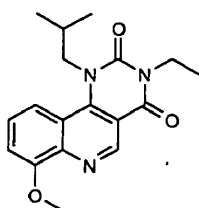
35

Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (300 mg, 1.13 mmol) se trató con 1-aminobutano siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 4-butilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (295 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente en rendimiento cuantitativo usando el procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (220 mg) siguiendo el Procedimiento general E.

La etilamida anterior (0.73 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el procedimiento general F para proporcionar 1-butil-3-etil-7-metoxi-1 H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (70 mg). LCMS:  $m/z$  328  $[M+1]^+$ .

40

Ejemplo 18: 3-etil-1-isobutil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



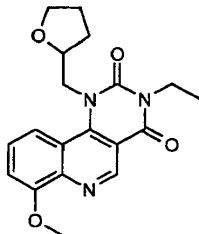
45

50

55

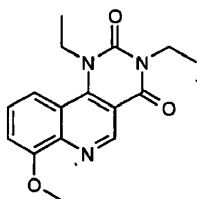
Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (300 mg, 1.13 mmol) se trató con isobutilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 4-isobutilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (280 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente en rendimiento cuantitativo usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (180 mg) siguiendo el Procedimiento general E. La etilamida anterior (0.6 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 3-etil-1-isobutil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (22 mg). LCMS:  $m/z$  328  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 19: 3-etil-7-metoxi-1-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



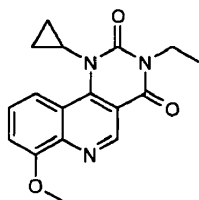
Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (300 mg, 1.13 mmol) se trató con furfurilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 8-metoxi-4-[(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amino]-quinolina-3-carboxílico (280 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente en rendimiento cuantitativo usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (220 mg) siguiendo el Procedimiento general E. La etilamida anterior (0.67 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 3-etil-7-metoxi-1-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (30 mg). LCMS:  $m/z$  356  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 20: 1,3-dietil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (300 mg, 1.13 mmol) se trató con etilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 4-etilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (220 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente en rendimiento cuantitativo usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (180 mg) siguiendo el Procedimiento general E. La etilamida anterior (0.65 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 1,3-dietil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (20 mg). LCMS:  $m/z$  300  $[M+1]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.48 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.42 (q, 2H), 4.16 (q, 2H), 4.12 (s, 3H), 1.73 (t, 3H), y 1.33 (t, 3H) ppm.

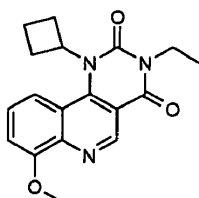
Ejemplo 21: 1-ciclopropil-3-etil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (300 mg, 1.13 mmol) se trató con ciclopropilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 4-ciclopropilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (200 mg).

El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente en rendimiento cuantitativo usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (170 mg) siguiendo el Procedimiento general E. La etilamida anterior (0.6 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 1-ciclopropil-3-etil-7-metoxi-1H-pirrido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (15 mg). LCMS:  $m/z$  312  $[M+1]^+$ .

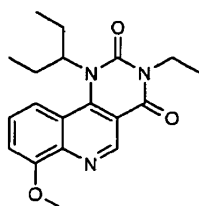
Ejemplo 22: 1-ciclobutil-3-etil-7-metoxi-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (300 mg, 1.13 mmol) se trató con ciclobutilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 4-ciclobutilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (240 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (170 mg) siguiendo el Procedimiento general E.

La etilamida anterior (0.60 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 1-ciclobutil-3-etil-7-metoxi-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (20 mg). LCMS:  $m/z$  312  $[M+1]^+$ .

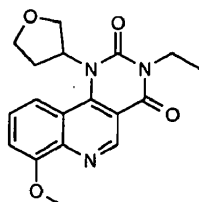
Ejemplo 23: 3-etil-1-(1-etil-propil)-7-metoxi-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (250 mg, 0.94 mmol) se trató con 1-etil-propilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 4-(1-etil-propilamino)-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (240 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente en rendimiento cuantitativo usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (160 mg) siguiendo el Procedimiento general E.

La etilamida anterior (0.51 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 3-etil-1-(1-etil-propil)-7-metoxi-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (15 mg). LCMS:  $m/z$  342  $[M+1]^+$ .

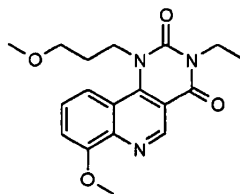
Ejemplo 24: 3-etil-7-metoxi-1-(tetrahydro-furan-3-il)-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (300 mg, 1.13 mmol) se trató con tetrahydro-furan-3-ilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 8-metoxi-4-(tetrahydro-furan-3-ilamino)-quinolina-

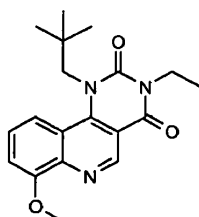
3-carboxílico (275 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente en rendimiento cuantitativo usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (190 mg) siguiendo el Procedimiento general E. La etilamida anterior (0.6 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 3-etil-7-metoxi-1-(tetrahydro-furan-3-il)-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (10 mg). LCMS:  $m/z$  342  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 25: 3-etil-7-metoxi-1-(3-metoxi-propil)-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



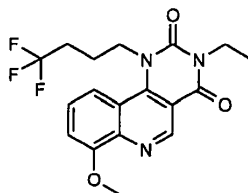
Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (250 mg, 0.94 mmol) se trató con 3-metoxi-propilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 8-metoxi-4-(3-metoxi-propil-amino)-quinolina-3-carboxílico (260 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente en rendimiento cuantitativo usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (180 mg) siguiendo el Procedimiento general E. La etilamida anterior (0.57 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 3-etil-7-metoxi-1-(3-metoxi-propil)-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (35 mg). LCMS:  $m/z$  344  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 26: 1-(2,2-dimetil-propil)-3-etil-7-metoxi-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (250 mg, 0.94 mmol) se trató con 2,2-dimetil-propilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 4-(2,2-dimetil-propil-amino)-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (220 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente en rendimiento cuantitativo usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (160 mg) siguiendo el Procedimiento general E. La etilamida anterior (0.50 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 1-(2,2-dimetil-propil)-3-etil-7-metoxi-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (5 mg). LCMS:  $m/z$  342  $[M+1]^+$ .

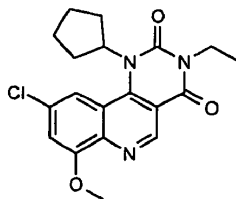
Ejemplo 27: 3-etil-7-metoxi-1-(4,4,4-trifluoro-butil)-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4 diona\*



Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (250 mg, 0.94 mmol) se trató con 4,4,4-trifluoro-butilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 8-metoxi-4-(4,4,4-trifluoro-butil-amino)-quinolina-

3-carboxílico (210 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente en rendimiento cuantitativo usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (170 mg) siguiendo el Procedimiento general E. La etilamida anterior (0.48 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 3-etil-7-metoxi-1-(4,4,4-trifluoro-butil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (70 mg). LCMS:  $m/z$  382  $[M+1]^+$ .

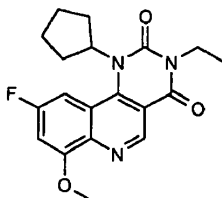
Ejemplo 28: 9-cloro-1-ciclopentil-3-etil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



Etil éster del ácido 4,6-Dicloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (250 mg, 0.83 mmol) se trató con ciclopentilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 6-cloro-4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (240 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente en rendimiento cuantitativo usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (170 mg) siguiendo el Procedimiento general E.

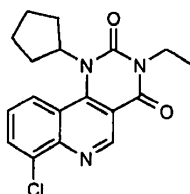
La etilamida anterior (0.49 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 9-cloro-1-ciclopentil-3-etil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (15 mg). LCMS:  $m/z$  374  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 29: 1-ciclopentil-3-etil-9-fluoro-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



Etil éster del ácido 4-cloro-6-fluoro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (250 mg, 0.89 mmol) se trató con ciclopentilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-6-fluoro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (200 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente en rendimiento cuantitativo usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (140 mg) siguiendo el Procedimiento general E. La etilamida anterior (0.42 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 1-ciclopentil-3-etil-9-fluoro-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (13 mg). LCMS:  $m/z$  358  $[M+1]^+$ .

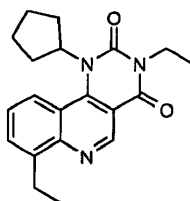
Ejemplo 30: 7-cloro-1-ciclopentil-3-etil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



Etil éster del ácido 4,8-icloro-quinolina-3-carboxílico (250 mg, 0.93 mmol) se trató con ciclopentilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 8-cloro-4-ciclopentilamino-quinolina-3-carboxílico (220 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente en rendimiento cuantitativo usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (165 mg) siguiendo el Procedimiento general E.

La etilamida anterior (0.52 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 7-cloro-1-ciclopentil-3-etil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (15 mg). LCMS:  $m/z$  344  $[M+1]^+$ .

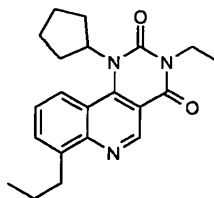
10 Ejemplo 31: 1-ciclopentil-3,7-dietil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona\*



15 Etil éster del ácido 4-cloro-8-etil-quinolina-3-carboxílico (250 mg, 0.95 mmol) se trató con ciclopentilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-etil-quinolina-3-carboxílico (250 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente en rendimiento cuantitativo usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (180 mg) siguiendo el Procedimiento general E.

20 La etilamida anterior (0.58 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 1-ciclopentil-3,7-dietil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (20 mg). LCMS:  $m/z$  338  $[M+1]^+$ .

25 Ejemplo 32: 1-ciclopentil-3-etil-7-propil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona\*

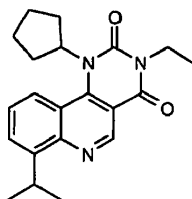


35 Etil éster del ácido 4-cloro-8-propil-quinolina-3-carboxílico (250 mg, 0.9 mmol) se trató con ciclopentilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-propil-quinolina-3-carboxílico (260 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (170 mg) siguiendo el Procedimiento general E.

40 La etilamida anterior (0.52 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 1-ciclopentil-3-etil-7-propil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (25 mg). LCMS:  $m/z$  352  $[M+1]^+$ .

45 Ejemplo 33: 1-ciclopentil-3-etil-7-isopropil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona

50

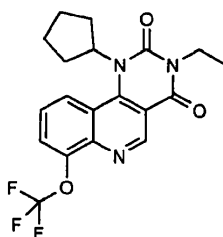


5

10 Etil éster del ácido 4-cloro-8-isopropil-quinolina-3-carboxílico (250 mg, 0.9 mmol) se trató con ciclopentilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-isopropil-quinolina-3-carboxílico (240 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (165 mg) siguiendo el Procedimiento general E.

15 La etilamida anterior (0.52 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 1-ciclopentil-3-etil-7-isopropil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (30 mg). LCMS:  $m/z$  352  $[M+1]^+$ .

20 Ejemplo 34: 1-ciclopentil-3-etil-7-trifluorometoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona\*



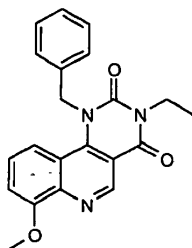
25

30

Etil éster del ácido 4-cloro-8-trifluorometoxi-quinolina-3-carboxílico (250 mg, 0.94 mmol) se trató con ciclopentilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-trifluorometoxi-quinolina-3-carboxílico (220 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (180 mg) siguiendo el Procedimiento general E. La etilamida anterior (0.54 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 1-ciclopentil-3-etil-7-trifluorometoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (60 mg). LCMS:  $m/z$  394  $[M+1]^+$ .

35

40 Ejemplo 35: 1-bencil-3-etil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



45

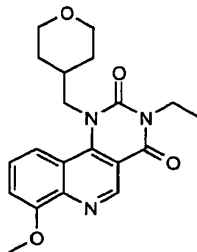
50

Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (250 mg, 0.94 mmol) se trató con bencilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 4-bencilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (220 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (180 mg) siguiendo el Procedimiento general E. La etilamida anterior (0.54 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 1-bencil-3-etil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (60 mg). LCMS:  $m/z$  362  $[M+1]^+$ .

55

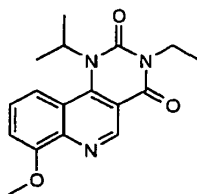


Ejemplo 36: 3-etil-7-metoxi-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



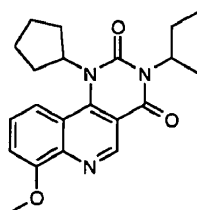
Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (265 mg, 1.0 mmol) se trató con C-(tetrahidro-piran-4-il)-metilamina (1.5 mmol) siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 8-metoxi-4-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-quinolina-3-carboxílico (324 mg). 3-Etil-7-metoxi-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (19 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 8-metoxi-4-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-quinolina-3-carboxílico (0.10 mmol) e isocianato de etilo (0.4 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  370  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 37: 3-etil-1-isopropil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolin-2,4-diona



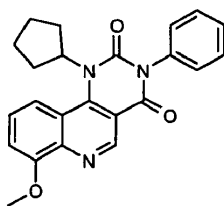
Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (267 mg, 1.0 mmol) se trató con isopropilamina (1.5 mmol) siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 4-isopropilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (256 mg). 3-Etil-1-isopropil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (14 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-isopropilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.10 mmol) e isocianato de etilo (0.4 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  314  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 38: 3-sec-butil-1-ciclopentil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



3-sec-Butil-1-ciclopentil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (25 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.10 mmol) e isocianato de 2-butilo (0.4 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  368  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 39: 1-ciclopentil-7-metoxi-3-fenil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



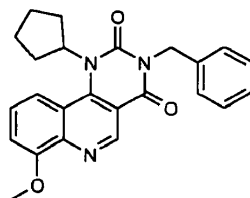
5

10

1-Ciclopentil-7-metoxi-3-fenil-1 H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (29 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.10 mmol) e isocianato de fenilo (0.4 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  388  $[M+1]^+$ .

15

Ejemplo 40: 3-bencil-1-ciclopentil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



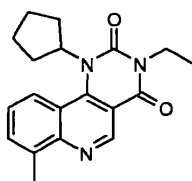
20

25

3-Bencil-1-ciclopentil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (28 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.10 mmol) e isocianato de bencilo (0.4 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  402  $[M+1]^+$ .

30

Ejemplo 41: 1-ciclopentil-3-etil-7-metil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona\*



35

40

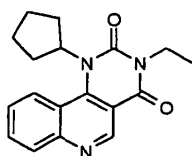
Etil éster del ácido 4-cloro-8-metil-quinolina-3-carboxílico (125 mg, 0.5 mmol) se trató con ciclopentilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metil-quinolina-3-carboxílico (120 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (90 mg) siguiendo el Procedimiento general E.

45

La etilamida anterior (0.3 mmol) se sometió a reacción con clorofornato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 1-ciclopentil-3-etil-7-metil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (10 mg). LCMS:  $m/z$  324  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 42: 1-ciclopentil-3-etil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona\*

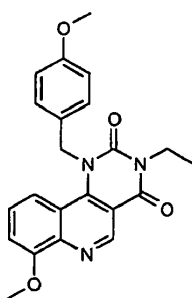
50



55

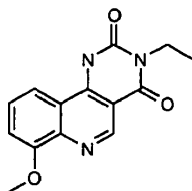
Etil éster del ácido 4-cloro-quinolina-3-carboxílico (125 mg, 0.53 mmol) se trató con ciclopentilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-quinolina-3-carboxílico (110 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (80 mg) siguiendo el Procedimiento general E. La etilamida anterior (0.28 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 1-ciclopentil-3-etil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (15 mg). LCMS:  $m/z$  310  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 43: 3-etil-7-metoxi-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



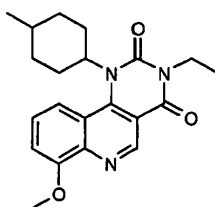
Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (250 mg, 0.94 mmol) se trató con 4-metoxibencilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 8-metoxi-4-(4-metoxi-bencilamino)-quinolina-3-carboxílico (290 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (190 mg) siguiendo el Procedimiento general E. La etilamida anterior (0.41 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 3-etil-7-metoxi-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (110 mg). LCMS:  $m/z$  422  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 44: 3-etil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona\*



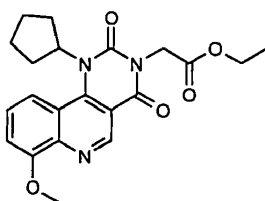
3-Etil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (25 mg) se preparó a partir de 3-etil-7-metoxi-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (50 mg, 0.11 mmol) a través del tratamiento de ácido trifluoacético en DCM (1 ml). LCMS:  $m/z$  272  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 45: 3-etil-7-metoxi-1-(4-metil-ciclohexil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



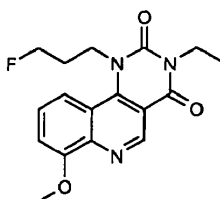
5 Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (250 mg, 0.94 mmol) se trató con 4-metil-ciclohexilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 8-metoxi-4-(4-metil-ciclohexilamino)-quinolina-3-carboxílico (290 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (200 mg) siguiendo el Procedimiento general E. La etilamida anterior (0.41 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 3-etil-7-metoxi-1-(4-metil-ciclohexil)-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (22 mg). LCMS:  $m/z$  368  $[M+1]^+$ .

10 Ejemplo 46: etil éster del ácido (1-ciclopentil-7-metoxi-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-pirido[5,4-c]quinolin-3-il)-acético



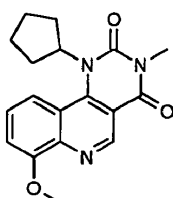
25 Etil éster del ácido (1-ciclopentil-7-metoxi-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-pirido[5,4-c]quinolin-3-il)-acético (24 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.1 mmol) y etil éster del ácido isocianato-acético (0.5 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  398  $[M+1]^+$ .

30 Ejemplo 47: 3-etil-1-(3-fluoro-propil)-7-metoxi-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona\*



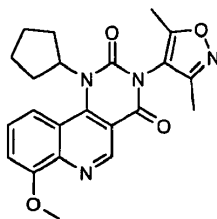
40 Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (250 mg, 0.94 mmol) se trató con 3-fluoro-propilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 4-(3-fluoro-propilamino)-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (262 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (196 mg) siguiendo el Procedimiento general E. La etilamida anterior (0.64 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 3-etil-1-(3-fluoro-propil)-7-metoxi-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (138 mg). LCMS:  $m/z$  332  $[M+1]^+$ .

45 Ejemplo 48: 1-ciclopentil-7-metoxi-3-metil-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



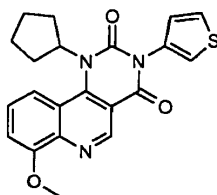
1-Ciclopentil-7-metoxi-3-metil-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (18 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.1 mmol) e isocianato de metilo (0.5 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  326  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 49: 1-ciclopentil-3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-7-metoxi-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



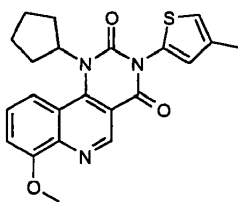
1-Ciclopentil-3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-7-metoxi-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (17 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.1 mmol) y 4-isocianato-3,5-dimetil-isoxazol (0.05 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  407  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 50: 1-ciclopentil-7-metoxi-3-tiofen-3-il-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



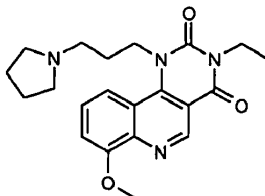
1-Ciclopentil-7-metoxi-3-tiofen-3-il-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (21 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.1 mmol) y 3-isocianato-tiofeno (0.5 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  394  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 51: 1-ciclopentil-7-metoxi-3-(4-metil-tiofen-2-il)-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



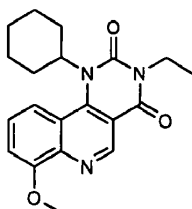
1-Ciclopentil-7-metoxi-3-(4-metil-tiofen-2-il)-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (26 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.1 mmol) y 2-isocianato-4-metil-tiofeno (0.5 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  408  $[M+1]^+$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.44 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 7.63 (t, 1H), 7.28 (d, 1 H), 6.89 (s, 1H), 5.05 (p, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.29 (m, 2H), 2.11-2.19 (m, 4H), 1.25 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 52: 3-etil-7-metoxi-1-(3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



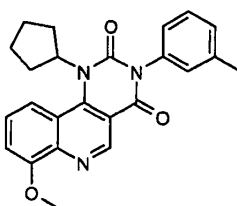
Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (266 mg, 1.0 mmol) se trató con 3-pirrolidin-1-il-propilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 8-metoxi-4-(3-pirrolidin-1-il-propilamino)-quinolina-3-carboxílico (315 mg). El amino-éster así obtenido (36 mg, 0.1 mmol) se sometió a reacción con isocianato de etilo de acuerdo con el Procedimiento general C para proporcionar 3-etil-7-metoxi-1-(3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (19 mg). LCMS:  $m/z$  383  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 53: 1-ciclohexil-3-etil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



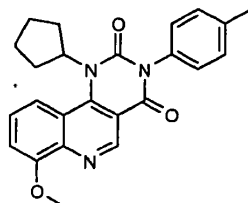
Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (266 mg, 1.0 mmol) se trató con ciclohexilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 4-ciclohexilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (286 mg). El amino-éster así obtenido (33 mg, 0.1 mmol) se sometió a reacción con isocianato de etilo de acuerdo con el Procedimiento general C para proporcionar 1-ciclohexil-3-etil-7-metoxi-1-(3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (15 mg). LCMS:  $m/z$  354  $[M+1]^+$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.58 (s, 1 H), 7.58 (m, 1H), 7.50 (m, 1 H), 7.41 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 6.48 (m, 1 H), 4.92 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.46 (m, 2H), 1.64-1.92 (m, 5H), 1.42 (m, 2H), 1.28 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 54: 1-ciclopentil-7-metoxi-3-m-tolil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



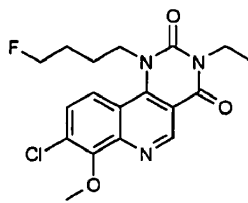
1-Ciclopentil-7-metoxi-3-m-tolil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (29 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.1 mmol) y 1-isocianato-3-metil-benceno (0.5 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  402  $[M+1]^+$ .  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.46 (s, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.53 (t, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.32 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.83 (d, 1 H), 5.06 (p, 1 H), 4.12 (s, 3H), 2.41 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.98 (m, 4H), 1.32 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 55: 1-ciclopentil-7-metoxi-3-p-tolil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



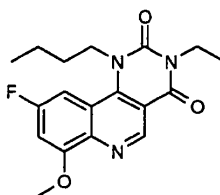
1-Ciclopentil-7-metoxi-3-p-tolil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (26 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.1 mmol) y 1-isocianato-4-metil-benceno (0.5 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$ 402  $[M+1]^+$ .  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.49 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.61 (t, 1 H), 7.38 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.03 (p, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.08 (m, 4H), y 1.24 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 56: 8-cloro-3-etil-1-(4-fluoro-butil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona\*



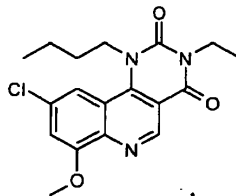
Etil éster del ácido 4,7-icloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (250 mg, 84 mmol) se trató con 4-fluoro-butilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 7-cloro-4-(4-fluoro-butilamino)-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (240 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (175 mg) siguiendo el Procedimiento general E. La etilamida anterior (0.52 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 8-cloro-3-etil-1-(4-fluoro-butil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (117 mg). LCMS:  $m/z$ 380  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 57: 1-butil-3-etil-9-fluoro-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



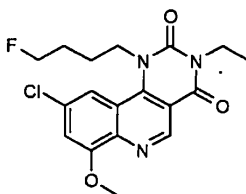
Etil éster del ácido 4-cloro-6-fluoro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (250 mg, 0.88 mmol) se trató con butilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 4-butilamino-6-fluoro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (282 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (170 mg) siguiendo el Procedimiento general E. La etilamida anterior (0.170 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 1-butil-3-etil-9-fluoro-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (105 mg). LCMS:  $m/z$  346  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 58: 1-butil-9-cloro-3-etil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



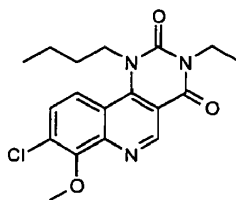
Etil éster del ácido 4,6-dicloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (250 mg, 0.84 mmol) se trató con butilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 4-butilamino-6-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (230 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (155 mg) siguiendo el Procedimiento general E. La etilamida anterior (155 mg, 0.45 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 1-butil-9-cloro-3-etil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (87 mg). LCMS:  $m/z$  362  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 59: 9-cloro-3-etil-1-(4-fluoro-butil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona\*



Etil éster del ácido 4,6-dicloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (250 mg, 0.836 mmol) se trató con 4-fluorobutilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 6-cloro-4-(4-fluoro-butilamino)-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (185 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (105 mg) siguiendo el Procedimiento general E. La etilamida anterior (100 mg, 0.28 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 9-cloro-3-etil-1-(4-fluoro-butil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (54 mg). LCMS:  $m/z$  380  $[M+1]^+$ .

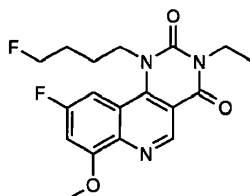
Ejemplo 60: 1-butil-8-cloro-3-etil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



Etil éster del ácido 4,7-dicloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (250 mg, 0.84 mmol) se trató con butilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 7-cloro-4-butilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (210 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (125 mg) siguiendo el Procedimiento general E. La etilamida anterior (0.37 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 8-cloro-3-etil-1-butil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (75 mg). LCMS:  $m/z$  380  $[M+1]^+$ .

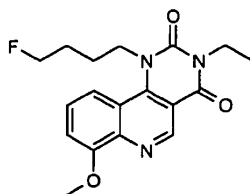


Ejemplo 61: 3-etil-9-fluoro-1-(4-fluoro-butil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona\*



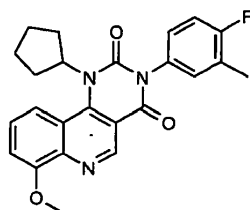
Etil éster del ácido 4-cloro-6-fluoro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (250 mg, 0.88 mmol) se trató con 4-fluoro-butilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 6-fluoro-4-(4-fluoro-butilamino)-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (175 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (95 mg) siguiendo el Procedimiento general E. La etilamida anterior (95 mg, 0.28 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 3-etil-9-fluoro-1-(4-fluoro-butil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (52 mg). LCMS:  $m/z$  364  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 62: 3-etil-1-(4-fluoro-butil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona\*



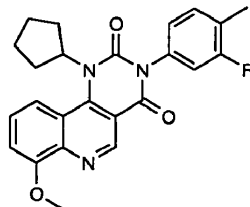
Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (250 mg, 0.94 mmol) se trató con 4-fluoro-butilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 4-(4-fluoro-butilamino)-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (244 mg). El amino-éster así obtenido se hidrolizó hasta el ácido correspondiente usando el Procedimiento general D y después se transformó en la correspondiente etilamida (150 mg) siguiendo el Procedimiento general E. La etilamida anterior (145 mg, 0.45 mmol) se sometió a reacción con cloroformato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general F para proporcionar 3-etil-1-(4-fluoro-butil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (95 mg). LCMS:  $m/z$  346  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 63: 1-ciclopentil-3-(4-fluoro-3-metil-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



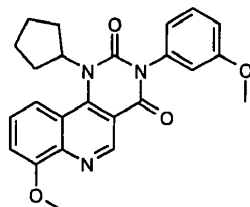
1-Ciclopentil-3-(4-fluoro-3-metil-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (25 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.1 mmol) y 1-fluoro-4-isocianato-2-metilbenceno (0.5 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  420  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 64: 1-ciclopentil-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



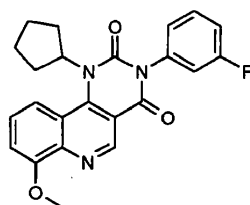
1-Ciclopentil-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (28 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.1 mmol) y 1-fluoro-5-isocianato-2-metil-benceno (0.5 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  420  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 65: 1-ciclopentil-7-metoxi-3-(3-metoxi-fenil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



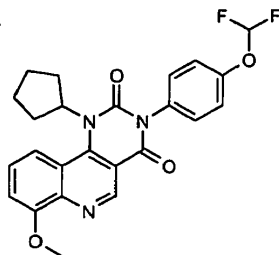
30 1-Ciclopentil-7-metoxi-3-(3-metoxi-fenil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (32 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.1 mmol) y 1-isocianato-3-metoxi-benceno (0.5 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  418  $[M+1]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.50 (s, 1 H), 7.86 (d, 1 H), 7.64 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.04 (p, 1 H), 4.17 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.04-2.20 (m, 4H), 1.24 (m, 2H) ppm.

35 Ejemplo 66: 1-ciclopentil-3-(3-fluoro-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



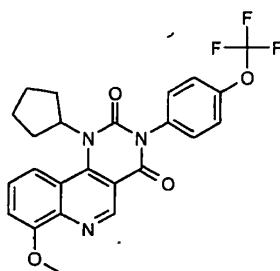
50 1-Ciclopentil-3-(3-fluoro-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (23 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.1 mmol) y 1-fluoro-3-isocianato-benceno (0.5 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  406  $[M+1]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.45 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.62 (d, 1 H), 7.51 (t, 1H), 7.20 (m, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 7.12 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.06 (p, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.06-2.18 (m, 4H), 1.26 (m, 2H) ppm.

55 Ejemplo 67: 1-ciclopentil-3-(4-difluorometoxi-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



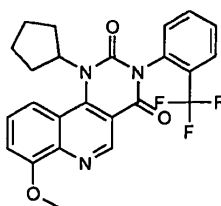
15 1-Ciclopentil-3-(4-difluorometoxi-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (19 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.1 mmol) y 1-difluorometoxi-4-isocianato-benceno (0.5 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  454  $[M+1]^+$ .

20 Ejemplo 68: 1-ciclopentil-7-metoxi-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



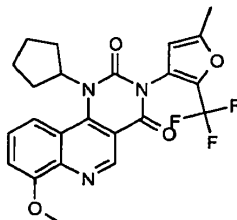
35 1-Ciclopentil-7-metoxi-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (24 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.1 mmol) y 1-isocianato-4-trifluorometoxi-benceno (0.5 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  472  $[M+1]^+$ .

40 Ejemplo 69: 1-ciclopentil-7-metoxi-3-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



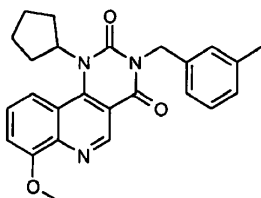
55 1-Ciclopentil-7-metoxi-3-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (21 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.1 mmol) y 1-isocianato-2-trifluorometil-benceno (0.5 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  456  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 70: 1-ciclopentil-7-metoxi-3-(5-metil-2-trifluorometil-furan-3-il)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



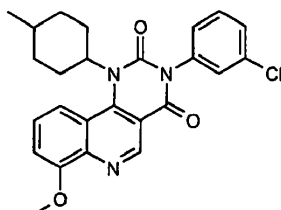
15 1-Ciclopentil-7-metoxi-3-(5-metil-2-trifluorometil-furan-3-il)-1 H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (25 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.1 mmol) y 3-isocianato-5-metil-2-trifluorometil-furan (0.5 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  460  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 71: 1-ciclopentil-7-metoxi-3-(3-metil-benzil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



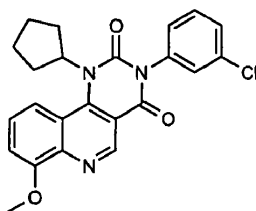
30 1-Ciclopentil-7-metoxi-3-(3-metil-bencil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (18 mg) se preparó a partir etil éster del ácido de 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.1 mmol) y 1-isocianatometil-3-metil-benceno (0.5 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  416  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 72: 3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1-(4-metil-ciclohexil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



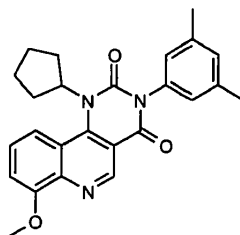
45 3-(3-Cloro-fenil)-7-metoxi-1-(4-metil-ciclohexil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (115 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 8-metoxi-4-(4-metil-ciclohexilamino)-quinolina-3-carboxílico (150 mg, 0.44 mmol) y 1-cloro-3-isocianato-benceno (0.66 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  450  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 73: 3-(3-cloro-fenil)-1-ciclopentil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



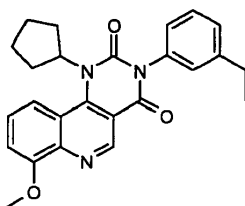
5 3-(3-Cloro-fenil)-1-ciclopentil-7-metoxi-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (55 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.48 mmol) y 1-cloro-3-isocianato-benceno (0.72 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  422  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 74: 1-ciclopentil-3-(3,5-dimetil-fenil)-7-metoxi-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



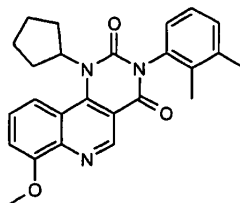
1-Ciclopentil-3-(3,5-dimetil-fenil)-7-metoxi-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (33 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.32 mmol) y 1-isocianato-3,5-dimetil-benceno (0.48 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  416  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 75: 1-ciclopentil-3-(3-etil-fenil)-7-metoxi-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



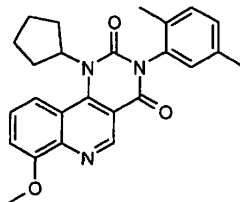
1-Ciclopentil-3-(3-etil-fenil)-7-metoxi-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (89 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.32 mmol) y 1-etil-3-isocianato-benceno (0.48 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  416  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 76: 1-ciclopentil-3-(2,3-dimetil-fenil)-7-metoxi-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



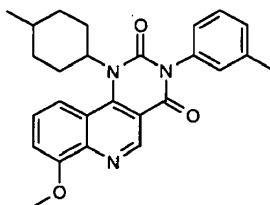
1-Ciclopentil-3-(2,3-dimetil-fenil)-7-metoxi-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (22 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.32 mmol) y 1-isocianato-2,3-dimetil-benceno (0.48 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  416  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 77: 1-ciclopentil-3-(2,5-dimetil-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4 c]quinolina-2,4-diona



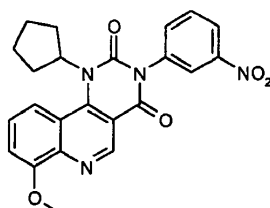
1-Ciclopentil-3-(2,5-dimetil-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (46 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.32 mmol) y 1-isocianato-2,5-dimetil-benceno (0.48 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  416  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 78: 7-Metoxi-1-(4-metil-ciclohexil)-3-m-tolil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



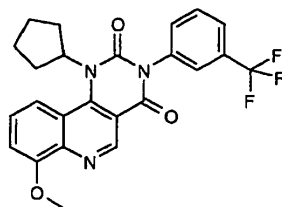
7-Metoxi-1-(4-metil-ciclohexil)-3-m-tolil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (135 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 8-metoxi-4-(4-metil-ciclohexilamino)-quinolina-3-carboxílico (0.29 mmol) y 1-isocianato-3-metil-benceno (0.44 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  430  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 79: 1-ciclopentil-7-metoxi-3-(3-nitro-fenil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



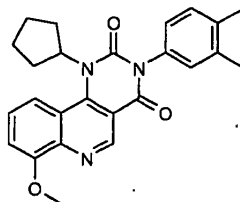
1-Ciclopentil-7-metoxi-3-(3-nitro-fenil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (19 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.1 mmol) y 1-isocianato-3-nitro-benceno (0.5 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  433  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 80: 1-ciclopentil-7-metoxi-3-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



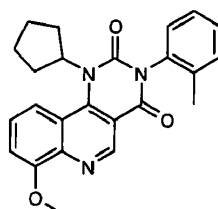
15 1-Ciclopentil-7-metoxi-3-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (27 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.1 mmol) y 1-isocianato-3-nitro-benceno (0.5 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  456  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 81: 1-ciclopentil-3-(3,4-dimetil-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



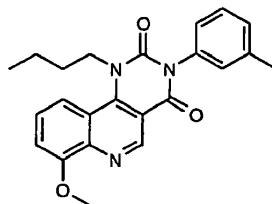
30 1-Ciclopentil-3-(3,4-dimetil-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (106 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.32 mmol) y 1-isocianato-3,4-dimetil-benceno (0.48 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  416  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 82: 1-ciclopentil-7-metoxi-3-o-tolil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



45 1-Ciclopentil-7-metoxi-3-o-tolil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (24 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.1 mmol) y 1-isocianato-2-metil-benceno (0.5 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  402  $[M+1]^+$ .

50 Ejemplo 83: 1-butil-7-metoxi-3-m-tolil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



5

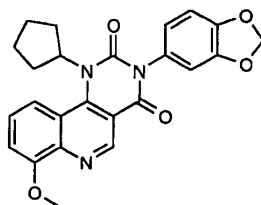
10

1-Butil-7-metoxi-3-m-tolil-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (17 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-butilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.1 mmol) y 1-isocianato-3-metil-benceno (0.5 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  390  $[M+1]^+$ .

15

Ejemplo 84: 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciclopentil-7-metoxi-1H-pirido[5,4 c]quinolina-2,4-diona\*

20



25

30

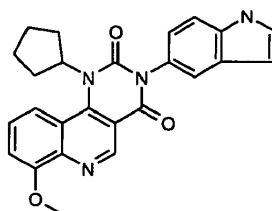
3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciclopentil-7-metoxi-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (33 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.1 mmol) y 5-isocianato-benzo[1,3]dioxol (0.5 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  432  $[M+1]^+$ .

35

Ejemplo 85: 1-ciclopentil-3-indan-5-il-7-metoxi-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4 diona\*

1-Ciclopentil-3-indan-5-il-7-metoxi-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (21 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.1 mmol) y 5-isocianato-indan (0.5 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  428  $[M+1]^+$ .

40



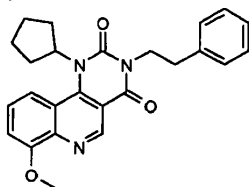
45

50

Ejemplo 86: 1-ciclopentil-7-metoxi-3-fenetil-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona

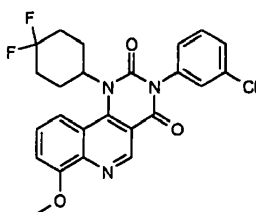
55





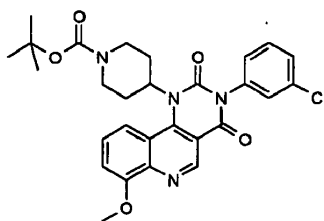
1-Ciclopentil-7-metoxi-3-fenil-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (20 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.1 mmol) e isocianato de (2-fenil)etilo (0.5 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  416  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 87: 3-(3-cloro-fenil)-1-(4,4-difluoro-ciclohexil)-7-metoxi-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



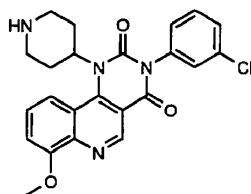
Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (250 mg, 0.94 mmol) se trató con 4,4-difluoro-ciclohexilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 4-(4,4-difluoro-ciclohexilamino)-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (192 mg). El amino-éster así obtenido (92 mg, 0.25 mmol) se sometió a reacción con 1-cloro-3-isocianato-benceno de acuerdo con el Procedimiento general C para proporcionar 3-(3-clorofenil)-1-(4,4-difluoro-ciclohexil)-7-metoxi-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (69 mg). LCMS:  $m/z$  472  $[M+1]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.56 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 6.48 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 88: terc-Butil éster del ácido 4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirido[5,4-c]quinolin-1-il]-piperidina-1-carboxílico



Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (1.0 g, 3.77 mmol) se trató con terc-butil éster del ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 4-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (1.48 g). El amino-éster así obtenido (500 mg, 1.17 mmol) se sometió a reacción con 1-cloro-3-isocianato-benceno de acuerdo con el Procedimiento general C para proporcionar terc-butil éster del ácido 4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirido[5,4-c]quinolin-1-il]-piperidina-1-carboxílico (500 mg). LCMS:  $m/z$  537  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 89: 3-(3-Cloro-fenil)-7-metoxi-1-piperidin-4-il-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona dihidrocloruro

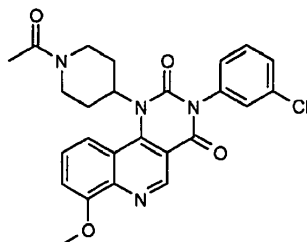


5

10 3-(3-Cloro-fenil)-7-metoxi-1-piperidin-4-il-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona.dihidrocloruro (415 mg) se preparó de acuerdo con el Procedimiento general G a partir de terc-butil éster del ácido 4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-piperidina-1-carboxílico (475 mg, 0.89 mmol). LCMS:  $m/z$  437  $[M+1]^+$ .

15 Ejemplo 90: 1-(1-Acetil-piperidin-4-il)-3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona

15



20

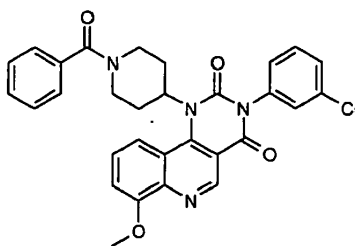
25

30 1-(1-Acetil-piperidin-4-il)-3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (45 mg) se preparó de acuerdo con el Procedimiento general H a partir de 3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1-piperidin-4-il-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona.dihidrocloruro (50 mg, 0.1 mmol) y cloruro de acetilo. LCMS:  $m/z$  479  $[M+1]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.59 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 6.48 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.58-3.78 (m, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.78 (m, 2H) ppm.

30

35 Ejemplo 91: 1-(1-Benzoil-piperidin-4-il)-3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona

35



40

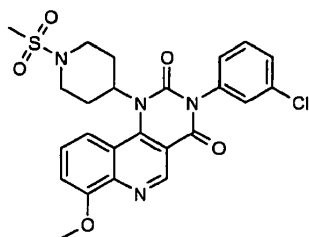
45

50 1-(1-Benzoil-piperidin-4-il)-3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (51 mg) se preparó de acuerdo con el Procedimiento general H a partir de 3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1-piperidin-4-il-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona.dihidrocloruro (50 mg, 0.1 mmol) y cloruro de benzoilo. LCMS:  $m/z$  541  $[M+1]^+$ .

50

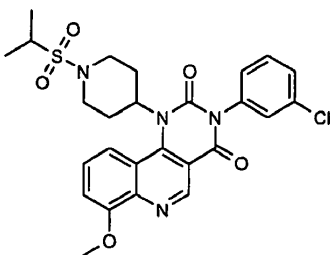
Ejemplo 92: 3-(3-Cloro-fenil)-1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona

55



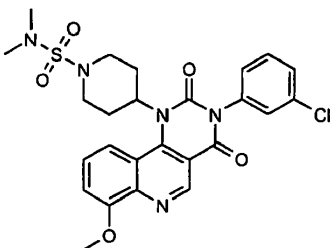
3-(3-Cloro-fenil)-1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (47 mg) se preparó de acuerdo con el Procedimiento general H a partir de 3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1-piperidin-4-il-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona.dihidrocloruro (50 mg, 0.1 mmol) y cloruro de metanosulfonilo. LCMS:  $m/z$  515  $[M+1]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.56 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.09-7.18 (m, 2H), 6.48 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 3.80-3.92 (m, 7H), 1.84 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 93: 3-(3-Cloro-fenil)-7-metoxi-1-[1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



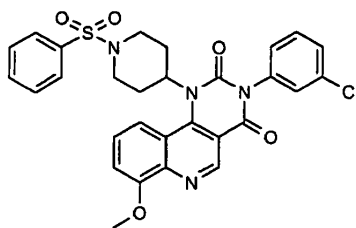
3-(3-Cloro-fenil)-7-metoxi-1-[1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (51 mg) se preparó de acuerdo con el Procedimiento general H a partir de 3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1-piperidin-4-il-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona.dihidrocloruro (50 mg, 0.1 mmol) y cloruro de metanosulfonilo. LCMS:  $m/z$  543  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 94: dimetilamida del ácido 4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-piperidina-1-sulfónico



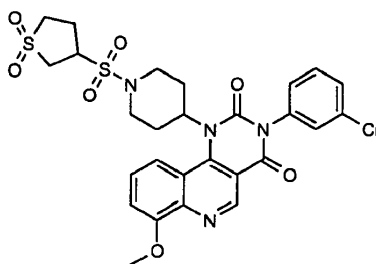
Dimetilamida del ácido 4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-piperidina-1-sulfónico (48 mg) se preparó de acuerdo con el Procedimiento general H a partir de 3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1-piperidin-4-il-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona.dihidrocloruro (50 mg, 0.1 mmol) y cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo. LCMS:  $m/z$  544  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 95: 1-(1-bencenosulfonil-piperidin-4-il)-3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



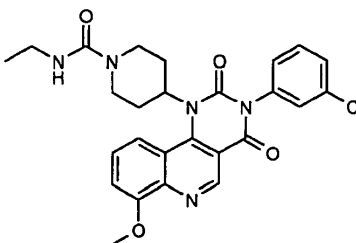
1-(1-Bencenosulfonil-piperidin-4-il)-3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (51 mg) se preparó de acuerdo con el Procedimiento general H a partir de 3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1-piperidin-4-il-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona.dihidrocloruro (50 mg, 0.1 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo. LCMS:  $m/z$  577  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 96: 3-(3-Cloro-fenil)-1-[1-(1,1-dioxo-tetrahidro-1-tiofeno-3-sulfonil)-piperidin-4-il]-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



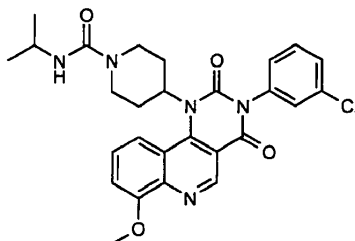
3-(3-Cloro-fenil)-1-[1-(1,1-dioxo-tetrahidro-tiofeno-3-sulfonil)-piperidin-4-il]-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (51 mg) se preparó de acuerdo con el Procedimiento general H a partir de 3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1-piperidin-4-il-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona.dihidrocloruro (50 mg, 0.1 mmol) y cloruro de 1,1-dioxo-tetrahidro-tiofeno-3-sulfonilo. LCMS:  $m/z$  619  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 97: etilamida del ácido 4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-piperidina-1-carboxílico



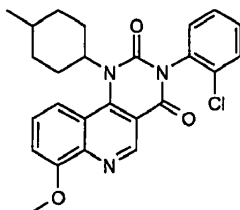
Etilamida del ácido 4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-piperidina-1-carboxílico (40 mg) se preparó de acuerdo con el Procedimiento general H a partir de 3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1-piperidin-4-il-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona.dihidrocloruro (50 mg, 0.1 mmol) e isocianato de etilo. LCMS:  $m/z$  508  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 98: isopropilamida del ácido 4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-piperidina-1-carboxílico



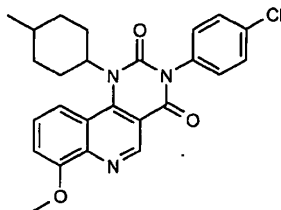
Isopropilamida del ácido 4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-piperidina-1-carboxílico (39 mg) se preparó de acuerdo con el Procedimiento general H a partir de 3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1-piperidin-4-il-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona.dihidrocloruro (50 mg, 0.10 mmol) e isocianato de isopropilo. LCMS:  $m/z$  508  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 99: 3-(2-cloro-fenil)-7-metoxi-1-(4-metil-ciclohexil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



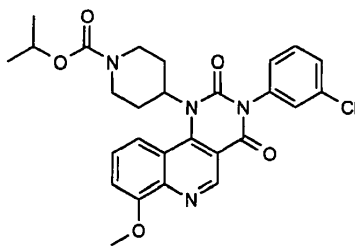
3-(2-Cloro-fenil)-7-metoxi-1-(4-metil-ciclohexil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (50 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 8-metoxi-4-(4-metil-ciclohexilamino)-quinolina-3-carboxílico (0.164 mmol) y 1-cloro-2-isocianato-benceno (0.25 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  450  $[M+1]^+$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.58 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.42 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.65 (m, 4H), 1.56 (m, 1H), 1.08 (d, 3H) ppm.

Ejemplo 100: 3-(4-Cloro-fenil)-7-metoxi-1-(4-metil-ciclohexil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



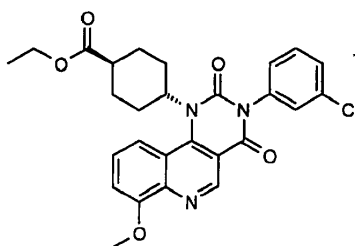
3-(4-Cloro-fenil)-7-metoxi-1-(4-metil-ciclohexil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (55 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 8-metoxi-4-(4-metil-ciclohexilamino)-quinolina-3-carboxílico (0.164 mmol) y 1-cloro-4-isocianato-benceno (0.25 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  450  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 101: isopropil éster del ácido 4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-piperidina-1-carboxílico



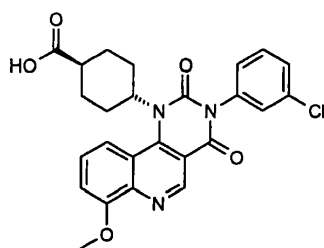
Isopropil éster del ácido 4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirido[5,4-c]quinolin-1-il]-piperidina-1-carboxílico (47 mg) se preparó de acuerdo con el Procedimiento general H a partir de 3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1-piperidin-4-il-1H-pirido[5,4-c]quinolina-2,4-diona.dihidrocloruro (50 mg, 0.105 mmol) y cloroformato de isopropilo. LCMS:  $m/z$  523  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 102: Metil éster del ácido *trans*-4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirido[5,4-c]quinolin-1-il]-ciclohexano-carboxílico



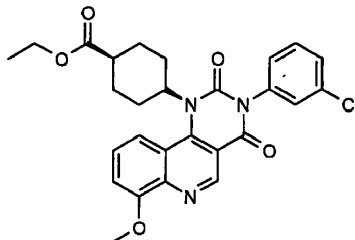
Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (250 mg, 0.94 mmol) se trató con etil éster del ácido *trans*-4-amino-ciclohexanocarboxílico siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 8-metoxi-4-(*trans*-4-etoxicarbonil-ciclohexilamino)-quinolina-3-carboxílico (207 mg). El amino-éster así obtenido (200 mg, 0.50 mmol) se sometió a reacción con 1-cloro-3-isocianato-benceno de acuerdo con el Procedimiento general C para proporcionar etil éster del ácido *trans*-4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirido[5,4-c]quinolin-1-il]-ciclohexano-carboxílico (175 mg). LCMS:  $m/z$  508  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 103: Ácido *trans*-4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirido[5,4-c]quinolin-1-il]-ciclohexanocarboxílico. hidroccloruro



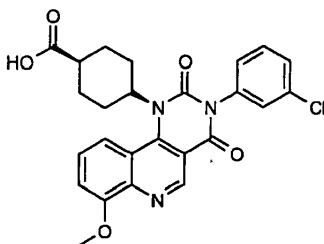
Ácido *trans*-4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirido[5,4-c]quinolin-1-il]-ciclohexanocarboxílico.hidroccloruro (31 mg) se preparó de acuerdo con el Procedimiento general I a partir de etil éster del ácido *trans*-4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirido[5,4-c]quinolin-1-il]-ciclohexano-carboxílico (75 mg, 0.15 mmol). LCMS:  $m/z$  480  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 104: Etil éster del ácido *cis*-4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-ciclohexano-carboxílico



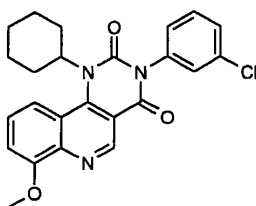
Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (250 mg, 0.94 mmol) se trató con etil éster del ácido *cis*-4-amino-ciclohexanocarboxílico siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 8-metoxi-4-(*cis*-4-etoxicarbonil-ciclohexilamino)-quinolina-3-carboxílico (198 mg). El amino-éster así obtenido (175 mg, 0.44 mmol) se sometió a reacción con 1-cloro-3-isocianato-benceno de acuerdo con el Procedimiento general C para proporcionar etil éster del ácido *cis*-4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-ciclohexano-carboxílico (138 mg). LCMS:  $m/z$  508[M+1]<sup>+</sup>.

Ejemplo 105: Ácido *cis*-4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-ciclohexano-carboxílico.hidrocloruro



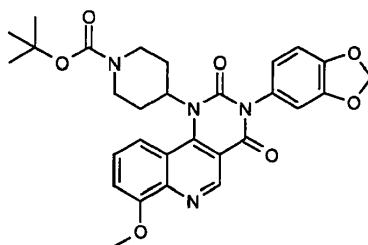
Ácido *cis*-4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-ciclohexanocarboxílico.hidrocloruro (35 mg) se preparó de acuerdo con el Procedimiento general I a partir de etil éster del ácido *cis*-4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-ciclohexano-carboxílico (75 mg, 0.15 mmol). LCMS:  $m/z$  480 [M+1]<sup>+</sup>.

Ejemplo 106: 3-(3-cloro-fenil)-1-ciclohexil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



3-(3-Cloro-fenil)-1-ciclohexil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (30 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclohexilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.1 mmol) y 1-cloro-3-isocianato-benceno (0.15 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  436 [M+1]<sup>+</sup>.

Ejemplo 107: terc-butil éster del ácido 4-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il)-piperidina-1-carboxílico\*

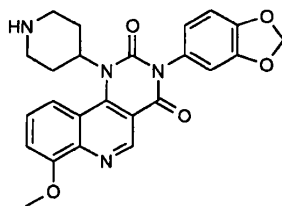


5

10

15 **terc-Butil éster del ácido 4-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il)-piperidina-1-carboxílico (110 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.31 mmol) y 5-isocianato-benzo[1,3]dioxol (0.465 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  547  $[M+1]^+$ .**

20 **Ejemplo 108: 3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-7-metoxi-1-piperidin-4-il-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona.dihidrocloruro\***



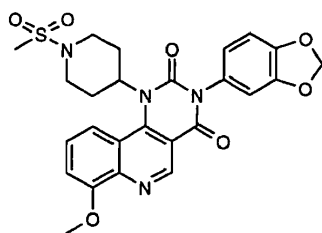
25

30

35 **3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-7-metoxi-1-piperidin-4-il-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona.dihidrocloruro (88 mg) se preparó de acuerdo con el Procedimiento general G a partir de terc-butil éster del ácido 4-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il)-piperidina-1-carboxílico (100 mg, 183 mmol). LCMS:  $m/z$  447  $[M+1]^+$ .**

**Ejemplo 109: 3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona\***

40



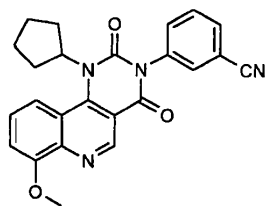
45

50 **3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (45 mg) se preparó de acuerdo con el Procedimiento general H a partir de 3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-7-metoxi-1-piperidin-4-il-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona.dihidrocloruro (50 mg, 0.1 mmol) y cloruro de metanosulfonilo. LCMS:  $m/z$  525  $[M+1]^+$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.52 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.70-6.76 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.14 (t, 3H) ppm.**

55

**Ejemplo 110: 3-(1-ciclopentil-7-metoxi-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-3-il)-benzonitrilo**





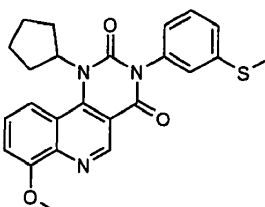
5

10

3-(1-Ciclopentil-7-metoxi-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-3-il)-benzonitrilo (19 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.1 mmol) y 3-isocianato-benzonitrilo (0.5 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  413  $[M+1]^+$ .

15

Ejemplo 111: 1-ciclopentil-7-metoxi-3-(3-metilsulfanil-fenil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



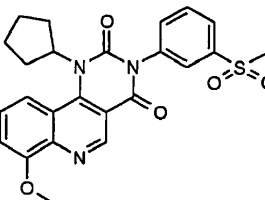
20

25

1-Ciclopentil-7-metoxi-3-(3-metilsulfanil-fenil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (28 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.1 mmol) y 1-isocianato-3-metilsulfanil-benceno (0.5 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  434  $[M+1]^+$ .

30

Ejemplo 112: 1-ciclopentil-3-(3-metanosulfonil-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



35

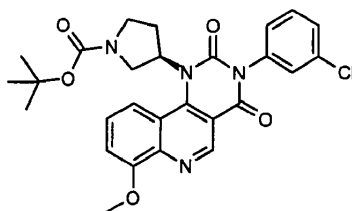
40

1-Ciclopentil-3-(3-metanosulfonil-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (21 mg) se preparó de acuerdo con el Procedimiento general J a partir de 1-ciclopentil-7-metoxi-3-(3-metilsulfanil-fenil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (21 mg, 0.5 mmol). LCMS:  $m/z$  466  $[M+1]^+$ .

45

Ejemplo 113: terc-Butil éster del ácido 3-[(R)-3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-pirrolidina-1-carboxílico

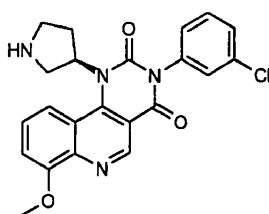
50



55

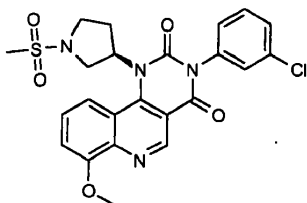
Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (266 mg, 1.0 mmol) se trató con terc-butil éster del ácido (R)-3-amino-pirrolidina-1-carboxílico siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 4-((R)-1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-3-ilamino)-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico 381 mg). El amino-éster así obtenido (208 mg, 0.5 mmol) se sometió a reacción con 1-cloro-3-isocianato-benceno de acuerdo con el Procedimiento general C para proporcionar terc-butil éster del ácido 3-[(R)-3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirrido[5,4-c]quinolin-1-il]-pirrolidina-1-carboxílico (194 mg). LCMS:  $m/z$  523 [M+1]<sup>+</sup>.

Ejemplo 114: (R)-3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1-pirrolidin-3-il-1H-pirrido[5,4-c]quinolina-2,4-diona.dihidrocloruro



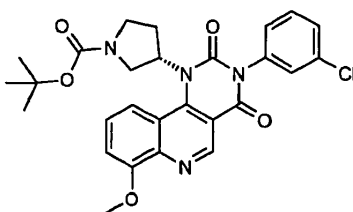
(R)-3-(3-Cloro-fenil)-7-metoxi-1-pirrolidin-3-il-1H-pirrido[5,4-c]quinolina-2,4-diona.dihidrocloruro (59 mg) se preparó de acuerdo con el Procedimiento general G a partir de terc-butil éster del ácido 3-[(R)-3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirrido[5,4-c]quinolin-1-il]-pirrolidina-1-carboxílico (105 mg, 0.2 mmol). LCMS:  $m/z$  423 [M+1]<sup>+</sup>.

Ejemplo 115: 3-(3-cloro-fenil)-1-((R)-1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)-7-metoxi-1H-pirrido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



3-(3-Cloro-fenil)-1-((R)-1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)-7-metoxi-1H-pirrido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (29 mg) se preparó de acuerdo con el Procedimiento general H a partir de (R)-3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1-pirrolidin-3-il-1H-pirrido[5,4-c]quinolina-2,4-diona.dihidrocloruro (42 mg, 0.1 mmol) y cloruro de metanosulfonilo. LCMS:  $m/z$  501 [M+1]<sup>+</sup>.

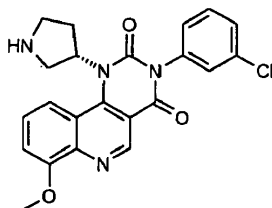
Ejemplo 116: terc-Butil éster del ácido 3-[(S)-3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirrido[5,4-c]quinolin-1-il]-pirrolidina-1-carboxílico



Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (266 mg, 1.0 mmol) se trató con terc-butil éster del ácido (S)-3-

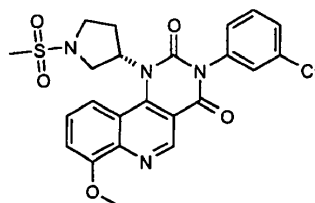
amino-pirrolidina-1-carboxílico siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 4-((S)-1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-3-ilamino)-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (345 mg). El amino-éster así obtenido (208 mg, 0.5 mmol) se sometió a reacción con 1-cloro-3-isocianato-benceno de acuerdo con el Procedimiento general C para proporcionar terc-butil éster del ácido 3-[(S)-3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-pirrolidina-1-carboxílico (177 mg). LCMS:  $m/z$  523  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 117: (S)-3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1-pirrolidin-3-il-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona.dihidrocloruro



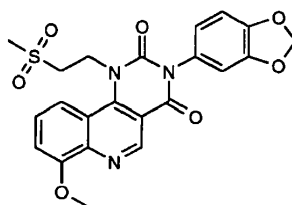
(S)-3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1-pirrolidin-3-il-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona.dihidrocloruro (53 mg) se preparó de acuerdo con el Procedimiento general G a partir de terc-butil éster del ácido 3-[(S)-3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-pirrolidina-1-carboxílico (105 mg, 0.2 mmol). LCMS:  $m/z$  423  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 118: 3-(3-Cloro-fenil)-1-((S)-1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



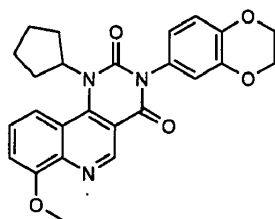
3-(3-Cloro-fenil)-1-((S)-1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (27 mg) se preparó de acuerdo con el Procedimiento general H a partir de (S)-3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1-pirrolidin-3-il-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona.dihidrocloruro (42 mg, 0.1 mmol) y cloruro de metanosulfonilo. LCMS:  $m/z$  501  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 119: 3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(2-metanosulfonil-etil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona\*



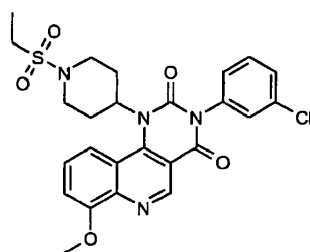
Etil éster del ácido 4-cloro-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (266 mg, 1.0 mmol) se trató con 2-metanosulfonil-etilamina siguiendo el Procedimiento general B para proporcionar etil éster del ácido 4-(2-metanosulfonil-etilamino)-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (305 mg). El amino-éster así obtenido (70 mg, 0.2 mmol) se sometió a reacción con 5-Isocianato-benzo[1,3]dioxol de acuerdo con el Procedimiento general C para proporcionar 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(2-metanosulfonil-etil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (43 mg). LCMS:  $m/z$  471  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 120: 1-Ciclopentil-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona\*



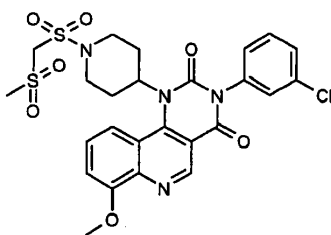
5  
10  
15  
1-Ciclopentil-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (18 mg) se preparó a partir de etil éster del ácido 4-ciclopentilamino-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico (0.1 mmol) y 6-isocianato-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxine (0.5 mmol) siguiendo el Procedimiento general C. LCMS:  $m/z$  446  $[M+1]^+$ .

15  
Ejemplo 121: 3-(3-cloro-fenil)-1-(1-etanosulfonil-piperidin-4-il)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



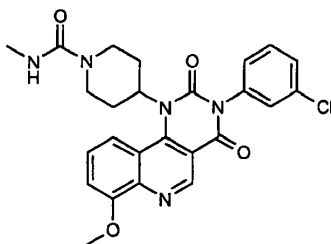
20  
25  
30  
3-(3-Cloro-fenil)-1-(1-etanosulfonil-piperidin-4-il)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (32 mg) se preparó de acuerdo con el Procedimiento general H a partir de 3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1-piperidin-4-il-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona.dihidrocloruro (40 mg) y cloruro de etanosulfonilo. LCMS:  $m/z$  529  $[M+1]^+$ .

35  
Ejemplo 122: 3-(3-Cloro-fenil)-1-(1-metanosulfonilmetanosulfonil-piperidin-4-il)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona



40  
45  
3-(3-Cloro-fenil)-1-(1-etanosulfonil-piperidin-4-il)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (42 mg) se preparó de acuerdo con el Procedimiento general H a partir de 3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1-piperidin-4-il-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona.dihidrocloruro (40 mg) y cloruro de metanosulfonilmetanosulfonilo. LCMS:  $m/z$  594  $[M+1]^+$ .

50  
Ejemplo 123: etilamida del ácido 4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-piperidina-1-carboxílico.



5

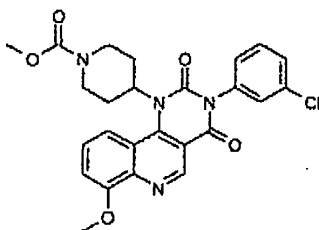
10

3-(3-Cloro-fenil)-1-(1-etanosulfonyl-piperidin-4-il)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona (30 mg) se preparó al reaccionar 3-(3-clorofenil)-7-metoxi-1-piperidin-4-il-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona.dihidrocloruro (75 mg) con carbonildiimidazol y metilamina. LCMS:  $m/z$  494  $[M+1]^+$ .

15

Ejemplo 124: metil éster del ácido 4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-piperidina-1-carboxílico.

20



25

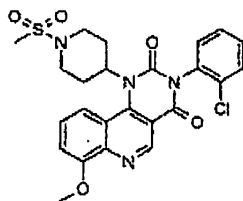
30

Metil éster del ácido 4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-piperidina-1-carboxílico (35 mg) se preparó al reaccionar 3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1-piperidin-4-il-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona dihidrocloruro (40 mg) con carbonildiimidazol y metilamina, LCMS:  $m/z$  495  $[M+1]^+$ .

35

Ejemplo 125: 3-(3-2-cloro-fenil)-1-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona

40



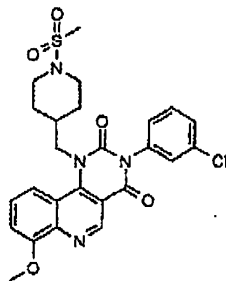
45

El compuesto del título se preparó usando los mismos procedimientos descritos para la preparación de 3-(3-cloro-fenil)-1-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona. LCMS:  $m/z$  515  $[M+1]^+$ .

50

Ejemplo 126: 3-(3-cloro-fenil)-1-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-ilmetil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona.

55



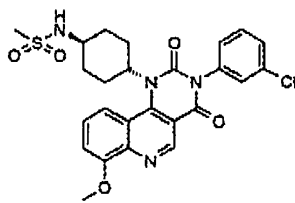
5

10

15 El compuesto del título se preparó usando los mismos procedimientos descritos para la preparación de 3-(3-cloro-fenil)-1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-7-metoxi-1 H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona usando terc-butil éster del ácido 4-aminometil-piperidina-1-carboxílico. LCMS:  $m/z$  529  $[M+1]^+$ .

20 Ejemplo 127: N-{4-[(S)-3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-*trans*-ciclohexil}-metanosulfonamida.

25



30

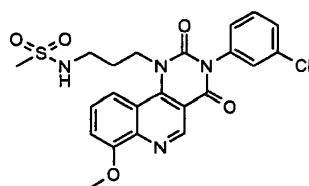
35 El compuesto del título se preparó usando los mismos procedimientos descritos para la preparación de 3-(3-cloro-fenil)-1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona usando terc-butil éster del ácido *trans*-(4-amino-ciclohexil)-carbámico excepto que la ciclización se llevó a cabo siguiendo el Procedimiento general K. LCMS:  $m/z$  529  $[M+1]^+$ .

35

40 Ejemplo 128; N-{3-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolina-1-il]-propil}-metanosulfonamida \*.

40

45



50

50 El compuesto del título se preparó usando los mismos procedimientos descritos para la preparación de 3-(3-cloro-fenil)-1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona excepto que la ciclización del amina-éster se llevó a cabo siguiendo el Procedimiento general K. LCMS:  $m/z$  489  $[M+1]^+$ .

55 Ejemplos Biológicos

Los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la síntesis de TNF- $\alpha$ . Los compuestos pueden ensayarse *in vitro* para su capacidad de inhibir la acumulación de TNF- $\alpha$  en los cultivos celulares. La unión del inhibidor se puede medir

5 por medio de radiomarcación del inhibidor antes de la unión, por aislamiento del complejo o inhibidor y determinando la cantidad de radiomarcador unido. Alternativamente, unión del inhibidor se puede determinar llevando a cabo un experimento de competencia en el cual nuevos inhibidores se incuban con un radioligando conocido. Los compuestos pueden ensayarse para su capacidad de afectar las funciones celulares o fisiológicas mediadas por la actividad. Los ensayos para cada una de estas actividades se describen en la presente descripción o se conocen en la técnica.

10 Generalmente, las modalidades de la presente invención útiles para aplicaciones farmacéuticas pueden tener potencias inhibitoras ( $IC_{50}$ s) de interés por debajo de aproximadamente 100  $\mu$ M. En una modalidad, las modalidades de la presente invención útiles para aplicaciones farmacéuticas pueden tener una  $IC_{50}$  para una proteína de interés por debajo de aproximadamente 50  $\mu$ M. Para aplicaciones particulares, potencias inhibitoras inferiores pueden ser útiles. Por lo tanto, en otra modalidad, los compuestos de la presente invención pueden inhibir TNF- $\alpha$  con una  $IC_{50}$  en un intervalo de menos que 10  $\mu$ M.

15 Los compuestos de la presente invención provocan respuestas farmacológicas importantes y medibles.

#### 15 Ensayo de sangre completa humana

20 La sangre se obtiene por punción venosa de un donante humano sano. Preferentemente todos los donantes son pre-seleccionados para la enfermedad de transmisión sexual, así como el VIH y se les realizó un examen físico por un médico. La sangre se extrae en jeringas de 50 cc que contienen 0.5 ml de heparina sódica (BD, 5000 U/ml). Típicamente cada donante dará 100 -150 ml de sangre heparinizada.

25 Una tercera jeringa de 50 cc se recoge sin heparina. La sangre no heparinizada se evacua inmediatamente en 5 a 6 tubos de coagulación de 8 ml (tapa de color rojo-gris) que contienen un tapón de gel. (Becton Dickinson).

La sangre coagulada se separa por centrifugación a 1200 x g por 15 minutos. Se retira el suero, se coloca en un tubo estéril y se reserva.

30 Los compuestos se prepararon como caldos de DMSO. Todos los compuestos se preparan como soluciones de 20 mM y después se diluyen en serie con DMSO. Las concentraciones finales de DMSO no son mayores que 0.5 % en el ensayo.

Los compuestos se añaden a un bloque de polipropileno estéril de pocillos profundos (Corning) seguido por 360  $\mu$ l de sangre heparinizada. Los bloques se cubren con una tira de lámina adhesiva y después se invierten para mezclar.

35 Los bloques que contienen el compuesto y la sangre se colocan en una incubadora a 37 °C por 30 minutos.

40 Se prepara un caldo de LPS usando el suero humano reservado. Para preparar el caldo, añadir 1  $\mu$ l de LPS (5 mg/ml; Sigma Cat # L3024) a 5 ml de suero humano. A cada pocillo añadir 40  $\mu$ l del suero que contiene LPS. Cubrir con la lámina y mezclar invirtiendo el bloque. Si la sangre no coagula o muestra extensa hemólisis, el LPS puede prepararse de la misma forma usando suero humano Tipo AB (Cambrex).

Después de una incubación de 4 horas a 37 °C los bloques se centrifugan a 1000xg para sedimentar plenamente la RBC.

45 El plasma se recoge y se coloca en una placa de polipropileno de 96 pocillos y después se almacenó a 4 °C.

Las muestras se analizan para determinar TNF u otras citoquinas según las instrucciones del fabricante (TNF ELISA; R&D Systems, Cat # DY210). Para TNF las muestras se diluyen 1:20 con PBS + 1 % BSA.

#### 50 Ensayo de síntesis de TNF PBMC Humano

55 PBMC humanos se obtuvieron de un paquete leucocitario de donante humano sano. Típicamente, todos los donantes fueron pre-seleccionados para enfermedades de transmisión sexual, VIH y se les realizó un examen físico por un médico. Una a dos ampollas se descongelaron a 37 °C y después se resuspendieron en 45 a 85 ml de RPMI + 10 % de FBS a una concentración final de  $2.5 \times 10^6$  células/ml. Las células resuspendidas se filtraron para eliminar cualquier aglomerado grande. (BD Falcon Cell strainer, 70  $\mu$ M. Cat #352350) 00  $\mu$ l de células se añadió a cada pocillo de una placa de cultivo de tejidos de 96 -pocillos (Corning Costar # 3595) y equilibrada en un incubador de 5 % de CO<sub>2</sub> humidificado a 37 °C por 30 minutos.

Preparar los compuestos por adición a las células: Todos los compuestos eran caldos de DMSO a 20 mM. Las materias primas de trabajo para probar la célula se prepararon como material concentrado 4X en RPMI + 10 % FBS. Los compuestos se añadieron a un bloque polipropileno y después se diluyó con la cantidad adecuada de RPMI + 10 % FBS. Típicamente 2.6 µl del caldo 20 mM se diluyó a 650 µl volumen final para dar una concentración de inicio de 80 µM en los caldos. RPMI se añadió al caldo de DMSO mediante pipeta en el tubo o bloque. Los compuestos se diluyeron en serie con RPMI + 10 % FBS. Las concentraciones finales de DMSO no fueron mayores que 0.5 % en el ensayo.

Los compuestos se añadieron a las células como caldos de trabajo 4x. Anteriormente se prepararon 50 µl del compuesto y se añaden a las células y se re-equilibra en un incubador al 5 % de CO<sub>2</sub> humidificado a 37 °C por 30 minutos.

Una materia prima de LPS se preparó usando RPMI + 10 % FBS. Para preparar el caldo, 2.8 µl de LPS (5mg/ml; Sigma Cat # L3024) se añadió a 35 ml del media. 50 µl de LPS en el medio se añadió a las células. Los cultivos de control sin LPS recibieron sólo RPMI + 10 % de FBS. Después de una incubación durante la noche a 37 °C, el sobrenadante de cultivo celular se cosechó y almacenó en una placa de polipropileno de 96 pocillos.

Las muestras se analizaron para TNF según las instrucciones del fabricante (TNF ELISA; R&D Systems, Cat # DY210). Las muestras se diluyeron de forma seriada con PBS + 1 % BSA a la condición de dilución adecuada para la preparación de la célula, por lo general a una dilución de 1:4 o 1:6.

La inhibición de TNF para los compuestos seleccionados de la presente invención se muestra en la tabla más abajo:

Ej. #	inhib. de TNF (µm)	Ej. #	inhib. de TNF (µm)	Ej. #	inhib. de TNF (µm)
1	0.18	4	14.2	5	0.27
10	0.41	16	0.68	17	0.39
18	1.1	28	3.5	29	0.92
30	2.5	32	2.6	33	20
34	3.6	37	20	38	0.45
39	1.3	41	0.5	45	0.2
46	1	47	0.9	48	1.4
51	0.03	54	0.006	55	0.163
72	0.004	73	0.009	75	0.006
78	0.001	83	0.001	84	0.002
87	0.002	88	0.001	89	0.005
90	0.002	91	0.001	92	0.0024
93	0.0004	94	0.0004	95	0.001
96	0.0004	97	0.0006	98	0.0003
99	0.02	100	0.0009	103	0.001
106	0.004	107	0.001	108	0.45
109	0.008	110	0.123	111	0.074
112	0.28	113	0.0003	114	0.031
115	0.029	116	0.002	117	1.0
118	0.029	120	0.24	124	50
126	0.002	127	0.006		



## ES 2 523 169 T3

- 5 Preparación de células mononucleares de la sangre periférica humana a partir de paquetes leucocitarios de donantes
- Los paquetes leucocitarios de donantes humanos se obtuvieron de donantes humanos sanos, normales (Analytical Biological Services). Los paquetes leucocitarios del donante son recibidos por entrega al día siguiente. Todos los paquetes de sangre se enviaron envuelto en bolsas de hielo y material de embalaje absorbente.
- 10 El paquete leucocitario del donante se abre asépticamente en una campana usando un escalpelo o una hoja de afeitar nueva limpiada con alcohol.
- Las células donantes se decantaron en un tubo de polipropileno cónico de 180 (Nalgene Nunc # CS48; VWR# 21020-500 o tubo BD (VWR # 21008-943). Típicamente un paquete leucocitario del donante produciría 70 - 90 ml de células.
- 15 La bolsa de donación se lava otra vez con 50 ml de solución de sales equilibradas de Hanks estéril (HBSS; Invitrogen sin rojo de fenol). Decantar en las células.
- Llevar la suspensión celular a un volumen final de 180 ml con HBSS a temperatura ambiente.
- 20 Adicionar 30 ml de la suspensión celular a cada uno de los tubos cónicos de 6 x 50 ml (Corning).
- Poner debajo la suspensión celular con 15 ml de Histopaque (Histopaque 1.077 g/ml; Sigma 10771) llevado a temperatura ambiente. Usar una jeringa de 50 ml y una aguja espinal de 6 pulgadas 18 GA (BD #408360; 1.2 mM x 152 mM; 18 GA) para poner debajo del histopaque teniendo cuidado de no perturbar la interfase
- 25 Centrifugar los tubos por 30 minutos a 400 x g a temperatura ambiente. El freno debe estar apagado en la centrífuga.
- Aspirar el medio de los tubos teniendo cuidado de no perturbar las células en la interfase. Remover las PBMC en la interfase por aspiración teniendo cuidado de no perturbar los sedimentos de eritrocito residuales.
- 30 Concentrar las células y resuspenderlas en 200 ml. Dividir las células en tubos de polipropileno de 4 x 50 ml y centrifugar a 400 x g por 10 minutos. Aspirar las células sobrenadantes y resuspendidas en 100 ml of HBSS. Repetir la etapa de lavado centrífugo 2X. Los sedimentos finales se resuspenden en 50 ml de HBSS y se filtran para eliminar cualquier aglomerado grande. (BD Falcon Cell strainer, 70  $\mu$ m. Cat #352350)
- 35 Las células se cuentan usando un hemacitómetro. Diluir 0.5 ml de células en 9.5 ml de HBSS y contar. Estimar el número de células.
- 40 Comprimir las células a 400 x g por 10 minutos. Resuspender las células en suero fetal bovino (inactivadas con calor; Invitrogen) que contienen 6 % de DMSO a una concentración final de  $1 \times 10^8$  células/ml.
- Formar alícuotas de células para los crioviales, 1 ml por frasco.
- 45 Colocar las células en bloques de congelación de células y colocarlas en congelador a -80 °C durante la noche.
- Remover las células del congelador y colocar las células en un almacenamiento de nitrógeno líquido.
- 50 Antes del uso de las células en los ensayos de perfiles de los compuestos, determinar la capacidad de las células de responder a LPS (lipopolisacáridos de Escherichia coli 0111 :B4; Sigma Cat# L3024, 5 mg resuspendido en 1 ml de RPMI) y S100b (bovino S100b; Calbiochem, Cat# 559290, resuspendido en 1 ml de RPMI + 10 % FBS).
- Descongelar una ampolla de células y resuspender en 40 ml de RPMI (ATCC; Cat # 30-2001) + 10 % suero fetal bovino a una concentración final de  $2.5 \times 10^6$  células/ml.
- 55 Adicionar 100  $\mu$ l de células a cada pocillo de una placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos (Corning Costar # 3595) y equilibrar en un incubador de CO<sub>2</sub> al 5 % humidificado at 37 °C por 30 minutos.

Adicionar 100 µl de RPMI + 10 % FBS con o sin LPS (100 ng/ml) o S100 (20 µg/ml).

5 Después de una incubación durante la noche a 37 °C, cosechar el sobrenadante de cultivo celular y almacenar en una placa de polipropileno de 96 pocillos a 4 °C.

10 Las muestras se analizan para determinar TNF u otras citoquinas según las instrucciones del fabricante (TNF ELISA; R&D Systems, Cat# DY210). Las muestras se diluyen en serie con PBS + 1 % BSA para encontrar la condición de dilución adecuado para la preparación de células.

Ensayo de inhibición de PDE4

15 Un kit de ensayo de fosfodiesterasa basado en TR-FRET de "Molecular Devices" se usó para probar si estos compuestos eran claramente inhibidores directos de la enzima PDE4. Con el uso de Roflumilast como un control positivo, los compuestos de la presente invención se probaron contra el sustrato cAMP marcado con fluoresceína. El principio del ensayo se basó en la unión de un nucleótido monofosfato generado tras la conversión de cAMP a 5' AMP por PDE para un "reactivo de unión IMAP", que a su vez está ligado a un complejo separado que porta la molécula donante de terbio (Tb). La proximidad de la 5'AMP fluoresceinada al donante de Tb genera transferencia de energía por resonancia fluorescente. Un inhibidor de PDE reducirá la conversión de cAMP a 5'AMP, por lo tanto reduce el monofosfato que puede unirse al reactivo de unión IMAP y reduce la señal FRET resultante.

Los siguientes procedimientos se realizaron para obtener los datos experimentales descritos más abajo:

25 El tampón de ensayo se preparó al diluir el tampón basado en Tween suministrado 5X en 1:5 en agua para obtener un tampón 1X. Adicionar el aditivo deseado al tampón (DTT o MnCl<sub>2</sub>). En una placa de polipropileno de 96-pocillos separada, las diluciones del compuesto se prepararon en el tampón de ensayo. Tubos de microcentrífuga separados se prepararon de PDE4B y PDE4D de conformidad con la plantilla de ensayo - en tampón de ensayo. Los tubos se mantuvieron en hielo. La concentración de enzima mostrada en la plantilla se diluyó por 1:4. La solución de sustrato FAM-cAMP se preparó de conformidad con plantilla de ensayo. 5 µl del compuesto se transfirieron de la placa de polipropileno a la placa negra de 384-pocillos. Esta placa se centrifugó brevemente para asegurarse de que los 5 µl se encuentran en el fondo. Hasta 80 µl de la solución de la enzima PDE4B preparada se transfirió en pocillos alternos en la fila 'N' de la placa de 384-pocillos comenzando desde la célula N1. Hasta 80 µl de la solución de la enzima PDE4D preparada se transfirió en pocillos alternos en la fila 'O' de la placa de 384-pocillos comenzando desde la célula O2. La solución del sustrato cAMP se transfirió a la fila del fondo de la placa 96-pocillos separada. 5 µl de la solución de la enzima desde la fila del "reservorio" (N u O) se transfirió a cada uno de los pocillos que contienen los compuestos, por el mapa de diseño. Después, 10 µl de sustrato cAMP se transfirió a estos pocillos. El orden de primero el sustrato o primero la enzima puede invertirse dependiendo de lo que sea óptimo. La concentración final de cAMP fue 100 nM en la reacción. 20 µl de tampón de ensayo se pipeteó en 4 pocillos separados - estos son los blanco. La placa se selló con un tira de aluminio y se incubó a 30 °C por 90 minutos. Una solución TR-FRET se preparó. 4 ml de tampón IMAP 1X se añadió a 6 ml del tampón de IMAP B. 25 µl (1/800 de 20 ml) de las perlas de unión se añadieron a esto y se mezcla invirtiendo. 60 µl de esta mezcla se pipetearon en 2 de los pocillos que contenían el tampón de ensayo 'blanco'. Después, 49.7 µl (1/400 del volumen restante) de la solución donante de Tb se añadió al resto de la solución TR-FRET y se mezcló invirtiendo. 60 µl de esta solución se pipetearon en los 2 pocillos restantes que contenían el tampón de ensayo "blanco". La solución TR-FRET se vertió en un en un bote de pipeta y se usó una pipeta multicanal para gotear 60 µl de solución en todos los pocillos de ensayo. Los pocillos se cubrieron con una tira de una lámina y se incubaron por al menos 3 horas o durante la noche protegidos de la luz (por ejemplo en una gaveta) a temperatura ambiente. La placa se leyó en el lector Envision Reader: Emisión 1: 520/ Emisión 2:486 / Exc: 340. Espejo: umbeliferona (UV).

50 Los datos más abajo se obtuvieron por el procedimiento descrito anteriormente:

55

## ES 2 523 169 T3

Ej. #	PDE4B2 IC50 (nM)	PDE4D IC50 (nM)	Ej. #	PDE4B2 IC50 (nM)	PDE4D IC50 (nM)
30	17000	25000	32	25000	25000
33	12400	25000	51	126	616
54	78	338	84	513	827
92	68	151	103	17	55
115	49	163	118	80	206
121	26	59	122	39	80
127	25	73			

5

10

15

20 Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar según y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o de si hay presentes vehículos farmacéuticos, así como del tipo de formulación y modo de administración empleado, y tales variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan de acuerdo con la práctica de la presente invención.

## Reivindicaciones

## 1. Un compuesto que es:

- 5 1-ciclopentil-3-etil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-ciclopentil-3-etil-7-metoxi-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimido[5,4-c]quinolin-4-ona;  
 1,3-diciclopentil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-((3,4-dimetoxi-fenil)-3-etil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-ciclopentil-3-isopropil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 10 1-ciclopentil-7-metoxi-3-propil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 3-butil-1-ciclopentil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-ciclopentil-3-furan-2-ilmetil-7-metoxi-1H-pirimido-[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 3-terc-butil-1-ciclopentil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 7-ciclopentil-7-metoxi-3-tiofen-2-il-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 15 etil éster del ácido 3-((1-ciclopentil-7-metoxi-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-3-il)-propiónico;  
 1-ciclopentil-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-isopropil-7-metoxi-3-propil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1,3-diisopropil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 3-etil-7-metoxi-1-propil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 20 1-butil-3-etil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 3-etil-1-isobutil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 3-etil-7-metoxi-1-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1,3-dietil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-ciclopropil-3-etil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 25 1-ciclobutil-3-etil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 3-etil-1-(1-etil-propil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 3-etil-7-metoxi-1-(tetrahydro-furan-3-il)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 3-etil-7-metoxi-1-(3-metoxi-propil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-((2,2-Dimetil-propil)-3-etil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 30 8-cloro-1-ciclopentil-3-etil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-ciclopentil-3-etil-9-fluoro-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 7-cloro-1-ciclopentil-3-etil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-ciclopentil-3-etil-7-isopropil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-bencil-3-etil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 35 3-etil-7-metoxi-1-(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 3-etil-1-isopropil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 3-sec-butil-1-ciclopentil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-ciclopentil-7-metoxi-3-fenil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 3-bencil-1-ciclopentil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 40 3-etil-7-metoxi-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 3-etil-7-metoxi-1-(4-metil-ciclohexil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 etil éster del ácido (1-ciclopentil-7-metoxi-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-3-il)-acético;  
 1-ciclopentil-7-metoxi-3-metil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-ciclopentil-3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 45 1-ciclopentil-7-metoxi-3-tiofen-3-il-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-ciclopentil-7-metoxi-3-(4-metil-tiofen-2-il)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 3-etil-7-metoxi-1-(3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-ciclohexil-3-etil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-ciclopentil-7-metoxi-3-m-tolil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 50 1-ciclopentil-7-metoxi-3-p-tolil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-butil-3-etil-9-fluoro-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-butil-9-cloro-3-etil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-butil-8-cloro-3-etil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-ciclopentil-3-(4-fluoro-3-metil-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 55 1-ciclopentil-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-ciclopentil-7-metoxi-3-(3-metoxi-fenil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-ciclopentil-3-(3-fluoro-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-ciclopentil-3-(4-difluorometoxi-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;

- 1-ciclopentil-7-metoxi-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-dione;  
 1-ciclopentil-7-metoxi-3-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-ciclopentil-7-metoxi-3-(5-metil-2-trifluorometil-furan-3-il)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 5 1-ciclopentil-7-metoxi-3-(3-metil-bencil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 3-((3-cloro-fenil)-7-metoxi-1-(4-metil-ciclohexil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 3-((3-cloro-fenil)-1-ciclopentil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-ciclopentil-3-(3,5-dimetil-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-ciclopentil-3-(3-etil-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 10 1-ciclopentil-3-(2,3-dimetil-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-ciclopentil-3-(2,5-dimetil-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 7-Metoxi-1-(4-metil-ciclohexil)-3-m-tolil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-ciclopentil-7-metoxi-3-(3-nitro-fenil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-ciclopentil-7-metoxi-3-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 15 1-ciclopentil-3-(3,4-dimetil-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-ciclopentil-7-metoxi-3-o-tolil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-butil-7-metoxi-3-m-tolil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-ciclopentil-7-metoxi-3-fenil-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 3-((3-cloro-fenil)-1-(4,4-difluoro-ciclohexil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 20 terc-butil éster del ácido 4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-  
 piperidina-1-carboxílico;  
 3-((3-cloro-fenil)-7-metoxi-1-piperidin-4-il-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-((1-acetil-piperidin-4-il)-3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 1-((1-benzoil-piperidin-4-il)-3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 25 3-((3-cloro-fenil)-1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 3-((3-cloro-fenil)-7-metoxi-1-[1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 dietilamida del ácido 4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-  
 piperidina-1-sulfónico;  
 1-((1-bencenosulfonil-piperidin-4-il)-3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 30 3-((3-cloro-fenil)-1-[1-(1,1-dioxo-tetrahidro-1-tiofeno-3-sulfonil)-piperidin-4-il]-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-  
 c]quinolina-2,4-diona;  
 etilamida del ácido 4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-piperidina-  
 1-carboxílico;  
 isopropilamida del ácido 4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-  
 piperidina-1-carboxílico;  
 35 3-((2-cloro-fenil)-7-metoxi-1-(4-metil-ciclohexil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 3-((4-cloro-fenil)-7-metoxi-1-(4-metil-ciclohexil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 isopropil éster del ácido 4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-  
 piperidina-1-carboxílico;  
 40 metil éster del ácido *trans*-4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-  
 ciclohexano-carboxílico;  
 ácido *trans*-4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-  
 ciclohexanocarboxílico;  
 etil éster del ácido *cis*-4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-  
 ciclohexano-carboxílico;  
 45 ácido *Cis*-4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-ciclohexano-  
 carboxílico;  
 3-((3-cloro-fenil)-1-ciclohexil-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 3-((1-ciclopentil-7-metoxi-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-3-il)-benzonitrilo;  
 1-ciclopentil-7-metoxi-3-(3-metilsulfanil-fenil)-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 50 1-ciclopentil-3-(3-metanosulfonil-fenil)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 terc-butil éster del ácido 3-[(R)-3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-  
 pirrolidina-1-carboxílico;  
 (R)-3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1-pirrolidin-3-il-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 3-((3-cloro-fenil)-1-((R)-1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 55 terc-butil éster del ácido 3-[(S)-3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-  
 pirrolidina-1-carboxílico;  
 (S)-3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-1-pirrolidin-3-il-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 3-((3-cloro-fenil)-1-((S)-1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;

3-((3-cloro-fenil)-1-(1-etanosulfonil-piperidin-4-il)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona ;  
 3-((3-cloro-fenil)-1-(1-metanosulfonilmetanosulfonil-piperidin-4-il)-7-metoxi-1 H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona ;  
 metilamida del ácido 4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-  
 piperidina-1-carboxílico;  
 metil éster del ácido 4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-  
 piperidina-1-carboxílico;  
 3-((3-cloro-fenil)-1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 3-((3-cloro-fenil)-1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-7-metoxi-1 H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona;  
 N-{4-[(S)-3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-*trans*-ciclohexil}-  
 metanosulfonamida; o  
 una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es 3-(3-cloro-fenil)-1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-7-metoxi-1 H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es 3-(3-cloro-fenil)-1-[1-(1,1-dioxo-tetrahidro-1-tiofeno-3-sulfonil)-piperidin-4-il]-7-metoxi-1H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es ácido *trans*-4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-ciclohexanocarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es ácido *cis*-4-[3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-ciclohexano-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es 3-(3-cloro-fenil)-1-((S)-1-metano-sulfonil-pirrolidin-3-il)-7-metoxi-1 H-pirimido[5,4-c]quinolina-2,4-diona o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es 3-(3-cloro-fenil)-1-(1-etanosulfonil-piperidin-4-il)-7-metoxi-1 H-pirimido-[5,4-c]quinolina-2,4-diona o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es N-{4-[(S)-3-(3-cloro-fenil)-7-metoxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[5,4-c]quinolin-1-il]-*trans*-ciclohexil}-metanosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
9. Una combinación de un compuesto como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y uno o más otros compuestos terapéuticos.
10. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el otro agente terapéutico se selecciona de los grupos que consisten en i) antagonistas del receptor de leucotrieno, ii) inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos, iii) inhibidores selectivos de COX-2, iv) estatinas, v) NSAIDs, vi) antagonistas de M2/M3, vii) corticosteroides, viii) antagonistas del receptor de H<sub>1</sub> (histamina), ix) agonistas del adrenoceptor beta 2, x) interferones, xi) fármacos antivirales, xii) ácido ursodesoxicólico, xiv) glicirricina, xv) factor de crecimiento humano (HGF), y xvi) ácidos aminosalicílicos.
11. La combinación de la reivindicación 9, en donde el otro agente terapéutico se selecciona del grupo que consisten en ácido acetil salicílico, diclofenaco potásico, sulindaco, diclofenaco sódico, ketorolaco trometamol, tolmetina, ibuprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, ácido tiaprofénico, flurbiprofén, ácido mefenámico, ácido niflumínico, meclofenamato, indometacina, proglumetacina, cetoprofeno, nabumetone, paracetamol, piroxicam, tenoxicam, nimesulida, fenilbutazón, tramadol, dipropionato de beclometasona, betametasona, beclametasona, budesonide, fluticasona, mometasona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona, celecoxib, rofecoxib, infliximab, leflunomida, etanercept, CPH 82, metotrexato, sulfasalazina, inmunoglobulinas antilinfocitarias, inmunoglobulinas antitimocitos, azatioprina, ciclosporina, sustancias tacrolimus, ascomicina, rapamicina, adalimumab, muromonab-CD3, abatacept, alefacept y efallzumab.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una combinación como la definida en cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 5 13. Un compuesto como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, una combinación como la definida en cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, o una composición como la definida en la reivindicación 12, para su uso como un medicamento.
- 10 14. Un compuesto, combinación o composición de acuerdo con la reivindicación 13 para usar en el tratamiento de una enfermedad mediante la inhibición de la actividad de TNF - $\alpha$  o mediante la inhibición de PDE4.
15. Un compuesto, combinación o composición de acuerdo con la reivindicación 13 para el uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.