

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 018462

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2013.08.30

(21) Номер заявки
201070884

(22) Дата подачи заявки
2009.01.23

(51) Int. Cl. C07D 471/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

(54) ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК МОДУЛЯТОРЫ СИНТЕЗА TNF- α И КАК ИНГИБИТОРЫ PDE4

(31) 61/023,617

(32) 2008.01.25

(33) US

(43) 2011.04.29

(86) PCT/US2009/031819

(87) WO 2009/094528 2009.07.30

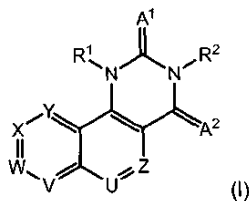
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ХАЙ ПОЙНТ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:
Мйалли Аднан М.М., Гаддам Бапу,
Полисетти Дхарма Рао, Костура
Мэттью, Гузель Мустафа (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) L.V.G. Nargund et al. Synthesis and antimicrobial and anti-inflammatory activities of substituted 2-mercapto-3-(N-aryl)pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-(3H)-ones. Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 81, no 4, April 1992, p. 365-366, p. 365, left col., in 1-8, compounds 1 & 2, last para to right col., first paragraph, compounds 4a & 4f, pg 366, right column, second paragraph; table III
RU-A-2004125151
US-A1-20050065116
SU-A3-1512482
US-A-5834485
Geis et al. Tricyclic theophylline derivatives with high water-solubility structure-activity relationships at adenosine receptors, phosphodiesterases, and benzodiazepine binding sites Pharmazie, 1995, 50(5): 333-6

(57) Изобретение относится к химическим соединениям формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли, как здесь определено, к фармацевтическим композициям и к их применению при лечении состояний или нарушений, опосредствованных TNF- α или PDE4, включая, но им не ограничиваясь, ревматоидный артрит.

B1

018462

018462 B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к химическим соединениям, которые можно использовать в качестве ингибиторов активности фактора-альфа некроза опухоли (TNF- α) и в качестве ингибиторов фосфодиэстеразы IV (PDE4), к синтетическим способам их получения и к способам применения таких соединений.

Предшествующий уровень техники

Фактор-альфа некроза опухоли (TNF- α), именуемый как TNF, DIF, TNF-альфа, TNFA и TNFSF2, представляет собой связанный с клеткой цитокин, который процессируется из 26 kd формы предшественника в 17 kd растворимую форму. Было показано, что TNF- α у людей и животных является основным медиатором при воспалениях, лихорадке и острых фазах реакций, аналогичных тем, которые наблюдаются при острых инфекциях и при шоке. Было показано, что избыток TNF- α является летальным. В настоящее время существует значительное количество доказательств того, что блокирование эффектов TNF- α путем использования растворимого рецептора TNF или специфическими нейтрализующими антителами может оказаться выгодным в различных обстоятельствах, включая аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит (RA), инсулинонезависимый сахарный диабет (NIDDM или диабет II типа) и болезнь Крона.

Фактор некроза опухоли (TNF) был впервые обнаружен в сыворотке мышей и кроликов, инфицированных бациллой Calmette-Guérin или инъекцией эндотоксина, и был определен на основании его цитотоксических, противоопухолевых и метаболических характеристик. Множество клеток и тканей способны продуцировать TNF, но его продуцирование в основном осуществляется макрофагами и моноцитами.

TNF может оказывать положительный эффект на организм хозяина за счет стимулирования нейтрофилов и моноцитов и путем ингибирования репликации вирусов. Кроме того, TNF- α активирует иммунную защиту против паразитов и действует непосредственно или косвенно как медиатор в иммунных реакциях, воспалительных процессах и в других процессах, происходящих в организме, хотя механизмы его воздействия в ряде случаев до сих пор не выяснены. Введение TNF- α может также сопровождаться такими болезненными явлениями, как шок и повреждение тканей, которые можно компенсировать, используя антитела против TNF- α .

По-видимому, TNF- α является медиатором кахексии, которая может проявляться при хронических заражениях, например паразитических заболеваниях. По-видимому, TNF- α также играет основную роль в патогенезе шока, вызываемого грамотрицательными бактериями, например эндотоксического шока; TNF- α может также, по-видимому, участвовать во многих, если не во всех, эффектах липополисахаридов. Было также постулировано, что TNF- α играет роль при повреждениях тканей, что проявляется при воспалительных процессах в суставах и других тканях, и при реакциях гибели и отторжения трансплантатов организмом хозяина (GVHR, Transplant Rejection). Имеются также сообщения о корреляции между концентрацией TNF в сыворотке и фатальными исходами при менингококковых заболеваниях.

Введение TNF- α в течение слишком длительного промежутка времени вызывает состояние анорексии и недоедания, причем указанные симптомы аналогичны симптомам при кахексии, которая сопровождается неопластическими и хроническими инфекционными заболеваниями.

Белок, полученный из урины пациентов с лихорадкой, обладает ингибирующей TNF активностью; предполагают, что воздействие указанного белка связано с конкурентным механизмом на уровне рецепторов (аналогично воздействию ингибиторов интерлейкина 1).

Анти-TNF- α антитела (сА2) являются эффективными при лечении пациентов с ревматоидным артритом (RA), причем это открытие привело к повышенному интересу в обнаружении новых ингибиторов TNF- α как возможных потенциальных лекарственных средств для лечения RA. Ревматоидный артрит представляет собой аутоиммунное хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся необратимыми патологическими изменениями в суставах. Кроме RA, антагонисты TNF- α можно также использовать при множестве патологических состояний и заболеваний. Некоторые доказательства биологической важности TNF- α были получены в экспериментах *in vivo* на мышах, у которых были инактивированы мышечные гены для TNF- α или его рецептора. Такие животные не восприимчивы к вызванным коллагеном артритам и к вызванному эндотоксином шоку. В анализах животных, у которых был повышен уровень TNF- α , наблюдается хронический воспалительный полиартрит, и его картина облегчается при использовании ингибиторов продуцирования TNF- α . Лечение таких воспалительных и патологических состояний обычно включает применение нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAID) и в более тяжелых случаях вводят соли золота, D-пенициллинамин или метотрексат. Указанные лекарственные средства действуют симптоматически, но они не останавливают патологические процессы.

Новые подходы к лечению ревматоидных артритов основаны на лекарственных средствах, таких как тенидап, лефлуномид, циклоспорин, FK-506 и на биологических молекулах, нейтрализующих действие TNF- α . Коммерчески доступные лекарственные средства включают этанэрсепт (Enbrel®, Immunex), слитый белок растворимого рецептора TNF- α и инфликсимаб (Remicade®, Centocor), химерное моно-

клональное человеческое и мышьеантитело. Кроме того, этанерсепт и инфликсимаб зарегистрированы как лекарственные средства при болезни Крона.

Считают, что соединения, которые ингибируют продуцирование TNF- α , можно использовать при лечении широкого круга заболеваний и нарушений за счет механизма, основанного на терапевтическом вмешательстве. Считают, что ингибиторы TNF- α можно применять при таких заболеваниях, включая, но ими не ограничиваясь, острые и скоротечные гепатиты вирусного, алкогольного происхождения или вызванные лекарствами, стеатоз печени как алкогольного, так и неалкогольного происхождения, вирусный и невирусный гепатит, цирроз печени, аутоиммунный гепатит, хронический активный гепатит, болезнь Вилсона, псевдопаралитическая миастения, идиопатическая шпора, аутоиммунное воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, эндокринную офтальмопатию, болезнь Граве, саркоидоз, первичный цирроз желчного пузыря, панкреатит, нефрит, шок, вызванный эндотоксином, септический шок, гемодинамический шок, септический синдром, постишемическое реперфузионное поражение, малярию, микобактериальную инфекцию, менингит, псориаз, астму, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), эозинофилию, застойную сердечную недостаточность, фиброзные заболевания, цистный фиброз, фиброз легких, фиброз печени, фиброз почек, кахексию, отторжение трансплантата, несовместимость при трансплантации, рак, заболевания, включающие ангиогенез, аутоиммунные заболевания, анкилозный спондилит, аутоиммунный энцефаломиелит, аутоиммунные гематологические нарушения, гемолитическую анемию, апластическую анемию, анемию эритроцитов, идиопатическую тромбоцитопению, системную красную волчанку (SLE), полихондрит, склеродерму, гранулематоз Вегенера, дерматомиозит, синдром Рейтера, неинфекционный увеит, аутоиммунный кератит, кератоконъюнктивит sicca, весенний кератоконъюнктивит, интерстициальный фиброз легких, псориаз, псориатический артрит, псориаз и другие доброкачественные или злокачественные пролиферативные кожные заболевания, атопический дерматит, крапивницу, нейродегенеративные нарушения, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, острый и хронический рассеянный склероз, вирусные инфекции, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), тромбоз, кожные воспалительные заболевания, остеоартрит (ОА), остеопороз, RA, эмфизему, хронический капиллярный бронхит, аллергический ринит, радиационные поражения, гипероксическое альвеолярное поражение, периодонтальные заболевания, инсулинонезависимый сахарный диабет (диабет II типа) и инсулинозависимый сахарный диабет (ювенильный диабет или диабет I типа).

Фосфодиэстеразы (PDE) включают суперсемейство ферментов, ответственных за гидролиз и инактивацию вторичных мессенджеров циклического аденозинмонофосфата (cAMP) и циклического гуанозинмонофосфата (cGMP). К настоящему времени было идентифицировано 11 семейств PDE (PDE1-PDE11), которые отличаются предпочитаемыми субстратами, каталитической активностью, восприимчивостью к эндогенным активаторам и ингибиторам и кодирующими их генами.

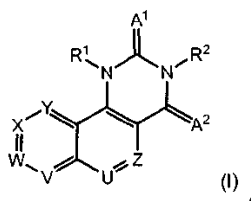
Семейство изоферментов PDE4 демонстрирует высокую аффинность относительно циклических AMP, но обладает низкой аффинностью относительно циклических GMP. Повышенные уровни содержания циклических AMP, вызванные ингибированием PDE4, связаны с подавлением активации клеток в широком круге воспалительных и иммунных клеток, включая лимфоциты, макрофаги, базофилы, нейтрофилы и эозинофилы. Кроме того, ингибирование PDE4 уменьшает выделение цитокина фактора альфа некроза опухоли (TNF- α).

С учетом указанных физиологических эффектов в последнее время были раскрыты ингибиторы PDE4 различных химических структур для лечения или профилактики хронических и острых воспалительных заболеваний и других патологических состояний, заболеваний и нарушений, которые, как известно, можно облегчить путем ингибирования PDE4.

Считают, что PDE4 можно использовать для лечения и/или профилактики различных заболеваний/состояний, особенно воспалительных и/или аллергических заболеваний, у млекопитающих, например у человека, таких как астма, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD) (например, хронический бронхит и/или эмфизема), атопический дерматит, уртикария, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, весенний конъюнктивит, эозинофильная гранулема, псориаз, ревматоидный артрит, септический шок, язвенный колит, болезнь Крона, реперфузионное поражение миокарда и мозга, хронический гломерулонефрит, эндотоксический шок, респираторный дистресс-синдром у взрослых, рассеянный склероз, ухудшение познавательных способностей (например, при неврологических нарушениях, таких как болезнь Альцгеймера), депрессия или боль. Язвенный колит и/или болезнь Крона часто обобщенно называют как воспалительное заболевание кишечника.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение включает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль



где A¹ представляет собой O;

A² представляет собой O;

U представляет собой N;

V представляет собой C-O-CH₃;

W представляет собой C-H;

X представляет собой C-H;

Y представляет собой C-H;

Z представляет собой C-H;

R¹ представляет собой циклопентил или циклогексил, каждый из которых необязательно замещен -C(O)-O-R⁹ или -NH-SO₂-R¹⁰; или

R¹ представляет собой пиперидин-4-ил или пирролидин-3-ил, каждый из которых необязательно замещен -C(O)-O-R⁹ или -SO₂-R¹⁰; или

R¹ представляет собой 1-(1,1-диоксотетрагидро-1λ-6-тиофен-3-сульфонил)пиперидин-4-ил;

R² представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более галогенами или C₁₋₁₂алкилами; или

R² представляет собой фурил или тиенил, каждый из которых необязательно замещен одним или более C₁₋₁₂алкилами или C₁₋₁₂галогеналкилами; или

R² представляет собой 3-бензо[1,3]диоксол-5-ил;

R⁹ представляет собой водород или C₁₋₁₂алкил;

R¹⁰ представляет собой C₁₋₁₂алкил.

В настоящем изобретении предложены также фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Указанные фармацевтические композиции могут дополнительно содержать фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент, разбавитель или их смеси.

Соединения и фармацевтические композиции настоящего изобретения можно использовать для лечения нарушений у человека или животного.

Дополнительные особенности настоящего изобретения будут раскрыты далее. Следует понимать, что применение настоящего изобретения не ограничено раскрытыми далее в описании подробностями, но возможно существование других вариантов или его можно использовать на практике или осуществить различными способами.

Подробное описание изобретения

Следующие определения предназначены для уточнения определений терминов, но не их ограничения. Если конкретный использованный в рассматриваемом описании термин специфически не определен, такой термин не следует рассматривать как неопределенный. Скорее, здесь термины использованы в обычно принятых значениях.

В том смысле, как здесь использован, термин "алкил" относится к разветвленному или неразветвленному углеводороду, содержащему от 1 до 12 атомов углерода, которые могут быть необязательно замещены, как будет раскрыто далее, причем возможны многочисленные степени замещения. Примеры термина "алкил", как он здесь использован, включают, но ими не ограничиваются, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил, н-бутил, трет-бутил, изопентил и н-пентил.

В том смысле, как использовано в рассматриваемом описании, количество атомов, таких как, например, атомы углерода в алкильной группе, будет определяться выражением "C_x-C_y-алкил", которое относится к алкильной группе, как здесь определено, содержащей от x до y включительно атомов углерода. Аналогичная терминология применима также к другим терминам. Один из вариантов настоящего изобретения включает цепи так называемых "низших" алкилов, содержащих от 1 до 6 атомов углерода. Так, C₁-C₆-алкил представляет собой низшую алкильную цепь, как раскрыто выше.

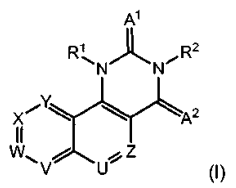
В том смысле, как здесь использован, термин "галоген" относится к фтору, хлору, бром или йоду.

В том смысле, как здесь использован, термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, как здесь определено, которая замещена по меньшей мере одним галогеном. Примеры "галогеналкильных" групп с разветвленной или неразветвленной цепью в том смысле, как здесь использовано, включают, но ими не ограничиваются, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил и трет-бутил, замещенные независимо одним или более галогенами, например фтором, хлором, бромом и йодом. Термин "галогеналкил" следу-

ет интерпретировать как включающий такие заместители, как перфторалкильные группы, такие как -CF₃.

В том смысле, как здесь использован, термин "замещенный" относится к замещению одного или более водородов указанного фрагмента указанным заместителем или заместителями, причем возможны многочисленные степени замещения, если нет других указаний, при условии, что указанное замещение приводит к стабильному или химически возможному соединению. Стабильное соединение или химически возможное соединение представляет собой соединение, в котором химическая структура практически не изменяется, если оно хранится при температуре от около -80 до около 40°C, в отсутствие влаги или в отсутствие других химически реактивных условий, в течение по меньшей мере 1 недели, или соединение, которое сохраняет свою целостность достаточно долго, чтобы его можно было использовать для терапевтического или профилактического введения пациенту. В том смысле, как здесь использовано, выражение "замещенный одним или более..." относится к такому количеству заместителей, которое соответствует от одного до максимального количества заместителей, существование которых возможно на основании количества доступных сайтов связывания, при условии, что выполняются вышеуказанные условия стабильности и химической возможности.

Настоящее изобретение включает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль



где A¹ представляет собой O;

A² представляет собой O;

U представляет собой N;

V представляет собой C-O-CH₃;

W представляет собой C-H;

X представляет собой C-H;

Y представляет собой C-H;

Z представляет собой C-H;

R¹ представляет собой циклопентил или циклогексил, каждый из которых необязательно замещен -C(O)-O-R⁹ или -NH-SO₂-R¹⁰; или

R¹ представляет собой пиперидин-4-ил или пирролидин-3-ил, каждый из которых необязательно замещен -C(O)-O-R⁹ или -SO₂-R¹⁰; или

R¹ представляет собой 1-(1,1-диоксотетрагидро-1λ-6-тиофен-3-сульфонил)пиперидин-4-ил;

R² представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более галогенами или C₁₋₁₂алкилами; или

R² представляет собой фурил или тиенил, каждый из которых необязательно замещен одним или более C₁₋₁₂алкилами или C₁₋₁₂галогеналкилами; или

R² представляет собой 3-бензо[1,3]диоксол-5-ил;

R⁹ представляет собой водород или C₁₋₁₂алкил;

R¹⁰ представляет собой C₁₋₁₂алкил.

В одном варианте формулы (I) R¹ представляет собой циклопентил или циклогексил, каждый из которых необязательно замещен -C(O)-O-R⁹.

В другом варианте формулы (I) R¹ представляет собой циклопентил.

В другом варианте формулы (I) R¹ представляет собой циклогексил, замещенный -C(O)-O-R⁹.

В другом варианте формулы (I) R⁹ представляет собой водород.

В другом варианте формулы (I) R¹ представляет собой пиперидин-4-ил или пирролидин-3-ил, каждый из которых необязательно замещен -C(O)-O-R⁹ или -SO₂-R¹⁰.

В другом варианте формулы (I) R¹ представляет собой пиперидин-4-ил или пирролидин-3-ил, замещенный в положении 1 группой -SO₂-R¹⁰.

В другом варианте формулы (I) R¹⁰ представляет собой метил или этил.

В другом варианте формулы (I) R² представляет собой 3-хлорфенил.

В другом варианте соединения формулы (I) представляет собой соединение, выбранное из группы, включающей:

1-циклопентил-7-метокси-3-тиофен-2-ил-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;

1-циклопентил-7-метокси-3-фенил-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;

1-циклопентил-7-метокси-3-тиофен-3-ил-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;

1-циклопентил-7-метокси-3-(4-метилтиофен-2-ил)-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;

1-циклопентил-7-метокси-3-м-толил-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;

1-циклопентил-7-метокси-3-п-толил-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;

1-циклопентил-3-(4-фтор-3-метилфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;
 1-циклопентил-3-(3-фтор-4-метилфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;
 1-циклопентил-3-(3-фторфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;
 1-циклопентил-7-метокси-3-(5-метил-2-трифторметилфуран-3-ил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;
 3-(3-хлорфенил)-1-циклопентил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;
 1-циклопентил-3-(3,5-диметилфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;
 1-циклопентил-3-(3-этилфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;
 1-циклопентил-3-(2,3-диметилфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;
 1-циклопентил-3-(2,5-диметилфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;
 1-циклопентил-3-(3,4-диметилфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;
 1-циклопентил-7-метокси-3-о-толил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;
 трет-бутиловый эфир 4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты;
 3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-пиперидин-4-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;
 3-(3-хлорфенил)-1-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;
 3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-[1-(пропан-2-сульфонил)пиперидин-4-ил]-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;
 изопропиловый эфир 4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир транс-4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]циклогексанкарбоновой кислоты;
 транс-4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]циклогексанкарбоновую кислоту;
 этиловый эфир цис-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]циклогексанкарбоновой кислоты;
 цис-4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]циклогексанкарбоновую кислоту;
 3-(3-хлорфенил)-1-циклогексил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;
 трет-бутиловый эфир 3-[(R)-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты;
 (R)-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-пирролидин-3-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;
 3-(3-хлорфенил)-1-(R)-1-метансульфонилпирролидин-3-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;
 трет-бутиловый эфир 3-[(S)-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты;
 (S)-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-пирролидин-3-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;
 3-(3-хлорфенил)-1-(S)-1-метансульфонилпирролидин-3-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;
 3-(3-хлорфенил)-1-(1-этансульфонилпиперидин-4-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;
 метиловый эфир 4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты;
 3-(3-хлорфенил)-1-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион и
 N-{4-[(S)-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]трансциклогексил}метансульфонамид,
 или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте изобретения соединение формулы (I) представляет собой 1-циклопентил-7-метокси-3-(4-метилтиофен-2-ил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте изобретения соединение формулы (I) представляет собой 1-циклопентил-7-метокси-3-м-толил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте изобретения соединение формулы (I) представляет собой 3-(3-хлорфенил)-1-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте изобретения соединение формулы (I) представляет собой 3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-[1-(пропан-2-сульфонил)пиперидин-4-ил]-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте изобретения соединение формулы (I) представляет собой 3-(3-хлорфенил)-1-[1-(1,1-диоксотетрагидро-1λ-6-тиофен-3-сульфонил)пиперидин-4-ил]-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-

с]хинолин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте изобретения соединение формулы (I) представляет собой транс-4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]циклогексанкарбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте изобретения соединение формулы (I) представляет собой цис-4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]циклогексанкарбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте изобретения соединение формулы (I) представляет собой 3-бензо[1,3]диоксол-5-ил-1-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте изобретения соединение формулы (I) представляет собой 3-(3-хлорфенил)-1-((R)-1-метансульфонилпирролидин-3-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте изобретения соединение формулы (I) представляет собой 3-(3-хлорфенил)-1-((S)-1-метансульфонилпирролидин-3-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте изобретения соединение формулы (I) представляет собой 3-(3-хлорфенил)-1-(1-этансульфонилпиперидин-4-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте изобретения соединение формулы (I) представляет собой метиловый эфир 4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте изобретения соединение формулы (I) представляет собой N-{4-[(S)-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]трансциклогексил}метансульфонамид или его фармацевтически приемлемую соль.

Другой вариант настоящего изобретения включает соединение, как здесь определено, со ссылкой на любой один из приводимых далее примеров, или его соль.

Другой вариант настоящего изобретения включает фармацевтическую композицию, содержащую соединение настоящего изобретения. Другой вариант настоящего изобретения включает фармацевтическую композицию, содержащую дополнительно один или более фармацевтически приемлемых носителей. Фармацевтическая композиция может содержать дополнительно один или более дополнительных терапевтических агентов, еще другой вариант включает один или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из стероидов, ингибиторов циклооксигеназы, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, или TNF- α антител, таких как, например, ацетилсалициловая кислота, буфексамак, калийдиклофенак, сулиндак, натрийдиклофенак, кеторолак, трометамол, толметин, ибупрофен, напроксен, натрийнапроксен, тиапрофеновая кислота, флурбипрофен, мефенаминовая кислота, нифлуминовая кислота, меклофенамат, индометацин, проглуметацин, кетопрофен, набуметон, парацетамол, пироксикам, теноксикам, нимесульфид, фенилбутазон, трамадол, беклометазондипропионат, бетаметазон, бекламетазон, будезонид, флутиказон, мометазон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон, преднизон, триамцинолон, целекоксиб, рофекоксиб, инфликсимаб, лефлуномид, этанэрцепт, СРН 82, метотрексат, сульфазалазин, антилимфоцитарные иммуноглобулины, антигитотоксические иммуноглобулины, азатиоприн, циклоспорин, такролимусные субстанции, аскомицин, рапамацин или муромонаб-CD3.

Соединение настоящего изобретения можно применять в качестве активного терапевтического вещества.

В частности, соединение настоящего изобретения можно применять для ингибирования активности TNF- α у нуждающегося в этом субъекта.

Соединение настоящего изобретения можно применять для ингибирования PDE4 у нуждающегося в этом субъекта.

Соединение настоящего изобретения можно применять для лечения или профилактики состояний или нарушений, опосредствованных активностью TNF- α .

Соединение настоящего изобретения можно применять для лечения или профилактики состояний или нарушений, опосредствованных PDE4.

Соединение настоящего изобретения можно применять при получении лекарственного средства, которое можно применять для ингибирования активности TNF- α у нуждающегося в этом субъекта.

Соединение настоящего изобретения можно применять при получении лекарственного средства, которое можно применять для ингибирования PDE4 у нуждающегося в этом субъекта.

Соединение настоящего изобретения можно применять при получении лекарственного средства, которое можно применять для лечения или профилактики состояний или нарушений, опосредствованных активностью TNF- α .

Соединение настоящего изобретения можно применять при получении лекарственного средства, которое можно применять для лечения или профилактики состояний или нарушений, опосредствованных PDE4.

Соединение настоящего изобретения можно применять в способе ингибирования активности TNF- α у нуждающегося в этом субъекта путем введения соединения настоящего изобретения.

Соединение настоящего изобретения можно применять в способе ингибирования PDE4 у нуждающегося в этом субъекта путем введения соединения настоящего изобретения.

Соединение настоящего изобретения можно применять в способе лечения или профилактики состояний или нарушений, опосредствованных активностью TNF- α , путем введения соединения настоящего изобретения.

Соединение настоящего изобретения можно применять в способе лечения или профилактики состояний или нарушений, опосредствованных PDE4, путем введения соединения настоящего изобретения.

Соединение настоящего изобретения можно применять в способе лечения воспалительного заболевания путем введения соединения настоящего изобретения. Неограничивающие примеры воспалительных заболеваний включают острые и скоротечные гепатиты вирусного или алкогольного происхождения или вызванные лекарствами, стеатоз печени как алкогольного, так и не алкогольного происхождения, вирусный и невирусный гепатит, цирроз печени, аутоиммунный гепатит, хронический острый гепатит, болезнь Вильсона, псевдопаралитическую миастению, идиопатическую шпору, аутоиммунное воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, эндокринную офтальмопатию, болезнь Граве, саркоидоз, первичный цирроз желчных путей, панкреатит, нефрит, эндотоксический шок, септический шок, гемодинамический шок, синдром сепсиса, постишемическое реперфузионное поражение, малярию, микобактериальную инфекцию, менингит, псориаз, астму, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), эозинофилию, застойную сердечную недостаточность, фиброзные заболевания, цистный фиброз, фиброз легких, фиброз печени, фиброз почек, кахексию, отторжение трансплантата, отторжение при трансплантации, рак, заболевания, включающие ангиогенез, аутоиммунные заболевания, анкилозирующий спондилит, аутоиммунный энцефаломиелит, аутоиммунные гематологические нарушения, гемолитическую анемию, апластическую анемию, анемию эритроцитов, идиопатическую тромбоцитопению, системную красную волчанку (SLE), полихондрит, склеродерму, грануломатоз Вегенера, дерматомиозин, синдром Рейтера, неинфекционный увеит, аутоиммунный кератит, кератоконъюнктивит sicca, весенний кератоконъюнктивит, интерстициальный фиброз легких, псориазический артрит, псориаз и другие доброкачественные или злокачественные пролиферативные кожные заболевания, атопический дерматит, уртикарию, нейродегенеративные нарушения, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, острый и хронический рассеянный склероз, вирусные инфекции, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), тромбоз, воспалительные кожные заболевания, остеоартрит (ОА), остеопороз, РА, эмфизему, хронический бронхит, аллергический ринит, радиационные поражения, гипероксическое альвеолярное поражение, зубные болезни, инсулинонезависимый сахарный диабет (диабет II типа) и инсулинозависимый сахарный диабет (ювенильный диабет или диабет II типа).

В другом варианте такое лечение или профилактика относятся к состояниям, опосредствованным за счет ингибирования PDE4. Такие состояния включают различные состояния, особенно воспалительные и/или аллергические заболевания, у млекопитающих, таких как люди, например астму, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD) (например, хронический бронхит и/или эмфизему легких), атопический дерматит, уртикарию, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, весенний конъюнктивит, эозинофильную гранулему, псориаз, ревматоидный артрит, септический шок, язвенный колит, болезнь Крона, реперфузионное поражение миокарда и мозга, хронический гломерулонефрит, эндотоксический шок, респираторный дистресс-синдром у взрослых, рассеянный склероз, ухудшение познавательной способности (например, при неврологических нарушениях, таких как болезнь Альцгеймера), депрессию или боль. Язвенный колит и/или болезнь Крона часто объединяют под одним термином как воспалительное заболевание кишечника.

В одном из вариантов воспалительное и/или аллергическое заболевание представляет собой хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), астму, ревматоидный артрит или аллергический ринит у млекопитающего (например, у человека).

Если нет других указаний, подразумевается, что представленные в описании структуры также включают соединения, которые отличаются только присутствием одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие представленную структуру, за исключением того, что атом водорода заменен дейтерием или тритием или атомы углерода обогащены ^{13}C - или ^{14}C -, также включены в объем настоящего изобретения.

Некоторые из раскрытых здесь соединений содержат один или более хиральных центров или как-либо иначе могут существовать в виде нескольких стереоизомеров. Объем настоящего изобретения включает смеси стереоизомеров, а также чистые энантиомеры или энантиомерно/диастереоизомерно обогащенные смеси. Также в объем настоящего изобретения включены индивидуальные изомеры соедине-

ний, представленных формулами настоящего изобретения, а также полностью или частично уравновешенные их смеси. Настоящее изобретение также включает индивидуальные изомеры соединений, представленных вышеприведенными формулами, как смеси с их изомерами, в которых один или более хиральных центров инвертированы.

Настоящее изобретение включает соли раскрытых в описании соединений.

Термин "соль" или "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений формулы (I) и которые не являются нежелательными с биологической или какой-либо другой точки зрения. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований можно получить из неорганических и органических оснований. Соли, полученные из неорганических оснований, включают (только в качестве примера) соли натрия, калия, лития, аммония, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, но ими не ограничиваются, соли первичных, вторичных и третичных аминов, таких как алкиламины, диалкиламины, триалкиламины, замещенные алкиламины, ди(замещенный алкил)амины, три(замещенный алкил)амины, алкениламины, диалкениламины, триалкениламины, замещенные алкениламины, ди(замещенный алкенил)амины, три(замещенный алкенил)амины, циклоалкиламины, ди(циклоалкил)амины, три(циклоалкил)амины, замещенные циклоалкиламины, дизамещенные циклоалкиламины, тризамещенные циклоалкиламины, циклоалкениламины, ди(циклоалкенил)амины, три(циклоалкенил)амины, замещенные циклоалкениламины, дизамещенные циклоалкениламины, тризамещенные циклоалкениламины, ариламины, диариламины, триариламины, гетероариламины, дигетероариламины, тригетероариламины, гетероциклические амины, дигетероциклические амины, тригетероциклические амины, смешанные ди- и триамины, где по меньшей мере два из заместителей у амина отличаются и выбраны из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, циклоалкила, замещенного циклоалкила, циклоалкенила, замещенного циклоалкенила, арила, гетероарила, гетероцикла и т.п. Также включены амины, в которых два или три заместителя, вместе с аминоксигма-связью, образуют гетероциклическую или гетероарильную группу.

Конкретные примеры подходящих аминов включают (только в качестве примера) изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(н-пропил)амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, трометамин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, N-алкилглюкамины, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, морфолин, N-этилпиперидин и т.п.

Соли соединений настоящего изобретения могут далее включать соли присоединения кислот. Представительные соли включают ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, эдетат кальция, камсилат, карбонат, клавуланат, цитрат, дигидрохлорид, эдисилат, эстолат, эзилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексилрезорцинат, гидабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изэтионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилсульфат, монокалиймалеат, мукат, напсилат, нитрат, N-метилглюкамин, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат калия, стеарат натрия, субацетат, сукцинат, сульфат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид, триметиламмоний и валерат.

В том смысле, как здесь использован, термин "эффективное количество" означает, что количество лекарственного средства или фармацевтического агента вызовет желательную, например, для исследователя или клинициста биологическую или медицинскую реакцию ткани, системы, животного или человека. Термин "терапевтически эффективное количество" означает любое количество, которое, при сравнении с соответствующим субъектом, которому не вводили такого количества, приводит к улучшенному лечению, исцелению, профилактике или облегчению заболевания, нарушения или побочного эффекта или уменьшает скорость развития заболевания или нарушения. Термин также включает в свой объем такие количества, которые эффективны для улучшения нормальных физиологических функций. Для использования при лечении терапевтически эффективные количества соединений настоящего изобретения, а также их солей можно вводить в виде необработанных химических соединений. Кроме того, активный ингредиент может быть представлен в виде фармацевтической композиции.

Терапевтически эффективное количество соединения настоящего изобретения будет зависеть от ряда факторов. Например, факторы, которые следует принимать во внимание, включают вид, возраст и вес реципиента, конкретное состояние, требующее лечения, и его тяжесть, характер лекарственной формы и способ введения. Терапевтически эффективное количество, в конечном счете, должен определить специалист или ветеринар. Невзирая ни на что, обычно эффективное количество соединения настоящего изобретения для лечения людей должно быть в интервале от 0,01 до 100 мг/кг веса тела реципиента (млекопитающего) в день. Более обычно эффективное количество должно быть в интервале от 1 до 10 мг/кг веса тела в день. Так, для взрослого млекопитающего весом 70 кг актуальное количество в день должно составлять от 70 до 700 мг. Такое количество можно вводить в виде одной дозы в день или в виде нескольких (например, в виде двух, трех, четырех, пяти или более) субдоз в день, так что полная дневная доза окажется такой же. Эффективное количество соли можно определить как долю эффективного количества соединения настоящего изобретения per se. Аналогичные дозы должны быть подходя-

щими для лечения других указанных здесь состояний.

Соединения настоящего изобретения демонстрируют применимость в качестве ингибиторов активности TNF- α . В одном из вариантов в настоящем изобретении предложен способ ингибирования активности TNF- α , включающий осуществление контактирования клетки, в которой желательна ингибирование TNF- α , с ингибитором TNF- α настоящего изобретения. В одном из вариантов ингибитор TNF- α взаимодействует с TNF- α и уменьшает его активность в клетке.

В том смысле, как здесь использована, ссылка относится к одному или более нарушений, состояний или заболеваний, опосредствованных TNF- α или усиленных TNF- α , и они включают заболевания, связанные с активностью TNF- α или предполагающие такое участие, например сверхактивность TNF- α , и состояния, которые сопровождают указанные заболевания со ссылкой на 1) экспрессию TNF- α в клетках, в которых обычно экспрессия TNF- α не происходит; 2) активность TNF- α в клетках, которые обычно не содержат активные TNF- α ; 3) повышенную экспрессию TNF- α , приводящую к нежелательной клеточной пролиферации; или 4) мутации, приводящие к конститутивной активации TNF- α .

В настоящем изобретении дополнительно предложены фармацевтические композиции, которые содержат эффективные количества соединений, соответствующих формуле настоящего изобретения, и их солей, и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или эксципиентов. Соединения, соответствующие формуле настоящего изобретения, включая их соли, соответствуют здесь раскрытым. Носитель (носители), разбавитель (разбавители) или эксципиент (эксципиенты) должны быть приемлемыми, в том смысле, что они должны быть совместимы с другими ингредиентами композиции и не должны быть вредными для реципиента указанной фармацевтической композиции.

Способ получения фармацевтической композиции включает смешивание соединения формулы настоящего изобретения, включая его соль, с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами.

Фармацевтические композиции могут быть представлены в единичной дозированной форме, содержащей заранее определенное количество активного ингредиента в расчете на единичную дозу. Такая единичная доза может содержать в качестве неограничивающего примера от 0,5 мг до 1 г соединения настоящего изобретения, в зависимости от требуемого лечения состояния, способа введения и возраста, веса и состояния пациента. Типичными единичными дозированными композициями являются такие, которые содержат дневную дозу или субдозу активного ингредиента, как здесь ранее указано, или ее соответствующую часть. Такие фармацевтические композиции можно получить любым из способов, хорошо известных фармацевтам.

Фармацевтические композиции можно получить для введения любым подходящим способом, например пероральным (включая буккальный или сублингвальный), ректальным, назальным, наружным (включая буккальный, сублингвальный или чрескожный), вагинальным или парентеральным (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный или внутрикожный). Такие композиции можно получить любым известным специалистам-фармацевтам способом, например объединяя активный ингредиент с носителем (носителями) или эксципиентом (эксципиентами). В качестве примера, который отнюдь не ограничивает изобретение, можно указать некоторые состояния и нарушения, для лечения которых, как считают, можно использовать соединения настоящего изобретения, причем некоторые способы будут предпочтительнее других.

Фармацевтические композиции, приспособленные для перорального введения, могут представлять собой дискретные единицы, такие как капсулы или таблетки; порошки или гранулы; растворы или суспензии, каждая с водными или неводными жидкостями; съедобные пенки или муссы или жидкие эмульсии типа масло-в-воде или вода-в-масле. Например, для перорального введения в форме таблеток или капсул активный лекарственный компонент можно объединить с пероральным, нетоксичным, фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как этанол, глицерин, вода и т.п. Обычно порошки получают, измельчая соединение до подходящего тонкого порошка и смешивая с подходящим фармацевтическим носителем, таким как съедобный углевод, как, например, крахмал или маннит. Могут также присутствовать вкусовые агенты, консерванты, диспергирующие агенты и красящие агенты.

Капсулы получают, приготавливая порошок, жидкость или суспензию и инкапсулируя в желатин или какой-либо другой подходящий для оболочки материал. Глиданты и лубриканты, такие как коллоидная двуокись кремния, тальк, стеарат магния или твердый полиэтиленгликоль, можно добавить к полученной смеси перед инкапсулированием. Можно также добавить дезинтегранты или солибилизирующие агенты, такие как агар-агар, карбонат кальция или карбонат натрия, для повышения доступности лекарственного агента после проглатывания капсулы. Кроме того, при желании или в случае необходимости в полученную смесь можно включать подходящие связующие агенты, лубриканты, дезинтегранты и красящие агенты. Примеры подходящих связующих включают крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, зерновые заменители сахара, природные и синтетические смолы, такие как акация, трагакант или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, воски и т.п.

Лубриканты, которые можно использовать в указанных дозированных формах, включают, например, олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т.п.

Дезинтегранты включают, без ограничений, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую смолу и т.п.

Таблетки получают, например, путем приготовления порошковой смеси, гранулирования или перемешивания, добавления лубриканта и дезинтегранта и прессования в виде таблеток. Порошковую смесь можно получить, смешивая соответствующим образом измельченное соединение с разбавителем или основанием, которые раскрыты выше. Необязательные ингредиенты включают связующие, такие как карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатины или поливинилпирролидон, замедлители растворения, такие как парафин, ускорители резорбции, такие как четвертичная соль, и/или агенты абсорбции, такие как бентонит, каолин или дикальцийфосфат. Порошковую смесь можно гранулировать во влажном виде с таким связующим, как сироп, паста крахмала, клей акации или растворы целлюлозных или полимерных материалов, продавливая смесь через сито. В качестве альтернативы гранулированию порошковую смесь можно обработать в таблетующей машине, и полученные неправильной формы кусочки разбить в гранулы. Полученные гранулы можно смазать, чтобы предотвратить прилипание к пуансону таблетующей машины, добавляя стеариновую кислоту, стеарат, тальк или минеральное масло. Затем смазанную смесь прессуют в таблетки. Соединения настоящего изобретения можно также комбинировать со свободно пересыпающимся инертным носителем и прессовать в таблетки непосредственно, минуя стадию гранулирования или смешивания. Можно создать прозрачное или непрозрачное защитное покрытие, состоящее из герметизирующего покрытия шеллака, покрытия сахаром или полимерным материалом, или создать полированное покрытие из воска. К указанным покрытиям можно добавить красители, чтобы было удобно различать различные единичные дозы.

При необходимости единичные дозированные композиции для перорального введения можно заключить в микрокапсулы. Можно также приготовить композиции для пролонгированного или замедленного высвобождения активного ингредиента, например создавая покрытие или заключая измельченный материал в полимеры, воск или т.п.

Жидкости для перорального введения, такие как растворы, сиропы и эликсиры, можно приготовить в единичной дозированной форме таким образом, чтобы указанное количество содержало заранее определенное количество указанного соединения. Сиропы можно получить, например растворяя соединение в водном растворе с соответствующим вкусовым агентом, тогда как эликсиры получают, используя нетоксичный спиртовой носитель. Суспензии обычно можно приготовить, диспергируя указанное соединение в нетоксичном носителе. Можно также добавить солубилизаторы и эмульгаторы, такие как этоксилированные изостеариловые спирты и простые эфиры полиоксиэтиленсорбита, консерванты; вкусовые добавки, такие как перечное масло или природные подсластители, сахарин или другие искусственные подсластители; и т.п.

В качестве подходящей упаковки для композиций фармацевтических растворов можно использовать любые разрешенные контейнеры, предназначенные для парентерального использования, такие как пластиковые и стеклянные контейнеры, готовые к употреблению шприцы и т.п. В одном из вариантов указанный контейнер представляет собой запаянный стеклянный контейнер, такой как пробирка или ампула. Герметически запаянная стеклянная пробирка представляет собой один из примеров запаянного стеклянного контейнера. В соответствии с одним из вариантов настоящего изобретения предложен стерильный раствор для инъекций в запаянном стеклянном контейнере, включающий соединение настоящего изобретения в физиологически приемлемом растворителе, рН которого имеет соответствующее значение, обеспечивающее стабильность. Соли кислот соединений настоящего изобретения могут быть более растворимыми в водных растворах, чем свободные основания, но, если соли кислот добавляют к водным растворам, значение рН полученного раствора может оказаться слишком низким, чтобы его можно было использовать для введения. Так, раствор композиции со значением рН ниже чем 4,5 перед введением можно скомбинировать с раствором разбавителя, рН которого выше 7, так что значение рН вводимой комбинированной композиции будет 4,5 или выше. В одном варианте раствор разбавителя включает фармацевтически приемлемое основание, такое как гидроксид натрия, и рН вводимой объединенной композиции будет иметь значение между рН 5,0 и 7,0. Один или более дополнительных компонентов, таких как косолюбилирующие агенты, регулирующие тоничность агенты, стабилизирующие агенты и консерванты, например указанных выше типов, можно добавлять к полученному раствору до пропускания полученного раствора через стерилизующий фильтр.

Фармацевтические композиции, адаптированные для поверхностного нанесения, можно приготовить в виде мазей, кремов, суспензий, лосьонов, порошков, растворов паст, гелей, спреев, аэрозолей или масел.

Для лечения глаз и других наружных тканей, например рта и кожи, указанные композиции можно наносить в виде мазей или кремов для наружного применения. При приготовлении композиции в виде мази активный ингредиент можно использовать или с парафиновым, или со смешивающимся с водой основанием для мази. Альтернативно, указанный активный ингредиент можно ввести в крем, основанием которого служит масло-в-воде или вода-в-масле. Фармацевтические композиции, адаптированные для наружного введения в глаза, включают глазные капли, в которых указанный активный ингредиент растворен или суспендирован в подходящем носителе, особенно в водном растворителе.

Фармацевтические композиции, адаптированные для местного введения в рот, включают лепешки, пастилки и композиции для полоскания рта.

Фармацевтические композиции, адаптированные для введения через нос, в том случае, когда они в твердом носителе, включают грубый порошок с размером частиц в интервале от 30 до 500 мкм. Указанный порошок вводят таким образом, что берут понюшку, т.е. путем быстрой ингаляции через носовой проход из контейнера, который держат вблизи носа. Подходящие композиции, в которых носитель представляет собой жидкость, для введения в виде спрея или капель через нос, включают водные или масляные растворы указанного активного ингредиента.

Фармацевтические композиции, адаптированные для введения путем ингаляции, включают дусты или туманообразующие тонкие частицы, которые могут создаваться с помощью различного типа аэрозолей под давлением, распылителей или аппаратов для вдвухания с дозирующим устройством.

Кроме того, композиции настоящего изобретения могут также быть в форме суппозиториев для ректального введения соединений настоящего изобретения. Указанные композиции можно получить, смешивая лекарственное средство с подходящим не раздражающим эксципиентом, который является твердым при обычной температуре, но становится жидким при ректальной температуре, и поэтому плавится в ректуме, высвобождая лекарственное средство. Такие материалы включают, например, масло какао и полиэтиленгликоли. Фармацевтические композиции, адаптированные для ректального введения, могут быть представлены в форме суппозиториев и клизм.

Фармацевтические композиции, адаптированные для вагинального введения, могут быть представлены в форме pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пенных композиций или спреев.

Фармацевтические композиции, адаптированные для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты и растворенные вещества, которые придают композиции изотоничность относительно крови предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загущающие агенты. Композиции могут быть представлены в виде контейнеров с единичной дозой или в многодозовых контейнерах, например в виде запаянных ампул и пробирок, и могут храниться в виде высушенных замораживанием (лиофилизированных) композиций, требующих только добавления стерильного жидкого носителя, например воды для инъекций, непосредственно перед использованием.

Приготовленные для немедленного введения растворы и суспензии для инъекций можно получить из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Кроме ингредиентов, частично перечисленных выше, композиции могут включать другие агенты, обычно используемые для конкретно рассматриваемой формы композиции. Например, композиции, пригодные для перорального введения, могут включать вкусовые или красящие агенты.

В следующих вариантах, которые раскрыты далее с дополнительными подробностями, настоящее изобретение включает комбинированную терапию для лечения или профилактики у субъекта нарушений, опосредствованных TNF- α . Указанная комбинированная терапия включает введение субъекту терапевтически или профилактически эффективного количества соединения настоящего изобретения и один или более других способов лечения, включая химиотерапию, радиационную терапию, генную терапию и иммунотерапию.

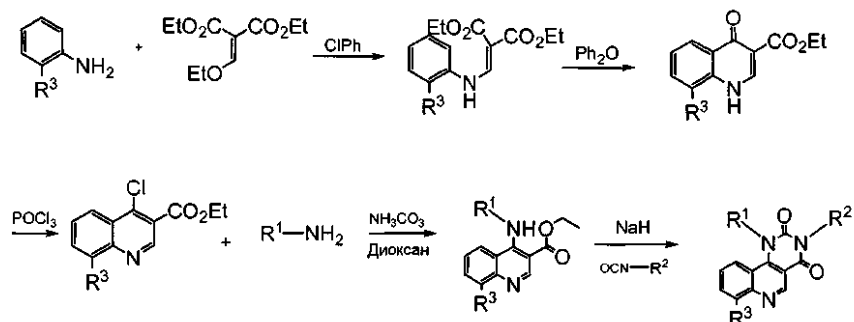
В одном из вариантов настоящего изобретения соединение настоящего изобретения можно вводить в комбинации с другими терапевтическими соединениями. В частности, соединение настоящего изобретения можно с успехом использовать в комбинации с i) антагонистом лейкотриеновых рецепторов, ii) ингибиторами синтеза лейкотриенов, iii) селективными ингибиторами COX-2, iv) статинами, v) NSAID, vi) антагонистами M2/M3, vii) кортикостероидами, viii) антагонистами рецепторов H₁ (гистамина), ix) антагонистами бета 2 адренорецепторов, x) интерферонами, xi) противовирусными лекарственными средствами, такими как ингибиторы протеазы, ингибиторы геликазы, ингибиторы полимеразы, ламивудин и т.п., xii) урсодезоксихолевой кислотой, xiv) глицирризином, xv) человеческим фактором роста (HGF) или xvi) аминсалициловыми кислотами, такими как салазосульфациридин, месалазин или т.п.

Соединения настоящего изобретения можно также использовать в комбинации с другими обычными противовоспалительными агентами или подавляющими иммунитет агентами, такими как стероиды, ингибиторы циклооксигеназы, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, антитела к TNF- α или другие TNF-связывающие белки, такие как, например, ацетилсалициловая кислота, бупрофен, калийдиклофенак, сулиндак, натрийдиклофенак, кеторолак, метамол, толметин, ибупрофен, напроксен, натрийнапроксен, тиапрофеновая кислота, флурбипрофен, мефенаминовая кислота, нифлуминовая кислота, меклофенамат, индометацин, проглуметацин, кетопрофен, набуметон, парацетамол, пироксикам, теноксикам, нимесулид, фенилбутазон, трамадол, беклометазондипропионат, бетаметазон, бекламетазон, будезонид, флутиказон, мометазон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон, преднизон, триамцинолон, цефекосиб, рофекосиб, инфликсимаб, лефлуномид, этанерцепт, СРН 82, метотрексат, сульфазалазин, противолимфоцитные иммуноглобулины, противотимоцит-

ные иммуноглобулины, азатиоприн, циклоспорин, такролимусные субстанции, аскомицин, рапамицин, адалимумаб, муромонаб-CD3 или другие антитела или слитые белки, которые модулируют функции Т-клеток, такие как абатацепт, алефацепт и эфализумаб. Дополнительно, возникающие агенты рассматриваются как агенты, которые можно использовать в комбинации с соединениями настоящего изобретения.

Как было указано выше, соединения настоящего изобретения можно использовать отдельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами, включая другие соединения настоящего изобретения. Такие комбинации фармацевтически активных агентов можно вводить вместе или отдельно, и, при раздельном введении, введение может происходить одновременно или последовательно в любом порядке. Количества соединений или агентов и относительные времена введения следует выбирать таким образом, чтобы обеспечить достижение необходимого терапевтического эффекта. Введение в комбинации соединений, соответствующих формуле настоящего изобретения, включая их соли, с другими лечебными агентами может происходить в комбинации путем введения (1) единой фармацевтической композиции, включающей оба соединения; или (2) раздельных фармацевтических композиций, каждая из которых включает одно из указанных соединений. Альтернативно, указанную комбинацию можно вводить раздельно последовательным образом, когда один лечебный агент вводят первым, а другой вторым, или наоборот. Такое последовательное введение может происходить через незначительные или длительные промежутки времени. Соединения настоящего изобретения можно использовать для лечения различных нарушений и состояний, и, как таковые, соединения настоящего изобретения можно использовать в комбинации с различными другими подходящими терапевтическими агентами, пригодными для лечения или профилактики указанных нарушений или состояний.

Соединения настоящего изобретения можно получить различными способами, включая хорошо известные стандартные способы синтеза. Иллюстративный общий способ синтеза представлен в соответствии со схемой реакции (в которой переменные имеют указанные выше значения или определены конкретно), в которой используют легкодоступные исходные материалы и реагенты. В указанных реакциях можно также использовать варианты, которые сами по себе известны специалистам в данной области, но не упомянуты здесь более подробно. Конкретные примеры получения соединений настоящего изобретения представлены в рабочих примерах.



Во всех примерах, которые раскрыты далее, в случае необходимости используют защитные группы для чувствительных или реакционноспособных групп, руководствуясь общими принципами синтетической химии. Защитные группы можно использовать в соответствии со стандартными способами органического синтеза. Указанные группы можно удалить на удобной стадии синтеза соединений, используя способы, которые очевидны специалистам в данной области. Выбор способов, а также условия реакций и порядок их осуществления должны соответствовать получению соединений настоящего изобретения.

Специалисты могут определить, существует ли стереоцентр. Как было указано выше, настоящее изобретение включает все возможные стереоизомеры и включает не только рацемические соединения, но также индивидуальные энантиомеры. Если желательно получить соединение в виде одного энантиомера, его можно получить, используя стереоспецифический синтез, разделяя конечный продукт, или используя любые обычные промежуточные соединения, или используя способы хиральной хроматографии, как хорошо известно специалистам в данной области. Разделение конечного продукта, промежуточных соединений или исходного материала можно осуществить любым подходящим известным специалистам способом.

В настоящем изобретении также предложен способ синтеза соединений, которые можно использовать в качестве промежуточных соединений при получении соединений настоящего изобретения, наряду со способами их получения.

Соединения настоящего изобретения можно получить в соответствии с общими способами получения. В указанных реакциях можно использовать варианты, которые сами по себе известны специалистам в данной области, но не раскрыты здесь более подробно. Как должно быть очевидно специалистам в данной области, формат и обозначения групп переменных заместителей в соответствии с процедурами могут отличаться от тех, которые использованы в формуле изобретения настоящего изобретения.

Описание общих способов синтеза.

Общий способ А. Получение аналогов этилового эфира 4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты.

К замещенному анилину (5 ммоль) в хлорбензоле (15 мл) добавляют диэтилэтоксиметиленмалонат (5 ммоль) и перемешивают при 140°C в течение 12-16 ч. Реакционную массу концентрируют досуха, используя роторный испаритель, добавляют POCl_3 (15 мл) и реакционную массу перемешивают при 120°C в течение 12 ч или подвергают микроволновому облучению при 150°C в течение 30 мин. После удаления большей части POCl_3 на роторном испарителе медленно добавляют суспензию льда в растворе бикарбоната натрия и полученный реакционный продукт экстрагируют этилацетатом (2×50 мл). Объединенные этилацетатные экстракты промывают солевым раствором, сушат над сульфатом натрия, концентрируют и очищают на колонке, получая искомое производное хинолина.

Используя вышеуказанную процедуру, получают следующие аналоги этилового эфира 4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты:

- этиловый эфир 4,6-дихлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты;
- этиловый эфир 4,7-дихлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты;
- этиловый эфир 4-хлор-6-фтор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты;
- этиловый эфир 4-хлор-8-этилхинолин-3-карбоновой кислоты;
- этиловый эфир 4-хлор-8-пропилхинолин-3-карбоновой кислоты;
- этиловый эфир 4-хлор-8-изопропилхинолин-3-карбоновой кислоты и
- этиловый эфир 4-хлор-8-трифторметоксихинолин-3-карбоновой кислоты.

Общий способ В. Получение аналогов этилового эфира 4-алкиламино- или 4-ариламинохинолин-3-карбоновой кислоты.

К раствору аналога этилового эфира 4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (10,0 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) добавляют карбонат цезия (20,0 ммоль) и амин (1,2 экв., 12,0 ммоль). Реакционную смесь затем нагревают до кипения с обратным холодильником и перемешивают при 70°C в течение 4 ч. После завершения реакции смесь выливают в воду (100 мл), экстрагируют этилацетатом (2×50 мл) и органические экстракты объединяют, промывают солевым раствором (2×50 мл), концентрируют в вакууме, получая сырой продукт. Затем концентрированный остаток очищают, используя хроматографическую колонку с силикагелем, используя смесь гексаны-этилацетат, получая производное этилового эфира 4-аминохинолин-3-карбоновой кислоты.

Общий способ С. Получение производных замещенных 1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дионов и замещенных 1Н-пиримидо[5,4-с]хинолинтионкетонов.

К раствору производного этилового эфира 4-аминохинолин-3-карбоновой кислоты (0,50 ммоль) в 10 мл безводного ДМФ добавляют гидрид натрия (4 экв., 2,0 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. К полученному раствору добавляют изоцианат или изотиоцианат (1,5-4 экв., 2,0 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч при комнатной температуре или при 100°C. После завершения реакции смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×25 мл). Органические экстракты объединяют, промывают водой (2×25 мл), солевым раствором (2×25 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме, получая сырой продукт. Остаток затем очищают, используя хроматографическую колонку с силикагелем, используя смесь дихлорметан-этилацетат, получая искомое производное 1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона или тиокетона.

Общий способ D. Гидролиз сложного эфира.

Этиловый эфир 4-алкиламино или 4-ариламинохинолин-3-карбоновой кислоты (0,50 ммоль) растворяют в смеси ТГФ/MeOH (3 мл, 2:1) и добавляют 10н. водный раствор NaOH (0,15 мл, 1,5 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при 60°C реакционную массу концентрируют досуха, подкисляют, используя 4н. HCl в диоксане, и концентрируют досуха. К полученному твердому веществу добавляют 10% метанол в дихлорметане и сульфат натрия. Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре (к.т.), фильтруют через фильтровальную бумагу и промывают 10% метанолом в дихлорметане. Объединенные фильтраты концентрируют досуха, получая кислоту.

Общий способ E. Получение амидов.

Аналог 4-алкиламино или 4-ариламинохинолин-3-карбоновой кислоты (0,5 ммоль) и диизопропилэтиламин (2,5 ммоль) растворяют в ДМФ (1 мл) и к полученному раствору добавляют НВТУ (0,6 ммоль). После 15-30 мин перемешивания добавляют амин (0,65 ммоль) и перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляют водой и полученный продукт экстрагируют этилацетатом (2×10 мл). Объединенные этилацетатные экстракты промывают солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют, получая амид.

Общий способ F. Получение замещенных 1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дионов.

К амиду (0,5 ммоль) в сухом ТГФ (или в сухом ДМФ) добавляют NaN (2,0 ммоль) и перемешивают в течение 30 мин при 60°C. Медленно добавляют метилхлорформиат (1,0 ммоль) и продолжают перемешивание при 60°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят избыток NaN водой, разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом (2×20 мл). Объединенные этилацетатные экстракты промывают солевым раствором, сушат над сульфатом натрия, концентрируют и очищают на хроматографической колонке с силикагелем, получая искомый замещенный 1Н-пиримидо[5,4-

с]хинолин-2,4-дион.

Общий способ G. Удаление трет-бутилкарбамата.

К перемешиваемому раствору карбамата (1 ммоль) в DCM-MeOH (4:1, 1 мл) добавляют 4н. HCl в диоксане (5 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворители удаляют при пониженном давлении и остаток сушат в вакууме, получая продукт.

Общий способ H. Получение амидов, сульфонамидов, сульфамидов, мочевины и карбаматов.

К перемешиваемому раствору амина (1 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C добавляют триэтиламин (3 ммоль) с последующим добавлением хлорангидрида кислоты, или сульфонилхлорида, или сульфамилхлорида, или хлорформиата, или изоцианата (1,2-1,5 ммоль) в атмосфере N₂. Полученную реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют DCM (10 мл), промывают водой (2×5 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают, используя флэш-хроматографию на колонке с силикагелем.

Общий способ I. Катализируемый кислотой гидролиз сложных эфиров.

К сложному эфиру (1 ммоль) добавляют 4н. HCl в диоксане (2 мл) и воду (0,5 мл) и перемешивают при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют и трижды осуществляют азеотропную перегонку с толуолом. Полученный сырой продукт фильтруют через небольшой слой силикагеля, получая искомого кислоту.

Общий способ J. Окисление сульфидов до сульфонов.

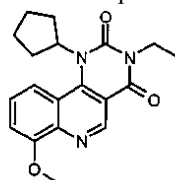
К раствору сульфида (0,1 ммоль) в дихлорметане (DCM) (5 мл) добавляют перуксусную кислоту (15 мкл, 0,2 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C и реакционную смесь медленно нагревают до комнатной температуры при перемешивании в течение 30 мин. После завершения реакции полученную смесь выливают в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (10 мл), экстрагируют DCM (2×25 мл). Органические экстракты объединяют и промывают солевым раствором (1×25 мл) и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток затем очищают на хроматографической колонке с силикагелем, используя смесь DCM:EtOAc, получая искомого сульфон.

Общий способ K. Циклизация.

К аминоэфиру (1 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляют изоцианат (2 ммоль) и содержимое нагревают при 100°C в течение 4 ч. Охлаждают до комнатной температуры, добавляют метанол (10 мл) и концентрируют. К полученному остатку добавляют DBU (1 ммоль) и нагревают в течение 10 мин при 60°C. Охлажденную до комнатной температуры реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом (2×20 мл). Объединенные этилацетатные экстракты промывают солевым раствором, сушат над сульфатом натрия, концентрируют и очищают на хроматографической колонке с силикагелем, получая искомого замещенный 1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион.

Примеры

Пример 1. 1-Циклопентил-3-этил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

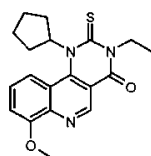


Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (2,65 г, 10,0 ммоль) обрабатывают циклопентиламином (1,06 г, 1,2 экв., 12,0 ммоль) в соответствии с общим способом B, получая этиловый эфир 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (2,9 г). Полученный аминоэфир (0,5 ммоль) подвергают взаимодействию с этилизоцианатом (2,0 ммоль) в соответствии с общим способом C, получая 1-циклопентил-3-этил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (83 мг).

ЖХМС: m/z 340 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,43 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,55 (т, 1H), 7,20 (д, 1H), 4,99 (п, 1H), 4,13 (с, 3H), 4,11 (кв, 2H), 2,42 (м, 2H), 2,06 (м, 4H), 1,62 (м, 2H) и 1,32 (т, 3H) м.д.

Пример 2. 1-Циклопентил-3-этил-7-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-4-он

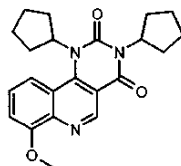


1-Циклопентил-3-этил-7-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-4-он (12 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,10 ммоль) (получают по способу примера 1) и этилизоцианата (0,4 ммоль) в соответствии с общим способом C.

ЖХМС: m/z 356 [M+1]⁺.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,50 (с, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,53 (т, 1H), 7,21 (д, 1H), 5,03 (п, 1H), 4,09 (с, 3H), 4,07 (кв, 2H), 2,42 (м, 2H), 2,08 (м, 4H), 1,64 (м, 2H) и 1,34 (т, 3H).

Пример 3. 1,3-Дициклопентил-7-метокси-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

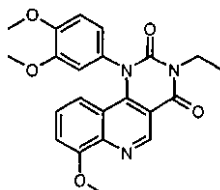


1,3-Дициклопентил-7-метокси-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (17 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,10 ммоль) и циклопентилизотиоцианата (0,4 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 380 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,51 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,62 (т, 1H), 7,28 (д, 1H), 5,34 (м, 1H), 4,98 (м, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,95 (м, 4H), 2,38 (м, 2H), 2,12 (м, 2H), 1,93-1,98 (м, 2H), 1,58-1,69 (м, 4H) и 1,38 (м, 2H) м.д.

Пример 4. 1-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-7-метокси-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

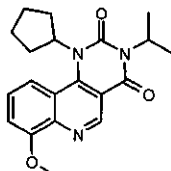


Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (89 мг, 0,3 ммоль) обрабатывают 3,4-диметоксанилином в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 4-(3,4-диметоксифениламино)-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (103 мг). Полученный таким образом аминокислота (38 мг, 0,1 ммоль) подвергают взаимодействию с этилизоцианатом (0,5 ммоль) в соответствии с общим способом С, получая 1-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-7-метокси-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (23 мг).

ЖХМС: m/z 408 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,64 (с, 1H), 7,11 (м, 2H), 7,00 (с, 1H), 6,91 (м, 2H), 6,60 (с, 1H), 4,20 (кв, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,86 (с, 3H) и 1,37 (т, 3H) м.д.

Пример 5. 1-Циклопентил-3-изопропил-7-метокси-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

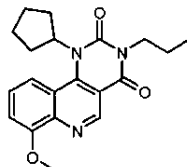


1-Циклопентил-3-изопропил-7-метокси-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (19 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,10 ммоль) и изопропилизоцианата (0,4 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 354 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,45 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,57 (т, 1H), 7,24 (д, 1H), 5,21 (п, 1H), 4,93 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,83 (м, 2H), 2,38 (м, 2H), 2,08 (м, 4H) и 1,15 (д, 6H) м.д.

Пример 6. 1-Циклопентил-7-метокси-3-пропил-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

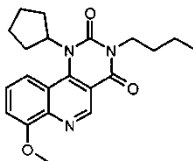


1-Циклопентил-7-метокси-3-пропил-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (14 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,10 ммоль) и пропилизоцианата (0,4 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 354 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,49 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,59 (т, 1H), 7,24 (д, 1H), 5,01 (м, 1H), 4,15 (с, 3H), 4,03 (т, 2H), 2,40 (м, 2H), 2,09 (м, 4H), 1,76 (м, 2H), 1,63 (кв, 2H) и 1,16 (т, 3H) м.д.

Пример 7. 3-Бутил-1-циклопентил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

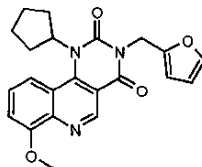


3-Бутил-1-циклопентил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (26 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,10 ммоль) и бутилизотиоцианата (0,4 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 368 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,47 (с, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,57 (т, 1H), 7,23 (д, 1H), 4,99 (п, 1H), 4,14 (с, 3H), 4,06 (т, 2H), 2,42 (м, 2H), 2,08 (м, 4H), 1,69 (м, 4H), 1,44 (кв, 2H), 0,97 (т, 3H) м.д.

Пример 8. 1-Циклопентил-3-фуран-2-илметил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

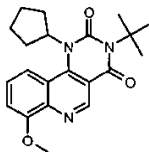


1-Циклопентил-3-фуран-2-илметил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (21 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,10 ммоль) и (2-фурил)метилизотиоцианата (0,4 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 392 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,45 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,57 (т, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,24 (д, 1H), 6,30 (д, 1H), 6,18 (д, 1H), 5,04 (п, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 2,40 (м, 2H), 2,11 (м, 4H) и 1,16 (м, 2H) м.д.

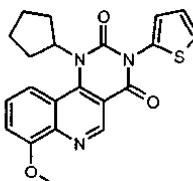
Пример 9. 3-трет-Бутил-1-циклопентил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



3-трет-Бутил-1-циклопентил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (18 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,10 ммоль) и трет-бутилизоцианата (0,4 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 368 $[M+1]^+$.

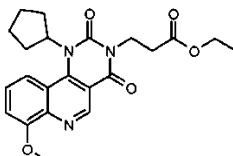
Пример 10. 1-Циклопентил-7-метокси-3-тиофен-2-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-Циклопентил-7-метокси-3-тиофен-2-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (19 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,10 ммоль) и 2-изоцианотиофена (0,4 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 394 $[M+1]^+$.

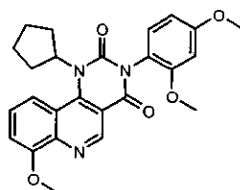
Пример 11. Этиловый эфир 3-(1-циклопентил-7-метокси-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-3-ил)пропионовой кислоты



Этиловый эфир 4-(1-циклопентил-7-метокси-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-3-ил)пропионовой кислоты (24 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,10 ммоль) и этилового эфира 3-изоцианатопропионовой кислоты (0,4 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 412 $[M+1]^+$.

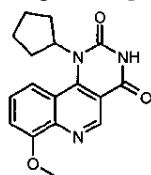
Пример 12. 1-Циклопентил-3-(2,4-диметоксифенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-Циклопентил-3-(2,4-диметоксифенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (25 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,10 ммоль) и 2,4-диметоксифенилизотиоцианата (0,4 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 448 $[M+1]^+$.

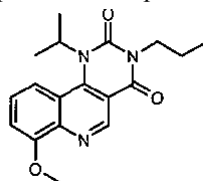
Пример 13. 1-Циклопентил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-Циклопентил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (8 мг) получают из 3-трет-бутил-1-циклопентил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона (18 мг, 0,05 ммоль), используя обработку трифторуксусной кислотой (20 мкл) в DCM (1 мл).

ЖХМС: m/z 312 $[M+1]^+$.

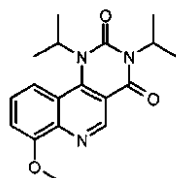
Пример 14. 1-Изопропил-7-метокси-3-пропил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-Изопропил-7-метокси-3-пропил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (23 мг) получают из этилового эфира 4-изопропиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (60 мг, 0,20 ммоль) и н-пропилизотиоцианата (1,0 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 328 $[M+1]^+$.

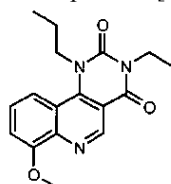
Пример 15. 1,3-Дизопропил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1,3-Дизопропил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (21 мг) получают из этилового эфира 4-изопропиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (59,6 мг, 0,20 ммоль) и изопропилизотиоцианата (1,0 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 328 $[M+1]^+$.

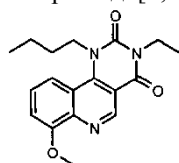
Пример 16. 3-Этил-7-метокси-1-пропил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,94 ммоль) обрабатывают 1-аминопропаном в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 8-метокси-4-пропиламинохинолин-3-карбоновой кислоты (260 мг). Полученный таким образом аминоэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в этиламид 8-метокси-4-пропиламинохинолин-3-карбоновой кислоты (200 мг) в соответствии с общим способом E. Вышеуказанный этиламид (0,70 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 3-этил-7-метокси-1-пропил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (26 мг).

ЖХМС: m/z 314 $[M+1]^+$.

Пример 17. 1-Бутил-3-этил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

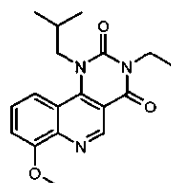


Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (300 мг, 1,13 ммоль) обрабатывают 1-аминобутаном в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 4-бутиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (295 мг). Полученный таким образом аминокэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (220 мг) в соответствии с общим способом Е.

Вышеуказанный этиламид (0,73 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 1-бутил-3-этил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (70 мг).

ЖХМС: m/z 328 $[M+1]^+$.

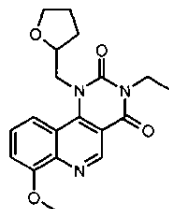
Пример 18. 3-Этил-1-изобутил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (300 мг, 1,13 ммоль) обрабатывают изобутиламином в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 4-изобутиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (280 мг). Полученный таким образом аминокэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (180 мг) в соответствии с общим способом Е. Вышеуказанный этиламид (0,6 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 3-этил-1-изобутил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (22 мг).

ЖХМС: m/z 328 $[M+1]^+$.

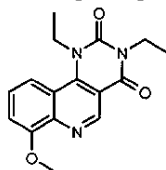
Пример 19. 3-Этил-7-метокси-1-(тетрагидрофуран-2-илметил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (300 мг, 1,13 ммоль) обрабатывают фурфуриламином в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 8-метокси-4-[(тетрагидрофуран-2-илметил)амино]хинолин-3-карбоновой кислоты (280 мг). Полученный таким образом аминокэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (220 мг) в соответствии с общим способом Е. Вышеуказанный этиламид (0,67 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 3-этил-7-метокси-1-(тетрагидрофуран-2-илметил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (30 мг).

ЖХМС: m/z 356 $[M+1]^+$.

Пример 20. 1,3-Диэтил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



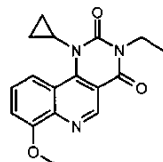
Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (300 мг, 1,13 ммоль) обрабатывают этиламином в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 4-этиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (220 мг). Полученный таким образом аминокэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (180 мг) в соответствии с общим способом Е. Вышеуказанный этиламид

(0,65 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 1,3-диэтил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (20 мг).

ЖХМС: m/z 300 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,48 (с, 1Н), 7,87 (д, 1Н), 7,56 (т, 1Н), 7,22 (д, 1Н), 4,42 (кв, 2Н), 4,16 (кв, 2Н), 4,12 (с, 3Н), 1,73 (т, 3Н) и 1,33 (т, 3Н) м.д.

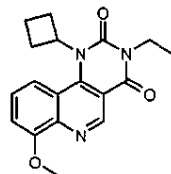
Пример 21. 1-Циклопропил-3-этил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (300 мг, 1,13 ммоль) обрабатывают циклопропиламином в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 4-циклопропиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (200 мг). Полученный таким образом аминоэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (170 мг) в соответствии с общим способом E. Вышеуказанный этиламид (0,6 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 1-циклопропил-3-этил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (15 мг).

ЖХМС: m/z 312 $[M+1]^+$.

Пример 22. 1-Циклобутил-3-этил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

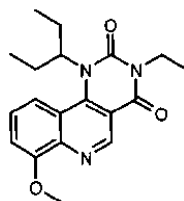


Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (300 мг, 1,13 ммоль) обрабатывают циклобутиламином в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 4-циклобутиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (240 мг). Полученный таким образом аминоэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (170 мг) в соответствии с общим способом E.

Вышеуказанный этиламид (0,60 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 1-циклобутил-3-этил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (20 мг).

ЖХМС: m/z 312 $[M+1]^+$.

Пример 23. 3-Этил-1-(1-этилпропил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

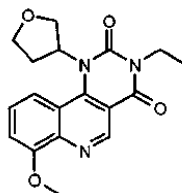


Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,94 ммоль) обрабатывают 1-этилпропиламином в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 4-(1-этилпропиламино)-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (240 мг). Полученный таким образом аминоэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (160 мг) в соответствии с общим способом E.

Вышеуказанный этиламид (0,51 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 3-этил-1-(1-этилпропил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (15 мг).

ЖХМС: m/z 342 $[M+1]^+$.

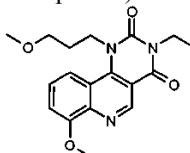
Пример 24. 3-Этил-7-метокси-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (300 мг, 1,13 ммоль) обрабатывают тетрагидрофуран-3-иламином в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 8-метокси-4-(тетрагидрофуран-3-иламино)хинолин-3-карбоновой кислоты (275 мг). Полученный таким образом аминоэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (190 мг) в соответствии с общим способом E. Вышеуказанный этиламид (0,6 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 3-этил-7-метокси-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (10 мг).

ЖХМС: m/z 342 $[M+1]^+$.

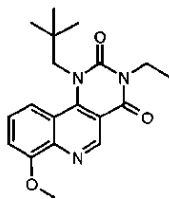
Пример 25. 3-Этил-7-метокси-1-(3-метоксипропил)-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,94 ммоль) обрабатывают 3-метоксипропиламином в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 8-метокси-4-(3-метоксипропиламино)хинолин-3-карбоновой кислоты (260 мг). Полученный таким образом аминоэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (180 мг) в соответствии с общим способом E. Вышеуказанный этиламид (0,57 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 3-этил-7-метокси-1-(3-метоксипропил)-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (35 мг).

ЖХМС: m/z 344 $[M+1]^+$.

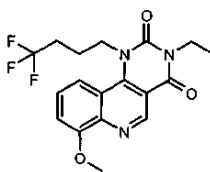
Пример 26. 1-(2,2-Диметилпропил)-3-этил-7-метокси-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,94 ммоль) обрабатывают 2,2-диметилпропиламином в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 4-(2,2-диметилпропиламино)-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (220 мг). Полученный таким образом аминоэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (160 мг) в соответствии с общим способом E. Вышеуказанный этиламид (0,50 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 1-(2,2-диметилпропил)-3-этил-7-метокси-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (5 мг).

ЖХМС: m/z 342 $[M+1]^+$.

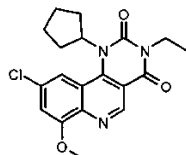
Пример 27. 3-Этил-7-метокси-1-(4,4,4-трифторбутил)-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,94 ммоль) обрабатывают 4,4,4-трифторбутиламином в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 8-метокси-4-(4,4,4-трифторбутиламино)хинолин-3-карбоновой кислоты (210 мг). Полученный таким образом аминоэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (170 мг) в соответствии с общим способом E. Вышеуказанный этиламид (0,48 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 3-этил-7-метокси-1-(4,4,4-трифторбутил)-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (70 мг).

ЖХМС: m/z 382 $[M+1]^+$.

Пример 28. 9-Хлор-1-циклопентил-3-этил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

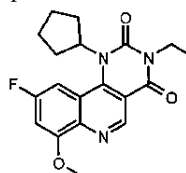


Этиловый эфир 4,6-дихлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,83 ммоль) обрабатывают циклопентиламином в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 6-хлор-4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (240 мг). Полученный таким образом аминоэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (170 мг) в соответствии с общим способом Е.

Вышеуказанный этиламид (0,49 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 9-хлор-1-циклопентил-3-этил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (15 мг).

ЖХМС: m/z 374 $[M+1]^+$.

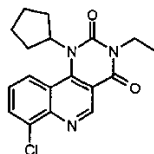
Пример 29. 1-Циклопентил-3-этил-9-фтор-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



Этиловый эфир 4-хлор-6-фтор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,89 ммоль) обрабатывают циклопентиламином в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 4-циклопентиламино-6-фтор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (200 мг). Полученный таким образом аминоэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (140 мг) в соответствии с общим способом Е. Вышеуказанный этиламид (0,42 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 1-циклопентил-3-этил-9-фтор-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (13 мг).

ЖХМС: m/z 358 $[M+1]^+$.

Пример 30. 7-Хлор-1-циклопентил-3-этил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

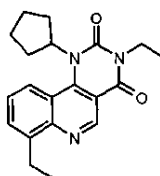


Этиловый эфир 4,8-дихлорхинолин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,93 ммоль) обрабатывают циклопентиламином в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 8-хлор-4-циклопентиламинохинолин-3-карбоновой кислоты (220 мг). Полученный таким образом аминоэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (165 мг) в соответствии с общим способом Е.

Вышеуказанный этиламид (0,52 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 7-хлор-1-циклопентил-3-этил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (15 мг).

ЖХМС: m/z 344 $[M+1]^+$.

Пример 31. 1-Циклопентил-3,7-диэтил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

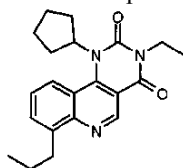


Этиловый эфир 4-хлор-8-этилхинолин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,95 ммоль) обрабатывают циклопентиламином в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 4-циклопентиламино-8-этилхинолин-3-карбоновой кислоты (250 мг). Полученный таким образом аминоэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (180 мг) в соответствии с общим способом Е.

Вышеуказанный этиламид (0,58 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 1-циклопентил-3,7-диэтил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (20 мг).

ЖХМС: m/z 338 $[M+1]^+$.

Пример 32. 1-Циклопентил-3-этил-7-пропил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

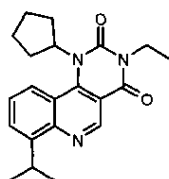


Этиловый эфир 4-хлор-8-пропилхинолин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,9 ммоль) обрабатывают циклопентиламином в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 4-циклопентиламино-8-пропилхинолин-3-карбоновой кислоты (260 мг). Полученный таким образом аминоэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (170 мг) в соответствии с общим способом Е.

Вышеуказанный этиламид (0,52 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 1-циклопентил-3-этил-7-пропил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (25 мг).

ЖХМС: m/z 352 $[M+1]^+$.

Пример 33. 1-Циклопентил-3-этил-7-изопропил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

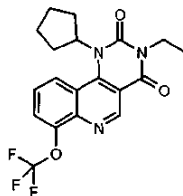


Этиловый эфир 4-хлор-8-изопропилхинолин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,9 ммоль) обрабатывают циклопентиламином в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 4-циклопентиламино-8-изопропилхинолин-3-карбоновой кислоты (240 мг). Полученный таким образом аминоэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (165 мг) в соответствии с общим способом Е.

Вышеуказанный этиламид (0,52 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 1-циклопентил-3-этил-7-изопропил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (30 мг).

ЖХМС: m/z 352 $[M+1]^+$.

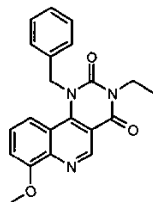
Пример 34. 1-Циклопентил-3-этил-7-трифторметокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



Этиловый эфир 4-хлор-8-трифторметоксихинолин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,94 ммоль) обрабатывают циклопентиламином в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 4-циклопентиламино-8-трифторметоксихинолин-3-карбоновой кислоты (220 мг). Полученный таким образом аминоэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (180 мг) в соответствии с общим способом Е. Вышеуказанный этиламид (0,54 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 1-циклопентил-3-этил-7-трифторметокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (60 мг).

ЖХМС: m/z 394 $[M+1]^+$.

Пример 35. 1-Бензил-3-этил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

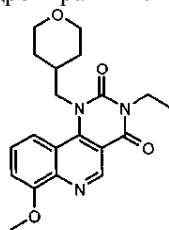


Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,94 ммоль) обрабатывают бензиламином в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 4-бензиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (220 мг). Полученный таким образом аминоэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают

в соответствующий этиламид (180 мг) в соответствии с общим способом Е. Вышеуказанный этиламид (0,54 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 1-бензил-3-этил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (60 мг).

ЖХМС: m/z 362 $[M+1]^+$.

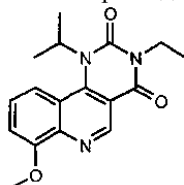
Пример 36. 3-Этил-7-метокси-1-(тетрагидропиран-4-илметил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (265 мг, 1,0 ммоль) обрабатывают С-(тетрагидропиран-4-ил)метиламином (1,5 ммоль) в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 8-метокси-4-[(тетрагидропиран-4-илметил)амино]хинолин-3-карбоновой кислоты (324 мг). 3-Этил-7-метокси-1-(тетрагидропиран-4-илметил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (19 мг) получают из этилового эфира 8-метокси-4-[(тетрагидропиран-4-илметил)амино]хинолин-3-карбоновой кислоты (0,10 ммоль) и этилизоцианата (0,4 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 370 $[M+1]^+$.

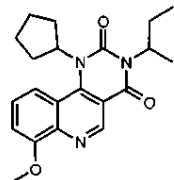
Пример 37. 3-Этил-1-изопропил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (267 мг, 1,0 ммоль) обрабатывают изопропиламином (1,5 ммоль) в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 4-изопропиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (256 мг). 3-Этил-1-изопропил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (14 мг) получают из этилового эфира 4-изопропиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,10 ммоль) и этилизоцианата (0,4 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 314 $[M+1]^+$.

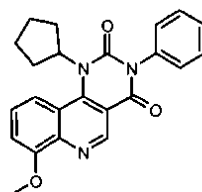
Пример 38. 3-втор-Бутил-1-циклопентил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



3-втор-Бутил-1-циклопентил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (25 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,10 ммоль) и 2-бутилизоцианата (0,4 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 368 $[M+1]^+$.

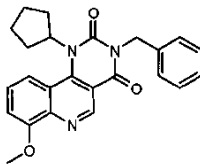
Пример 39. 1-Циклопентил-7-метокси-3-фенил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-Циклопентил-7-метокси-3-фенил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (29 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,10 ммоль) и фенилизоцианата (0,4 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 388 $[M+1]^+$.

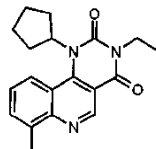
Пример 40. 3-Бензил-1-циклопентил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



3-Бензил-1-циклопентил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (28 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,10 ммоль) и бензилизоцианата (0,4 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 402 $[M+1]^+$.

Пример 41. 1-Циклопентил-3-этил-7-метил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

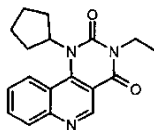


Этиловый эфир 4-хлор-8-метилхинолин-3-карбоновой кислоты (125 мг, 0,5 ммоль) обрабатывают циклопентиламином в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 4-циклопентиламино-8-метилхинолин-3-карбоновой кислоты (120 мг). Полученный таким образом аминоэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (90 мг) в соответствии с общим способом Е.

Вышеуказанный этиламид (0,3 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 1-циклопентил-3-этил-7-метил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (10 мг).

ЖХМС: m/z 324 $[M+1]^+$.

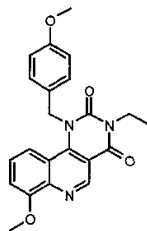
Пример 42. 1-Циклопентил-3-этил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



Этиловый эфир 4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (125 мг, 0,53 ммоль) обрабатывают циклопентиламином в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 4-циклопентиламинохинолин-3-карбоновой кислоты (110 мг). Полученный таким образом аминоэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (80 мг) в соответствии с общим способом Е. Вышеуказанный этиламид (0,28 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 1-циклопентил-3-этил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (15 мг).

ЖХМС: m/z 310 $[M+1]^+$.

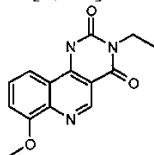
Пример 43. 3-Этил-7-метокси-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,94 ммоль) обрабатывают 4-метоксибензиламином в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 8-метокси-4-(4-метоксибензиламино)хинолин-3-карбоновой кислоты (290 мг). Полученный таким образом аминоэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (190 мг) в соответствии с общим способом Е. Вышеуказанный этиламид (0,41 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 3-этил-7-метокси-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (110 мг).

ЖХМС: m/z 422 $[M+1]^+$.

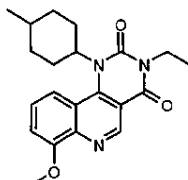
Пример 44. 3-Этил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



3-Этил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (25 мг) получают из 3-этил-7-метокси-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона (50 мг, 0,11 ммоль), используя обработку трифторуксусной кислотой в DCM (1 мл).

ЖХМС: m/z 272 $[M+1]^+$.

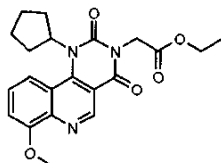
Пример 45. 3-Этил-7-метокси-1-(4-метилциклогексил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,94 ммоль) обрабатывают 4-метилциклогексиламином в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 8-метокси-4-(4-метилциклогексиламино)хинолин-3-карбоновой кислоты (290 мг). Полученный таким образом аминоэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (200 мг) в соответствии с общим способом Е. Вышеуказанный этиламид (0,41 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 3-этил-7-метокси-1-(4-метилциклогексил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (22 мг).

ЖХМС: m/z 368 $[M+1]^+$.

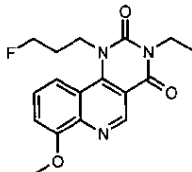
Пример 46. Этиловый эфир (1-циклопентил-7-метокси-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-3-ил)уксусной кислоты



Этиловый эфир (1-циклопентил-7-метокси-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-3-ил)уксусной кислоты (24 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,1 ммоль) и этилового эфира изоцианатуоксусной кислоты (0,5 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 398 $[M+1]^+$.

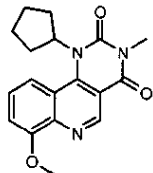
Пример 47. 3-Этил-(3-фторпропил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,94 ммоль) обрабатывают 3-фторпропиламином в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 4-(3-фторпропиламино)-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (262 мг). Полученный таким образом аминоэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (196 мг) в соответствии с общим способом Е. Вышеуказанный этиламид (0,64 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 3-этил-1-(3-фторпропил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (138 мг).

ЖХМС: m/z 332 $[M+1]^+$.

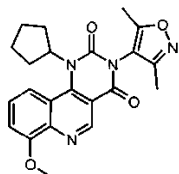
Пример 48. 1-Циклопентил-7-метокси-3-метил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-Циклопентил-7-метокси-3-метил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (18 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,1 ммоль) и метилизоцианата (0,5 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 326 $[M+1]^+$.

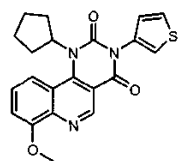
Пример 49. 1-Циклопентил-3-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-Циклопентил-3-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (17 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,1 ммоль) и 4-изоцианато-3,5-диметилизоксазола (0,05 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 407 $[M+1]^+$.

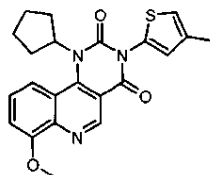
Пример 50. 1-Циклопентил-7-метокси-3-тиофен-3-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-Циклопентил-7-метокси-3-тиофен-3-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (21 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,1 ммоль) и 3-изоцианатотиофена (0,5 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 394 $[M+1]^+$.

Пример 51. 1-Циклопентил-7-метокси-3-(4-метилтиофен-2-ил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

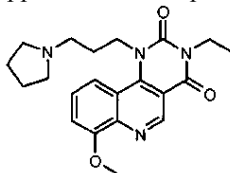


1-Циклопентил-7-метокси-3-(4-метилтиофен-2-ил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (26 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,1 ммоль) и 2-изоцианато-4-метилтиофена (0,5 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 408 $[M+1]^+$.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,44 (с, 1Н), 8,32 (с, 1Н), 7,80 (д, 1Н), 7,63 (т, 1Н), 7,28 (д, 1Н), 6,89 (с, 1Н), 5,05 (п, 1Н), 4,10 (с, 3Н), 3,02 (с, 3Н), 2,29 (м, 2Н), 2,11-2,19 (м, 4Н), 1,25 (м, 2Н) м.д.

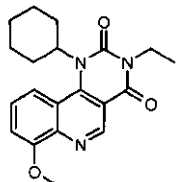
Пример 52. 3-Этил-7-метокси-1-(3-пирролидин-1-илпропил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (266 мг, 1,0 ммоль) обрабатывают 3-пирролидин-1-илпропиламино в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 8-метокси-4-(3-пирролидин-1-илпропиламино)хинолин-3-карбоновой кислоты (315 мг). Полученный таким образом аминоэфир (36 мг, 0,1 ммоль) подвергают взаимодействию с этилизоцианатом в соответствии с общим способом С, получая 3-этил-7-метокси-1-(3-пирролидин-1-илпропил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (19 мг).

ЖХМС: m/z 383 $[M+1]^+$.

Пример 53. 1-Циклогексил-3-этил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

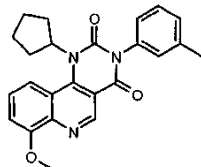


Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (266 мг, 1,0 ммоль) обрабатывают циклогексиламином в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 4-циклогексиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (286 мг). Полученный таким образом аминоэфир (33 мг, 0,1 ммоль) подвергают взаимодействию с этилизоцианатом в соответствии с общим способом С, получая 3-этил-7-метокси-1-(3-пирролидин-1-илпропил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (15 мг).

ЖХМС: m/z 354 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,58 (с, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,06-7,14 (м, 2H), 6,48 (м, 1H), 4,92 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 2,46 (м, 2H), 1,64-1,92 (м, 5H), 1,42 (м, 2H), 1,28 (м, 1H) м.д.

Пример 54. 1-Циклопентил-7-метокси-3-м-толил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

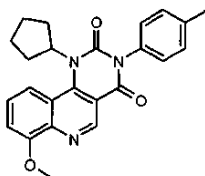


1-Циклопентил-7-метокси-3-м-толил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (29 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,1 ммоль) и 1-изоцианато-3-метилбензола (0,5 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 402 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,46 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,53 (т, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,16 (д, 1H), 7,14 (д, 1H), 6,83 (д, 1H), 5,06 (п, 1H), 4,12 (с, 3H), 2,41 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,98 (м, 4H), 1,32 (м, 2H) м.д.

Пример 55. 1-Циклопентил-7-метокси-3-п-толил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

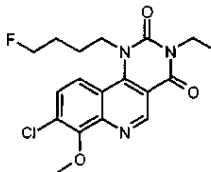


1-Циклопентил-7-метокси-3-п-толил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (26 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,1 ммоль) и 1-изоцианато-4-метилбензола (0,5 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 402 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,49 (с, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,61 (т, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,24 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 5,03 (п, 1H), 4,16 (с, 3H), 2,43 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,08 (м, 4H) и 1,24 (м, 2H) м.д.

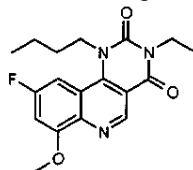
Пример 56. 8-Хлор-3-этил-1-(4-фторбутил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



Этиловый эфир 4,7-дихлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 84 ммоль) обрабатывают 4-фторбутиламином в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 7-хлор-4-(4-фторбутиламино)-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (240 мг). Полученный таким образом аминоэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (175 мг) в соответствии с общим способом E. Вышеуказанный этиламид (0,52 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 8-хлор-3-этил-1-(4-фторбутил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (117 мг).

ЖХМС: m/z 380 $[M+1]^+$.

Пример 57. 1-Бутил-3-этил-9-фтор-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

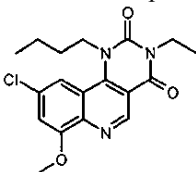


Этиловый эфир 4-хлор-6-фтор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,88 ммоль) обрабатывают бутиламином в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 4-бутиламино-6-

фтор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (282 мг). Полученный таким образом аминоэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (170 мг) в соответствии с общим способом E. Вышеуказанный этиламид (0,170 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 1-бутил-3-этил-9-фтор-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (105 мг).

ЖХМС: m/z 346 $[M+1]^+$.

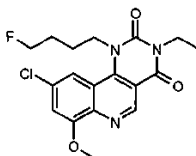
Пример 58. 1-Бутил-9-хлор-3-этил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



Этиловый эфир 4,6-дихлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,84 ммоль) обрабатывают бутиламином в соответствии с общим способом B, получая этиловый эфир 4-бутиламино-6-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (230 мг). Полученный таким образом аминоэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (155 мг) в соответствии с общим способом E. Вышеуказанный этиламид (155 мг, 0,45 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 1-бутил-9-хлор-3-этил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (87 мг).

ЖХМС: m/z 362 $[M+1]^+$.

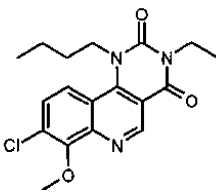
Пример 59. 9-Хлор-3-этил-1-(4-фторбутил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



Этиловый эфир 4,6-дихлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,836 ммоль) обрабатывают 4-фторбутиламином в соответствии с общим способом B, получая этиловый эфир 6-хлор-4-(4-фторбутиламино)-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (185 мг). Полученный таким образом аминоэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (105 мг) в соответствии с общим способом E. Вышеуказанный этиламид (100 мг, 0,28 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 9-хлор-3-этил-1-(4-фторбутил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (54 мг).

ЖХМС: m/z 380 $[M+1]^+$.

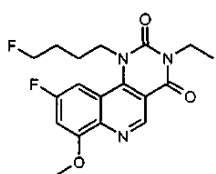
Пример 60. 1-Бутил-8-хлор-3-этил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



Этиловый эфир 4,7-дихлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,84 ммоль) обрабатывают бутиламином в соответствии с общим способом B, получая этиловый эфир 7-хлор-4-бутиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (210 мг). Полученный таким образом аминоэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (125 мг) в соответствии с общим способом E. Вышеуказанный этиламид (0,37 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 8-хлор-3-этил-1-бутил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (75 мг).

ЖХМС: m/z 380 $[M+1]^+$.

Пример 61. 3-Этил-9-фтор-1-(4-фторбутил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

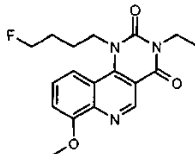


Этиловый эфир 4-хлор-6-фтор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,88 ммоль) обрабатывают 4-фторбутиламином в соответствии с общим способом B, получая этиловый эфир 6-фтор-4-(4-фторбутиламино)-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (175 мг). Полученный таким образом амино-

эфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (95 мг) в соответствии с общим способом E. Вышеуказанный этиламид (95 мг, 0,28 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 3-этил-9-фтор-1-(4-фторбутил)-7-метокси-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (52 мг).

ЖХМС: m/z 364 $[M+1]^+$.

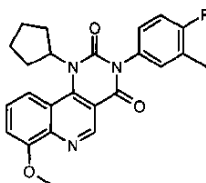
Пример 62. 3-Этил-1-(4-фторбутил)-7-метокси-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,94 ммоль) обрабатывают 4-фторбутиламином в соответствии с общим способом B, получая этиловый эфир 4-(4-фторбутиламино)-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (244 мг). Полученный таким образом аминокэфир гидролизуют до соответствующей кислоты с количественным выходом, используя общий способ D, и затем превращают в соответствующий этиламид (150 мг) в соответствии с общим способом E. Вышеуказанный этиламид (145 мг, 0,45 ммоль) подвергают взаимодействию с метилхлорформиатом в соответствии с общим способом F, получая 3-этил-1-(4-фторбутил)-7-метокси-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (95 мг).

ЖХМС: m/z 346 $[M+1]^+$.

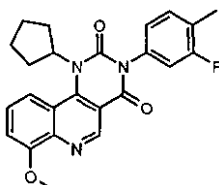
Пример 63. 1-Циклопентил-3-(4-фтор-3-метилфенил)-7-метокси-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-Циклопентил-3-(4-фтор-3-метилфенил)-7-метокси-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (25 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,1 ммоль) и 1-фтор-4-изоцианато-2-метилбензола (0,5 ммоль) в соответствии с общим способом C.

ЖХМС: m/z 420 $[M+1]^+$.

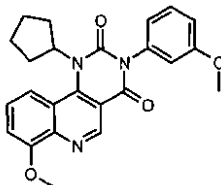
Пример 64. 1-Циклопентил-3-(3-фтор-4-метилфенил)-7-метокси-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-Циклопентил-3-(3-фтор-4-метилфенил)-7-метокси-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (28 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,1 ммоль) и 1-фтор-5-изоцианато-2-метилбензола (0,5 ммоль) в соответствии с общим способом C.

ЖХМС: m/z 420 $[M+1]^+$.

Пример 65. 1-Циклопентил-7-метокси-3-(3-метоксифенил)-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

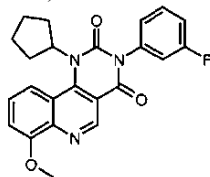


1-Циклопентил-7-метокси-3-(3-метоксифенил)-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (32 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,1 ммоль) и 1-изоцианато-3-метоксибензола (0,5 ммоль) в соответствии с общим способом C.

ЖХМС: m/z 418 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,50 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,64 (т, 1H), 7,44 (т, 1H), 7,30 (д, 1H), 6,82 (дд, 1H), 6,60 (д, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,04 (п, 1H), 4,17 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 2,40 (м, 2H), 2,04-2,20 (м, 4H), 1,24 (м, 2H) м.д.

Пример 66. 1-Циклопентил-3-(3-фторфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

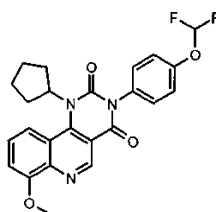


1-Циклопентил-3-(3-фторфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (23 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,1 ммоль) и 1-фтор-3-изоцианатобензола (0,5 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 406 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,45 (с, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,51 (т, 1H), 7,20 (м, 1H), 7,18 (м, 1H), 7,12 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,06 (п, 1H), 4,15 (с, 3H), 2,42 (м, 2H), 2,06-2,18 (м, 4H), 1,26 (м, 2H) м.д.

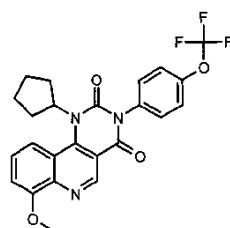
Пример 67. 1-Циклопентил-3-(4-дифторметоксифенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-Циклопентил-3-(4-дифторметоксифенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (19 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,1 ммоль) и 1-дифторметокси-4-изоцианатобензола (0,5 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 454 $[M+1]^+$.

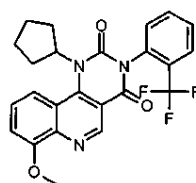
Пример 68. 1-Циклопентил-7-метокси-3-(4-трифторметоксифенил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-Циклопентил-7-метокси-3-(4-трифторметоксифенил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (24 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,1 ммоль) и 1-изоцианато-4-трифторметоксибензола (0,5 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 472 $[M+1]^+$.

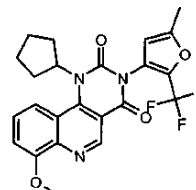
Пример 69. 1-Циклопентил-7-метокси-3-(2-трифторметилфенил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-Циклопентил-7-метокси-3-(2-трифторметилфенил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (21 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,1 ммоль) и 1-изоцианато-2-трифторметилбензола (0,5 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 456 $[M+1]^+$.

Пример 70. 1-Циклопентил-7-метокси-3-(5-метил-2-трифторметилфуран-3-ил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

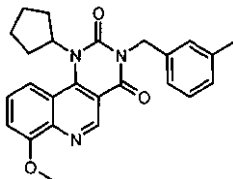


1-Циклопентил-7-метокси-3-(5-метил-2-трифторметилфуран-3-ил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (25 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кисло-

ты (0,1 ммоль) и 3-изоцианато-5-метил-2-трифторметилфурана (0,5 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 460 $[M+1]^+$.

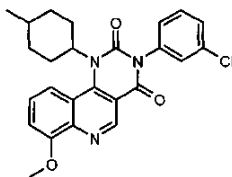
Пример 71. 1-Циклопентил-7-метокси-3-(3-метилбензил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-Циклопентил-7-метокси-3-(3-метилбензил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (18 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,1 ммоль) и 1-изоцианатометил-3-метилбензола (0,5 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 416 $[M+1]^+$.

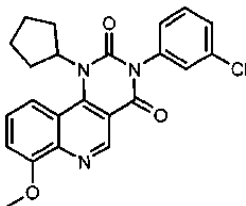
Пример 72. 3-(3-Хлорфенил)-7-метокси-1-(4-метилциклогексил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



3-(3-Хлорфенил)-7-метокси-1-(4-метилциклогексил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (115 мг) получают из этилового эфира 8-метокси-4-(4-метилциклогексиламино)хинолин-3-карбоновой кислоты (150 мг, 0,44 ммоль) и 1-хлор-3-изоцианатобензола (0,66 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 450 $[M+1]^+$.

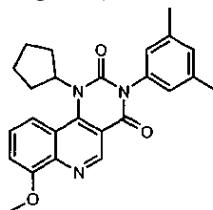
Пример 73. 3-(3-Хлорфенил)-1-циклопентил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



3-(3-Хлорфенил)-1-циклопентил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (55 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,48 ммоль) и 1-хлор-3-изоцианатобензола (0,72 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 422 $[M+1]^+$.

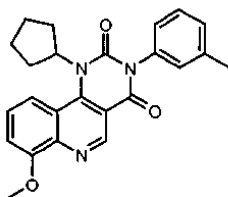
Пример 74. 1-Циклопентил-3-(3,5-диметилфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-Циклопентил-3-(3,5-диметилфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (33 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,32 ммоль) и 1-изоцианато-3,5-диметилбензола (0,48 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 416 $[M+1]^+$.

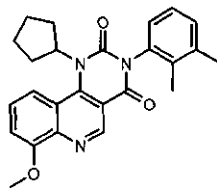
Пример 75. 1-Циклопентил-3-(3-этилфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-Циклопентил-3-(3-этилфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (89 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,32 ммоль) и 1-этил-3-изоцианатобензола (0,48 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 416 $[M+1]^+$.

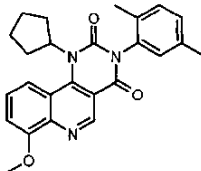
Пример 76. 1-Циклопентил-3-(2,3-диметилфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-Циклопентил-3-(2,3-диметилфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (22 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,32 ммоль) и 1-изоцианато-2,3-диметилбензола (0,48 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 416 $[M+1]^+$.

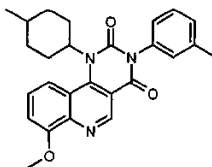
Пример 77. 1-Циклопентил-3-(2,5-диметилфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-Циклопентил-3-(2,5-диметилфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (46 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,32 ммоль) и 1-изоцианато-2,5-диметилбензола (0,48 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 416 $[M+1]^+$.

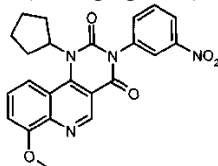
Пример 78. 7-Метокси-1-(4-метилциклогексил)-3-м-толил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



7-Метокси-1-(4-метилциклогексил)-3-м-толил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (135 мг) получают из этилового эфира 8-метокси-4-(4-метилциклогексиламино)хинолин-3-карбоновой кислоты (0,29 ммоль) и 1-изоцианато-3-метилбензола (0,44 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 430 $[M+1]^+$.

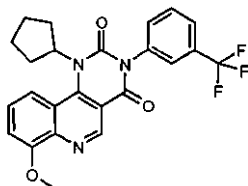
Пример 79. 1-Циклопентил-7-метокси-3-(3-нитрофенил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-Циклопентил-7-метокси-3-(3-нитрофенил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (19 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,1 ммоль) и 1-изоцианато-3-нитробензола (0,5 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 433 $[M+1]^+$.

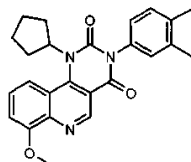
Пример 80. 1-Циклопентил-7-метокси-3-(3-трифторметилфенил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-Циклопентил-7-метокси-3-(3-трифторметилфенил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (27 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,1 ммоль) и 1-изоцианато-3-нитробензола (0,5 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 456 $[M+1]^+$.

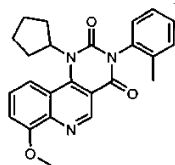
Пример 81. 1-Циклопентил-3-(3,4-диметилфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-Циклопентил-3-(3,4-диметилфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (106 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,32 ммоль) и 1-изоцианато-3,4-диметилбензола (0,48 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 416 $[M+1]^+$.

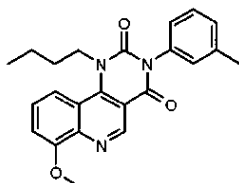
Пример 82. 1-Циклопентил-7-метокси-3-о-толил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-Циклопентил-7-метокси-3-о-толил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (24 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,1 ммоль) и 1-изоцианато-2-метилбензола (0,5 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 402 $[M+1]^+$.

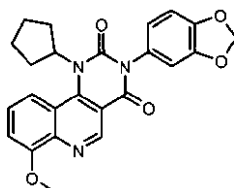
Пример 83. 1-Бутил-7-метокси-3-м-толил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-Бутил-7-метокси-3-м-толил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (17 мг) получают из этилового эфира 4-бутиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,1 ммоль) и 1-изоцианато-3-метилбензола (0,5 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 390 $[M+1]^+$.

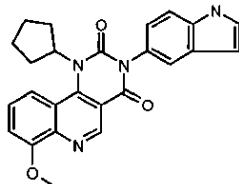
Пример 84. 3-Бензо[1,3]диоксол-5-ил-1-циклопентил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



3-Бензо[1,3]диоксол-3-ил-1-циклопентил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (33 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,1 ммоль) и 5-изоцианатобензо[1,3]диоксола (0,5 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 432 $[M+1]^+$.

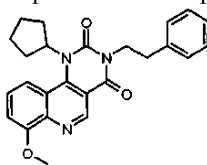
Пример 85. 1-Циклопентил-3-индан-5-ил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-Циклопентил-3-индан-3-ил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (21 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,1 ммоль) и 5-изоцианатоиндана (0,5 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 428 $[M+1]^+$.

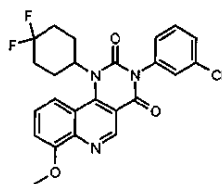
Пример 86. 1-Циклопентил-7-метокси-3-фенэтил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-Циклопентил-7-метокси-3-фенэтил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (20 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,1 ммоль) и (2-фенил)этилизоцианата (0,5 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 416 $[M+1]^+$.

Пример 87. 3-(3-Хлорфенил)-1-(4,4-дифторциклогексил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

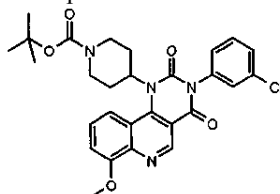


Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,94 ммоль) обрабатывают 4,4-дифторциклогексиламином в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 4-(4,4-дифторциклогексиламино)-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (192 мг). Полученный таким образом аминоэфир (92 мг, 0,25 ммоль) подвергают взаимодействию с 1-хлор-3-изоцианатобензолом в соответствии с общим способом С, получая 3-(3-хлорфенил)-1-(4,4-дифторциклогексил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (69 мг).

ЖХМС: m/z 472 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,56 (с, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,06-7,14 (м, 2H), 6,48 (м, 1H), 5,09 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 2,84 (м, 2H), 2,23 (м, 2H), 1,80-2,00 (м, 4H) м.д.

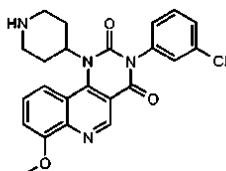
Пример 88. трет-Бутиловый эфир 4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты



Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (1,0 г, 3,77 ммоль) обрабатывают трет-бутиловым эфиром 4-аминопиперидин-1-карбоновой кислоты в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 4-(1-трет-буксокарбонилпиперидин-4-иламино)-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (1,48 г). Полученный таким образом аминоэфир (500 мг, 1,17 ммоль) подвергают взаимодействию с 1-хлор-3-изоцианатобензолом в соответствии с общим способом С, получая трет-бутиловый эфир 4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (500 мг).

ЖХМС: m/z 537 $[M+1]^+$.

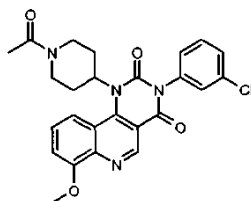
Пример 89. Дигидрохлорид 3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-пиперидин-4-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона



Дигидрохлорид 3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-пиперидин-4-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона (415 мг) получают в соответствии с общим способом Г из трет-бутилового эфира 4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (475 мг, 0,89 ммоль).

ЖХМС: m/z 437 $[M+1]^+$.

Пример 90. 1-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



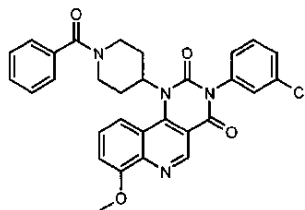
1-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (45 мг) получают в соответствии с общим способом Н из дигидрохлорида 3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-пиперидин-4-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона (50 мг, 0,1 ммоль) и ацетилхлорида.

ЖХМС: m/z 479 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,59 (с, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,10-7,18 (м, 2H), 6,48 (м, 1H), 5,18 (м, 1H), 4,82 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,95 (м, 1H), 3,20 (м, 1H), 3,58-3,78 (м,

3H), 2,08 (с, 3H), 1,78 (м, 2H) м.д.

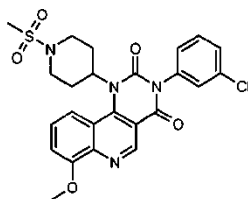
Пример 91. 1-(1-Бензоилпиперидин-4-ил)-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-(1-Бензоилпиперидин-4-ил)-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (51 мг) получают в соответствии с общим способом Н из дигидрохлорида 3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-пиперидин-4-ил-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона (50 мг, 0,1 ммоль) и бензоилхлорида.

ЖХМС: m/z 541 $[M+1]^+$.

Пример 92. 3-(3-Хлорфенил)-1-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)-7-метокси-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

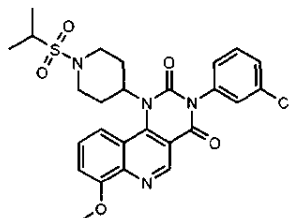


3-(3-Хлорфенил)-1-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)-7-метокси-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (47 мг) получают в соответствии с общим способом Н из дигидрохлорида 3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-пиперидин-4-ил-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона (50 мг, 0,1 ммоль) и метансульфонилхлорида.

ЖХМС: m/z 515 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,56 (с, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,09-7,18 (м, 2H), 6,48 (м, 1H), 5,06 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 4,02 (м, 2H), 3,80-3,92 (м, 7H), 1,84 (м, 2H) м.д.

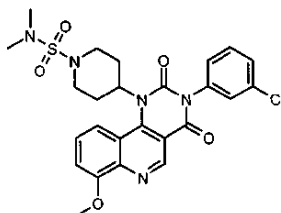
Пример 93. 3-(3-Хлорфенил)-7-метокси-1-[1-(пропан-2-сульфонил)пиперидин-4-ил]-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



3-(3-Хлорфенил)-7-метокси-1-[1-(пропан-2-сульфонил)пиперидин-4-ил]-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (51 мг) получают в соответствии с общим способом Н из дигидрохлорида 3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-пиперидин-4-ил-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона (50 мг, 0,1 ммоль) и метансульфонилхлорида.

ЖХМС: m/z 543 $[M+1]^+$.

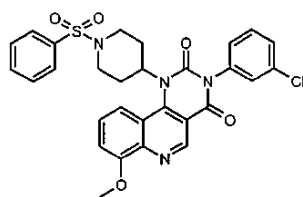
Пример 94. Диметиламид 4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2H-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пиперидин-1-сульфоновой кислоты



Диметиламид 4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2H-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пиперидин-1-сульфоновой кислоты (48 мг) получают в соответствии с общим способом Н из дигидрохлорида 3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-пиперидин-4-ил-1H-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона (50 мг, 0,1 ммоль) и N,N-диметилсульфамоилхлорида.

ЖХМС: m/z 544 $[M+1]^+$.

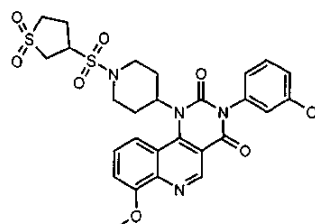
Пример 95. 1-(1-Бензолсульфонилпиперидин-4-ил)-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-(1-Бензолсульфонилпиперидин-4-ил)-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (51 мг) получают в соответствии с общим способом Н из дигидрохлорида 3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-пиперидин-4-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона (50 мг, 0,1 ммоль) и бензолсульфонилхлорида.

ЖХМС: m/z 577 $[M+1]^+$.

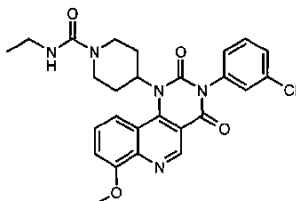
Пример 96. 3-(3-Хлорфенил)-1-[1-(1,1-диоксотетрагидро-1λ-6-тиофен-3-сульфонил)пиперидин-4-ил]-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



3-(3-Хлорфенил)-1-[1-(1,1-диоксотетрагидро-1λ-6-тиофен-3-сульфонил)пиперидин-4-ил]-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (51 мг) получают в соответствии с общим способом Н из дигидрохлорида 3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-пиперидин-4-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона (50 мг, 0,1 ммоль) и 1,1-диоксотетрагидро-1λ-6-тиофен-3-сульфонилхлорида.

ЖХМС: m/z 619 $[M+1]^+$.

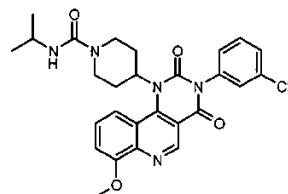
Пример 97. Этиламид 4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты



Этиламид 4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (40 мг) получают в соответствии с общим способом Н из дигидрохлорида 3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-пиперидин-4-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона (50 мг, 0,1 ммоль) и этилизоцианата.

ЖХМС: m/z 508 $[M+1]^+$.

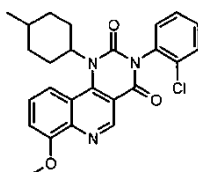
Пример 98. Изопропиламид 4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты



Изопропиламид 4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (39 мг) получают в соответствии с общим способом Н из дигидрохлорида 3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-пиперидин-4-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона (50 мг, 0,10 ммоль) и изопропилизоцианата.

ЖХМС: m/z 508 $[M+1]^+$.

Пример 99. 3-(2-Хлорфенил)-7-метокси-1-(4-метилциклогексил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

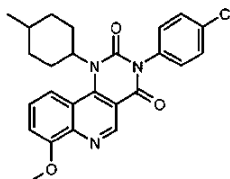


3-(2-Хлорфенил)-7-метокси-1-(4-метилциклогексил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (50 мг) получают из этилового эфира 8-метокси-4-(4-метилциклогексиламино)хинолин-3-карбоновой кислоты (0,164 ммоль) и 1-хлор-2-изоцианатобензола (0,25 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 450 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,58 (с, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,54-7,59 (м, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,06 (м, 2H), 6,42 (м, 1H), 4,91 (м, 1H), 4,06 (с, 3H), 2,71 (м, 1H), 1,98 (м, 1H), 1,65 (м, 4H), 1,56 (м, 1H), 1,08 (д, 3H) м.д.

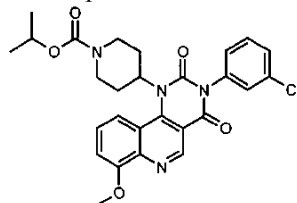
Пример 100. 3-(4-Хлорфенил)-7-метокси-1-(4-метилциклогексил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



3-(4-Хлорфенил)-7-метокси-1-(4-метилциклогексил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (55 мг) получают из этилового эфира 8-метокси-4-(4-метилциклогексиламино)хинолин-3-карбоновой кислоты (0,164 ммоль) и 1-хлор-4-изоцианатобензола (0,25 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 450 $[M+1]^+$.

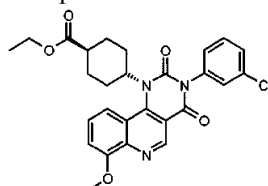
Пример 101. Изопропиловый эфир 4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты



Изопропиловый эфир 4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (47 мг) получают в соответствии с общим способом Н из дигидрохлорида 3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-пиперидин-4-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона (50 мг, 0,105 ммоль) и изопропилхлорформиата.

ЖХМС: m/z 523 $[M+1]^+$.

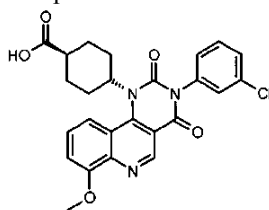
Пример 102. Этиловый эфир транс-4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]циклогексанкарбоновой кислоты



Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,94 ммоль) обрабатывают этиловым эфиром транс-4-аминоциклогексанкарбоновой кислоты в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 8-метокси-4-(транс-4-этоксикарбонилциклогексиламино)хинолин-3-карбоновой кислоты (207 мг). Полученный таким образом аминоэфир (200 мг, 0,50 ммоль) подвергают взаимодействию с 1-хлор-3-изоцианатобензолом в соответствии с общим способом С, получая этиловый эфир транс-4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]циклогексанкарбоновой кислоты (175 мг).

ЖХМС: m/z 508 $[M+1]^+$.

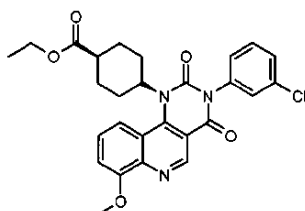
Пример 103. Гидрохлорид транс-4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]циклогексанкарбоновой кислоты



Гидрохлорид транс-4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]циклогексанкарбоновой кислоты (31 мг) получают в соответствии с общим способом I из этилового эфира транс-4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]циклогексанкарбоновой кислоты (75 мг, 0,15 ммоль).

ЖХМС: m/z 480 $[M+1]^+$.

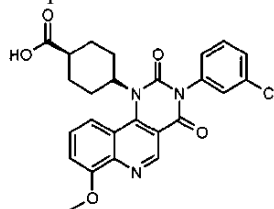
Пример 104. Этиловый эфир цис-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]циклогексанкарбоновой кислоты



Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,94 ммоль) обрабатывают этиловым эфиром цис-4-аминоциклогексанкарбоновой кислоты в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 8-метокси-4-(цис-4-этоксикарбонилциклогексиламино)хинолин-3-карбоновой кислоты (198 мг). Полученный таким образом аминоксид (175 мг, 0,44 ммоль) подвергают взаимодействию с 1-хлор-3-изоцианатобензолом в соответствии с общим способом С, получая этиловый эфир цис-4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]циклогексанкарбоновой кислоты (138 мг).

ЖХМС: m/z 508 $[M+1]^+$.

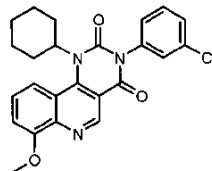
Пример 105. Гидрохлорид цис-4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]циклогексанкарбоновой кислоты



Гидрохлорид цис-4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]циклогексанкарбоновой кислоты (35 мг) получают в соответствии с общим способом I из этилового эфира цис-4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]циклогексанкарбоновой кислоты (75 мг, 0,15 ммоль).

ЖХМС: m/z 480 $[M+1]^+$.

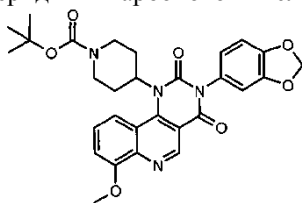
Пример 106. 3-(3-Хлорфенил)-1-циклогексил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



3-(3-Хлорфенил)-1-циклогексил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (30 мг) получают из этилового эфира 4-циклогексиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,1 ммоль) и 1-хлор-3-изоцианатобензола (0,15 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 436 $[M+1]^+$.

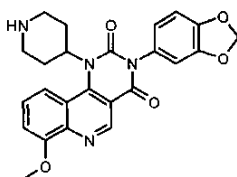
Пример 107. трет-Бутиловый эфир 4-(3-бензо[1,3]диоксол-5-ил-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоновой кислоты



трет-Бутиловый эфир 4-(3-бензо[1,3]диоксол-5-ил-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (110 мг) получают из этилового эфира 4-(1-трет-бутоксикарбонилпиперидин-4-иламино)-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,31 ммоль) и 5-изоцианатобензо[1,3]диоксила (0,465 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 547 $[M+1]^+$.

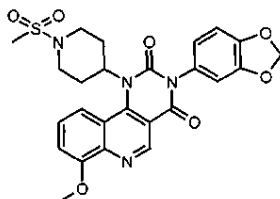
Пример 108. Дигидрохлорид 3-бензо[1,3]диоксол-5-ил-7-метокси-1-пиперидин-4-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона



Дигидрохлорид 3-бензо[1,3]диоксол-5-ил-7-метокси-1-пиперидин-4-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона (88 мг) получают в соответствии с общим способом G из трет-бутилового эфира 4-(3-бензо[1,3]диоксол-5-ил-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (100 мг, 183 ммоль).

ЖХМС: m/z 447 $[M+1]^+$.

Пример 109. 3-Бензо[1,3]диоксол-5-ил-1-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

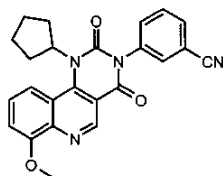


3-Бензо[1,3]диоксол-5-ил-1-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (45 мг) получают в соответствии с общим способом H из дигидрохлорида 3-бензо[1,3]диоксол-5-ил-7-метокси-1-пиперидин-4-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона (50 мг, 0,1 ммоль) и метансульфонилхлорида.

ЖХМС: m/z 525 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,52 (с, 1H), 7,15 (м, 1H), 7,08 (м, 1H), 6,92 (м, 1H), 6,86 (м, 1H), 6,70-6,76 (м, 2H), 6,19 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,09 (м, 1H), 4,38 (м, 1H), 4,18 (м, 2H), 4,07 (с, 3H), 3,26 (м, 2H), 2,91 (м, 2H), 2,68 (м, 2H), 1,78 (м, 2H), 1,14 (т, 3H) м.д.

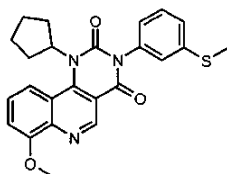
Пример 110. 3-(1-Циклопентил-7-метокси-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-3-ил)бензонитрил



3-(1-Циклопентил-7-метокси-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-3-ил)бензонитрил (19 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,1 ммоль) и 3-изоцианатобензонитрила (0,5 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 413 $[M+1]^+$.

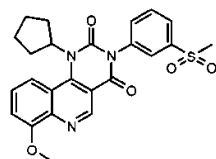
Пример 111. 1-Циклопентил-7-метокси-3-(3-метилсульфанилфенил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-Циклопентил-7-метокси-3-(3-метилсульфанилфенил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (28 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,1 ммоль) и 1-изоцианато-3-метилсульфанилбензола (0,5 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 434 $[M+1]^+$.

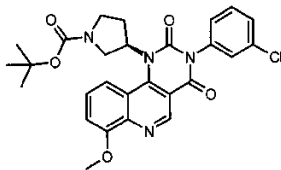
Пример 112. 1-Циклопентил-3-(3-метансульфонилфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-Циклопентил-3-(3-метансульфонилфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (21 мг) получают в соответствии с общим способом J из 1-циклопентил-7-метокси-3-(3-метилсульфанилфенил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона (21 мг, 0,5 ммоль).

ЖХМС: m/z 466 $[M+1]^+$.

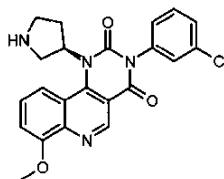
Пример 113. трет-Бутиловый эфир 3-[(R)-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты



Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (266 мг, 1,0 ммоль) обрабатывают трет-бутиловым эфиром (R)-3-аминопирролидин-1-карбоновой кислоты в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 4-((R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-иламино)-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (381 мг). Полученный таким образом аминоксир (208 мг, 0,5 ммоль) подвергают взаимодействию с 1-хлор-3-изоцианатобензолом в соответствии с общим способом С, получая трет-бутиловый эфир 3-[(R)-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты (194 мг).

ЖХМС: m/z 523 $[M+1]^+$.

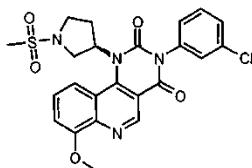
Пример 114. Дигидрохлорид (R)-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-пирролидин-3-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона



Дигидрохлорид (R)-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-пирролидин-3-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона (59 мг) получают в соответствии с общим способом G из трет-бутилового эфира 3-[(R)-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты (105 мг, 0,2 ммоль).

ЖХМС: m/z 423 $[M+1]^+$.

Пример 115. 3-(3-Хлорфенил)-1-((R)-1-метансульфонилпирролидин-3-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион

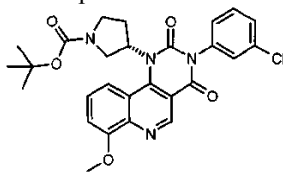


3-(3-Хлорфенил)-1-((R)-1-метансульфонилпирролидин-3-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (29 мг) получают в соответствии с общим способом H из дигидрохлорида (R)-3-(3-

хлорфенил)-7-метокси-1-пирролидин-3-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона (42 мг, 0,1 ммоль) и метансульфонилхлорида.

ЖХМС: m/z 501 $[M+1]^+$.

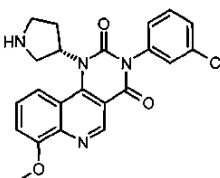
Пример 116. трет-Бутиловый эфир 3-[(S)-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты



Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (266 мг, 1,0 ммоль) обрабатывают трет-бутиловым эфиром (S)-3-аминопирролидин-1-карбоновой кислоты в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 4-((S)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-иламино)-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (345 мг). Полученный таким образом аминоэфир (208 мг, 0,5 ммоль) подвергают взаимодействию с 1-хлор-3-изоцианатобензолом в соответствии с общим способом С, получая трет-бутиловый эфир 3-[(S)-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты (177 мг).

ЖХМС: m/z 523 $[M+1]^+$.

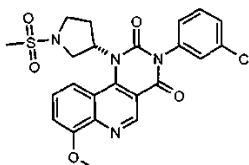
Пример 117. Дигидрохлорид (S)-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-пирролидин-3-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона



Дигидрохлорид (S)-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-пирролидин-3-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона (53 мг) получают в соответствии с общим способом G из трет-бутилового эфира 3-[(S)-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты (105 мг, 0,2 ммоль).

ЖХМС: m/z 423 $[M+1]^+$.

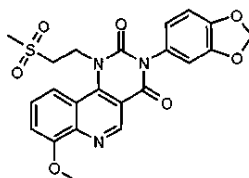
Пример 118. 3-(3-Хлорфенил)-1-((S)-1-метансульфонилпирролидин-3-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



3-(3-Хлорфенил)-1-((S)-1-метансульфонилпирролидин-3-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (27 мг) получают в соответствии с общим способом H из дигидрохлорида (S)-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-пирролидин-3-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона (42 мг, 0,1 ммоль) и метансульфонилхлорида.

ЖХМС: m/z 501 $[M+1]^+$.

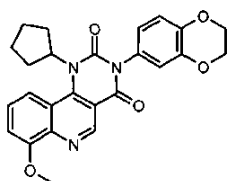
Пример 119. 3-Бензо[1,3]диоксол-5-ил-1-(2-метансульфонилэтил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



Этиловый эфир 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (266 мг, 1,0 ммоль) обрабатывают 2-метансульфонилэтиламино в соответствии с общим способом В, получая этиловый эфир 4-(2-метансульфонилэтиламино)-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (305 мг). Полученный таким образом аминоэфир (70 мг, 0,2 ммоль) подвергают взаимодействию с 5-изоцианатобензо[1,3]диоксолом в соответствии с общим способом С, получая 3-бензо[1,3]диоксол-5-ил-1-(2-метансульфонилэтил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (43 мг).

ЖХМС: m/z 471 $[M+1]^+$.

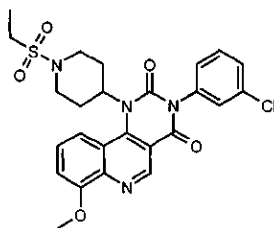
Пример 120. 1-Циклопентил-3-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



1-Циклопентил-3-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (18 мг) получают из этилового эфира 4-циклопентиламино-8-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты (0,1 ммоль) и 6-изоцианато-2,3-дигидробензо[1,4]диоксина (0,5 ммоль) в соответствии с общим способом С.

ЖХМС: m/z 446 $[M+1]^+$.

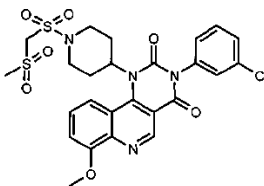
Пример 121. 3-(3-Хлорфенил)-1-(1-этансульфонилпиперидин-4-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



3-(3-Хлорфенил)-1-(1-этансульфонилпиперидин-4-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (32 мг) получают в соответствии с общим способом Н из дигидрохлорида 3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-пиперидин-4-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона (40 мг) и этансульфонилхлорида.

ЖХМС: m/z 529 $[M+1]^+$.

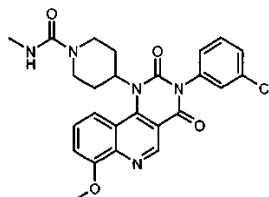
Пример 122. 3-(3-Хлорфенил)-1-(1-метансульфонилметансульфонилпиперидин-4-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



3-(3-Хлорфенил)-1-(1-этансульфонилпиперидин-4-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (42 мг) получают в соответствии с общим способом Н из дигидрохлорида 3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-пиперидин-4-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона (40 мг) и метансульфонилметансульфонилхлорида.

ЖХМС: m/z 594 $[M+1]^+$.

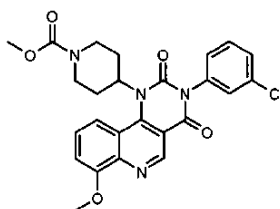
Пример 123. Метиламид 4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты



3-(3-Хлорфенил)-1-(1-этансульфонилпиперидин-4-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион (30 мг) получают, осуществляя взаимодействие дигидрохлорида 3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-пиперидин-4-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона (75 мг) с карбонилдиимидазолом и метиламином.

ЖХМС: m/z 494 $[M+1]^+$.

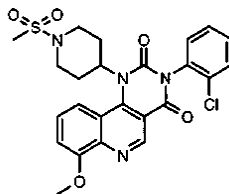
Пример 124. Метиловый эфир 4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты



Метилловый эфир 4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (35 мг) получают, осуществляя взаимодействие дигидрохлорида 3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-пиперидин-4-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона (40 мг) с карбонилдииммазолем и метиламином.

ЖХМС: m/z 495 $[M+1]^+$.

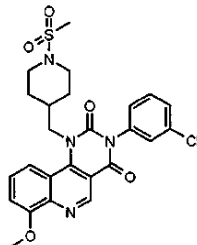
Пример 125. 3-(3-Хлорфенил)-1-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



Указанное в заголовке соединение получают, используя те же процедуры, которые раскрыты для получения 3-(3-хлорфенил)-1-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона.

ЖХМС: m/z 515 $[M+1]^+$.

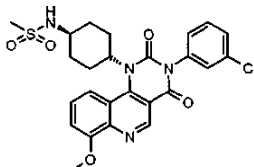
Пример 126. 3-(3-Хлорфенил)-1-(1-метансульфонилпиперидин-4-илметил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион



Указанное в заголовке соединение получают, используя те же процедуры, которые раскрыты для получения 3-(3-хлорфенил)-1-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона, используя трет-бутиловый эфир 4-аминометилпиперидин-1-карбоновой кислоты.

ЖХМС: m/z 529 $[M+1]^+$.

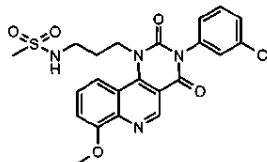
Пример 127. N-{4-[(S)-(3-Хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]транскологексил}метансульфонамид



Указанное в заголовке соединение получают, используя те же процедуры, которые раскрыты для получения 3-(3-хлорфенил)-1-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона, используя трет-бутиловый эфир транс-(4-аминоциклогексил)карбаминовой кислоты, за исключением того, что циклизацию осуществляют в соответствии с общим способом К.

ЖХМС: m/z 529 $[M+1]^+$.

Пример 128. N-{3-[3-(3-Хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пропил}метансульфонамид



Указанное в заголовке соединение получают, используя те же процедуры, которые раскрыты для получения 3-(3-хлорфенил)-1-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-диона, за исключением того, что циклизацию аминозэфира осуществляют в соответствии с общим способом К.

ЖХМС: m/z 489 $[M+1]^+$.

Биологические примеры.

Соединения настоящего изобретения включают ингибиторы синтеза TNF- α . Соединения можно анализировать *in vitro* по их способности ингибировать накопление TNF- α в клеточных культурах. Связывание ингибитора можно также измерить, используя введение радиометки в ингибитор перед осуществ-

влением связывания, выделяя ингибитор или комплекс и определяя количество радиомеченых связей. Альтернативно, связывание ингибитора можно определить, осуществляя конкурентный эксперимент, в котором новые ингибиторы инкубируют с известными радиолигандами. Соединения можно также анализировать по их способности воздействовать на клеточные или физиологические функции, опосредствованные активностью. Способы анализа каждой из указанных активностей раскрыты в рассматриваемом описании или известны специалистам.

Обычно варианты соединений настоящего изобретения, пригодные для фармацевтических применений, могут иметь представляющие интерес ингибирующие эффективности (IK_{50}) ниже чем 100 мкМ. В одном из вариантов настоящего изобретения, пригодном для фармацевтических применений, IK_{50} для указанного варианта соединений в отношении представляющего интерес белка составляет около 50 мкМ. Для конкретных применений могут быть полезны более низкие значения ингибирующей эффективности. Так, в другом варианте соединения настоящего изобретения могут ингибировать TNF- α при IK_{50} в интервале значений менее чем 10 мкМ.

Соединения настоящего изобретения вызывают важные и измеримые фармакологические реакции.

Анализ цельной человеческой крови.

Кровь отбирают, используя пункцию из вены здорового донора-человека. Предпочтительно, чтобы все доноры были предварительно проверены на наличие заболеваний, передаваемых половым путем, а также на ВИЧ и были осмотрены врачом. Кровь отбирают в 50 см³ шприцы, содержащие по 0,5 мл натрийгепарина (BD, 5000 Ед/мл). Обычно от каждого донора получают 100-150 мл гепаринизированной крови.

В третий 50 см³ шприц кровь отбирают без гепарина. Негепаринизированную кровь немедленно переливают в 5-6-8 мл ампулы для коагулирования (с красно-серым колпачком), содержащие гелевую пробку (Becton Dickinson).

Сгустки крови выделяют центрифугированием при 1200 \times g в течение 15 мин. Сыворотку удаляют, помещают в стерильную ампулу и сохраняют.

Соединения получают в виде исходных растворов в ДМСО. Все соединения получают как 20 мМ растворы и затем осуществляют серийные разбавления в ДМСО. Конечные ДМСО концентрации в анализе не превышают 0,5%.

Соединения добавляют в стерильные полипропиленовые блоки с глубокими лунками (Corning), а затем добавляют 360 мкл гепаринизированной крови. Блоки покрывают полоской липкой фольги, затем переворачивают для перемешивания.

Блоки, содержащие соединение и кровь, помещают в инкубатор при 37 $^{\circ}$ C на 30 мин.

Приготавливают исходный раствор LPS, используя сохраненную человеческую сыворотку. Для приготовления исходного раствора добавляют 1 мкл LPS (5 мг/мл; Sigma Cat # L3024) к 5 мл человеческой сыворотки. В каждую лунку добавляют 40 мкл сыворотки, содержащей LPS. Накрывают фольгой и перемешивают, переворачивая блок. Если кровь не свертывается или демонстрирует экстенсивный гемолиз, LPS можно получить аналогичным образом, используя человеческую сыворотку типа АВ (Cambrex).

После 4-часового инкубирования при 37 $^{\circ}$ C блоки центрифугируют при 1000 \times g для полного осаждения RBC.

Полученную плазму собирают и помещают в 96-луночный полипропиленовый планшет и хранят при 4 $^{\circ}$ C.

Образцы тестируют в отношении TNF или других цитокинов в соответствии с инструкциями изготовителя (TNF ELISA; R&D Systems, Cat # DY210). Для тестирования в отношении TNF образцы разбавляют 1:20, используя PBS + 1% BSA.

Анализ синтеза TNF человеческими PBMC.

Человеческие PBMC получают из лейкопак от здорового донора-человека.

Обычно всех доноров предварительно проверяют на наличие STD, ВИЧ и подвергают врачебному осмотру. Одну из двух ампул оттаивают при 37 $^{\circ}$ C и затем снова суспендируют в 45-85 мл RPMI + 10% FBS до конечной концентрации 2,5 \times 10⁶ клеток/мл. Повторно суспендированные клетки фильтруют для удаления всех крупных сгустков (BD Falcon Cell strainer, 70 мкМ. Cat #352350). 100 мкл клеток добавляют в каждую из 96 лунок планшета с культурой тканей (Corning Costar # 3595) и уравнивают во влажном инкубаторе с 5% CO₂ при 37 $^{\circ}$ C в течение 30 мин.

Приготовление соединений для добавления к клеткам: все соединения находятся в исходных ДМСО растворах при 20 мМ. Рабочий исходный раствор для тестирования клеток получают в виде 4 \times концентрированного материала в RPMI + 10% FBS. Соединения помещают в полипропиленовый блок и затем разбавляют соответствующим количеством RPMI + 10% FBS. Обычно 2,6 мкл 20 мМ исходного раствора разбавляют до 650 мкл конечного объема, достигая 80 мкМ исходной концентрации в исходных растворах. RPMI добавляют в исходный раствор в ДМСО, вводя с помощью пипетки в ампулу или блок. Затем осуществляют серийные разбавления соединения, используя RPMI + 10% FBS. Конечные ДМСО концентрации не превышают 0,5% в анализе.

Соединения добавляют к клеткам в виде 4× рабочего исходного раствора. 50 мкл соединения, полученного, как указано выше, добавляют к клеткам и снова уравнивают во влажном инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C в течение 30 мин.

Исходный раствор LPS получают, используя RPMI + 10% FBS. Для получения исходного раствора 2,8 мкл LPS (5 мг/мл; Sigma Cat # L3024) добавляют к 35 мл среды. 50 мкл LPS в среде добавляют к клеткам. К контрольным культурам без LPS добавляют только RPMI + 10% FBS. После инкубирования в течение ночи при 37°C собирают надосадочную жидкость клеточных культур и хранят в полипропиленовом 96-луночном планшете.

Образцы тестируют в отношении TNF в соответствии с инструкциями изготовителя (TNF ELISA; R&D Systems, Cat # DY210). Осуществляют серийные разбавления образцов, используя PBS + 1% BSA до соответствующей степени разбавления для приготовления клеток, обычно как разбавления 1:4 или 1:6.

Результаты ингибирования TNF выбранными соединениями настоящего изобретения представлены в табл. 1.

Таблица 1

Пример №	Ингибирование TNF (мкМ)	Пример №	Ингибирование TNF (мкМ)	Пример №	Ингибирование TNF (мкМ)
1	0,18	4	14,2	5	0,27
10	0,41	16	0,68	17	0,39
18	1,1	28	3,5	29	0,92
30	2,5	32	2,6	33	20
34	3,6	37	20	38	0,45
39	1,3	41	0,5	45	0,2
46	1	47	0,9	48	1,4
51	0,03	54	0,006	55	0,163
72	0,004	73	0,009	75	0,006
78	0,001	83	0,001	84	0,002
87	0,002	88	0,001	89	0,005
90	0,002	91	0,001	92	0,0024
93	0,0004	94	0,0004	95	0,001
96	0,0004	97	0,0006	98	0,0003
99	0,02	100	0,0009	103	0,001
106	0,004	107	0,001	108	0,45
109	0,008	110	0,123	111	0,074
112	0,28	113	0,0003	114	0,031
115	0,029	116	0,002	117	1,0
118	0,029	120	0,24	124	50
126	0,002	127	0,006		

Получение мононуклеарных клеток человеческой периферической крови из донорных leukorак.

Человеческие донорные leukorак получают от здоровых людей-доноров (Analytical Biological Services). Донорные leukorак получают с доставкой в течение ночи. Все упаковки крови поставляют в условиях холода в абсорбентном упаковочном материале.

Донорный leukorак открывают в асептических условиях, в боксе, используя скальпель или новое бритвенное лезвие, очищенное спиртом.

Донорные клетки декантируют в 180 мл коническую полипропиленовую ампулу (Nalgene Nunc # CS48; VWR #21020-500 или BD tube (VWR #21008-943). Обычно из донорного leukopak получают 70-90 мл клеток.

Упаковочный контейнер промывают 50 мл стерильного сбалансированного солевого раствора Хэнкса (HBSS; Invitrogen w/o phenol red). Декантируют в клетки.

Клеточную суспензию доводят до конечного объема 180 мл, используя HBSS при комнатной температуре.

Добавляют 30 мл клеточной суспензии в каждую из 6×50 мл конических пробирок (Corning).

Покрывают клеточную суспензию 15 мл гистопак (Histopaque 1,077 г/мл; Sigma 10771) при комнатной температуре. Используют 50 мл шприц и иглу для спинномозговых инъекций 18 GA 6 дюймов (BD #408360; 1,2×152 мм; 18 GA), чтобы ввести гистопак, не нарушая поверхность.

Пробирки центрифугируют в течение 30 мин при 400×g при комнатной температуре. Тормозное устройство на центрифуге должно быть отключено.

Среду из пробирок отсасывают, стараясь не нарушить клетки на поверхности. Удаляют с поверхности PBMC отсасыванием, стараясь не нарушить остаточный осадок эритроцитов.

Клетки собирают и снова суспендируют до 200 мл. Распределяют в 4×50 мл полипропиленовые пробирки и центрифугируют при 400×g в течение 10 мин. Отсасывают надосадочную жидкость и снова суспендируют клетки в 100 мл HBSS. Дважды повторяют стадию центрифужной промывки. Полученные в конце осадки снова суспендируют в 50 мл HBSS и фильтруют для удаления всех крупных сгустков. (BD Falcon Cell strainer, 70 DM. Cat #352350).

Клетки подсчитывают, используя гемацитометр. Разбавляют 0,5 мл клеток в 9,5 мл HBSS и подсчитывают. Определяют количество клеток.

Клетки осаждают при 400×g в течение 10 мин. Снова суспендируют клетки в фетальной телячьей сыворотке (термоинактивированной; Invitrogen), содержащей 6% ДМСО до конечной концентрации 1×10^8 клеток/мл.

Отбирают аликвоты клеток в криоампулы в количестве 1 мл в ампулу.

Помещают клетки в блоки для замораживания клеток и помещают их в морозильник при -80°C на ночь.

Вынимают клетки из морозильника и помещают в хранилище с жидким азотом.

Перед использованием клеток в профильных анализах определяют способность клеток реагировать на LPS (липополисахариды Escherichia coli 0111:B4; Sigma Cat #L3024, 5 мг вновь суспендированные в 1 мл RPMI) и S100b (телячий S100b; Calbiochem, Cat #559290, вновь суспендированный в 1 мл RPMI + 10% FBS).

Оттаивают одну из ампул с клетками и снова суспендируют в 40 мл RPMI (ATCC; Cat #30-2001) + 10% фетальной телячьей сыворотки до конечной концентрации $2,5 \times 10^6$ клеток/мл.

Помещают 100 мкл клеток в каждую лунку 96-луночного планшета для культуры тканей (Corning Costar #3595) и уравнивают во влажном инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C в течение 30 мин.

Добавляют 100 мкл RPMI + 10% FBS с добавлением или без добавления LPS (100 нг/мл) или S100 (20 мкг/мл).

После инкубирования в течение ночи при 37°C собирают надосадочную жидкость и хранят в полипропиленовом 96-луночном планшете при 4°C.

Образцы тестируют на содержание TNF или других цитокинов в соответствии с инструкциями изготовителя (TNF ELISA; R&D Systems, Cat #DY210). Осуществляют серийное разбавление образцов, используя PBS + 1% BSA до получения подходящей степени разбавления для клеточного препарата.

Анализ ингибирования PDE4.

Аналитический набор для анализа фосфодиэстеразы, основанный на TR-FRET, от "Molecular Devices" используют для выяснения того, действительно ли указанные соединения являются непосредственными ингибиторами фермента PDE4. Используют рофлумиласт (Roflumilast) в качестве позитивного контроля, соединения настоящего изобретения тестируют относительно меченого флуоресцином сAMP субстрата. Принцип анализа основан на связывании нуклеотидмонофосфата, вырабатываемого при превращении сAMP в 5'AMP за счет PDE в "ИМАР связывающий реагент", который, в свою очередь, также связывается с отдельным комплексом, содержащим тербий (Tb)-донорную молекулу. Близость флуоресцированного 5'AMP с донором Tb обеспечивает флуоресцентный резонансный перенос энергии. Ингибитор PDE должен уменьшать превращение сAMP в 5'AMP, тем самым уменьшая количество монофосфата, который связывается со связывающим ИМАР реагентом и уменьшает результирующий FRET сигнал.

Следующая процедура была осуществлена для получения раскрытых далее экспериментальных данных.

Аналитический буфер получают, разбавляя 5× поставляемый буфер на основе Tween 1:5 в воде и получая 1× буфер. К полученному буферу добавляют необходимые добавки (DTT или MnCl₂). В отдельном 96-луночном полипропиленовом планшете осуществляют разбавления соединения в аналитическом

буфере. Приготавливают отдельные микроцентрифужные пробирки с PDE4B и PDE4D в соответствии с планом анализа - в аналитическом буфере. Пробирки хранят на льду. Концентрацию фермента, указанную в плане анализа, разбавляют 1:4. Раствор FAM-cAMP субстрата получают в соответствии с планом анализа. 5 мкл соединения переносят из полипропиленового планшета в черный 384-луночный планшет. Указанный планшет коротко центрифугируют, чтобы убедиться в том, что все 5 мкл оказались на дне. Вплоть до 80 мкл полученного раствора PDE4B фермента переносят в чередующиеся лунки в ряду "N" 384-луночного планшета, начиная с лунки N1. Вплоть до 80 мкл полученного раствора PDE4B фермента переносят в чередующиеся лунки в ряду "O" 384-луночного планшета, начиная с лунки O2. Раствор cAMP субстрата переносят в нижний ряд отдельного 96-луночного планшета. 5 мкл ферментного раствора из "резервуарного" ряда (N или O) переносят в каждую из лунок, содержащих соединения, в соответствии с предложенной схемой. Затем 10 мкл cAMP субстрата переносят в указанные лунки. Порядок переноса "вначале субстрат" или "вначале фермент" можно изменять в зависимости от того, что является оптимальным. Конечная концентрация cAMP составляет 100 нМ в реакции. 20 мкл аналитического буфера переносят пипеткой в отдельные лунки - они являются "пустыми". Планшет закрывают алюминиевой фольгой и инкубируют при 30°C в течение 90 мин. Получают TR-FRET раствор. 4 мл 1× IMAP буфера А добавляют к 6 мл IMAP буфера В. К этому добавляют 25 мкл (1/800 от 20 мл) связывающих шариков и перемешивают переворачиванием. 60 мкл полученной таким образом смеси переносят пипеткой в 2 из лунок, содержащих "пустой" аналитический буфер. Затем 49,7 мкл (1/400 от оставшегося объема) донорного Tb раствора добавляют к оставшемуся TR-FRET раствору и перемешивают переворачиванием. 60 мкл полученного раствора переносят пипеткой в оставшиеся 2 "пустые" лунки, содержащие аналитический буфер. Раствор TR-FRET выливают в пипеточный резервуар и используют многоканальную пипетку, чтобы ввести 60 мкл раствора во все аналитические лунки. Лунки покрывают полоской фольги и инкубируют по меньшей мере 3 ч или в течение ночи в темноте (например, в шкафу) при комнатной температуре. Планшет считывают, используя считывающее устройство Envision Reader: эмиссия 1: 520/эмиссия 2: 486/испускание: 340. Зеркало: Umbelliferone (UV).

Представленные ниже данные получены в результате описанной выше процедуры (табл. 2).

Таблица 2

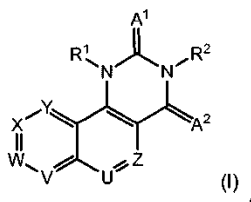
Пример №	PDE4B2 ИК ₅₀ (нМ)	PDE4D ИК ₅₀ (нМ)	Пример №	PDE4B2 ИК ₅₀ (нМ)	PDE4D ИК ₅₀ (нМ)
30	17000	25000	32	25000	25000
33	12400	25000	51	126	616
54	78	338	84	513	827
92	68	151	103	17	55
115	49	163	118	80	206
121	26	59	122	39	80
127	25	73			

Наблюдаемые специфические фармакологические реакции могут меняться в соответствии с и в зависимости от выбранного конкретного активного соединения или от того, присутствуют ли фармацевтические носители, а также от используемого типа композиции и способа его введения, и такие ожидаемые варианты или различия в полученных результатах рассматриваются в соответствии с практикой настоящего изобретения.

Хотя в описании проиллюстрированы и подробно раскрыты конкретные варианты настоящего изобретения, настоящее изобретение ими не ограничено. Приведенные выше подробные описания представлены в качестве примера настоящего изобретения, и их не следует рассматривать как ограничивающие каким-либо образом настоящее изобретение. Специалистам должны быть очевидны его модификации, и все модификации, которые не выходят за рамки сущности настоящего изобретения, включены в объем прилагаемой формулы настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



где A¹ представляет собой O;

A² представляет собой O;

U представляет собой N;

V представляет собой C-O-CH₃;

W представляет собой C-H;

X представляет собой C-H;

Y представляет собой C-H;

Z представляет собой C-H;

R¹ представляет собой циклопентил или циклогексил, каждый из которых необязательно замещен -C(O)-O-R⁹ или -NH-SO₂-R¹⁰; или

R¹ представляет собой пиперидин-4-ил или пирролидин-3-ил, каждый из которых необязательно замещен -C(O)-O-R⁹ или -SO₂-R¹⁰; или

R¹ представляет собой 1-(1,1-диоксотетрагидро-1λ-6-тиофен-3-сульфонил)пиперидин-4-ил;

R² представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более галогенами или C₁₋₁₂алкилами; или

R² представляет собой фурил или тиенил, каждый из которых необязательно замещен одним или более C₁₋₁₂алкилами или C₁₋₁₂галогеналкилами; или

R² представляет собой 3-бензо[1,3]диоксол-5-ил;

R⁹ представляет собой водород или C₁₋₁₂алкил;

R¹⁰ представляет собой C₁₋₁₂алкил.

2. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой циклопентил или циклогексил, каждый из которых необязательно замещен -C(O)-O-R⁹.

3. Соединение по п.2, где R¹ представляет собой циклопентил.

4. Соединение по п.2, где R¹ представляет собой циклогексил, замещенный -C(O)-O-R⁹.

5. Соединение по п.4, где R⁹ представляет собой водород.

6. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой пиперидин-4-ил или пирролидин-3-ил, каждый из которых необязательно замещен -C(O)-O-R⁹ или -SO₂-R¹⁰.

7. Соединение по п.6, где R¹ представляет собой пиперидин-4-ил или пирролидин-3-ил, замещенный в положении 1 группой -SO₂-R¹⁰.

8. Соединение по п.7, где R¹⁰ представляет собой метил или этил.

9. Соединение по любому одному из пп.1-8, где R² представляет собой 3-хлорфенил.

10. Соединение по п.1, где соединение представляет собой соединение, выбранное из группы, включающей:

1-циклопентил-7-метокси-3-тиофен-2-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;

1-циклопентил-7-метокси-3-фенил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;

1-циклопентил-7-метокси-3-тиофен-3-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;

1-циклопентил-7-метокси-3-(4-метилтиофен-2-ил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;

1-циклопентил-7-метокси-3-м-толил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;

1-циклопентил-7-метокси-3-п-толил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;

1-циклопентил-3-(4-фтор-3-метилфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;

1-циклопентил-3-(3-фтор-4-метилфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;

1-циклопентил-3-(3-фторфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;

1-циклопентил-7-метокси-3-(5-метил-2-трифторметилфуран-3-ил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;

3-(3-хлорфенил)-1-циклопентил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;

1-циклопентил-3-(3,5-диметилфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;

1-циклопентил-3-(3-этилфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;

1-циклопентил-3-(2,3-диметилфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;

1-циклопентил-3-(2,5-диметилфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;

1-циклопентил-3-(3,4-диметилфенил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;

1-циклопентил-7-метокси-3-о-толил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;

- трет-бутиловый эфир 4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты;
- 3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-пиперидин-4-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;
- 3-(3-хлорфенил)-1-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;
- 3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-[1-(пропан-2-сульфонил)пиперидин-4-ил]-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;
- изопропиловый эфир 4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты;
- этиловый эфир транс-4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]циклогексанкарбоновой кислоты;
- транс-4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]циклогексанкарбоную кислоту;
- этиловый эфир цис-3-[(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]циклогексанкарбоновой кислоты;
- цис-4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]циклогексанкарбоную кислоту;
- 3-(3-хлорфенил)-1-циклогексил-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;
- трет-бутиловый эфир 3-[(R)-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты;
- (R)-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-пирролидин-3-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;
- 3-(3-хлорфенил)-1-((R)-1-метансульфонилпирролидин-3-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;
- трет-бутиловый эфир 3-[(S)-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пирролидин-1-карбоновой кислоты;
- (S)-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-пирролидин-3-ил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;
- 3-(3-хлорфенил)-1-((S)-1-метансульфонилпирролидин-3-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;
- 3-(3-хлорфенил)-1-(1-этансульфонилпиперидин-4-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион;
- метилловый эфир 4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты;
- 3-(3-хлорфенил)-1-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион и
- N-{4-[(S)-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]трансциклогексил}метансульфонамид,
- или его фармацевтически приемлемая соль.
11. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 1-циклопентил-7-метокси-3-(4-метилтиофен-2-ил)-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемую соль.
12. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 1-циклопентил-7-метокси-3-м-толил-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемую соль.
13. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 3-(3-хлорфенил)-1-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемую соль.
14. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 3-(3-хлорфенил)-7-метокси-1-[1-(пропан-2-сульфонил)пиперидин-4-ил]-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемую соль.
15. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 3-(3-хлорфенил)-1-[1-(1,1-диоксотетрагидро-1λ-6-тиофен-3-сульфонил)пиперидин-4-ил]-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемую соль.
16. Соединение по п.1, где соединение представляет собой транс-4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]циклогексанкарбоную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.
17. Соединение по п.1, где соединение представляет собой цис-4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]циклогексанкарбоную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.
18. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 3-бензо[1,3]диоксол-5-ил-1-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемую соль.
19. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 3-(3-хлорфенил)-1-((R)-1-метансульфонилпирролидин-3-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

20. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 3-(3-хлорфенил)-1-((S)-1-метансульфонилпирролидин-3-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

21. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 3-(3-хлорфенил)-1-(1-этансульфонилпиперидин-4-ил)-7-метокси-1Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

22. Соединение по п.1, где соединение представляет собой метиловый эфир 4-[3-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль.

23. Соединение по п.1, где соединение представляет собой N-{4-[(S)-(3-хлорфенил)-7-метокси-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[5,4-с]хинолин-1-ил]трансциклогексил}метансульфонамид или его фармацевтически приемлемую соль.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-23 и фармацевтически приемлемый носитель.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
