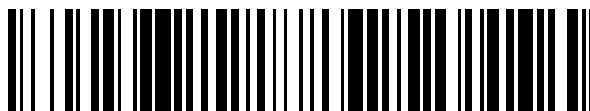


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 034**

51 Int. Cl.:

A61K 31/513 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2013 PCT/IB2013/060859**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.06.2014 WO14091446**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2013 E 13826612 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018 EP 2931282**

54 Título: **Pirimido[4,5-b]quinolina-4,5 (3h,10h)-dionas como supresores de mutaciones sin sentido**

30 Prioridad:

13.12.2012 US 201261736748 P

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

12.04.2019

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**JACOBY, EDGAR;
REINHARDT, JUERGEN;
SCHMIEDEBERG, NIKO y
SPANKA, CARSTEN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 709 034 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

Pirimido[4,5-b]quinolina-4,5 (3h,10h)-dionas como supresores de mutaciones sin sentido

5 Pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-dionas

La invención se refiere a pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H, 10H)-dionas, a su preparación, a su uso como medicamentos y a medicamentos que las comprenden.

10 Muchas enfermedades genéticas humanas son provocadas por mutaciones sin sentido (véase Keeling et al, WIREs RNA, 2011, 2, 837-852; Linde et al, Trends in Genetics, 2008, 24(11), 552-563; y Rose et al, Pharmacology & Therapeutics, 2012 136(2), 227-266).

Una mutación sin sentido es una mutación genética que conduce a la transformación de un codón sentido en un codón de terminación prematura (en lo que sigue PTC) aguas arriba del codón de terminación normal.

15 Codones de terminación eucarióticos son UAA, UAG o UGA.

El codón de terminación normal detiene la traducción del gen y permite la síntesis de proteínas de tipo salvaje de longitud completa. Un PTC evita dicha síntesis de proteínas de tipo salvaje y conduce a proteínas truncadas, en muchos casos inactivas. La carencia parcial/total de proteínas resultante conduce a la patología de la enfermedad provocada por dicha mutación sin sentido.

20 Las mutaciones sin sentido pueden ser mutaciones en el marco, p. ej., intercambios de ácido nucleico únicos que transforman un solo codón en un PTC, o mutaciones con desplazamiento del marco de lectura, p. ej., una sola inserción/delección de ácido nucleico que transforma el codón afectado en un PTC.

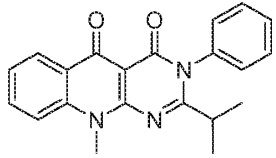
25 Un compuesto que es capaz de suprimir el efecto de una mutación sin sentido se denomina en esta memoria "supresor de mutación sin sentido".

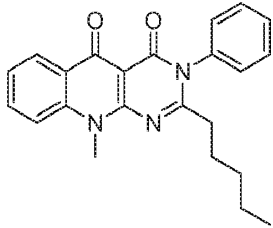
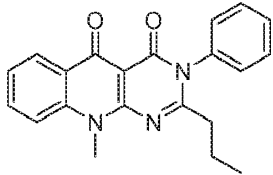
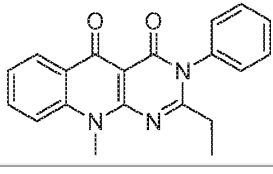
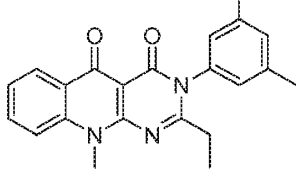
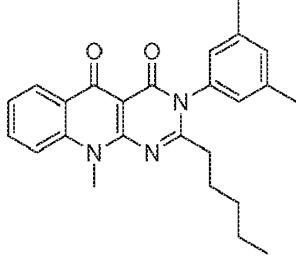
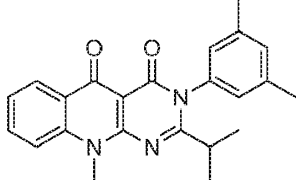
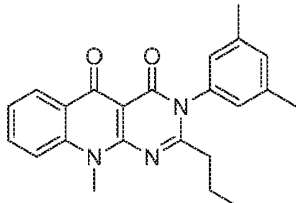
Un mecanismo para suprimir el efecto de las mutaciones sin sentido es aumentar la tasa de eventos de lectura durante la traducción. Un compuesto que tiene este mecanismo de acción se denomina en esta memoria un "activador de lectura". En un evento de lectura, un ARNt de aminoácido que está cerca del cognato se utiliza para recodificar un codón de terminación en un codón de sentido. En condiciones basales, la recodificación de un PTC en un codón de sentido se produce en menos del 1% de los eventos de traducción, mientras que la supresión de un codón de parada normal se produce a una frecuencia de < 0,1%. Los aminoácidos insertados por recodificación no serán necesariamente idénticos a los aminoácidos correspondientes de la proteína de tipo salvaje; sin embargo, muchas sustituciones de aminoácidos son funcionalmente toleradas. Por lo tanto, una proteína producida por activación de lectura puede poseer una actividad muy similar a la proteína de tipo salvaje. Por consiguiente, al aumentar la tasa de registro del PTC se puede restablecer suficiente proteína funcional como para proporcionar un beneficio terapéutico a pacientes que portan una mutación sin sentido.

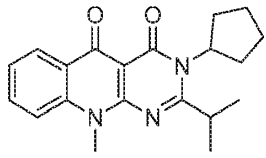
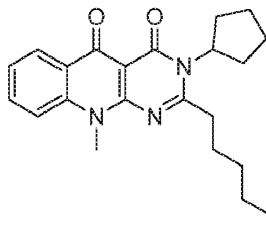
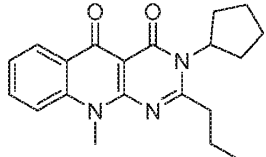
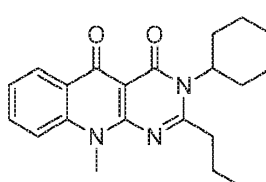
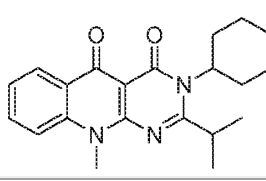
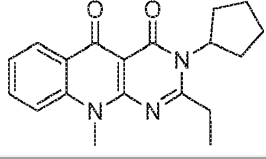
40 Otro mecanismo para suprimir el efecto de las mutaciones sin sentido es inhibir la desintegración del ARNm mediado sin sentido (NMD). Un compuesto que tiene este mecanismo de acción se denomina en esta memoria un "inhibidor del NMD". El NMD regula el nivel total de transcripciones que portan PTC: detecta y degrada dichas transcripciones para evitar la síntesis de proteínas truncadas que pueden ser no funcionales o perjudiciales debido a los efectos dominantes negativos o de ganancia de función. La inhibición del NMD aumenta el número de transcripciones disponibles, lo que también podría ser un mecanismo para restablecer suficiente proteína funcional para un beneficio terapéutico.

Compuestos descritos como supresores de mutaciones sin sentido son determinados antibióticos aminoglucósidos, p. ej., en el documento WO2007113841, y determinados ácidos 1,2,4-oxadiazol benzoicos, p. ej., en el documento WO2004091502.

50 Las siguientes pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H, 10H)-dionas se han publicado en catálogos de proveedores de compuestos químicos sin indicar la utilidad de los compuestos:

Ej	Estructura	Nombre	Número CAS
1.28		2-isopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	883958-40-5
1.29		10-metil-2-pentil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	898913-20-7

			
1.30		10-metil-3-fenil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	898923-07-4
1.31		2-etil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	883958-38-1
1.33		3-(3,5-dimetilfenil)-2-etil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	898921-75-0
1.34		3-(3,5-dimetilfenil)-10-metil-2-pentilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	896597-46-9
1.35		3-(3,5-dimetilfenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	883960-31-4
1.36		3-(3,5-dimetilfenil)-10-metil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	899404-28-5
2.15		3-ciclopentil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	898918-28-0

			
2.18		3-ciclopentil-10-metil-2-pentilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	883961-07-7
2.21		3-ciclopentil-10-metil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	883961-12-4
2.24		3-ciclohexil-10-metil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	898912-80-6
2.29		3-ciclohexil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	879773-75-8
		3-ciclopentil-2-etil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	898916-50-2

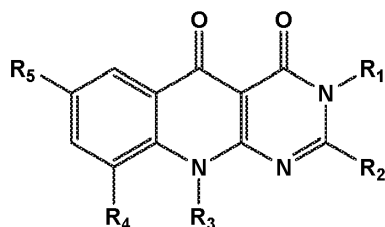
Los supresores de mutaciones sin sentido se consideran útiles en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades provocadas por mutaciones sin sentido. Ejemplos destacados de enfermedades provocadas por mutaciones sin sentido son enfermedades provocadas por mutaciones sin sentido en enzimas lisosomales, p. ej., mucopolisacaridosis I (síndrome de Hurler) provocada por mutaciones sin sentido en la α -L-iduronidasa; hemofilia A o hemofilia B provocada por mutaciones sin sentido en los factores de coagulación 7, 8 o 9; fibrosis quística provocada por mutaciones sin sentido en el canal de cloruro CFTR; enfermedades provocadas por mutaciones sin sentido en proteínas estructurales, p. ej., distrofia muscular de Duchenne o Becker provocada por mutaciones sin sentido en distrofina; o cáncer provocado por mutaciones sin sentido en APC o p53.

Existe la necesidad de proporcionar nuevos supresores de mutaciones sin sentido que sean buenos candidatos a fármacos. En particular, compuestos preferidos deben ser potentes supresores de mutaciones sin sentido, al tiempo que muestren poca potencia en otros ensayos de dianas farmacológicas, p. ej., GPCR o ensayos de canales de iones. Deben exhibir una baja unión a las proteínas del plasma. Deben ser bien absorbidos del tracto gastrointestinal, ser lo suficientemente metabólicamente estables y poseer propiedades farmacocinéticas favorables. Deben ser no tóxicos y demostrar pocos efectos secundarios. Además, el candidato a fármaco ideal podrá existir en una forma física que sea estable, no higroscópica y fácil de formular.

Los compuestos de la invención son supresores de mutaciones sin sentido y, por lo tanto, son potencialmente útiles en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades provocadas por mutaciones sin sentido, particularmente

cuando la enfermedad se selecciona de hemofilia A, hemofilia B, fibrosis quística, mucopolisacaridosis I, distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, cáncer provocado por pérdida de APC y cáncer provocado por pérdida de p53.

5 En un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



(I);

o una sal del mismo, en donde

10 R₁ es un sistema de anillo no aromático, monocíclico, saturado o insaturado, de cinco a siete miembros, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₆;

y

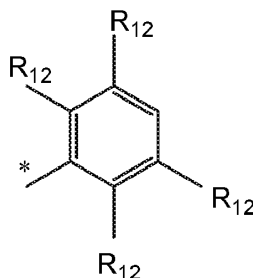
15 R₂ es alquilo C₂₋₆ que puede estar sustituido una o más de una vez con R₇;
o R₂ es -X₁-R₈; -X₁- es -O-, -S- o -N(R₉)-; R₉ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₈ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₀;

o R₂ es un sistema de anillo no aromático, aromático monocíclico, saturado o insaturado, de tres a siete miembros, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₁;

20

o

R₁ es



25

en donde el anillo de fenilo está unido a través del enlace marcado con un asterisco;

30 cada uno de R₁₂ independientemente es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino o di(alquil C₁₋₄)amino; o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquilenos C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una vez o más de una vez con halógeno;

y

35 R₂ es alquilo C₂₋₇ que puede estar sustituido una o más de una vez con R₁₃;
o R₂ es -X₂-R₁₄; -X₂- es -O-, -S- o -N(R₁₅)-; R₁₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₁₄ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₆;

40 o R₂ es un sistema de anillo no aromático, monocíclico, saturado o insaturado, de tres a siete miembros, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₇;

R₃ es hidrógeno o -CH₂R₁₈;

R₁₈ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilenos C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃ o aminoalquilo C₁₋₃;

45 y

R₄ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino o di(alquil C₁₋₄)amino;

o un sistema de anillo aromático monocíclico, de tres a siete miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₉;

5

o

R₃ y R₄, tomados juntos, son -CH₂-CH₂-;

10

R₅ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄; o cicloalquilo C₃₋₄, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₄ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₄ puede estar sustituido una vez o más de una vez con halógeno;

15

R₆, R₁₁, R₁₇ y R₁₉, cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino;

20

o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno;

o dos R₆, R₁₁, R₁₇ o R₁₉ en el mismo átomo del anillo juntos son oxo;

o dos R₆, R₁₁, R₁₇ o R₁₉ en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C₃₋₆;

25

R₇, R₁₀, R₁₃ y R₁₆, cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino;

30

o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno;

o dos R₇, R₁₀, R₁₃ o R₁₆ en el mismo átomo de carbono juntos son oxo;

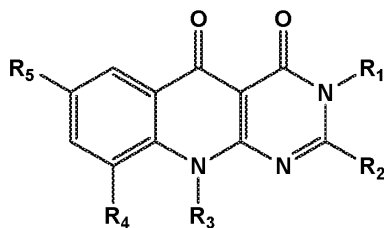
o dos R₇, R₁₀, R₁₃ o R₁₆ en el mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C₃₋₆;

6;

35

para uso como un medicamento para el tratamiento de una enfermedad provocada por una mutación sin sentido.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



(I);

40

o una sal del mismo, en donde

R₁ es un sistema de anillo monocíclico, de cinco a seis miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₆;

45

y

R₂ es alquilo C₂₋₆ que puede estar sustituido una o más de una vez con R₇;

o R₂ es -X₁-R₈; -X₁- es -O-, -S- o -N(R₉)-; R₉ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₈ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₀;

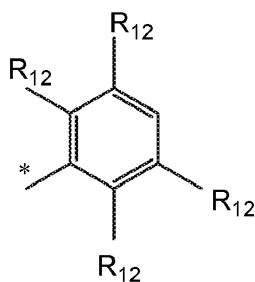
50

o R₂ es un sistema de anillo monocíclico, de tres a cinco miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₁;

o

55

R₁ es



en donde el anillo de fenilo está unido a través del enlace marcado con un asterisco;

5 cada uno de R_{12} independientemente es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , halogenoalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -amino-alquilo C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})-amino-alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halogenoalcoxi C_{1-4} , alquil C_{1-4} -amino o di(alquil C_{1-4})amino; o cicloalquilo C_{3-6} , en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C_{3-6} puede estar unido directamente o a través de un alquileo C_{1-2} , y en donde el cicloalquilo C_{3-6} puede estar sustituido una vez o más de una vez con halógeno;

10 y

R_2 es alquilo C_{2-7} que puede estar sustituido una o más de una vez con R_{13} ;

o R_2 es $-X_2-R_{14}$; $-X_2-$ es $-O-$, $-S-$ o $-N(R_{15})-$; R_{15} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; y R_{14} es alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R_{16} ;

15 o R_2 es un sistema de anillo no aromático, monocíclico, saturado o insaturado, de tres a cinco miembros, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R_{17} ;

R_3 es hidrógeno o $-CH_2R_{18}$;

20 R_{18} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} o aminoalquilo C_{1-3} ;

y

R_4 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C_{1-4} , halogenoalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -amino-alquilo C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})-amino-alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halogenoalcoxi C_{1-4} , alquil C_{1-4} -amino o di(alquil C_{1-4})amino;

25 o un sistema de anillo no aromático, aromático monocíclico, saturado o insaturado, de tres a siete miembros, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con alquileo C_{1-2} , y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R_{19} ;

30 o

R_3 y R_4 , tomados juntos, son $-CH_2-CH_2-$;

35 R_5 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alqueno C_{2-4} o alcoxi C_{1-4} ; o cicloalquilo C_{3-4} , en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C_{3-4} puede estar unido directamente o a través de un alquileo C_{1-2} ;

40 R_6 , R_{11} , R_{17} y R_{19} , cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , halogenoalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -amino-alquilo C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})-amino-alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halogenoalcoxi C_{1-4} , alquil C_{1-4} -amino o di(alquil C_{1-4})amino;

o cicloalquilo C_{3-6} , en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C_{3-6} puede estar unido directamente o a través de un alquileo C_{1-2} , y en donde el cicloalquilo C_{3-6} puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno;

45 o dos R_6 , R_{11} , R_{17} o R_{19} en el mismo átomo del anillo juntos son oxo;

o dos R_6 , R_{11} , R_{17} o R_{19} en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C_{3-6} ;

R_7 , R_{10} , R_{13} y R_{16} , cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi C_{1-4} , halogenoalcoxi C_{1-4} , alquil C_{1-4} -amino o di(alquil C_{1-4})amino;

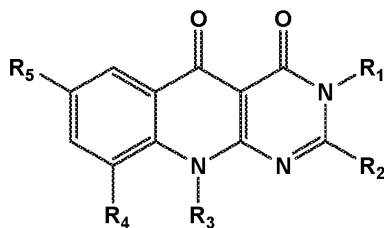
50 o cicloalquilo C_{3-6} , en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C_{3-6} puede estar unido directamente o a través de un alquileo C_{1-2} , y en donde el cicloalquilo C_{3-6} puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno;

o dos R_7 , R_{10} , R_{13} o R_{16} en el mismo átomo de carbono juntos son oxo;

55 o dos R_7 , R_{10} , R_{13} o R_{16} en el mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C_{3-6} ;

para uso como un medicamento.

En un tercer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



(I);

5

o una sal del mismo, en donde

R₁ es un sistema de anillo monocíclico, de cinco a seis miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₆;

10

y

R₂ es alquilo C₂₋₆ que puede estar sustituido una o más de una vez con R₇;

o R₂ es -X₁-R₈; -X₁- es -O-, -S- o -N(R₉)-; R₉ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₈ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₀;

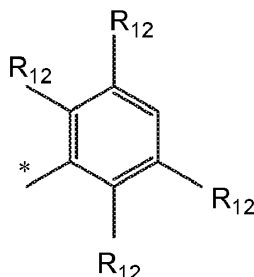
15

o R₂ es un sistema de anillo monocíclico, de tres a cinco miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₁;

o

20

R₁ es



25

en donde el anillo de fenilo está unido a través del enlace marcado con un asterisco;

cada uno de R₁₂ independientemente es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino; o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una vez o más de una vez con halógeno;

30

y

R₂ es alquilo C₂₋₇ que puede estar sustituido una o más de una vez con R₁₃;

o R₂ es -X₂-R₁₄; -X₂- es -O-, -S- o -N(R₁₅)-; R₁₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₁₄ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₆;

35

o R₂ es un sistema de anillo monocíclico, de tres a cinco miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₇;

40

R₃ es hidrógeno o -CH₂R₁₈;

R₁₈ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃ o aminoalquilo C₁₋₃;

y

R₄ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino;

45

o un sistema de anillo no aromático, aromático monocíclico, saturado o insaturado, de tres a siete miembros, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en

donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con alquileo C₁₋₂, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₉;

o

5

R₃ y R₄, tomados juntos, son -CH₂-CH₂-;

R₅ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄ o alcoxi C₁₋₄; o cicloalquilo C₃₋₄, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₄ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂;

10

R₆, R₁₁, R₁₇ y R₁₉, cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino; o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno; o dos R₆, R₁₁, R₁₇ o R₁₉ en el mismo átomo del anillo juntos son oxo; o dos R₆, R₁₁, R₁₇ o R₁₉ en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C₃₋₆;

15

20

R₇, R₁₀, R₁₃ y R₁₆, cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino; o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno; o dos R₇, R₁₀, R₁₃ o R₁₆ en el mismo átomo de carbono juntos son oxo; o dos R₇, R₁₀, R₁₃ o R₁₆ en el mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C₃₋₆;

25

30

con la condición de que el compuesto no sea

2-isopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

10-metil-2-pentil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

10-metil-3-fenil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

35

2-etil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

3-(3,5-dimetilfenil)-2-etil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

3-(3,5-dimetilfenil)-10-metil-2-pentilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

3-(3,5-dimetilfenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

40

3-(3,5-dimetilfenil)-10-metil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

3-ciclopentil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

3-ciclopentil-10-metil-2-pentilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

3-ciclopentil-10-metil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

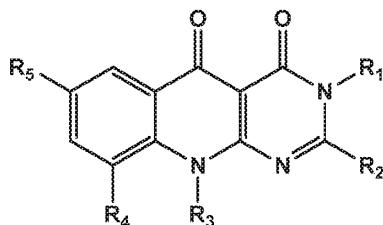
3-ciclohexil-10-metil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

3-ciclohexil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona; o

45

3-ciclopentil-2-etil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona.

En un cuarto aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



(I);

50

o una sal del mismo, en donde

R₁ es un sistema de anillo no aromático, monocíclico, saturado o insaturado, de cinco a siete miembros, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₆;

55

y

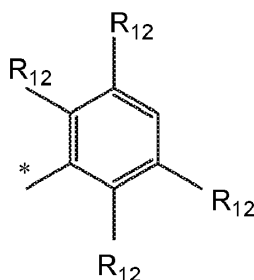
R₂ es alquilo C₂₋₆ que puede estar sustituido una o más de una vez con R₇;

o R₂ es -X₁-R₈; -X₁- es -O-, -S- o -N(R₉)-; R₉ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₈ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₀;

o R₂ es un sistema de anillo no aromático, aromático monocíclico, saturado o insaturado, de tres a siete miembros, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₁;

o

R₁ es



en donde el anillo de fenilo está unido a través del enlace marcado con un asterisco;

cada uno de R₁₂ independientemente es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino; o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una vez o más de una vez con halógeno;

y

R₂ es alquilo C₂₋₆ que puede estar sustituido una o más de una vez con R₁₃;

o R₂ es -X₂-R₁₄; -X₂- es -O-, -S- o -N(R₁₅)-; R₁₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₁₄ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₆;

o R₂ es un sistema de anillo no aromático, monocíclico, saturado o insaturado, de tres a siete miembros, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₇;

R₃ es hidrógeno o -CH₂R₁₈;

R₁₈ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;

y

R₄ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino;

o un sistema de anillo no aromático, aromático monocíclico, saturado o insaturado, de tres a siete miembros, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con alquileo C₁₋₂, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₉;

o

R₃ y R₄, tomados juntos, son -CH₂-CH₂-;

R₅ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alqueno C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄o halogenoalcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₄, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₄ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₄ puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno;

R₆, R₁₁, R₁₇ y R₁₉, cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino;

o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno;

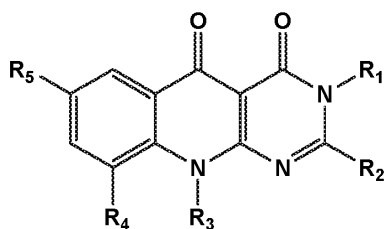
o dos R₆, R₁₁, R₁₇ o R₁₉ en el mismo átomo del anillo juntos son oxo;

o dos R₆, R₁₁, R₁₇ o R₁₉ en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C₃₋₆;

R₇, R₁₀, R₁₃ y R₁₆, cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino;
 o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno;
 o dos R₇, R₁₀, R₁₃ o R₁₆ en el mismo átomo de carbono juntos son oxo;
 o dos R₇, R₁₀, R₁₃ o R₁₆ en el mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C₃₋₆;

5
 10 para uso como un medicamento para el tratamiento de una enfermedad provocada por una mutación sin sentido.

En un quinto aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



(I);

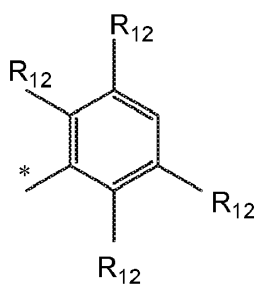
15 o una sal del mismo, en donde

R₁ es un sistema de anillo monocíclico, de cinco a seis miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₆;

20 y
 R₂ es alquilo C₂₋₆ que puede estar sustituido una o más de una vez con R₇;
 o R₂ es -X₁-R₈; -X₁- es -O-, -S- o -N(R₉)-; R₉ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₈ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₀;

25 o R₂ es un sistema de anillo monocíclico, de tres a cinco miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₁;

30 o
 R₁ es



35 en donde el anillo de fenilo está unido a través del enlace marcado con un asterisco;
 cada uno de R₁₂ independientemente es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino; o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una vez o más de una vez con halógeno;

40 y
 R₂ es alquilo C₂₋₆ que puede estar sustituido una o más de una vez con R₁₃;
 o R₂ es -X₂-R₁₄; -X₂- es -O-, -S- o -N(R₁₅)-; R₁₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₁₄ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₆;

45 o R₂ es un sistema de anillo monocíclico, de tres a cinco miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₇;

R₃ es hidrógeno o -CH₂R₁₈;

R₁₈ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;

y

5 R₄ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino o di(alquil C₁₋₄)-amino;

10 o un sistema de anillo aromático monocíclico, de tres a siete miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un alqueno C₁₋₂, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₉;

o

15 R₃ y R₄, tomados juntos, son -CH₂-CH₂-;

R₅ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄ o alcoxi C₁₋₄; o cicloalquilo C₃₋₄, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₄ puede estar unido directamente o a través de un alqueno C₁₋₂;

20 R₆, R₁₁, R₁₇ y R₁₉, cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino o di(alquil C₁₋₄)-amino;

25 o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alqueno C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno;

o dos R₆, R₁₁, R₁₇ o R₁₉ en el mismo átomo del anillo juntos son oxo;

o dos R₆, R₁₁, R₁₇ o R₁₉ en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C₃₋₆;

30 R₇, R₁₀, R₁₃ y R₁₆, cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino o di(alquil C₁₋₄)-amino;

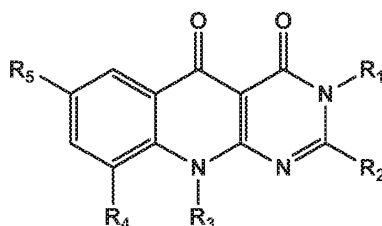
o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alqueno C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno;

35 o dos R₇, R₁₀, R₁₃ o R₁₆ en el mismo átomo de carbono juntos son oxo;

o dos R₇, R₁₀, R₁₃ o R₁₆ en el mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C₃₋₆;

para uso como un medicamento.

40 En un sexto aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



(I);

45 o una sal del mismo, en donde

R₁ es un sistema de anillo monocíclico, de cinco a seis miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₆;

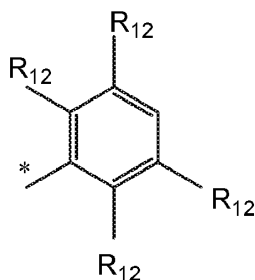
50 y

R₂ es alquilo C₂₋₆ que puede estar sustituido una o más de una vez con R₇;

o R₂ es -X₁-R₈; -X₁- es -O-, -S- o -N(R₉)-; R₉ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₈ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₀;

55 o R₂ es un sistema de anillo monocíclico, de tres a cinco miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₁;

o

R₁ es

5

en donde el anillo de fenilo está unido a través del enlace marcado con un asterisco;
 cada uno de R₁₂ independientemente es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄,
 halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄,
 10 di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino; o cicloalquilo
 C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆
 puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido
 una vez o más de una vez con halógeno;

y

15 R₂ es alquilo C₂₋₆ que puede estar sustituido una o más de una vez con R₁₃;
 o R₂ es -X₂-R₁₄; -X₂- es -O-, -S- o -N(R₁₅)-; R₁₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₁₄ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido
 una vez o más de una vez con R₁₆;

o R₂ es un sistema de anillo no aromático, monocíclico, saturado o insaturado, de tres a cinco miembros, en donde
 dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en
 20 donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₇;

R₃ es hidrógeno o -CH₂R₁₈;R₁₈ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;

y

25 R₄ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-
 alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄,
 halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino;

o un sistema de anillo aromático monocíclico, de tres a siete miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde
 dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde
 30 dicho sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde dicho sistema de
 anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₉;

o

35 R₃ y R₄, tomados juntos, son -CH₂-CH₂-;

R₅ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquilo C₂₋₄ o alcoxi C₁₋₄; o cicloalquilo C₃₋₄,
 en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₄ puede
 40 estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂;

R₆, R₁₁, R₁₇ y R₁₉, cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄,
 halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄,
 di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino;

o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el
 45 cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede
 estar sustituido una o más de una vez con halógeno;

o dos R₆, R₁₁, R₁₇ o R₁₉ en el mismo átomo del anillo juntos son oxo;o dos R₆, R₁₁, R₁₇ o R₁₉ en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con dicho átomo de carbono, forman un
 cicloalquilo C₃₋₆;

50 R₇, R₁₀, R₁₃ y R₁₆, cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi
 C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino;

o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el
 cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede
 55 estar sustituido una o más de una vez con halógeno;

o dos R₇, R₁₀, R₁₃ o R₁₆ en el mismo átomo de carbono juntos son oxo;

o dos R₇, R₁₀, R₁₃ o R₁₆ en el mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C₃₋₆;

con la condición de que el compuesto no sea

- 5 2-isopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 10-metil-2-pentil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 10-metil-3-fenil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-etil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-(3,5-dimetilfenil)-2-etil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 10 3-(3,5-dimetilfenil)-10-metil-2-pentilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-(3,5-dimetilfenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-(3,5-dimetilfenil)-10-metil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclopentil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclopentil-10-metil-2-pentilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 15 3-ciclopentil-10-metil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclohexil-10-metil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclohexil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona; o
 3-ciclopentil-2-etil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona.

20 A menos que se especifique lo contrario, la expresión "compuestos de la invención" se refiere a compuestos de fórmula (I) y sus sub-fórmulas; sales de los compuestos; hidratos o solvatos de los compuestos y/o sales; así como todos los estereoisómeros (incluidos los diastereoisómeros), tautómeros y compuestos marcados con isótopos (incluidas las sustituciones de deuterio); así como restos formados inherentemente (p. ej., polimorfos, solvatos y/o hidratos).

25 A menos que se indique lo contrario, las expresiones utilizadas en esta invención tienen el siguiente significado:

"Alquilo" representa un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada y, por ejemplo, puede ser metilo, etilo, n- o isopropilo o n-, iso-, sec.- o terc.-butilo; alquilo C₂₋₇ representa preferiblemente un alquilo C₂₋₄ de cadena lineal o ramificada, dándose preferencia particular a etilo, n - propilo, isopropilo y terc. - butilo. Alquilo C₁₋₄ representa preferiblemente un alquilo C₁₋₃ de cadena lineal o ramificada, dándose preferencia particular a metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo.

35 Cada una de las partes alquilo de "alcoxi", "halogenoalquilo", "hidroxialquilo", "aminoalquilo", "alcoxialquilo", etcétera tendrá el mismo significado que se describe en la definición de "alquilo" mencionada anteriormente, especialmente en relación con la linealidad y el tamaño preferencial, a menos que se especifique adicionalmente el tamaño.

"Cicloalquilo C₃₋₆" representa un resto alicíclico saturado que tiene de tres a seis átomos de carbono. Este término se refiere a grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

40 Un sustituyente que está sustituido "una vez o más de una vez", p. ej., tal como se define en relación con R₁, está sustituido preferiblemente con uno a tres sustituyentes.

45 Halógeno es generalmente flúor, cloro, bromo o yodo; preferiblemente flúor, cloro o bromo. Grupos halogenoalquilo tienen preferiblemente una longitud de cadena de 1 a 4 átomos de carbono y son, por ejemplo fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo o 2,2,3,4,4,4-hexafluorobutilo.

50 En el contexto de la invención, la definición de R₁ como un "sistema de anillo no aromático saturado o insaturado monocíclico de cinco a siete miembros, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos" abarca grupos de hidrocarburos no aromáticos monocíclicos de cinco a siete miembros y sistemas de anillos heterocíclicos de los mismos tamaños.

55 En el contexto de la invención, la definición de R₂ o R₄ como un "sistema de anillo no aromático, aromático monocíclico, saturado o insaturado de tres a siete miembros, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos" abarca (i) grupos de hidrocarburos aromáticos o no aromáticos monocíclicos de tres a siete miembros y sistemas de anillos heterocíclicos aromáticos o no aromáticos de los mismos tamaños.

60 Ejemplos de sistemas de anillos heterocíclicos son: pirrol, pirrolina, pirrolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, triazol, triazolina, triazolidina, tetrazol, furano, dihidrofurano, tetrahydrofurano, oxadiazol, dioxolano, tiofeno, dihidrotiofeno, tetrahydrotiofeno, oxazol, oxazolina, oxazolidina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, tiazol, tiazolina, tiazolidina, isotiazol, isotiazolina, isotiazolidina, tiadiazol, tiadiazolina, tiadiazolidina, piridina, piperidina, piridazina, pirazina, pirimidina, piperazina, triazina, pirano, tetrahidropirano, tiopirano, tetrahydrotiopirano, oxazina, tiazina, morfolina.

65

Compuestos de fórmula I pueden existir en forma ópticamente activa o en forma de mezclas de isómeros ópticos, p. ej., en forma de mezclas racémicas o mezclas diastereoméricas. En particular, un átomo o átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en los compuestos de fórmula I y sus sales. A menos que se indique lo contrario en esta memoria, todos los isómeros ópticos y sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, están abarcados por la invención.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular, pero difieren en la disposición y configuración de los átomos. También, tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponibilidad en su compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles en su compañero de imagen especular. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. "Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada uno de los carbonos quirales puede especificarse por *R* o *S*. Los compuestos resueltos, cuya configuración absoluta es desconocida, pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) que giran la luz polarizada del plano en la longitud de onda de la línea D de sodio. Los compuestos descritos en esta memoria pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-. A menos que se proporcione lo contrario en esta memoria, la invención pretende incluir todos los isómeros posibles, incluidas mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros ópticamente activos (*R*)- y (*S*)- se pueden preparar utilizando sintonos quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver utilizando técnicas convencionales.

Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser de configuración E o Z.

Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans.

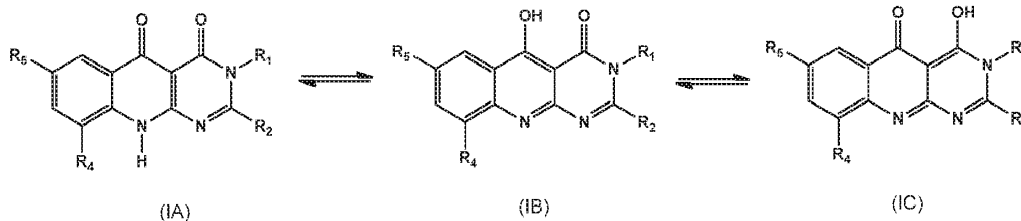
Cualquier átomo asimétrico (p. ej., carbono o similar) del o de los compuestos de la invención puede estar presente en forma racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, la configuración (*R*), (*S*) o (*R,S*). En determinadas realizaciones, cada uno de los átomos asimétricos tiene al menos un 50% de exceso enantiomérico, al menos un 60% de exceso enantiómero, al menos un 70% de exceso enantiómero, al menos un 80% de exceso enantiómero, al menos un 90% de exceso enantiómero, al menos un 95% de exceso enantiómero o al menos un 99% de exceso enantiómero en la configuración (*R*) o (*S*). Los sustituyentes en los átomos con enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en forma *cis*- (*Z*) o *trans*- (*E*).

Por consiguiente, tal como se utiliza en esta memoria, un compuesto de la invención puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (*cis* o *trans*), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos sustancialmente puros.

Cualquier mezcla resultante de isómeros se puede separar sobre la base de las diferencias físico-químicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualquier racemato resultante de productos finales o intermedios se puede resolver en los antípodos ópticos mediante métodos conocidos, p.ej., mediante la separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto de carácter ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear un resto de carácter básico para resolver los compuestos de la invención en sus antípodos ópticos, p.ej., mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, p.ej., ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluolil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, p.ej., cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

Dependiendo de la definición del sustituyente, los compuestos de fórmula I pueden aparecer en diversas formas tautoméricas. Todas las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula I están abarcadas por la invención. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I, en la que R₁, R₂, R₄ y R₅ son como se definen en la fórmula I, y R₃ es hidrógeno, pueden existir en formas tautoméricas (IA), (IB) o (IC) :



Tal como se utiliza en esta memoria, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal por adición de ácidos o por adición de bases de un compuesto de la invención. "Sales" incluyen, en particular, "sales farmacéuticamente aceptables". La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y, que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. Los compuestos de la invención pueden ser capaces de formar sales de carácter ácido y/o básico en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

5

10 Sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, p. ej., sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/hidrobromuro, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfosulfonato, cloruro/hidrocloruro, cloroteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno-fosfato/dihidrógeno-fosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

15

Ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

20

Ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares. Sales por adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas.

25

Bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En determinadas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

30

Bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que se presentan de forma natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico de carácter básico, y similares. Determinadas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatína, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

35

Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden sintetizarse a partir de un resto de carácter básico o ácido, por métodos químicos convencionales. Generalmente, este tipo de sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K o similares), o haciendo reaccionar formas de bases libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Reacciones de este tipo se llevan a cabo típicamente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, cuando sea posible, es deseable el uso de medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, p. ej., en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

45

Cuando tanto un grupo de carácter básico como un grupo de carácter ácido están presentes en la misma molécula, los compuestos de la invención también pueden formar sales internas, p. ej., moléculas de iones híbridos.

50

Cualquier fórmula dada en esta memoria también pretende representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en esta memoria, excepto que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionado. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ³⁶Cl, ¹²⁵I, respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como se definen en esta memoria, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos, tales como ³H y ¹⁴C, o aquellos en los que están presentes isótopos no radiactivos, tales como ²H y ¹³C. Dichos compuestos marcados con isótopos son útiles en estudios metabólicos (con ¹⁴C), estudios de reacción cinética (con, por ejemplo, ²H o ³H), técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como la

55

tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único. (SPECT), incluidos los ensayos de distribución en tejidos de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un ^{18}F o compuesto marcado puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos de fórmula (I) marcados con isótopos pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos utilizando reactivos marcados con isótopos apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida incrementada in vivo o requisitos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de un isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. La expresión "factor de enriquecimiento isotópico", tal como se utiliza en esta memoria, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denomina deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada uno de los átomos de deuterio designados de al menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada uno de los átomos de deuterio designados), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).

Solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, *p.ej.*, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Compuestos de la invención que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptadores para enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) mediante procedimientos conocidos de formación de co-cristales. Procedimientos de este tipo incluyen moler, calentar, co-sublimar, co-fundir, o poner en contacto en solución compuestos de fórmula I con el formador de co-cristales en condiciones de cristalización y aislar co-cristales formados de este modo. Formadores de co-cristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención proporciona, además, co-cristales que comprenden un compuesto de fórmula (I).

La invención también contempla el uso de pro-fármacos de los compuestos de la invención que se convierten in vivo en los compuestos de la invención. Un pro-fármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de la acción fisiológica in vivo, tal como la hidrólisis, el metabolismo y similares, en un compuesto de la invención después de la administración del profármaco a un sujeto. Los expertos en la técnica conocen bien la idoneidad y las técnicas implicadas en la fabricación y el uso de pro-fármacos. Los pro-fármacos se pueden dividir conceptualmente en dos categorías no exclusivas, profármacos bioprecusores y profármacos portadores. Véase *The Practice of Medicinal Chemistry*, Cap. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001).

Además, los compuestos de la invención, incluidas sus sales, también pueden obtenerse en forma de sus hidratos, o pueden incluir otros disolventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la invención pueden formar, inherentemente o por diseño, solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la invención (incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables) con una o más moléculas de disolvente. Moléculas de disolvente de este tipo son aquellas utilizadas comúnmente en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, *p. ej.*, agua, etanol y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en donde la molécula de disolvente es agua. Los compuestos de la invención, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden formar, inherentemente o por diseño, polimorfos.

Sustituyentes preferidos, intervalos preferidos de valores numéricos o intervalos preferidos de los radicales presentes en compuestos de fórmula I y los compuestos intermedios correspondientes se definen a continuación.

La definición de los sustituyentes se aplica a compuestos del primer, segundo y tercer aspectos; es decir, compuestos de fórmula (I) para uso como un medicamento para el tratamiento de una enfermedad provocada por una mutación sin sentido, compuestos de fórmula (I) para uso como un medicamento y compuestos de fórmula (I) *per se*, respectivamente.

La definición de los sustituyentes se aplica a los productos finales, así como a los productos intermedios correspondientes.

Las definiciones de los sustituyentes se pueden combinar a voluntad, *p. ej.*, sustituyentes R_1 preferidos y sustituyentes R_2 particularmente preferidos.

En una realización, R₁ es un sistema de anillo monocíclico, de cinco a seis miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₆;

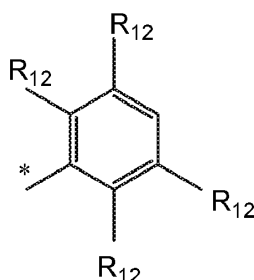
y

5 R₂ es alquilo C₂₋₆ que puede estar sustituido una o más de una vez con R₇;
o R₂ es -X₁-R₈; -X₁- es -O-, -S- o -N(R₉)-; R₉ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₈ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₀;

10 o R₂ es un sistema de anillo monocíclico, de tres a cinco miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₁;

o

15 R₁ es



en donde el anillo de fenilo está unido a través del enlace marcado con un asterisco;

20 cada uno de R₁₂ independientemente es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino; o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una vez o más de una vez con halógeno;

25 y

R₂ es alquilo C₂₋₇ que puede estar sustituido una o más de una vez con R₁₃;

o R₂ es -X₂-R₁₄; -X₂- es -O-, -S- o -N(R₁₅)-; R₁₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₁₄ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₆;

30 o R₂ es un sistema de anillo monocíclico, de tres a cinco miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₇;

R₃ es hidrógeno o -CH₂R₁₈;

35 R₁₈ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃ o aminoalquilo C₁₋₃;

y

R₄ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino;

40 o un sistema de anillo no aromático, aromático monocíclico, saturado o insaturado, de tres a siete miembros, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con alquileo C₁₋₂, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₉;

45 o

R₃ y R₄, tomados juntos, son -CH₂-CH₂-;

50 R₅ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alqueno C₂₋₄ o alcoxi C₁₋₄; o cicloalquilo C₃₋₄, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₄ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂;

55 R₆, R₁₁, R₁₇ y R₁₉, cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino;

o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno;

o dos R₆, R₁₁, R₁₇ o R₁₉ en el mismo átomo del anillo juntos son oxo;

5 o dos R₆, R₁₁, R₁₇ o R₁₉ en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C₃₋₆;

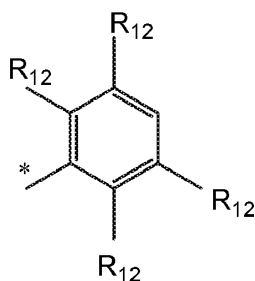
R₇, R₁₀, R₁₃ y R₁₆, cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino;

10 o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno;

o dos R₇, R₁₀, R₁₃ o R₁₆ en el mismo átomo de carbono juntos son oxo;

15 o dos R₇, R₁₀, R₁₃ o R₁₆ en el mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C₃₋₆.

En una realización, R₁ es



20 en donde el anillo de fenilo está unido a través del enlace marcado con un asterisco;

cada uno de R₁₂ independientemente es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino; o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una vez o más de una vez con halógeno;

y

R₂ es alquilo C₂₋₇ que puede estar sustituido una o más de una vez con R₁₃;

30 o R₂ es -X₂-R₁₄; -X₂- es -O-, -S- o -N(R₁₅)-; R₁₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₁₄ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₆;

o R₂ es un sistema de anillo monocíclico, de tres a cinco miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₇;

35 R₃ es hidrógeno o -CH₂R₁₈;

R₁₈ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃ o aminoalquilo C₁₋₃;

y

40 R₄ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino;

o un sistema de anillo aromático monocíclico, de tres a siete miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₉;

45 o

50 R₃ y R₄, tomados juntos, son -CH₂-CH₂-;

R₅ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alqueno C₂₋₄ o alcoxi C₁₋₄; o cicloalquilo C₃₋₄, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₄ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂;

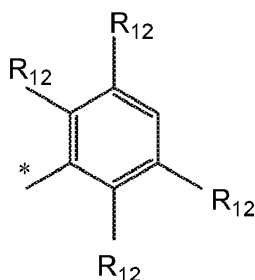
55 R₁₃ y R₁₆, cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino;

- o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno;
 o dos R₁₃ o R₁₆ en el mismo átomo de carbono juntos son oxo;
 5 o dos R₁₃ o R₁₆ en el mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C₃₋₆;
- R₁₇ y R₁₉, cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino;
 10 o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno;
 o dos R₁₇ o R₁₉ en el mismo átomo del anillo juntos son oxo;
 15 o dos R₁₇ o R₁₉ en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C₃₋₆.
- En una realización, R₁ es un sistema de anillo monocíclico, de cinco a seis miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₆;
 20 y
 R₂ es alquilo C₂₋₆ que puede estar sustituido una o más de una vez con R₇;
 o R₂ es -X₁-R₈; -X₁- es -O-, -S- o -N(R₉)-; R₉ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₈ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₀;
 25 o R₂ es un sistema de anillo monocíclico, de tres a cinco miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₁;
- R₃ es hidrógeno o -CH₂R₁₈;
 R₁₈ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;
 30 y
 R₄ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino;
 35 o un sistema de anillo aromático monocíclico, de tres a siete miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₉;
- o
 40 R₃ y R₄, tomados juntos, son -CH₂-CH₂-;
- R₅ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alqueno C₂₋₄ o alcoxi C₁₋₄; o cicloalquilo C₃₋₄, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₄ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂;
 45
- R₇ y R₁₀, cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino;
 50 o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno;
 o dos R₇ o R₁₀ en el mismo átomo de carbono juntos son oxo;
 o dos R₇ o R₁₀ en el mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C₃₋₆;
- 55 R₆, R₁₁ y R₁₉, cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino;
 o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno;
 60 o dos R₆, R₁₁ o R₁₉ en el mismo átomo del anillo juntos son oxo;
 o dos R₆, R₁₁ o R₁₉ en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C₃₋₆.
- 65 En una realización, R₁ es un sistema de anillo monocíclico, de cinco a seis miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno,

5 oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una o más de una vez con R_6 ; cada uno de los R_6 independientemente es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , halogenoalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -amino-alquilo C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})-amino-alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halogenoalcoxi C_{1-4} , alquil C_{1-4} -amino o di(alquil C_{1-4})-amino; o cicloalquilo C_{3-6} , en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C_{3-6} puede estar unido directamente o a través de un alquileo C_{1-2} , y en donde el cicloalquilo C_{3-6} puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno; o dos R_6 en el mismo átomo del anillo juntos son oxo; o dos R_6 en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C_{3-6} .

10 En una realización, R_1 es un sistema de anillo monocíclico, de cinco a seis miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R_6 ; cada uno de los R_6 independientemente es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , halogenoalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} .

15 En una realización, R_1 es



20 en donde el anillo de fenilo está unido a través del enlace marcado con un asterisco; cada uno de los R_{12} independientemente es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , halogenoalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} ; o cicloalquilo C_{3-6} .

25 En una realización, R_2 es alquilo C_{2-7} que puede estar sustituido una o más de una vez con R_7 .

En una realización, R_2 es alquilo C_{2-6} que puede estar sustituido una o más de una vez con R_7 .

30 En una realización, R_2 es alquilo C_{2-6} que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R_7 ; cada uno de los R_7 independientemente es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} .

En una realización, R_2 es $-X_1-R_8$; $-X_1-$ es $-O-$, $-S-$ o $-N(R_9)-$; R_9 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; y R_8 es alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R_{10} .

35 En una realización, R_2 es $-X_1-R_8$; $-X_1-$ es $-O-$, $-S-$ o $-N(R_9)-$; R_9 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; y R_8 es alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R_{10} ; cada uno de los R_{10} independientemente es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} .

40 En una realización, R_2 es $-X_1-R_8$; $-X_1-$ es $-O-$ o $-S-$; y R_8 es alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R_{10} ; cada uno de los R_{10} independientemente es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} .

En una realización, R_2 es $-X_1-R_8$; $-X_1-$ es $-O-$ o $-S-$; y R_8 es alquilo C_{1-6} .

45 En una realización, R_2 es $-X_1-R_8$; $-X_1-$ es $-N(R_9)-$; R_9 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; y R_8 es alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R_{10} ; cada uno de los R_{10} independientemente es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} .

En una realización, R_2 es $-X_1-R_8$; $-X_1-$ es $-N(R_9)-$; R_9 es alquilo C_{1-4} ; y R_8 es alquilo C_{1-6} .

50 En una realización, o R_2 es un sistema de anillo monocíclico, de tres a cinco miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R_{11} .

55 En una realización, o R_2 es un sistema de anillo monocíclico, de tres a cinco miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R_{11} ; cada

ES 2 709 034 T3

- uno de los R₁₁ independientemente es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆.
- 5 En una realización, R₂ es alquilo C₂₋₆ que puede estar sustituido una o más de una vez con R₁₃.
- En una realización, R₂ es alquilo C₂₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₃; cada uno de los R₁₃ independientemente es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆.
- 10 En una realización, R₂ es -X₂-R₁₄; -X₂- es -O-, -S- o -N(R₁₅)-; R₁₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₁₄ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₆.
- 15 En una realización, R₂ es -X₂-R₁₄; -X₂- es -O-, -S- o -N(R₁₅)-; R₁₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₁₄ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₆; cada uno de los R₁₆ independientemente es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆.
- En una realización, R₂ es -X₂-R₁₄; -X₂- es -O- o -S-; y R₁₄ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₆; cada uno de los R₁₆ independientemente es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆.
- 20 En una realización, R₂ es -X₂-R₁₄; -X₂- es -O- o -S-; y R₁₄ es alquilo C₁₋₆.
- En una realización, R₂ es -X₂-R₁₄; -X₂- es -N(R₁₅)-; R₁₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₁₄ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₆; cada uno de los R₁₆ independientemente es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆.
- 25 En una realización, R₂ es -X₂-R₁₄; -X₂- es -N(R₁₅)-; R₁₅ es alquilo C₁₋₄; y R₁₄ es alquilo C₁₋₆.
- En una realización, o R₂ es un sistema de anillo no aromático, monocíclico, saturado o insaturado, de tres a cinco miembros, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₇.
- 30 En una realización, o R₂ es un sistema de anillo monocíclico, de tres a cinco miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₇; cada uno de los R₁₇ independientemente es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆.
- 35 En una realización, R₃ es hidrógeno o -CH₂R₁₈; R₁₈ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆; y R₄ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino; o un sistema de anillo aromático monocíclico, de tres a siete miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo alqueno C₁₋₂, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una o más de una vez con R₁₉; cada uno de los R₁₉ independientemente es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino; o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alqueno C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno; o dos R₁₉ en el mismo átomo del anillo juntos son oxo; o dos R₁₉ en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C₃₋₆.
- 40 En una realización, R₄ es hidrógeno.
- 45 En una realización, R₃ es hidrógeno o -CH₂R₁₈; R₁₈ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆; y R₄ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, o un sistema de anillo aromático monocíclico, de tres a siete miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.
- 50 En una realización, R₃ es hidrógeno.
- 55 En una realización, R₃ es -CH₂R₁₈; R₁₈ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆.
- 60 En una realización, R₃ es -CH₂R₁₈; R₁₈ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃ o aminoalquilo C₁₋₃.
- 65

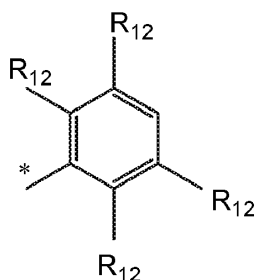
En una realización, R₃ es -CH₂R₁₈; y R₁₈ es hidrógeno.

En una realización, R₃ y R₄, tomados juntos, son -CH₂-CH₂-.

5 En una realización, R₅ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄ o alcoxi C₁₋₄; o cicloalquilo C₃₋₄, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₄ puede estar unido directamente o a través de un alqueno C₁₋₂.

10 En una realización, R₅ es hidrógeno.

En una realización, R₁ es



15 en donde el anillo de fenilo está unido a través del enlace marcado con un asterisco; cada uno de los R₁₂ independientemente es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄; o cicloalquilo C₃₋₆;

y

20 R₂ es alquilo C₂₋₇ que puede estar sustituido una o más de una vez con R₁₃; o R₂ es -X₂-R₁₄; -X₂- es -O-, -S- o -N(R₁₅)-; R₁₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₁₄ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₆; cada uno de los R₁₆ independientemente es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

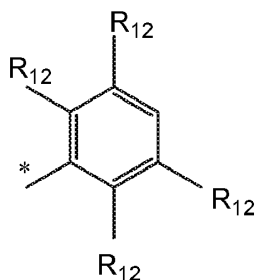
25 o R₂ es un sistema de anillo monocíclico, de tres a cinco miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₇;

R₃ es -CH₂R₁₈; y R₁₈ es hidrógeno;

R₄ y R₅ son ambos hidrógeno;

30 cada uno de los R₁₃ es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆; cada uno de los R₁₇ independientemente es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆.

En una realización, R₁ es



35 en donde el anillo de fenilo está unido a través del enlace marcado con un asterisco; cada uno de los R₁₂ independientemente es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄; o cicloalquilo C₃₋₆;

y

40 R₂ es alquilo C₂₋₆ que puede estar sustituido una o más de una vez con R₁₃; o R₂ es -X₂-R₁₄; -X₂- es -O-, -S- o -N(R₁₅)-; R₁₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₁₄ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₆; cada uno de los R₁₆ independientemente es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

45 o R₂ es un sistema de anillo monocíclico, de tres a cinco miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₇;

R₃ es -CH₂R₁₈; y R₁₈ es hidrógeno;

R₄ y R₅ son ambos hidrógeno;
 cada uno de los R₁₃ independientemente es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;
 cada uno de los R₁₇ independientemente es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆.

- 5 En una realización, R₁ es un sistema de anillo monocíclico, de cinco a seis miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₆; cada uno de los R₆ independientemente es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;
 10 R₂ es alquilo C₂₋₆ que puede estar sustituido una o más de una vez con R₇;
 o R₂ es -X₁-R₈; -X₁- es -O-, -S- o -N(R₉)-; R₉ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₈ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₀; cada uno de los R₁₀ independientemente es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;
 15 o R₂ es un sistema de anillo monocíclico, de tres a cinco miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₁; cada uno de los R₁₁ independientemente es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;
 R₃ es -CH₂R₁₈; y R₁₈ es hidrógeno;
 20 R₄ y R₅ son ambos hidrógeno.

Otros ejemplos de compuestos adecuados de la invención son compuestos seleccionados del siguiente grupo P:

Grupo P: compuestos adecuados de la invención:

- 25 2-ciclobutil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 10-alil-2-isopropil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-isopropil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 10-alil-2-ciclobutil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-ciclobutil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 30 10-metil-2-(3-metilciclobutil)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-(3,3-dimetilciclobutil)-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-(3-metoxiciclobutil)-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 10-metil-2-(pentan-3-il)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-ciclopentil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-ciclopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 35 2-butil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-(3-metoxipropil)-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-(4-metoxibutil)-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-(2-fluorofenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-(2-clorofenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 40 3-(2,6-diclorofenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-isopropil-10-metil-3-(o-tolil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-isopropil-3-(2-metoxifenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-isopropil-10-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-(3-clorofenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 45 2-isopropil-3-(3-metoxifenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 7-fluoro-2-isopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 7-cloro-2-isopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 7-bromo-2-isopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-isopropil-7,10-dimetil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 50 9-isopropil-8-fenil-1H-pirimido[4,5-b]pirrolo[3.2.1-il]quinolina-6,7(2H,8H)-diona;
 2-isopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 10-metil-2-pentil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 10-metil-3-fenil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-etil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 55 2-ciclohexil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-(3,5-dimetilfenil)-2-etil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-(3,5-dimetilfenil)-10-metil-2-pentilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-(3,5-dimetilfenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-(3,5-dimetilfenil)-10-metil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 60 10-(2-aminoetil)-2-ciclobutil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-isopropil-3-(2-isopropilfenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-ciclobutil-10-(2-hidroxietil)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-(2-bromofenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 10-(2-aminoetil)-2-isopropil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 65 10-(2-hidroxietil)-2-isopropil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-isopropil-10-(2-metoxietil)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

- 2-isopropil-3-fenil-10-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-isopropil-10-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-ciclobutil-3-(2,6-diclorofenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-hexil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 5 2-heptil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 10-alil-3-ciclopentil-2-isopropilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclopentil-2-isopropilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclopentil-10-etil-2-isopropilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-(sec.-butil)-3-ciclopentil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 10 3-ciclopentil-2-isobutil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-(terc.-butil)-3-ciclopentil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-isopropil-10-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-isopropil-10-metil-3-(piperidin-1-il)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 15 3-ciclopentil-2-isopropil-9-metoxi-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclopentil-2-isopropil-7-metoxi-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 7-cloro-3-ciclopentil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 7-bromo-3-ciclopentil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclopentil-7-etinil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclopentil-2-isopropil-10-metil-4,5-dioxo-3,4,5,10-tetrahidropirimido[4,5-b]quinolina-7-carbonitrilo;
 20 3-ciclopentil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclohexil-10-metil-2-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclohexil-10-metil-2-(tiofen-2-il)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclopentil-10-metil-2-pentilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclohexil-10-metil-2-(3-nitrofenil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 25 3-ciclohexil-2-(furan-2-il)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclopentil-10-metil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-cicloheptil-10-metil-2-(tiofen-2-il)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-cicloheptil-10-metil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclohexil-10-metil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 30 3-cicloheptil-10-metil-2-pentilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-cicloheptil-10-metil-2-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclohexil-2-(4-metoxifenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-ciclohexil-3-ciclopenta-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclohexil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 35 2-(3-bromofenil)-3-ciclohexil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-cicloheptil-2-etil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclopentil-2-(2-fluorofenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclopentil-2-(4-fluorofenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclopentil-10-metil-2-(o-tolil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 40 2-(2-clorofenil)-3-ciclopentil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclohexil-10-metil-2-(p-tolil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclohexil-10-metil-2-(o-tolil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-(2-clorofenil)-3-ciclohexil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclopentil-10-metil-2-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 45 3-ciclopentil-10-metil-2-(p-tolil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclohexil-2-(2-fluorofenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-cicloheptil-10-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclopentil-10-metil-2-(tiofen-2-il)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-(4-clorofenil)-3-ciclohexil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 50 3-ciclohexil-10-metil-2-(4-nitrofenil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-cicloheptil-10-metil-2-(3-nitrofenil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-cicloheptil-2-(4-metoxifenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-cicloheptil-10-metil-2-(o-tolil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclopentil-2-(furan-2-il)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 55 2-(3-bromofenil)-3-cicloheptil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 9-cloro-3-ciclopentil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona; o
 2-(etiltio)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-(dimetilamino)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona; o
 2-(dimetilamino)-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 60 o sales de estos compuestos.

Ejemplos adicionales de compuestos adecuados de la invención son compuestos seleccionados del siguiente grupo Q:

Grupo Q: compuestos adecuados de la invención:

- 65 2-ciclobutil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 10-alil-2-isopropil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

- 2-isopropil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 10-alil-2-ciclobutil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-ciclobutil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 10-metil-2-(3-metilciclobutil)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 5 2-(3,3-dimetilciclobutil)-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-(3-metoxiciclobutil)-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 10-metil-2-(pentan-3-il)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-ciclopentil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-ciclopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 10 2-butyl-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-(3-metoxipropil)-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-(4-metoxibutil)-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-(2-fluorofenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-(2-clorofenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 15 3-(2,6-diclorofenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-isopropil-10-metil-3-(o-tolil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-isopropil-3-(2-metoxifenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-isopropil-10-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-(3-clorofenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 20 2-isopropil-3-(3-metoxifenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 7-fluoro-2-isopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 7-cloro-2-isopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 7-bromo-2-isopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-isopropil-7,10-dimetil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 25 9-isopropil-8-fenil-1H-pirimido[4,5-b]pirrolo[3,2.1-il]quinolina-6,7(2H,8H)-diona;
 10-alil-3-ciclopentil-2-isopropilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclopentil-2-isopropilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclopentil-10-etil-2-isopropilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-(sec.-butil)-3-ciclopentil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 30 3-ciclopentil-2-isobutil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-(terc.-butil)-3-ciclopentil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-isopropil-10-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-isopropil-10-metil-3-(piperidin-1-il)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclopentil-2-isopropil-9-metoxi-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 35 3-ciclopentil-2-isopropil-7-metoxi-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 7-cloro-3-ciclopentil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 7-bromo-3-ciclopentil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclopentil-7-etinil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclopentil-2-isopropil-10-metil-4,5-dioxo-3,4,5,10-tetrahidropirimido[4,5-b]quinolina-7-carbonitrilo;
 40 9-cloro-3-ciclopentil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-(etiltilio)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-(dimetilamino)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-(dimetilamino)-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 10-(2-aminoetil)-2-ciclobutil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 45 2-isopropil-3-(2-isopropilfenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-ciclobutil-10-(2-hidroxietyl)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-(2-bromofenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 10-(2-aminoetil)-2-isopropil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 10-(2-hidroxietyl)-2-isopropil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 50 2-isopropil-10-(2-metoxietyl)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-isopropil-3-fenil-10-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-isopropil-10-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-ciclobutil-3-(2,6-diclorofenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-hexil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 55 2-heptil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 o sales de estos compuestos.

Compuestos de la fórmula I se pueden preparar mediante procesos convencionales, p. ej., tal como se describe en los Ejemplos, procesos que son aspectos adicionales de la invención. Además, los compuestos de fórmula I o sus precursores pueden obtenerse a partir de compuestos que se describen en los Ejemplos, p. ej., por reducción, oxidación y/u otra funcionalización de compuestos resultantes y/o por escisión de cualquier grupo o grupos protectores presentes opcionalmente, y recuperar el compuesto así obtenible de la fórmula I o el precursor pretendido. Las reacciones pueden efectuarse de acuerdo con métodos convencionales, por ejemplo tal como se describe en los Ejemplos. El tratamiento de las mezclas de reacción y la purificación de los compuestos así obtenibles se pueden llevar a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos. Sales por adición de ácidos pueden producirse a partir de las bases libres de manera conocida, y viceversa. Materiales de partida, p. ej., los materiales de partida tal como se

describen en los Ejemplos, pueden ser conocidos o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos convencionales a partir de compuestos conocidos.

5 La invención también contempla que compuestos de fórmula (I) pueden formarse por biotransformación in vivo de pro-fármacos.

10 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un soporte farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede formularse para vías de administración particulares, tales como la administración oral, la administración parenteral y la administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar en forma sólida que incluye cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios, o en forma líquida que incluye soluciones, suspensiones o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes o agentes tampón, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

- 20 a) diluyentes, *p. ej.*, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, *p. ej.*, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también
- c) aglutinantes, *p. ej.*, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea
- 25 d) desintegrantes, *p. ej.*, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, aromas y edulcorantes.

Los comprimidos pueden estar recubiertos con película o recubiertos entéricos de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

30 Composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Composiciones destinadas a uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y composiciones de este tipo pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos no están recubiertos o están recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

50 Determinadas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de soluciones, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0,1-75%, o contienen aproximadamente 1-50%, del ingrediente activo.

60 Composiciones adecuadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un soporte. Soportes incluyen disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos tienen la forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con soportes, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para administrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

65 Composiciones adecuadas para aplicación tópica, *p. ej.*, a la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones pulverizables, *p. ej.*, para la administración por aerosol o similares.

5 Sistemas de administración tópica de este tipo serán particularmente apropiados para la aplicación dérmica, *p. ej.*, para el tratamiento del cáncer de piel, *p. ej.*, para uso profiláctico en cremas solares, lociones, aerosoles y similares. Por lo tanto, son particularmente adecuados para su uso en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en la técnica. Estos pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

10 Tal como se utiliza en esta memoria, una aplicación tópica también puede referirse a una inhalación o a una aplicación intranasal. Se administran convenientemente en forma de un polvo seco (ya sea solo, en forma de una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mixto, por ejemplo con fosfolípidos) desde un inhalador de polvo seco o una presentación de spray en aerosol desde un recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

15 La invención proporciona, además, composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden los compuestos de la invención como ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de determinados compuestos.

20 Composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contienen poca humedad y condiciones de baja humectación o humedad baja. Una composición farmacéutica anhidra puede prepararse y almacenarse de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan preferiblemente utilizando materiales que se sabe que evitan la exposición al agua, de manera que pueden incluirse en kits de formularios adecuados. Ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a películas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitarias (*p. ej.*, viales), envases blíster y envases de tiras.

25 La invención proporciona, además, composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la que se descompondrá el compuesto de la invención como un ingrediente activo. Dichos agentes, a los que se hace referencia en esta memoria como "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones de sal, etc.

30 Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "soporte farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (*p. ej.*, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, tales como materiales y combinaciones de los mismos, como conoce un experto ordinario en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329). Excepto en la medida en que cualquier soporte convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

40 Los compuestos de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables exhiben valiosas propiedades farmacológicas y, por lo tanto, son útiles como productos farmacéuticos.

Además, los compuestos de fórmula I pueden ser útiles para la investigación de enfermedades provocadas por mutaciones sin sentido, *p. ej.*, como compuestos de herramienta.

45 En particular, los compuestos de fórmula I actúan como supresores de mutaciones sin sentido en PTC frecuentes, *p. ej.*, en Y122X en el ARNm de la proteína reguladora de la conductancia de la fibrosis quística (CFTR). Esto se puede determinar *in vitro*, por ejemplo, utilizando líneas celulares que expresan construcciones de GFP-CFTR-Y122X-Renilla tal como se describe en esta memoria.

50 Los compuestos de la invención pueden por lo tanto ser útiles en la prevención, el tratamiento o el retraso de la progresión de enfermedades provocadas por mutaciones sin sentido.

55 La expresión "enfermedad provocada por una mutación sin sentido" es conocida en el sector. Se refiere a una enfermedad que está presente en pacientes portadores de una mutación sin sentido en un gen relevante para la enfermedad, en donde la mutación sin sentido provoca una carencia parcial/total de proteínas que luego provoca la patología de la enfermedad.

60 En una realización, la enfermedad se selecciona entre hemofilia A, hemofilia B, fibrosis quística, mucopolisacaridosis I, distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, cáncer provocado por pérdida de APC y cáncer provocado por pérdida de p53.

65 Para las indicaciones mencionadas anteriormente (las condiciones y los trastornos), la dosificación apropiada variará dependiendo, por ejemplo, del compuesto empleado, del huésped, del modo de administración y de la naturaleza y gravedad de la afección que se esté tratando. Sin embargo, en general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales a una dosificación diaria de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, *p. ej.*, 1 mg/kg. En mamíferos más grandes, por ejemplo seres humanos, una dosificación diaria indicada está en el intervalo de

aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 mg, lo más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg del compuesto de la invención administrado convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día.

5 Para uso de acuerdo con la invención, un compuesto de la invención, especialmente un compuesto tal como se define en el grupo P, puede administrarse como un agente activo único o en combinación con otros agentes activos, de cualquier manera habitual, p. ej., por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos o cápsulas, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones para inyección. A una combinación que comprende un compuesto de la invención y otro agente activo se la aludirá como "combinación de la invención".

10 Un compuesto de la invención, que es especialmente un compuesto como se define en el grupo P, puede combinarse con un activador de lectura, p. ej., negamicina, RT13, RT14, ataluren o un activador de lectura de aminoglucósidos, p. ej., paromomicina, amikacina, G418, NB30, NB54 o NB84. Un ejemplo de una combinación es el primer compuesto tal como se define en el grupo P, es decir, 2-ciclobutil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5 (3H, 10H)-diona, y negamicina.

15 Un compuesto de la invención, que es especialmente un compuesto tal como se define en el grupo P, puede combinarse con un inhibidor de la desintegración del ARNm sin sentido, p. ej., NMDI-1. Un ejemplo de una combinación es el primer compuesto tal como se define en el grupo P, es decir, 2-ciclobutil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5 (3H, 10H)-diona, y NMDI-1.

20 Un compuesto de la invención, que es especialmente un compuesto como se define en el grupo Q, puede combinarse con un activador de lectura, p. ej., negamicina, RT13, RT14, ataluren o un activador de lectura de aminoglucósidos, p. ej., paromomicina, amikacina, G418, NB30, NB54 o NB84.

25 Un compuesto de la invención, que es especialmente un compuesto tal como se define en el grupo Q, puede combinarse con un inhibidor de la desintegración del ARNm sin sentido, p. ej., NMDI-1.

30 Negamicina, RT13, RT14, ataluren, activadores de lectura de aminoglucósidos y NMD-1 se describen, p. ej., en Keeling et al, WIREs RNA, 2011, 2, 837-852.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles para la prevención de enfermedades provocadas por mutaciones sin sentido.

35 Los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades provocadas por mutaciones sin sentido.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles para el retraso de la progresión de enfermedades provocadas por mutaciones sin sentido.

40 Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se puede utilizar en un método para tratar una enfermedad provocada por una mutación sin sentido que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se puede utilizar en un método para tratar una enfermedad provocada por una mutación sin sentido que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad se selecciona de la lista antes mencionada, de manera adecuada hemofilia A, hemofilia B, fibrosis quística y mucopolisacaridosis I (síndrome de Hurler).

45 La expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la invención se refiere a una cantidad del compuesto de la invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, mejorar los síntomas, aliviar las afecciones, ralentizar o retrasar la progresión de la enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc. En una realización no limitativa, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar, al menos parcialmente, una enfermedad provocada por mutaciones sin sentido. En otra realización no limitante, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es eficaz para suprimir, al menos parcialmente, el efecto de las mutaciones sin sentido.

50 Tal como se utiliza en esta memoria, el término "sujeto" se refiere a un animal. Preferiblemente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (p. ej., seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En una realización preferida, el sujeto es un ser humano.

55 Tal como se utiliza en esta memoria, el término "inhibición" o "inhibir" se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma o trastorno dado, o enfermedad, o a una disminución significativa en la actividad de base de una actividad o proceso biológico.

60

65

5 Tal como se utiliza en esta memoria, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico que incluye aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En aún otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (*p. ej.*, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (*p. ej.*, la estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar el brote o el desarrollo o la progresión de la enfermedad o del trastorno.

10 La composición o combinación farmacéutica de la invención puede estar en dosis unitarias de aproximadamente 1-1000 mg de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0,5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica o las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, del peso corporal, de la edad y del estado individual, del trastorno o enfermedad o de la gravedad del mismo que está siendo tratado. Un médico, clínico o veterinario con experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o la enfermedad.

20 Las propiedades de dosificación arriba citadas son demostrables en ensayos *in vitro* e *in vivo* que utilizan ventajosamente mamíferos, *p. ej.*, ratones, ratas, perros, monos, u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la invención se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, *p. ej.*, preferiblemente soluciones acuosas, e *in vivo* por vía enteral, parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, *p. ej.*, en forma de una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede oscilar entre concentraciones aproximadamente 10^{-3} molares y 10^{-9} molares. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede variar en función de la vía de administración, entre aproximadamente 0,1-500 mg / kg, o entre aproximadamente 1-100 mg / kg.

25 La actividad de un compuesto de la invención se puede evaluar mediante métodos *in vitro* e *in vivo* descritos en esta memoria.

30 El compuesto de la invención se puede administrar simultáneamente o antes o después de al menos otro agente terapéutico. El compuesto de la invención puede ser administrado por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica.

35 Los siguientes Ejemplos ilustran la invención, pero no la limitan.

Parte experimental:

Abreviaturas:

DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
DMA	dimetilacetamida
TBME	terc.-butilmetiléter

Método LC-MS:

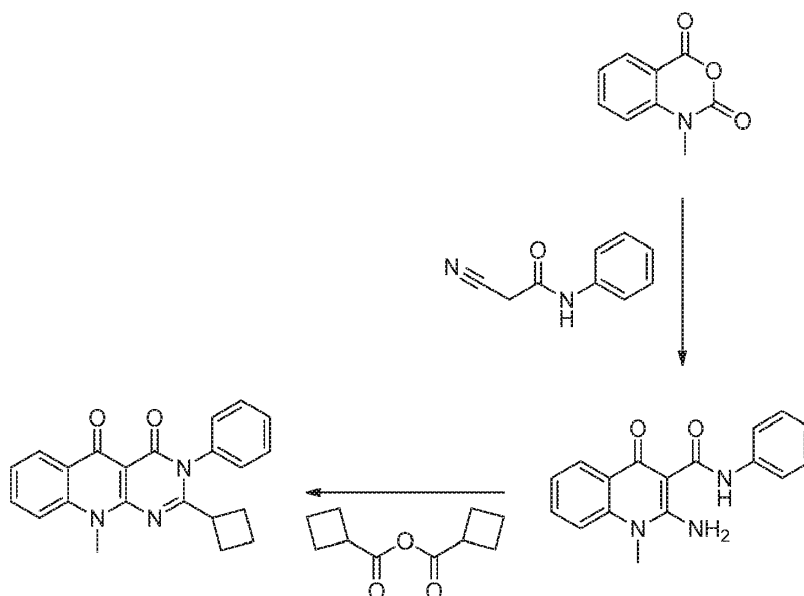
45 Sistema Acquity UPLC-SQD de Waters; fase móvil: A: agua (ácido fórmico al 0,05%) B: metanol (ácido fórmico al 0,04%); gradiente: de 2% de B a 8% de B en 0,1 min, de 8% de B a 98% de B en 0,5 min, 98% de B durante 0,1 min; caudal 1 mL/min; columna Acquity UPLC BEH C18 de Waters, 30x2,1 mm, 1,7 mM; temperatura de la estufa 60 °C.

Dispositivo de RMN:

Bruker Avance de 400 MHz Ultrashield

50 **Ejemplos:**

Ejemplo 1.1: 2-ciclobutil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona



a) 2-amino-1-metil-4-oxo-N-fenil-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida:

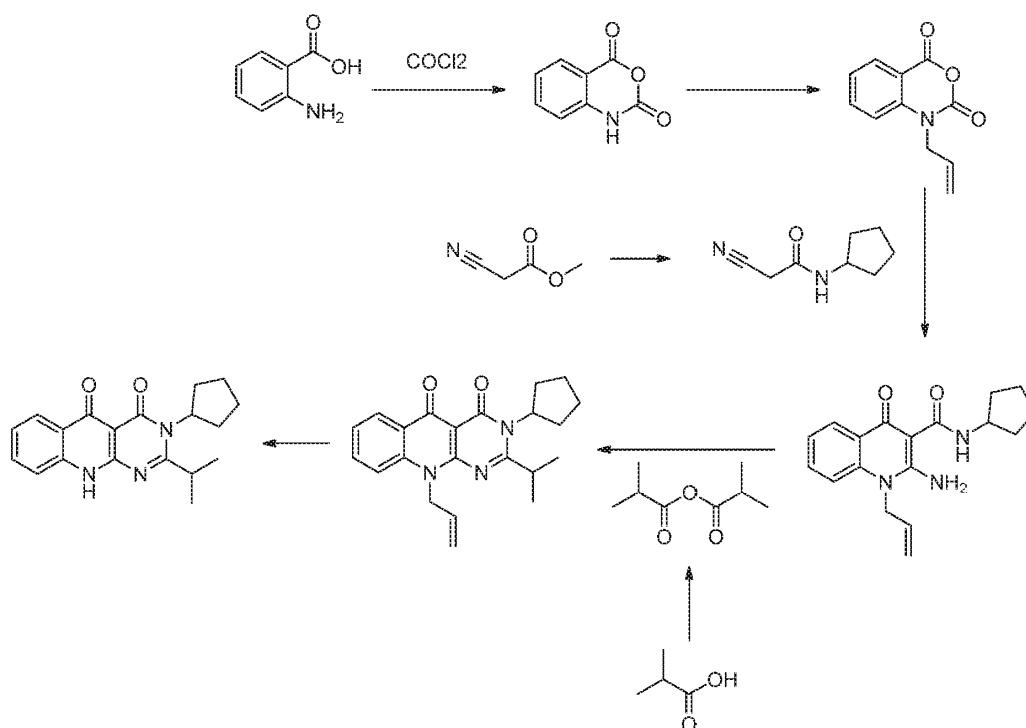
5 2,235 g de una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral (55,9 mmol) se suspendieron en 100 mL de DMA seca y se añadieron en porciones 4,48 g de 2-cianoacetanilida (27,9 mmol) en el espacio de 15 minutos a 5-10 °C y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadieron 5 g de 1-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (25,4 mmol) en porciones durante 5 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se añadieron 27,9 mL de ácido clorhídrico acuoso (2 M, 55,9 mmol) en el espacio de 10 minutos y la mezcla se calentó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 450 mL de una solución acuosa al 10% de hidrógeno-carbonato de potasio y se agitó durante 30 minutos. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua, dietiléter / pentano 3:2 y pentano y se secó para proporcionar 5,0 g de 2-amino-1-metil-4-oxo-N-fenil-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida (16,71 mmol, 66%) en forma de un polvo amarillo.

b) 2-ciclobutil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona:

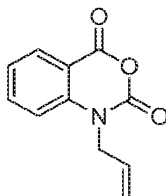
15 A una suspensión de 130 mg de 2-amino-1-metil-4-oxo-N-fenil-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida (0,443 mmol) en 1,3 mL de ácido clorhídrico (1,36 mL, 13,3 mmol), 242 mg de anhídrido ciclobutírico (1,33 mmol) y posteriormente se añadieron 129 µL de anhídrido del ácido propanofosfónico al 50% en DMF (70 mg, 0,22 mmol) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 90 minutos. La solución se enfrió a 70 °C, se añadió un mL de metanol y se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 5 mL de dietiléter y 1 mL de pentano y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos, se filtró y el sólido resultante se lavó con dietiléter / pentano 3:2. El sólido se disolvió en DCM y se extrajo con una solución de hidróxido de sodio 0,1 M, las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El sólido resultante se agitó con 5 mL de dietiléter, se filtró, se lavó con dietiléter / pentano 3:2 y se secó en vacío para proporcionar 135 mg de 2-ciclobutil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona (0,37 mmol, 84%) en forma de un polvo blanco.

25 ¹H-RMN (400 MHz, D₆-DMSO): δ(ppm) = 8,23 (d, 1H, ³J = 7,65 Hz), 7,89 - 7,80 (m, 2H), 7,59 - 7,49 (m, 3H), 7,44 (t, 1H, ³J = 7,15 Hz), 7,36 (d, 2H, ³J = 6,65 Hz), 4,11 (s, 3H), 3,28 - 3,20 (m, 1H), 2,48 - 2,38 (m, 2H), 1,81 - 1,61 (m, 4H).

Ejemplo 2.1/ Ejemplo 2.2: 10-alil-3-ciclopentil-2-isopropilpirimidof[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona / 3-ciclopentil-2-isopropilpirimidof[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona:



a) 1-allyl-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona:

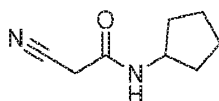


5

10

0,485 g de una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral (12,14 mmol) se suspendieron en 48,2 mL de DMA seca, se enfriaron a 0 °C y se añadieron en porciones 2 g de 1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (90% de calidad técnica, 11,03 mmol) y se agitó durante 1 hora. Luego, se añadieron lentamente 1,315 mL de yoduro de alilo (2,41 g, 14,34 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en 250 mL de ácido clorhídrico acuoso 0,1 M y se agitó durante 10 minutos. El sólido resultante se filtró y se lavó con 60 mL de agua y 20 mL de dietiléter / pentano (8:2) y se secó en vacío a 65 °C para proporcionar 1,88 g de 1-allyl-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (9.25 mmol, 84%) en forma de un sólido blancuzco.

b) 2-ciano-N-ciclopentilacetamida:

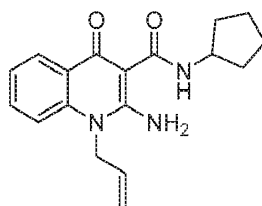


15

20

A 5,98 mL de ciclopentilamina (5,155 g, 60,5 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron gota a gota 5,32 mL de 2-cianoacetato de metilo (6 g, 60,5 mmol) manteniendo una temperatura de reacción por debajo de 30 °C. Después de 30 min, la suspensión se diluyó con 8 mL de dietiléter y 2 mL de pentano, se agitó durante 40 min, se filtró y el sólido remanente se lavó con dietiléter y pentano y se secó para proporcionar 4,343 g de 2-ciano-N-ciclopentilacetamida (28.5 mmol, 47%) en forma de un sólido blanco.

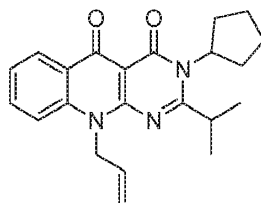
c) 1-allyl-2-amino-N-ciclopentil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida:



25

0,39 g de una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral (9,74 mmol) se suspendieron en 20,4 mL de DMA seca y se añadieron en porciones 0,742 g de 2 -ciano-N-ciclopentilacetamida (4,87 mmol) y se agitó durante 50 minutos. La solución se enfrió a 0 °C y se añadieron 0,9 g de 1-alil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (4,43 mmol) en porciones durante y se agitó durante 50 minutos. Se añadieron 9,74 mL de ácido clorhídrico acuoso (2 M, 19,5 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en una solución acuosa al 10% de hidrógeno-carbonato de potasio y se agitó durante 10 min. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y dietiléter y se secó para proporcionar 1,2 g de 1-alil-2-amino-N-ciclopentil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida (4,13 mmol, 94%) en forma de un sólido blancuzco.

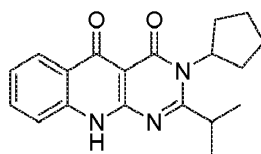
d) 10-alil-3-ciclopentil-2-isopropilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona:



A una suspensión de 396 mg de 1-alil-2-amino-N-ciclopentil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida (1,273 mmol) en 4,733 mL de ácido isobutírico (4,487 g, 50,9 mmol), 0,844 mL de anhídrido del ácido isobutírico (0,806 g, 5,09 mmol) y posteriormente se añadieron 0,186 mL de una solución al 50% de anhídrido de ácido propanofosfónico en DMF (0,203 g, 0,637 mmol) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 5,5 h. La solución se enfrió a 70 °C, se añadió 1 mL de metanol, se agitó durante 15 min y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 15 mL de dietiléter y 5 mL de pentano, se agitó durante 5 min y se añadieron otros 5 mL de pentano a la suspensión y se agitó durante otros 15 minutos. La mezcla se filtró, el sólido se lavó con dietiléter / pentano 3:2 y se secó para proporcionar 0,398 g de 10-alil-3-ciclopentil-2-isopropilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona (1,095 mmol, 86%) en forma de un sólido blancuzco.

¹H-RMN (400 MHz, D₆-DMSO): δ(ppm) = 8,22 (dd, 1 H, ³J = 8,0 Hz ⁴J = 1,5 Hz), 7,78 - 7,68 (m, 2 H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 6,12 - 6,00 (m, 1H), 5,30 (s a, 2H), 5,19 (dd, 1H, ³J = 10,6 Hz ⁴J = 1,5 Hz), 5,09 (dd, 1H, ³J = 17,1 Hz ⁴J = 1,5 Hz), 4,89 (quint, 1H, ³J = 8,3 Hz), 3,45 (sept, 1H, ³J = 6,4 Hz), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 2,06 - 1,95 (m, 2H), 1,95 - 1,85 (m, 2H), 1,68 - 1,57 (m, 2H), 1,30 (d, 6H, 6,8 Hz).

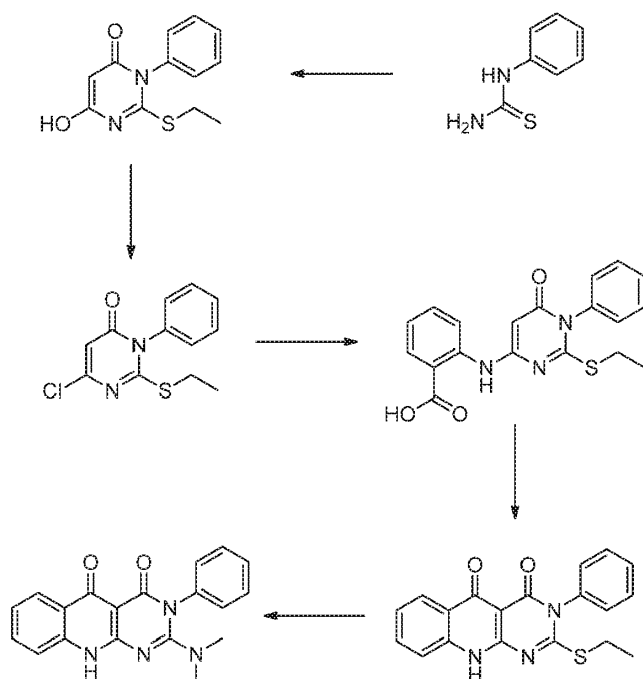
e) 3-ciclopentil-2-isopropilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona:



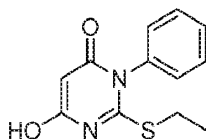
A 51 mg de 10-alil-3-ciclopentil-2-isopropilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona (0,14 mmol) y 11,3 mg de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (0,01 mmol) en 3,5 mL de DCM se añadieron 25 mg de ácido p-toluenosulfónico (0,16 mmol) bajo una atmósfera de argón y se agitó a temperatura ambiente durante 93 h. Se añadieron otros 4,8 mg de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (0,004 mmol) y 11 mg de ácido p-toluenosulfónico (0,07 mmol) y se agitó durante otras 97 h. La solución se diluyó con 30 mL de acetato de etilo / TBME 1:1 y se extrajo dos veces con 10 mL de una solución acuosa 1 M de carbonato de sodio. Las fases acuosas se extrajeron con 30 mL de acetato de etilo / TBME 1:1 y 30 mL de TBME. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El aceite resultante se purificó por SFC y las fracciones diana se evaporaron para proporcionar 10,4 mg de 3-ciclopentil-2-isopropilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona (0,032 mmol, 23 %) en forma de un sólido blancuzco.

¹H-RMN (400 MHz, D₆-DMSO): δ(ppm) = 11,93 (s a, 1H), 8,08 (dd, 1H, ³J = 8,3 Hz ⁴J = 1,5 Hz), 7,66 (dt, 1H, ³J = 7,9 Hz ⁴J = 1,5 Hz), 7,59 (d, 1H, ³J = 7,4), 7,29 (dt, 1H, ³J = 7,3 ⁴J = 1,0 Hz), 4,87 (quint, 1H, ³J = 8,3), 3,41 (quint, 1H, ³J = 6,9), 2,20-2,11 (m, 2H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,67 - 1,57 (m, 2H), 1,31 (d, 6H, ³J = 6,8).

Ejemplo 3.1/ Ejemplo 3.2: 2-(etiltilio)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona / 2-(dimetilamino)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona:



a) 2-(etilthio)-6-hidroxi-3-fenilpirimidin-4(3H)-ona:

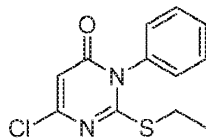


5

27,5 mL de metilato sódico 1 M en metanol (1,49 g, 27,5 mmol) se añadieron a temperatura ambiente a una solución de 1,56 mL de malonato de dimetilo (1,8 g, 13,1 mmol) en 20 mL de metanol y se agitó durante 30 minutos. A esta solución, se añadieron 1,6 g de feniltiourea (10,5 mmol) en porciones, se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se sometió a reflujo durante 3,5 h. Se eliminó el calentamiento y se añadieron 1,06 mL de yoduro de etilo (13,1 mmol) a 50 °C, se agitó durante otros 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante la noche. Luego se añadieron 1,57 mL de ácido acético, se agitó durante 5 minutos y se añadieron lentamente 190 mL de agua con agitación. La suspensión resultante se agitó durante otros 30 minutos, se filtró, se lavó con agua y pentano y se secó en vacío a 75 °C para proporcionar 2,33 g de 2-(etilthio)-6-hidroxi-3-fenilpirimidin-4(3H)-ona (9,4 mmol, 90%) en forma de un sólido blanco.

15

b) 6-cloro-2-(etilthio)-3-fenilpirimidin-4(3H)-ona:

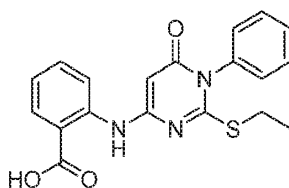


20

A una suspensión de 519 mg de 2-(etilthio)-6-hidroxi-3-fenilpirimidin-4(3H)-ona (2,09 mmol) y 0,264 mL de N,N-dimetilanilina (253 mg, 2,09 mmol) se añadieron a temperatura ambiente 0,86 mL de oxicluro de fósforo (1,44 g, 9,4 mmol) y la solución resultante se agitó durante 10 minutos y luego se agitó a 95 °C durante 35 minutos. La mezcla se evaporó, se hidrolizó con 20 mL de agua fría, se extrajo con diclorometano, las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. El aceite rojo resultante se suspendió en 1 mL de dietiléter, se añadió 1 g de gel de sílice, se agitó durante 10 minutos, se filtró sobre Hyflo, se lavó con dietiléter y se evaporó. Se añadieron 10 mL de pentano y el sólido resultante se filtró, se lavó con pentano y se secó para obtener 376 mg de 6-cloro-2-(etilthio)-3-fenilpirimidin-4(3H)-ona (1,48 mmol, 71%) en forma de un sólido blancuzco.

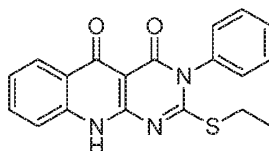
25

c) Ácido 2-((2-(etilthio)-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropirimidin-4-il)amino)benzoico:



5 A una solución de 969 mg de 6-cloro-2-(etilthio)-3-fenilpirimidin-4(3H)-ona (3,63 mmol) y 0,94 mL de antranilato de metilo (1,1g, 7,27 mmol) in 18 mL de DMA bajo argón, se añadieron 1 g de carbonato de potasio (7,27 mmol), 136 mg de BINAP (0,22 mmol) y 67 mg de Pd2(dba)3 (0,072 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 100 °C durante 17 h. Se añadieron otros 33 mg de Pd2(dba)3 (0,036 mmol) y se agitaron durante 5 h a 100 °C. Se añadieron 4,5 mL de agua a la mezcla y se agitó durante 3,25 h a 105 °C. A la mezcla de reacción enfriada se añadieron 180 mL de agua y 100 mL de TBME, la fase acuosa se extrajo dos veces con TBME, las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua, las fases acuosas reunidas se filtraron sobre Hyflo, se neutralizaron con 0,83 mL de ácido acético, se extrajeron tres veces con 100 mL de DCM y las fases DCM reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El sólido resultante se agitó con 20 mL de acetato de etilo, se añadieron 20 mL de pentano, se filtró, el sólido se lavó con acetato de etilo / pentano 1:1 y pentano y se secó para proporcionar 474 mg de ácido 2-((2-(etilthio)-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropirimidin-4-il)amino)benzoico (1,29 mmol, 36%) en forma de un sólido amarillo claro.

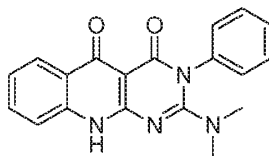
15 d) 2-(etilthio)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona:



20 369 mg de ácido 2-((2-(etilthio)-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropirimidin-4-il)amino)benzoico (1 mmol) se agitaron en 12 g de ácido polifosfórico a 110 °C durante 45 min, se enfriaron a temperatura ambiente y se vertieron sobre 40 g de hielo. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua, solución acuosa al 20% de bicarbonato de potasio, agua y se secó en vacío a 50 °C durante dos días para proporcionar 344 mg de 2-(etilthio)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona (0,99 mmol, 99%) en forma de un sólido amarillo claro.

¹H-RMN (400 MHz, D₆-DMSO): δ(ppm) = 12,1 (s a, 1H), 8,08 (d, 1H, ³J = 8,0 Hz), 7,73-7,50 (m, 5H), 7,42-7,30 (m, 3H), 3,17 (c, 2H, ³J = 7,3 Hz), 1,31 (t, 3H, ³J = 7,3 Hz).

25 e) 2-(dimetilamino)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona:



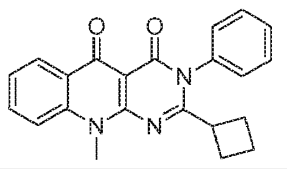
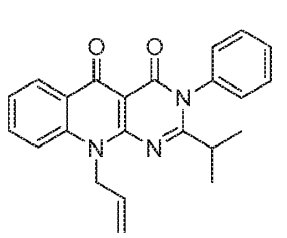
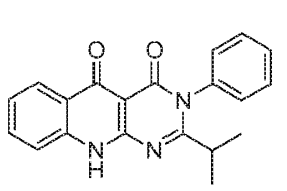
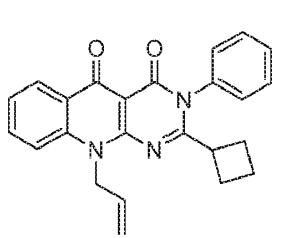
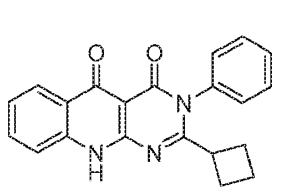
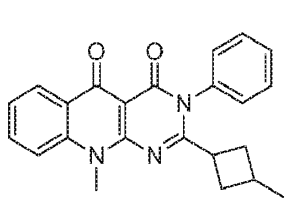
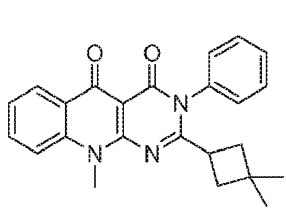
30 30 mg de 2-(etilthio)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona (0,086 mmol) se añadieron a 1 mL de dimetilamina al 33% en etanol (333 mg, 7,39 mmol) en un vial sellado y se calentó a 90 °C durante 18 h y a 110 °C durante 3h adicionales. La mezcla se evaporó, se fraccionó mediante RP-HPLC (C18, agua / TFA al 0,1% con CAN), las fracciones objetivo se agruparon y se liofilizaron para proporcionar 12 mg de 2-(dimetilamino)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona (0,028 mmol, 33%) en forma de un polvo blanco.

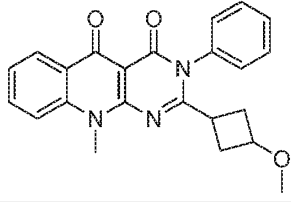
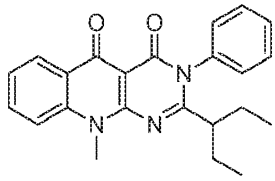
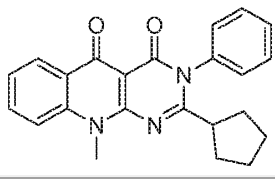
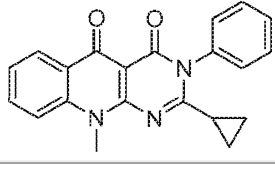
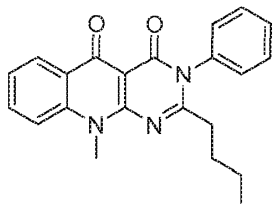
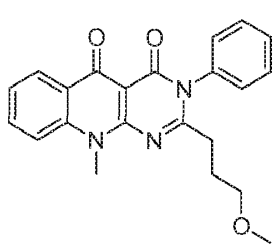
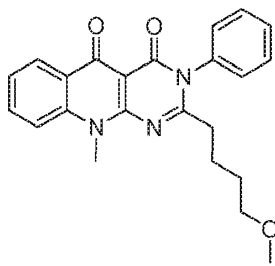
35 ¹H-RMN (400 MHz, D₆-DMSO): δ(ppm) = 11,7 (s a, 1H), 8,02 (d, 1H, ³J = 8,1 Hz), 7,64-7,33 (m, 7H), 7,24 (t, 1H, ³J = 7,5 Hz), 2,71 (s, 6H).

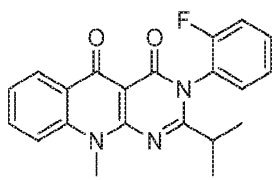
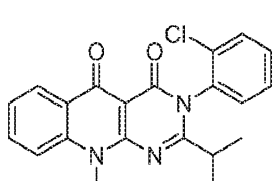
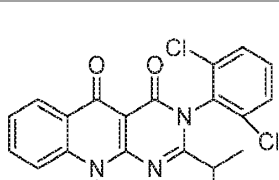
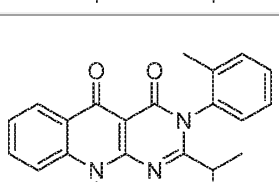
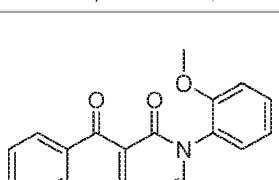
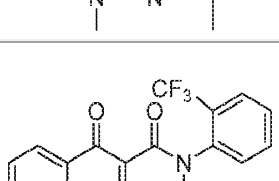
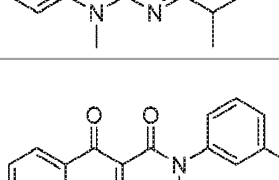
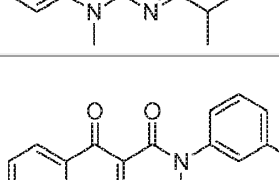
Tabla 1 Compuestos de Fórmula (I)

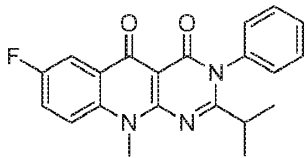
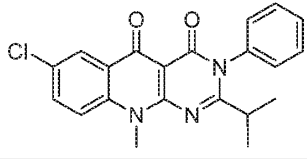
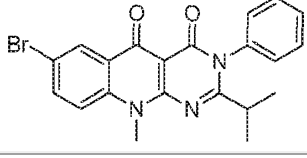
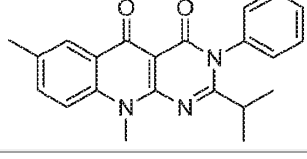
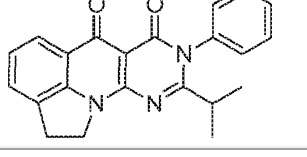
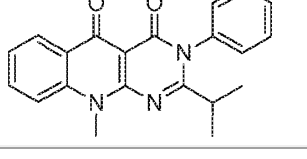
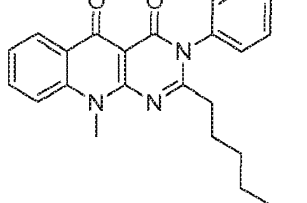
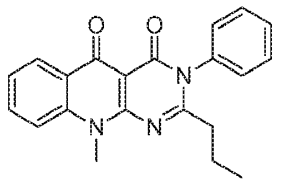
Los Ejemplos (Ej) 1.1-1.48, 2.1-2.50 y 3.1-3.3 se sintetizaron de acuerdo con/en analogía a los Ejemplos 1.1, 2.1 y 3.1 anteriores. Los Ejemplos 1.37, 1.39, 1.41 y 1.42 se prepararon a través de alquilación de los ejemplos 1.3 o 1.5 con 2-yodoetanol o carbamato de terc.-butil(2-bromoetilo), seguido de desprotección, respectivamente. LCMS: LCMS Rt [min], método: método A, arriba.

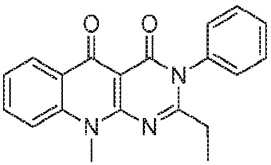
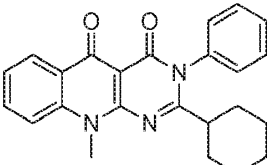
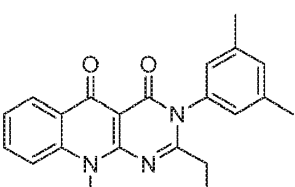
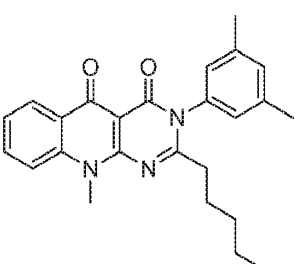
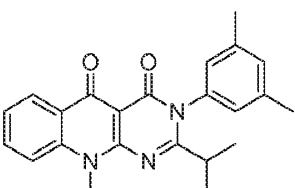
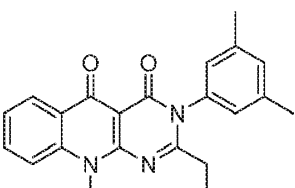
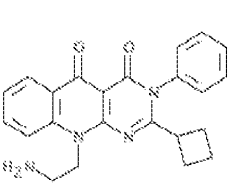
Ej	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], mét. A	[M+H] ⁺
1.1		2-ciclobutil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,64	358,1

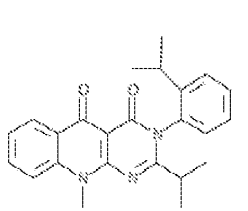
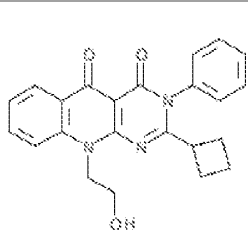
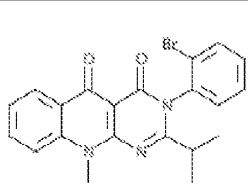
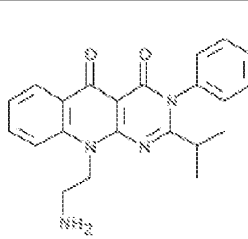
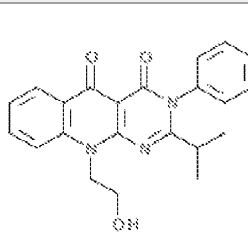
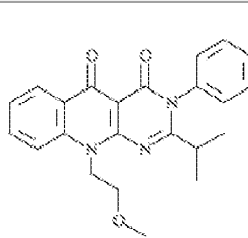
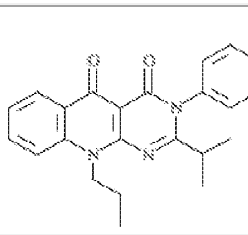
Ej	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], mét. A	[M+H] ⁺
				
1.2		10-alil-2-isopropil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,64	372,0
1.3		2-isopropil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,62	332,1
1.4		10-alil-2-ciclobutil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,66	384,1
1.5		2-ciclobutil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,63	344,1
1.6		10-metil-2-(3-metilciclobutil)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,65	372,1
1.7		2-(3,3-dimetilciclobutil)-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,66	386,1
1.8		2-(3-metoxiciclobutil)-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,61	388,1

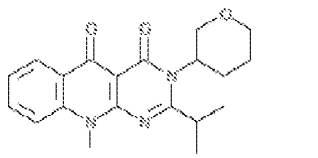
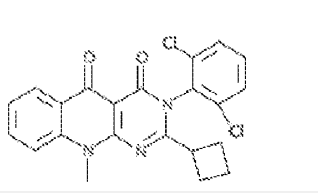
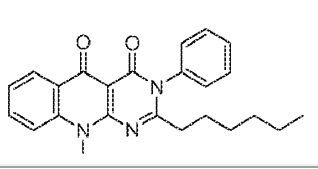
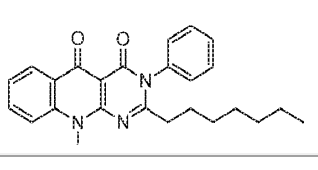
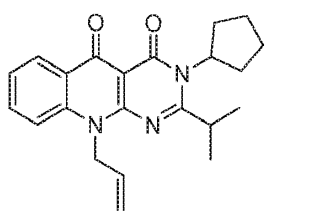
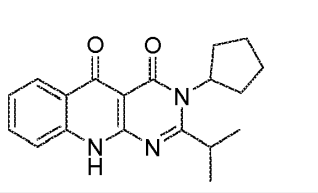
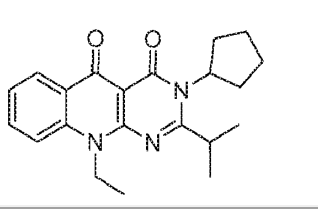
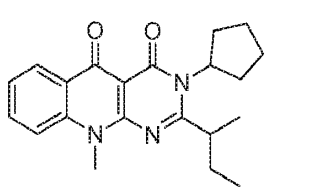
Ej	Estructura	Nombre	LCMS [min], A	Rt mét. [M+H] ⁺
				
1.9		10-metil-2-(pentan-3-il)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,66	374,1
1.10		2-ciclopentil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,65	372,1
1.11		2-ciclopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,62	344,1
1.12		2-butil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,64	360,1
1.13		2-(3-metoxipropil)-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,60	376,1
1.14		2-(4-metoxibutil)-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,62	390,1

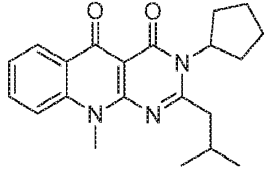
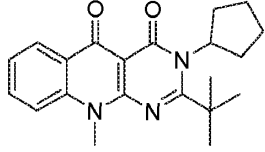
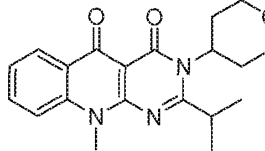
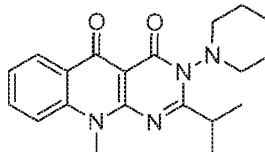
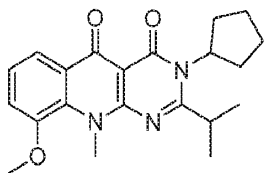
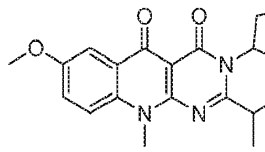
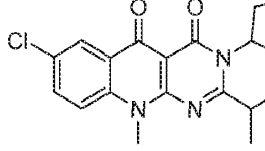
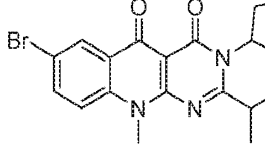
Ej	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], A	mét. [M+H] ⁺
1.15		3-(2-fluorofenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,64	364,1
1.16		3-(2-clorofenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,64	380,1
1.17		3-(2,6-diclorofenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,66	414,0
1.18		2-isopropil-10-metil-3-(o-tolil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,64	360,1
1.19		2-isopropil-3-(2-metoxifenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,64	376,1
1.20		2-isopropil-10-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,65	414,1
1.21		3-(3-clorofenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,64	380,0
1.22		2-isopropil-3-(3-metoxifenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,64	376,1

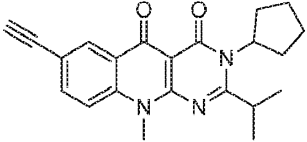
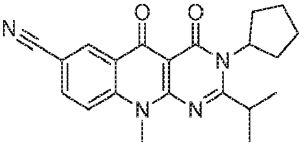
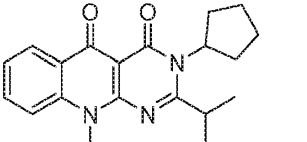
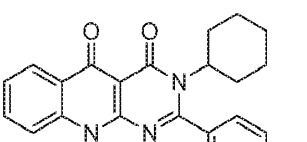
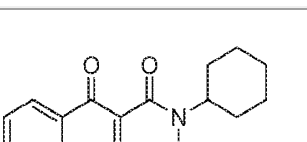
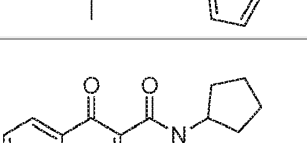
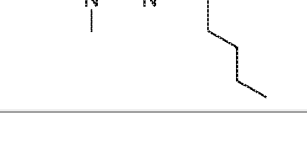
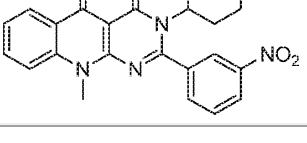
Ej	Estructura	Nombre	LCMS [min], A	Rt mét.	[M+H] ⁺
1.23		7-fluoro-2-isopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,64		364,1
1.24		7-cloro-2-isopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,65		380,1
1.25		7-bromo-2-isopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,66		424,0
1.26		2-isopropil-7,10-dimetil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,65		360,1
1.27		9-isopropil-8-fenil-1H-pirimido[4,5-b]pirrolo[3.2.1-il]quinolina-6,7(2H,8H)-diona	0,64		358,1
1.28		2-isopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,63		346,1
1.29		10-metil-2-pentil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,67		374,1
1.30		10-metil-3-fenil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,65		346,1

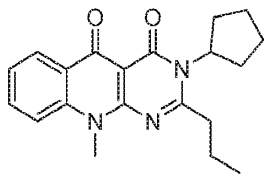
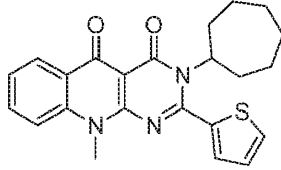
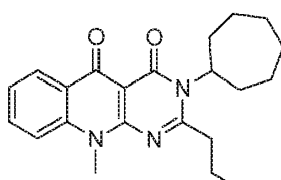
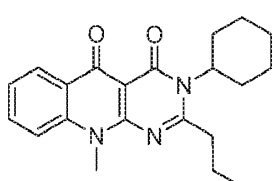
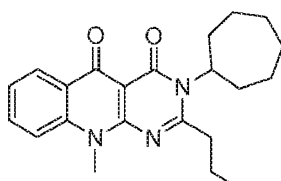
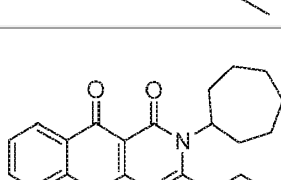
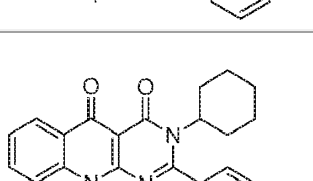
Ej	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], A	Rt mét. [M+H] ⁺
1.31		2-etil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,62	332,0
1.32		2-ciclohexil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,70	386,1
1.33		3-(3,5-dimetilfenil)-2-etil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,64	360,1
1.34		3-(3,5-dimetilfenil)-10-metil-2-pentilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,73	402,1
1.35		3-(3,5-dimetilfenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,67	374,1
1.36		3-(3,5-dimetilfenil)-10-metil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,70	374,2
1.37		10-(2-aminoetil)-2-ciclobutil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,45	387,1

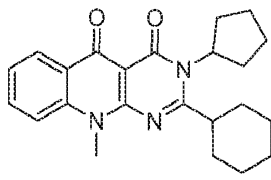
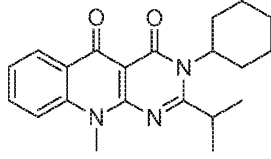
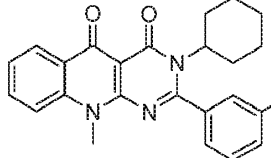
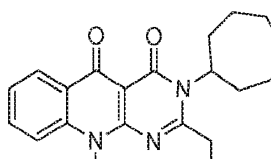
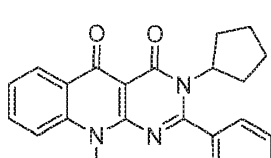
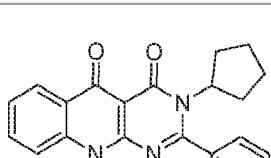
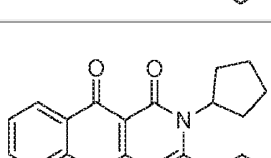
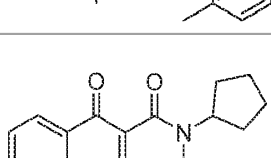
Ej	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], mét. A	[M+H] ⁺
1.38		2-isopropil-3-(2-isopropilfenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,66	388,1
1.39		2-ciclobutil-10-(2-hidroxietil)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,60	388,1
1.40		3-(2-bromofenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,64	424,0
1.41		10-(2-aminoetil)-2-isopropil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,44	375,1
1.42		10-(2-hidroxietil)-2-isopropil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,59	376,1
1.43		2-isopropil-10-(2-metoxietil)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,64	390,0
1.44		2-isopropil-3-fenil-10-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,66	374,0
1.45		2-isopropil-10-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,62	354,0

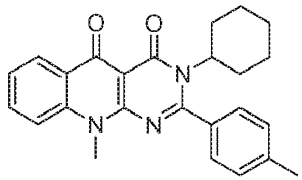
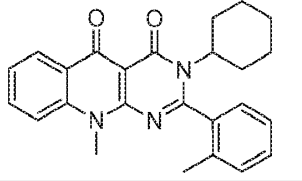
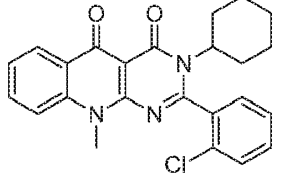
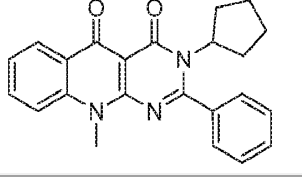
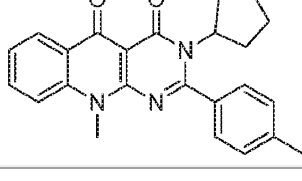
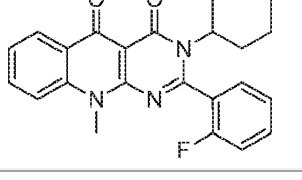
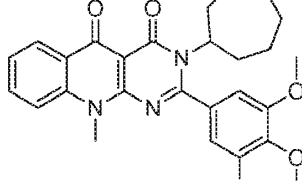
Ej	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], A	mét. [M+H] ⁺
				
1.46		2-ciclobutil-3-(2,6-diclorofenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,67	426,1
1.47		2-hexil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,67	388,1
1.48		2-heptil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,68	402,1
2.1		10-alil-3-ciclopentil-2-isopropilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,67	364,1
2.2		3-ciclopentil-2-isopropilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,63	324,1
2.3		3-ciclopentil-10-etil-2-isopropilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,68	352,1
2.4		2-(sec.-butil)-3-ciclopentil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,68	352,1
2.5		3-ciclopentil-2-isobutil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,67	352,1

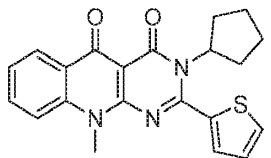
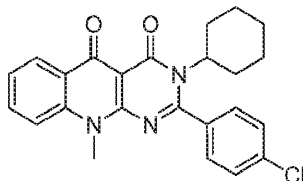
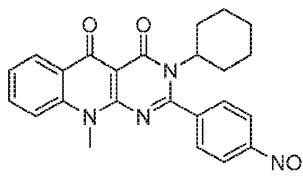
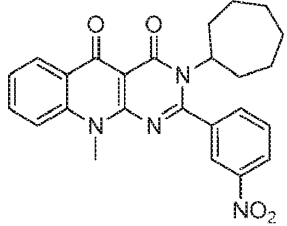
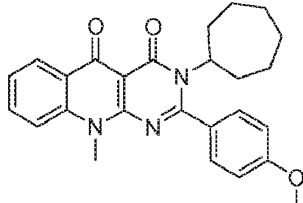
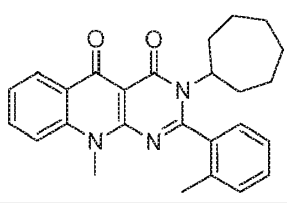
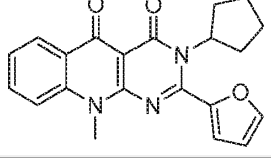
Ej	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], A	mét. [M+H] ⁺
				
2.6		2-(terc.-butil)-3-ciclopentil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,67	352,1
2.7		2-isopropil-10-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,61	354,1
2.8		2-isopropil-10-metil-3-(piperidin-1-il)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,67	353,2
2.9		3-ciclopentil-2-isopropil-9-metoxi-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,68	368,1
2.10		3-ciclopentil-2-isopropil-7-metoxi-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,66	368,0
2.11		7-cloro-3-ciclopentil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,68	372,0
2.12		7-bromo-3-ciclopentil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona		
2.13		3-ciclopentil-7-etinil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,66	362,1

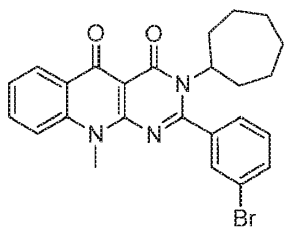
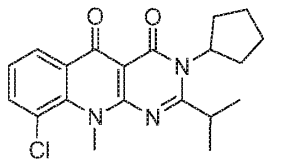
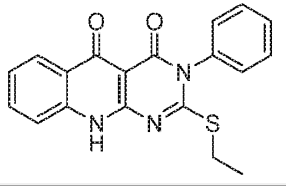
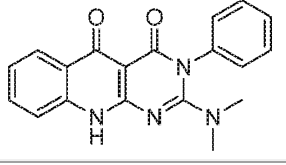
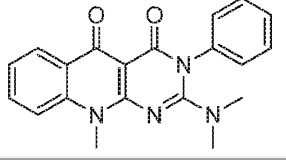
Ej	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], A	mét. [M+H] ⁺
				
2.14		3-ciclopentil-2-isopropil-10-metil-4,5-dioxo-3,4,5,10-tetrahidropirimido[4,5-b]quinolina-7-carbonitrilo	0,64	363,2
2.15		3-ciclopentil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,65	338,1
2.16		3-ciclohexil-10-metil-2-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,69	386,1
2.17		3-ciclohexil-10-metil-2-(tiofen-2-il)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,69	392,1
2.18		3-ciclopentil-10-metil-2-pentilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,68	366,1
2.19		3-ciclohexil-10-metil-2-(3-nitrofenil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,67	431,1
2.20		3-ciclohexil-2-(furan-2-il)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,67	376,1
2.21		3-ciclopentil-10-metil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,67	338,2

Ej	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], A	mét. [M+H] ⁺
				
2.22		3-cicloheptil-10-metil-2-(tiofen-2-il)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,69	406,1
2.23		3-cicloheptil-10-metil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,70	366,2
2.24		3-ciclohexil-10-metil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,67	352,1
2.25		3-cicloheptil-10-metil-2-pentilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,73	394,2
2.26		3-cicloheptil-10-metil-2-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,69	400,1
2.27		3-ciclohexil-2-(4-metoxifenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,69	416,1
2.28		2-ciclohexil-3-ciclopenta-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,68	378,1

Ej	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], A	mét. [M+H] ⁺
				
2.29		3-ciclohexil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,69	352,1
2.30		2-(3-bromofenil)-3-ciclohexil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,73	464,1
2.31		3-cicloheptil-2-etil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,68	352,1
2.32		3-ciclopentil-2-(2-fluorofenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,65	390,1
2.33		3-ciclopentil-2-(4-fluorofenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,65	390,0
2.34		3-ciclopentil-10-metil-2-(o-tolil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,66	386,2
2.35		2-(2-clorofenil)-3-ciclopentil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,67	406,1

Ej	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], A	Rt mét. [M+H] ⁺
2.36		3-ciclohexil-10-metil-2-(p-tolil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,71	400,1
2.37		3-ciclohexil-10-metil-2-(o-tolil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,68	400,1
2.38		2-(2-clorofenil)-3-ciclohexil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,67	420,0
2.39		3-ciclopentil-10-metil-2-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,67	372,1
2.40		3-ciclopentil-10-metil-2-(p-tolil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,71	386,1
2.41		3-ciclohexil-2-(2-fluorofenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,70	404,2
2.42		3-cicloheptil-10-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,69	490,2
2.43		3-ciclopentil-10-metil-2-(tiofen-2-il)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,65	378,0

Ej	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], A	mét. [M+H] ⁺
				
2.44		2-(4-clorofenil)-3-ciclohexil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,70	420,1
2.45		3-ciclohexil-10-metil-2-(4-nitrofenil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,68	431,1
2.46		3-cicloheptil-10-metil-2-(3-nitrofenil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,74	445,1
2.47		3-cicloheptil-2-(4-metoxifenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,71	430,2
2.48		3-cicloheptil-10-metil-2-(o-tolil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,72	414,2
2.49		3-ciclopentil-2-(furan-2-il)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,64	362,1
2.50		2-(3-bromofenil)-3-cicloheptil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,74	478,1

Ej	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], A	Rt mét. [M+H] ⁺
				
2.51		9-cloro-3-ciclopentil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,69	372,0
3.1		2-(etiltio)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,61	350,0
3.2		2-(dimetilamino)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,58	333,0
3.3		2-(dimetilamino)-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona	0,59	347,0

Ensayo Biológico

1.1 Ensayo In-vitro: Ensayo de CFTR-Y122X

5 La actividad de los compuestos de la presente invención se examinó en líneas celulares de Hek293 isogénicas de informador doble recombinante ("ensayo CFTR-Y122X"). Las construcciones de informador modificadas contenían el tramo de secuencia de 18 pb correspondiente a una mutación Y122X PTC común en pacientes mutantes clase I de CFTR (véase Sermet-Gaudelus, BMC Medicine, 2007, 5 (5)). En lugar de una tirosina (Y) en la posición 122 de la proteína CFTR, un codón de parada TGA interrumpe el marco de lectura abierto (Y122X) del ARNm correspondiente.

10 Este triplete de codón de parada (seguido de la pirimidina base citosina) es permisivo para la lectura de la traducción mediada por aminoglicósidos que sirvió como control positivo para el rastreo de alto rendimiento. Se utilizó una variante de codón de parada TAA correspondiente y una construcción no mutada de tipo salvaje para la confirmación y el rastreo del contador. La secuencia de CFTR se emparedó entre un informador eGFP y una secuencia de etiqueta de myc triple condensada con un informador de Renilla de longitud completa. Todas las secuencias, incluido un intrón que contiene un pre-eGFP posicionado (intrón de b-globina) se clonaron en el marco. Las construcciones de expresión correspondientes se expresaron de forma estable en el huésped de la célula HEK-R4 isogénica (Invitrogen Incorp.) y se seleccionaron en cuanto a resistencia a la blasticidina. La integración isogénica de la construcción minimiza los efectos de la dosis de genes y mejora la reproducibilidad del ensayo. Se seleccionaron clones derivados de células individuales establemente integrados y se caracterizaron por la lectura mediada por aminoglicósidos.

15 Un clon con características de crecimiento óptimas y fuerte respuesta (CE₅₀ de 1,5 mM) a paromomicina se persiguió para el desarrollo del ensayo HTS. La lectura de Y122X acumula una proteína de fusión localizada intracelular de aproximadamente 65,5 kDa de tamaño según se controla por el análisis de transferencia de Western e inmunofluorescencia utilizando un anticuerpo anti-renilla. La mutación pre-PTC del informador eGFP sirve como control visual para la estabilidad genética de los clones de rastreo y minimiza la degradación de proteínas de

20

Ej	A _{máx} [%]	AC ₅₀ [μM]	Ej	A _{máx} [%]	AC ₅₀ [μM]
2.4	258	6,1			
2.5	243	8,1			

^a % de supresión de mutaciones sin sentido en relación con la actividad de referencia paromomicina; medida a una concentración de compuesto de 25 μM

5 ^b % de supresión de mutaciones sin sentido en relación con la actividad de referencia de paromomicina; medida a una concentración de compuesto de 12,5 μM

^c % de supresión de mutaciones sin sentido en relación con la actividad de referencia de paromomicina; medida a una concentración de compuesto de 31 μM

^d % de supresión de mutaciones sin sentido en relación con la actividad de referencia paromomicina; medida a una concentración de compuesto de 100 μM

10 ^e % de supresión de mutaciones sin sentido en relación con la actividad de referencia de paromomicina; medida a una concentración de compuesto de 50 μM

Los siguientes compuestos de fórmula (I) se testaron en el ensayo CFTR-Y122X arriba descrito en los intervalos de dosis anteriores; se observó una supresión que alcanzó solo menos del 5% de la actividad de referencia de paromomicina:

- 15 2-isopropil-10-metil-3-fenil-7-(trifluorometil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-cicloheptil-2-(2-fluorofenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-(4-clorofenil)-3-ciclopentil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-cicloheptil-10-metil-2-(4-nitrofenil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 20 3-cicloheptil-2-(4-fluorofenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-cicloheptil-2-(2,4-diclorofenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-(4-clorofenil)-3-ciclopentil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-(4-(terc.-butilfenil)-3-cicloheptil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-(4-(terc.-butilfenil)-3-ciclohexil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 25 3-ciclohexil-2-(2,4-diclorofenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-cicloheptil-2-ciclohexil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2,3-diciclohexil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-(4-(terc.-butilfenil)-3-ciclopentil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-ciclohexil-3-(3,5-dimetilfenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 30 3-(3-clorofenil)-2-ciclohexil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 10-isobutil-2-isopropil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-isopropil-10-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona; y
 3-ciclopentil-2-(1-ciclopentilpiperidin-3-il)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona.

35 **1.2 Ensayo In-vitro: Ensayo del factor de coagulación 9-R29X**

La actividad de los compuestos de la presente invención se examinó utilizando construcciones de informador del factor de coagulación humano de longitud completa F9 que contiene la mutación R29X (TAG) conocida de pacientes con hemofilia B ("ensayo F9-R29X"). ADNc de F9 de longitud completa se expresó de manera estable en el fondo de células HekR4 isogénicas anteriores. La lectura del codón de parada y la expresión de F9 de longitud completa se determinaron con un ensayo de formación de imágenes de alto rendimiento confocal miniaturizado. En células fijadas y permeabilizadas con paraformaldehído (compuesto 10 μM; incubación durante 24 h), se identificó la expresión de F9 con un anticuerpo F9 comercial generado contra el extremo C de F9. El anticuerpo no detecta la proteína F9 truncada (R29X) de las células tratadas con control de disolvente. La intensidad de la tinción de F9 (Alexa-Fluor 488) y la tinción nuclear Draq5 sirvieron como lectura para el cálculo de los datos. El porcentaje de actividad se midió en comparación con alto (control activo) y bajo control (disolvente DMSO). Se determinó un análisis de dosis-respuesta para la expresión de F9 inducida por el compuesto del mutante PTC (R29X) utilizando un ensayo ELISA F9.

Tabla 3 Actividad in vitro en el ensayo F9-R29X:

La Tabla 3 representa los valores de AC₅₀ para la supresión de mutaciones sin sentido en el ensayo F9-R29X.

Ej	A _{máx} [%]	AC ₅₀ [μM]
2.17	157	5,4
2.20	158	5,5
2.31	167	1,9

50 **1.3. Ensayo in vitro: α-L-iduronidasa -Q70X/-W402X**

La actividad de los compuestos de la presente invención se examinó utilizando una lectura funcional para dos mutantes de codón de parada (TAG) clínicamente comunes (Q70X, W402X) de la enzima lisosomal α-L-iduronidasa. La falta de expresión de α-L-iduronidasa en pacientes con codones de parada de este tipo conduce al trastorno de almacenamiento lisosomal mucopolisacaridosis I (MPSI) también denominado síndrome de Hurler. Se expresaron

construcciones de informadores análogas a las construcciones anteriores. En el ensayo, 2500 células/pocillo se trataron durante 48 h con compuesto, se lavaron con PBS y se lisaron (formiato de sodio 0,4 M, NaN₃ al 0,1 %, NaCl al 0,9 %, Triton al 0,2 %, pH 3,5). La actividad de α-L-iduronidasa restaurada en los lisados celulares se midió con el sustrato de iduronida 4-MU fluorescente (4 metilumbeliferil α-L-iduronida) después de 45 min de incubación. De nuevo, se utilizó paromomicina como control de referencia (14 mM).

5

Tabla 4 Actividad in vitro en ensayo α-L-iduronidasa -Q70X/-W402X:

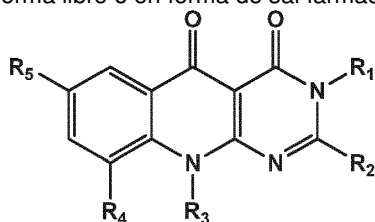
La Tabla 3 representa los valores de AC₅₀ para la supresión de mutaciones sin sentido en el ensayo α-L-iduronidasa - Q70X/-W402X.

Ej	Q70X A _{máx} [%]	Q70X AC ₅₀ [μM]	W402X A _{máx} [%]	W402X AC ₅₀ [μM]
2.17	265	2,1	211	2,9
2.20	386	1,0	189	0,9
2.31	438	1,7	300	2,9

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, que es



(I);

5 en donde

R₁ es un sistema de anillo no aromático, monocíclico, saturado o insaturado, de cinco a siete miembros, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₆; y

R₂ es alquilo C₂₋₆ que puede estar sustituido una o más de una vez con R₇;

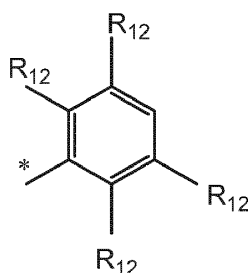
10 o R₂ es -X₁-R₈; -X₁- es -O-, -S- o -N(R₉)-; R₉ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₈ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₀;

o R₂ es un sistema de anillo no aromático, aromático monocíclico, saturado o insaturado, de tres a siete miembros, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₁;

15

o

R₁ es



20

en donde el anillo de fenilo está unido a través del enlace marcado con un asterisco;

25 cada uno de R₁₂ independientemente es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino; o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquilenos C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una vez o más de una vez con halógeno;

y

30 R₂ es alquilo C₂₋₇ que puede estar sustituido una o más de una vez con R₁₃;

o R₂ es -X₂-R₁₄; -X₂- es -O-, -S- o -N(R₁₅)-; R₁₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₁₄ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₆;

35 o R₂ es un sistema de anillo no aromático, monocíclico, saturado o insaturado, de tres a siete miembros, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₇;

R₃ es hidrógeno o -CH₂R₁₈;

R₁₈ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃ o aminoalquilo C₁₋₃;

40 y

R₄ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino;

45 o un sistema de anillo aromático monocíclico, de tres a siete miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un alquilenos C₁₋₂, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₉;

o

R₃ y R₄, tomados juntos, son -CH₂-CH₂-;

R₅ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₄, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₄ puede estar unido directamente o a través de un alqueno C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₄ puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno;

R₆, R₁₁, R₁₇ y R₁₉, cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino; o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alqueno C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una vez o más de una vez con halógeno;

o dos R₆, R₁₁, R₁₇ o R₁₉ en el mismo átomo del anillo juntos son oxo;

o dos R₆, R₁₁, R₁₇ o R₁₉ en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C₃₋₆;

R₇, R₁₀, R₁₃ y R₁₆, cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino;

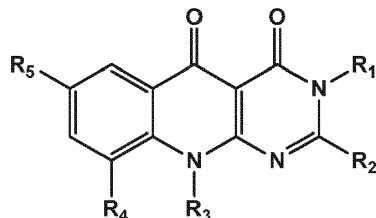
o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alqueno C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno;

o dos R₇, R₁₀, R₁₃ o R₁₆ en el mismo átomo de carbono juntos son oxo;

o dos R₇, R₁₀, R₁₃ o R₁₆ en el mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C₃₋₆;

para uso como un medicamento para el tratamiento de una enfermedad provocada por una mutación sin sentido.

2. Un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, que es



(I);

en donde

R₁ es un sistema de anillo no aromático, monocíclico, saturado o insaturado, de cinco a seis miembros, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₆; y

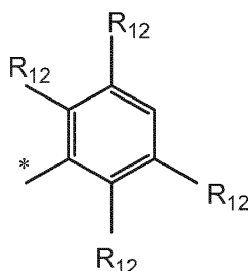
R₂ es alquilo C₂₋₆ que puede estar sustituido una o más de una vez con R₇;

o R₂ es -X₁-R₈; -X₁- es -O-, -S- o -N(R₉)-; R₉ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₈ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₀;

o R₂ es un sistema de anillo monocíclico, de tres a cinco miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₁;

o

R₁ es



en donde el anillo de fenilo está unido a través del enlace marcado con un asterisco;

5 cada uno de los R_{12} independientemente es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , halogenoalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -amino-alquilo C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})-amino-alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halogenoalcoxi C_{1-4} , alquil C_{1-4} amino o di(alquil C_{1-4})amino; o cicloalquilo C_{3-6} , en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C_{3-6} puede estar unido directamente o a través de un alquileo C_{1-2} , y en donde el cicloalquilo C_{3-6} puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno;

10 y

R_2 es alquilo C_{2-7} que puede estar sustituido una o más de una vez con R_{13} ;

o R_2 es $-X_2-R_{14}$; $-X_2-$ es $-O-$, $-S-$ o $-N(R_{15})-$; R_{15} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; y R_{14} es alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R_{16} ;

15 o R_2 es un sistema de anillo monocíclico, de tres a cinco miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R_{17} ;

R_3 es hidrógeno o $-CH_2R_{18}$;

20 R_{18} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} o aminoalquilo C_{1-3} ;

y

R_4 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C_{1-4} , halogenoalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -amino-alquilo C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})-amino-alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halogenoalcoxi C_{1-4} , alquil C_{1-4} amino o di(alquil C_{1-4})amino;

25 o un sistema de anillo aromático monocíclico, de tres a siete miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un alquileo C_{1-2} , y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R_{19} ;

30 o

R_3 y R_4 , tomados juntos, son $-CH_2-CH_2-$;

35 R_5 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alqueno C_{2-4} o alcoxi C_{1-4} ; o cicloalquilo C_{3-4} , en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C_{3-4} puede estar unido directamente o a través de un alquileo C_{1-2} ;

40 R_6 , R_{11} , R_{17} y R_{19} , cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , halogenoalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -amino-alquilo C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})-amino-alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halogenoalcoxi C_{1-4} , alquil C_{1-4} amino o di(alquil C_{1-4})amino; o cicloalquilo C_{3-6} , en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C_{3-6} puede estar unido directamente o a través de un alquileo C_{1-2} , y en donde el cicloalquilo C_{3-6} puede estar sustituido una vez o más de una vez con halógeno;

o dos R_6 , R_{11} , R_{17} o R_{19} en el mismo átomo del anillo juntos son oxo;

45 o dos R_6 , R_{11} , R_{17} o R_{19} en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C_{3-6} ;

R_7 , R_{10} , R_{13} y R_{16} , cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi C_{1-4} , halogenoalcoxi C_{1-4} , alquil C_{1-4} amino o di(alquil C_{1-4})amino;

50 o cicloalquilo C_{3-6} , en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C_{3-6} puede estar unido directamente o a través de un alquileo C_{1-2} , y en donde el cicloalquilo C_{3-6} puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno;

o dos R_7 , R_{10} , R_{13} o R_{16} en el mismo átomo de carbono juntos son oxo;

55 o dos R_7 , R_{10} , R_{13} o R_{16} en el mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C_{3-6} ;

para uso como un medicamento para el tratamiento de una enfermedad provocada por una mutación sin sentido.

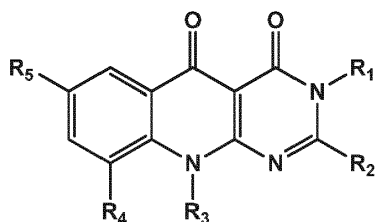
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de
- 2-ciclobutil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 10-alil-2-isopropil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 5 2-isopropil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 10-alil-2-ciclobutil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 2-ciclobutil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 10-metil-2-(3-metilciclobutil)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 2-(3,3-dimetilciclobutil)-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 10 2-(3-metoxiciclobutil)-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 10-metil-2-(pentan-3-il)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 2-ciclopentil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 2-ciclopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 2-butil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 15 2-(3-metoxipropil)-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 2-(4-metoxibutil)-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 3-(2-fluorofenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 3-(2-clorofenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 3-(2,6-diclorofenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 20 2-isopropil-10-metil-3-(o-tolil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 2-isopropil-3-(2-metoxifenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 2-isopropil-10-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 3-(3-clorofenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 2-isopropil-3-(3-metoxifenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 25 7-fluoro-2-isopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 7-cloro-2-isopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 7-bromo-2-isopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 2-isopropil-7,10-dimetil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 9-isopropil-8-fenil-1H-pirimido[4,5-b]pirrolo[3.2.1-il]quinolina-6,7(2H,8H)-diona;
- 30 2-isopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 10-metil-2-pentil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 10-metil-3-fenil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 2-etil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 2-ciclohexil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 35 3-(3,5-dimetilfenil)-2-etil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 3-(3,5-dimetilfenil)-10-metil-2-pentilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 3-(3,5-dimetilfenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 3-(3,5-dimetilfenil)-10-metil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 10-(2-aminoetil)-2-ciclobutil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 40 2-isopropil-3-(2-isopropilfenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 2-ciclobutil-10-(2-hidroxietyl)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 3-(2-bromofenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 10-(2-aminoetil)-2-isopropil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 10-(2-hidroxietyl)-2-isopropil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 45 2-isopropil-10-(2-metoxietyl)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 2-isopropil-3-fenil-10-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 2-isopropil-10-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 2-ciclobutil-3-(2,6-diclorofenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona
- 2-hexil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 50 2-heptil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 10-alil-3-ciclopentil-2-isopropilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 3-ciclopentil-2-isopropilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 3-ciclopentil-10-etil-2-isopropilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 2-(sec.-butil)-3-ciclopentil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 55 3-ciclopentil-2-isobutil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 2-(terc.-butil)-3-ciclopentil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 2-isopropil-10-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 2-isopropil-10-metil-3-(piperidin-1-il)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 3-ciclopentil-2-isopropil-9-metoxi-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 60 3-ciclopentil-2-isopropil-7-metoxi-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 7-cloro-3-ciclopentil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 7-bromo-3-ciclopentil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 3-ciclopentil-7-etinil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 3-ciclopentil-2-isopropil-10-metil-4,5-dioxo-3,4,5,10-tetrahidropirimido[4,5-b]quinolina-7-carbonitrilo;
- 65 3-ciclopentil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 3-ciclohexil-10-metil-2-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

- 3-ciclohexil-10-metil-2-(tiofen-2-il)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclohexil-10-metil-2-(3-nitrofenil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclohexil-2-(furan-2-il)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 5 3-cicloheptil-10-metil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-cicloheptil-10-metil-2-(tiofen-2-il)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-cicloheptil-10-metil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclohexil-10-metil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-cicloheptil-10-metil-2-pentilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 10 3-cicloheptil-10-metil-2-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclohexil-2-(4-metoxifenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-ciclohexil-3-ciclopenta-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclohexil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 15 2-(3-bromofenil)-3-ciclohexil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclohexil-2-etil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-cicloheptil-2-(2-fluorofenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-cicloheptil-2-(4-fluorofenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-cicloheptil-10-metil-2-(o-tolil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-(2-clorofenil)-3-cicloheptil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 20 3-ciclohexil-10-metil-2-(p-tolil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclohexil-10-metil-2-(o-tolil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-(2-clorofenil)-3-ciclohexil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-cicloheptil-10-metil-2-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-cicloheptil-10-metil-2-(p-tolil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 25 3-ciclohexil-2-(2-fluorofenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-cicloheptil-10-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-cicloheptil-10-metil-2-(tiofen-2-il)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-(4-clorofenil)-3-ciclohexil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-ciclohexil-10-metil-2-(4-nitrofenil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 30 3-cicloheptil-10-metil-2-(3-nitrofenil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-cicloheptil-2-(4-metoxifenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-cicloheptil-10-metil-2-(o-tolil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-cicloheptil-2-(furan-2-il)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-(3-bromofenil)-3-cicloheptil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 35 9-cloro-3-cicloheptil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-(etiltio)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-(dimetilamino)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona; y
 2-(dimetilamino)-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 o sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos;

40 para uso como un medicamento para el tratamiento de una enfermedad provocada por una mutación sin sentido.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que es 2-isopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, para uso como un medicamento para el tratamiento de una enfermedad provocada por una mutación sin sentido.

45 5. Un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, que es



(I);

50 en donde

R₁ es un sistema de anillo monocíclico, de cinco a seis miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₆;

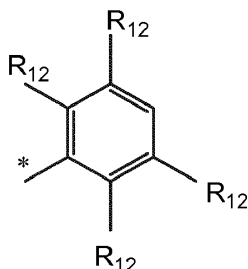
55 y

R₂ es alquilo C₂₋₆ que puede estar sustituido una o más de una vez con R₇;
 o R₂ es -X₁-R₈; -X₁- es -O-, -S- o -N(R₉-); R₉ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₈ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₀;

o R₂ es un sistema de anillo monocíclico, de tres a cinco miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₁;

5 o

R₁ es



10 en donde el anillo de fenilo está unido a través del enlace marcado con un asterisco;
 cada uno de los R₁₂ independientemente es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino;
 15 o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno;

y

20 R₂ es alquilo C₂₋₇ que puede estar sustituido una o más de una vez con R₁₃;
 o R₂ es -X₂-R₁₄; -X₂- es -O-, -S- o -N(R₁₅)-; R₁₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₁₄ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₆;
 o R₂ es un sistema de anillo monocíclico, de tres a cinco miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₇;

25 R₃ es hidrógeno o -CH₂R₁₈;
 R₁₈ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃ o aminoalquilo C₁₋₃;

y

30 R₄ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino;
 o un sistema de anillo aromático monocíclico, de tres a siete miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₉;

o

40 R₃ y R₄, tomados juntos, son -CH₂-CH₂-;

R₅ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alqueno C₂₋₄ o alcoxi C₁₋₄; o cicloalquilo C₃₋₄, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₄ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂;

45 R₆, R₁₁, R₁₇ y R₁₉, cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino;
 o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno;

50 o dos R₆, R₁₁, R₁₇ o R₁₉ en el mismo átomo del anillo juntos son oxo;
 o dos R₆, R₁₁, R₁₇ o R₁₉ en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C₃₋₆;

55 R₇, R₁₀, R₁₃ y R₁₆, cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino;

o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno;

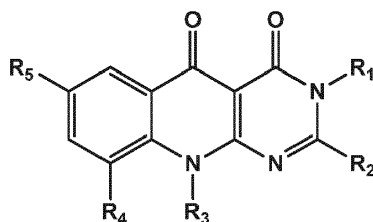
o dos R₇, R₁₀, R₁₃ o R₁₆ en el mismo átomo de carbono juntos son oxo;

5 o dos R₇, R₁₀, R₁₃ o R₁₆ en el mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C₃₋₆;

para uso como un medicamento.

10 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, que es 2-isopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, para uso como un medicamento.

7. Un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, que es



(I);

en donde

R₁ es un sistema de anillo monocíclico, de cinco a seis miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₆;

y

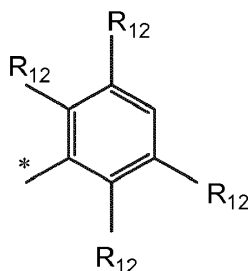
R₂ es alquilo C₂₋₆ que puede estar sustituido una o más de una vez con R₇;

25 o R₂ es -X₁-R₈; -X₁- es -O-, -S- o -N(R₉)-; R₉ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₈ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₀;

o R₂ es un sistema de anillo no aromático, monocíclico, saturado o insaturado, de tres a cinco miembros, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₁;

30 o

R₁ es



35 en donde el anillo de fenilo está unido a través del enlace marcado con un asterisco;

cada uno de los R₁₂ independientemente es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino;

40 o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno;

y

R₂ es alquilo C₂₋₇ que puede estar sustituido una o más de una vez con R₁₃;

45 o R₂ es -X₂-R₁₄; -X₂- es -O-, -S- o -N(R₁₅)-; R₁₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₁₄ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₆;

o R₂ es un sistema de anillo monocíclico, de tres a cinco miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₇;

R₃ es hidrógeno o -CH₂R₁₈;

R₁₈ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃ o aminoalquilo C₁₋₃;

5 y

R₄ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino o di(alquil C₁₋₄)amino;

10 o un sistema de anillo aromático monocíclico, de tres a siete miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un alqueno C₁₋₂, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₉;

o

15

R₃ y R₄, tomados juntos, son -CH₂-CH₂-;

R₅ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquilo C₂₋₄ o alcoxi C₁₋₄; o cicloalquilo C₃₋₄, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₄ puede estar unido directamente o a través de un alqueno C₁₋₂;

20

R₆, R₁₁, R₁₇ y R₁₉, cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino o di(alquil C₁₋₄)amino;

25 o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alqueno C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno;

o dos R₆, R₁₁, R₁₇ o R₁₉ en el mismo átomo del anillo juntos son oxo;

o dos R₆, R₁₁, R₁₇ o R₁₉ en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C₃₋₆;

30

R₇, R₁₀, R₁₃ y R₁₆, cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino o di(alquil C₁₋₄)amino;

o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alqueno C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno;

35

o dos R₇, R₁₀, R₁₃ o R₁₆ en el mismo átomo de carbono juntos son oxo;

o dos R₇, R₁₀, R₁₃ o R₁₆ en el mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C₃₋₆;

40

con la condición de que el compuesto no sea

2-isopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

10-metil-2-pentil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

10-metil-3-fenil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

2-etil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

45

3-(3,5-dimetilfenil)-2-etil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

3-(3,5-dimetilfenil)-10-metil-2-pentilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

3-(3,5-dimetilfenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

3-(3,5-dimetilfenil)-10-metil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

50

3-ciclopentil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

3-ciclopentil-10-metil-2-pentilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

3-ciclopentil-10-metil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

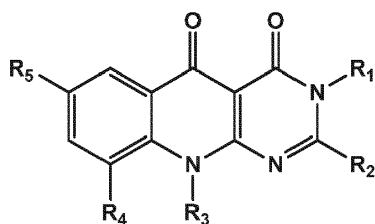
3-ciclohexil-10-metil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

3-ciclohexil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona; o

55

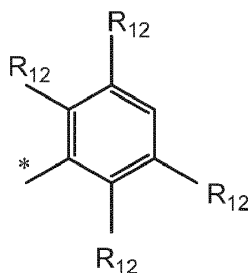
3-ciclopentil-2-etil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona.

8. Un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 7, que es



(I);

en donde

5 R₁ es

en donde el anillo de fenilo está unido a través del enlace marcado con un asterisco;

10 cada uno de los R₁₂ independientemente es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino; o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno;

y

R₂ es alquilo C₂₋₇ que puede estar sustituido una o más de una vez con R₁₃;o R₂ es -X₂-R₁₄; -X₂- es -O-, -S- o -N(R₁₅)-; R₁₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₁₄ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₆;

20 o R₂ es un sistema de anillo monocíclico, de tres a cinco miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₇;

R₃ es hidrógeno o -CH₂R₁₈;

25 R₁₈ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃ o aminoalquilo C₁₋₃;

y

30 R₄ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino;

o un sistema de anillo aromático monocíclico, de tres a siete miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₉;

35

o

R₃ y R₄, tomados juntos, son -CH₂-CH₂-;

40 R₅ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alqueno C₂₋₄ o alcoxi C₁₋₄; o cicloalquilo C₃₋₄, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₄ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂;

R₁₃ y R₁₆, cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄amino o di(alquil C₁₋₄)amino;

45 o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno;

o dos R₁₃ o R₁₆ en el mismo átomo de carbono juntos son oxo;o dos R₁₃ o R₁₆ en el mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C₃₋₆;

R₁₇ y R₁₉, cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino o di(alquil C₁₋₄)-amino;

5 o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno;

o dos R₁₇ o R₁₉ en el mismo átomo del anillo juntos son oxo;

10 o dos R₁₇ o R₁₉ en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C₃₋₆;

con la condición de que el compuesto no sea

2-isopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

10-metil-2-pentil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

15 10-metil-3-fenil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

2-etil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

3-(3,5-dimetilfenil)-2-etil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

3-(3,5-dimetilfenil)-10-metil-2-pentilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

20 3-(3,5-dimetilfenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona; o

3-(3,5-dimetilfenil)-10-metil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona.

9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en

2-ciclobutil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

25 10-alil-2-isopropil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

2-isopropil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

10-alil-2-ciclobutil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

2-ciclobutil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

30 10-metil-2-(3-metilciclobutil)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

2-(3,3-dimetilciclobutil)-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

2-(3-metoxiciclobutil)-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

10-metil-2-(pentan-3-il)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

2-ciclopentil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

35 2-ciclopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

2-butil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

2-(3-metoxipropil)-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

2-(4-metoxibutil)-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

3-(2-fluorofenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

40 3-(2-clorofenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

3-(2,6-diclorofenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

2-isopropil-10-metil-3-(o-tolil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

2-isopropil-3-(2-metoxifenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

2-isopropil-10-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

45 3-(3-clorofenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

2-isopropil-3-(3-metoxifenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

7-fluoro-2-isopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

7-cloro-2-isopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

7-bromo-2-isopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

50 2-isopropil-7,10-dimetil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

9-isopropil-8-fenil-1H-pirrido[4,5-b]pirrolo[3.2.1-il]quinolina-6,7(2H,8H)-diona;

10-alil-3-ciclopentil-2-isopropilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

3-ciclopentil-2-isopropilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

3-ciclopentil-10-etil-2-isopropilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

55 2-(sec.-butil)-3-ciclopentil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

3-ciclopentil-2-isobutil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

2-(terc.-butil)-3-ciclopentil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

2-isopropil-10-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

2-isopropil-10-metil-3-(piperidin-1-il)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

60 3-ciclopentil-2-isopropil-9-metoxi-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

3-ciclopentil-2-isopropil-7-metoxi-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

7-cloro-3-ciclopentil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

7-bromo-3-ciclopentil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

3-ciclopentil-7-etinil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

3-ciclopentil-2-isopropil-10-metil-4,5-dioxo-3,4,5,10-tetrahidropirrimido[4,5-b]quinolina-7-carbonitrilo;

65 9-cloro-3-ciclopentil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

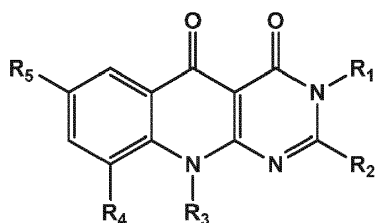
2-(etiltilio)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

- 2-(dimetilamino)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona; y
 2-(dimetilamino)-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 10-(2-aminoetil)-2-ciclobutil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-isopropil-3-(2-isopropilfenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 5 2-ciclobutil-10-(2-hidroxietil)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 3-(2-bromofenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 10-(2-aminoetil)-2-isopropil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 10-(2-hidroxietil)-2-isopropil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-isopropil-10-(2-metoxietil)-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 10 2-isopropil-3-fenil-10-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-isopropil-10-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-ciclobutil-3-(2,6-diclorofenil)-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-hexil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 2-heptil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
 15 o sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y uno o más soportes farmacéuticamente aceptables.

11. Una combinación, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y uno o más agentes terapéuticamente activos.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, que es



(I);

30 en donde

R₁ es un sistema de anillo monocíclico, de cinco a seis miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₆;

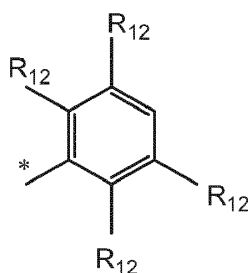
35 y R₂ es alquilo C₂₋₆ que puede estar sustituido una o más de una vez con R₇;

o R₂ es -X₁-R₈; -X₁- es -O-, -S- o -N(R₉)-; R₉ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₈ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₀;

40 o R₂ es un sistema de anillo monocíclico, de tres a cinco miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₁;

o

45 R₁ es



en donde el anillo de fenilo está unido a través del enlace marcado con un asterisco;

- cada uno de los R₁₂ independientemente es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino o di(alquil C₁₋₄)amino;
- 5 o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno;
- y
- R₂ es alquilo C₂₋₇ que puede estar sustituido una o más de una vez con R₁₃;
- 10 o R₂ es -X₂-R₁₄; -X₂- es -O-, -S- o -N(R₁₅)-; R₁₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₁₄ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₆;
- o R₂ es un sistema de anillo monocíclico, de tres a cinco miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde dicho sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₇;
- 15 R₃ es hidrógeno o -CH₂R₁₈;
- R₁₈ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃ o aminoalquilo C₁₋₃;
- y
- 20 R₄ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino o di(alquil C₁₋₄)amino;
- o un sistema de anillo aromático monocíclico, de tres a siete miembros, no aromático saturado o insaturado, en donde dicho sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde dicho sistema de
- 25 anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R₁₉;
- o
- R₃ y R₄, tomados juntos, son -CH₂-CH₂-;
- 30 R₅ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄ o alcoxi C₁₋₄; o cicloalquilo C₃₋₄, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₄ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂;
- R₆, R₁₁, R₁₇ y R₁₉, cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino o di(alquil C₁₋₄)amino;
- 35 o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno;
- 40 o dos R₆, R₁₁, R₁₇ o R₁₉ en el mismo átomo del anillo juntos son oxo;
- o dos R₆, R₁₁, R₁₇ o R₁₉ en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C₃₋₆;
- R₇, R₁₀, R₁₃ y R₁₆, cada uno independientemente, es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino o di(alquil C₁₋₄)amino;
- 45 o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente o a través de un alquileo C₁₋₂, y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una o más de una vez con halógeno;
- 50 o dos R₇, R₁₀, R₁₃ o R₁₆ en el mismo átomo de carbono juntos son oxo;
- o dos R₇, R₁₀, R₁₃ o R₁₆ en el mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo C₃₋₆;
- y un soporte farmacéuticamente aceptable.
13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende un soporte farmacéuticamente
- 55 aceptable y un compuesto en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, seleccionado de:
- 2-isopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 10-metil-2-pentil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 10-metil-3-fenil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 2-etil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 60 3-(3,5-dimetilfenil)-2-etil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 3-(3,5-dimetilfenil)-10-metil-2-pentilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 3-(3,5-dimetilfenil)-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 3-(3,5-dimetilfenil)-10-metil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 3-ciclopentil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 65 3-ciclopentil-10-metil-2-pentilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;
- 3-ciclopentil-10-metil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona;

3-ciclohexil-10-metil-2-propilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona; y
3-ciclohexil-2-isopropil-10-metilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona.

- 5 14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende un soporte farmacéuticamente aceptable y el compuesto 2-isopropil-10-metil-3-fenilpirimido[4,5-b]quinolina-4,5(3H,10H)-diona en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.