

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 951 489**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.12.2016** **PCT/CL2016/050080**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.07.2017** **WO17113031**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2016** **E 16880235 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2023** **EP 3404026**

54 Título: **Compuestos derivados pirimido-isoquinolin-quinonas, sus sales, isómeros, tautómeros farmacéuticamente aceptables; composición farmacéutica; procedimiento de preparación; y su uso en el tratamiento de enfermedades bacterianas y bacterianas multirresistentes**

30 Prioridad:

30.12.2015 CL 20153780

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.10.2023

73 Titular/es:

UNIVERSIDAD DE CHILE (100.0%)
Avenida Libertador Bernardo O'Higgins No. 1058
Santiago, CL

72 Inventor/es:

VÁSQUEZ VELÁSQUEZ, DAVID REINALDO;
ANDRADES LAGOS, JUAN ANDRÉS y
CAMPANINI SALINAS, JAVIER ANDRÉS

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 951 489 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos derivados pirimido-isoquinolin-quinonas, sus sales, isómeros, tautómeros farmacéuticamente aceptables; composición farmacéutica; procedimiento de preparación; y su uso en el tratamiento de enfermedades bacterianas y bacterianas multirresistentes

Ámbito de la invención

La presente invención se refiere a compuestos antibacterianos derivados un núcleo pirimido-isoquinolin-quinonas, procesos para su preparación, y los métodos para su uso.

Antecedentes de la invención

Descripción del arte relacionado

Antes del siglo XX, la medicina no contaba con las herramientas para combatir las enfermedades infecciosas, ya que ni siquiera se descubría una de las principales etiologías de estas dolencias, las bacterias. Antes del descubrimiento de los antibióticos una simple infección podía ser la razón de muerte de muchas personas. En efecto, por esta causa la mortalidad infantil era altísima, al igual que la mortalidad materna antes y después del parto. En el siglo XVII la mitad de la población de Europa murió por infecciones bacterianas [1]. La esperanza de vida en 1930 era de 35 a 40 años, actualmente este número ha aumentado considerablemente [2], y esto se debe en gran parte a la disponibilidad de antibióticos.

El descubrimiento de los antibióticos es trascendental en la historia de la medicina. Sus inicios están ligados a un gran investigador en microbiología, Paul Ehrlich, quien tuvo una idea que para ese momento fue toda una revolución, la llamada “bala mágica” que tenía como objeto matar microorganismos dentro del individuo, pero sin causarle daño, allí estaba lo mágico. Este concepto nació a principios del siglo XX, cuando recientemente se había conocido la existencia de los microorganismos. Se cuentan más de 606 experimentos antes de que naciera la “bala mágica” llamada Salvarsan. Así, desde 1910 el Salvarsan apareció como el primer producto capaz de matar bacterias dentro del organismo humano, y se utilizaba para la sífilis y el pian, ambas enfermedades bacterianas. En 1914 se obtiene un producto más eficiente que el Salvarsan, el Neosalvarsan. Posteriormente se abre una nueva etapa con la obtención de las sulfonamidas, resultado de las investigaciones de Domagk [3].

En 1929, Alexander Fleming observa que un hongo llamado *Penicillium notatum*, inhibe el crecimiento de las bacterias. No obstante, el investigador no termina su descubrimiento, al no demostrar la eficiencia de este hongo como “bala mágica”. Dicho producto recibió el nombre de Penicilina y en 1940 se consolidó como el primer antibiótico gracias a la labor de Chain y Florey quienes finalmente consiguen aislar y confirmar los efectos de este agente [4]. Es por esto que la penicilina descubierta en 1929, tiene su nacimiento como antibiótico en 1940, fecha en la que se incorpora formalmente a la terapéutica humana. Posteriormente, durante la segunda guerra mundial surge el mejor laboratorio de experimentación para la penicilina y las sulfas, dado que es en ese contexto en donde se comenzaron a utilizar en cantidades importantes, quedando demostradas las bondades de estos agentes [3].

El advenimiento de las cefalosporinas fue también un gran avance en la terapia antibiótica. Cerca de la boca del desagüe en la Costa de Cerdeña, el italiano Giuseppe Brotzu de la Universidad de Cagliari aisló el nuevo beta-lactámico del “*Cephalosporium acremonium*”, primera fuente de estos medicamentos. El descubrimiento posterior del núcleo activo de la cefalosporina C y la posibilidad de agregarle cadenas laterales hizo factible desarrollar nuevos compuestos semisintéticos con una actividad antibacteriana mucho mayor.

Los macrólidos, efectivos contra Gram positivos, una alternativa en los pacientes alérgicos a la penicilina, iniciaron su itinerario con la eritromicina; este antibiótico “efectivo por vía oral” es producido por el “*S. Erythreus*”, cepa obtenida del suelo del archipiélago filipino [5]. Posteriormente se fueron desarrollando otros tipos de antibióticos, hasta llegar al arsenal con el que la medicina dispone actualmente.

En un principio, el término antibiótico sólo se empleaba para referirse a los compuestos orgánicos de origen biológico, los cuales se podían obtener desde cultivos de bacterias (*Bacillus*, *Streptomyces*) u hongos (*Penicillium*, *Cephalosporium*), que resultan tóxicos para otros microorganismos. En la actualidad también se emplea este término para denominar a compuestos sintéticos, es decir, producidos exclusivamente por síntesis química, o semisintéticos, siendo estos los que se obtienen a partir de un núcleo básico de un antibiótico producido por un microorganismo, al cual se le modifica su estructura química para mejorar sus propiedades farmacocinéticas, su espectro, o incluso, para disminuir su toxicidad [6].

Según la Real Academia Española, un antibiótico es una sustancia química producida por un ser vivo o fabricada por síntesis, capaz de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos, por su acción bacteriostática, o de causar la muerte de ellos, por su acción bactericida [7].

Casi simultáneamente al descubrimiento y uso de los antibióticos, apareció la resistencia bacteriana. Una cepa o

bacteria resistente se define como aquella que es capaz de multiplicarse en presencia de concentraciones mayores que las alcanzadas con dosis terapéuticas [8].

Las bacterias pueden desarrollar resistencia a los antibióticos por mutación espontánea o por el intercambio de genes entre cepas y especies bacterianas [9]. Alexander Fleming fue el primero en advertir sobre la importancia potencial de la aparición de resistencia [10] y poco tiempo después se obtuvieron resultados alarmantes, ya que en 1946, un hospital del Reino Unido informó que el 14% de las infecciones por *Staphylococcus aureus* eran resistentes a la penicilina. Ya en 1950, esa proporción había aumentado a un 59%. En los años noventa, la tasa de resistencia de *S. aureus* a la penicilina había alcanzado niveles superiores al 80% tanto en los hospitales como en la comunidad [11]. La resistencia a antimicrobianos es referida en el ámbito clínico principalmente a las medidas para el control de la infección y la presión selectiva de los agentes antimicrobianos sobre un patógeno. La resistencia antimicrobiana es un problema que ha trascendido en el tiempo y en el presente es un problema de salud pública [8], ejemplos concretos de esto es que en la actualidad se ha notificado en 64 países la tuberculosis multirresistente y cada año se producen unos 440.000 casos nuevos que causan como mínimo 150.000 defunciones.

Otras infecciones multirresistentes de origen intrahospitalario se da por patógenos, tales como, el *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (SARM) o *Enterococcus spp.* resistente a la vancomicina (VRE).

El *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina o SARM es una mutante de la bacteria *Staphylococcus aureus* que se ha vuelto resistente a varios antibióticos, primero a la penicilina en 1947, y luego a la metilicina. Si bien una colonización de SARM en un individuo por lo demás sano generalmente no es grave, la infección de esta bacteria puede amenazar la vida del paciente hospitalario, con heridas profundas o con su sistema inmunitario debilitado.

El SARM se adquiere principalmente en un hospital. Sus manifestaciones más graves son la sepsis, celulitis y la neumonía nosocomial, enfermedad que puede ser mortal y que se adquiere principalmente en los pacientes con respiración asistida o mecánica.

Farmacológicamente, el SARM al igual que el VRE, han respondido al tratamiento con linezolid para ayudar a combatir la infección. Por otro lado, el VRE, para llegar a ser una bacteria resistente a la vancomicina debe obtener típicamente nuevo ADN en forma de plásmidos o transposones que codifican genes que confieren resistencia a la misma. Esta resistencia adquirida se distingue y es diferente de la resistencia a la vancomicina natural de ciertas especies de enterococos, incluyendo *E. gallinarum* y *E. casseliflavus*.

La primera documentación sobre resistencia a la vancomicina *E. faecalis* y *E. faecium* con aislamientos clínicos de las cepas, se realizó en la década de 1980, en los Estados Unidos. Mecanísticamente la resistencia adquirida a la vancomicina se clasifica en seis tipos diferentes de resistencia para *Enterococcus spp.*: Van-A, Van-B, Van-C, Van-D, Van-E y Van-G [9]. El significado es que Van-A VRE es resistente a ambos antibióticos vancomicina y teicoplanina, Van-B VRE es resistente a la vancomicina, pero susceptible a la teicoplanina y Van-C es sólo parcialmente resistente a la vancomicina, y susceptible a la teicoplanina.

Bioquímicamente el mecanismo de resistencia a la vancomicina para *Enterococcus* encontrado implica la alteración de la vía de síntesis peptidoglicano. El D-alanil-D-lactato resultante hace disminuir la interacción por la pérdida de un puente de hidrógeno (cuatro, en contraposición a cinco para D-alanil D-alanina) entre la vancomicina y el péptido. La variación en la D-alanil-D-serina causa una pérdida de seis veces de la afinidad entre la vancomicina y el péptido, con lo cual se evita que el antibiótico realice su función.

En general para el tratamiento de la infección por VRE, se considera como un factor de riesgo el uso de cefalosporinas que ayudarían en la colonización e infección por VRE, y su restricción se asocia con una disminución de las infecciones por VRE y su transmisión en los hospitales. Se han utilizado bacterias como el *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), una cepa de *L. rhamnosus*, para tratar infecciones VRE. Normalmente se utiliza linezolid para tratar VRE.

Por otro lado, el mecanismo de resistencia del SARM involucra la síntesis de una nueva proteína fijadora de penicilina (PBP), denominada PBP 2a (o PBP) con afinidad baja para los fármacos β -lactámicos. Esta es codificada por un nuevo gen denominado mec A y conserva su acción de transpeptidasa en la síntesis de la pared bacteriana aun cuando las otras PBP del *S. aureus* estén inhibidas por fármacos β -lactámicos.

Otras infecciones bacterianas con multirresistencia son mediadas por *Staphylococcus aureus* con intermedia resistencia a la vancomicina (VISA), o cepas emergentes con resistencia a linezolid de *Staphylococcus aureus*, o cepas emergentes con resistencia a linezolid de *Enterococcus faecalis* emergentes con resistencia y/o cepas no susceptibles a daptomicina.

Adicionalmente, la resistencia antimicrobiana está afectando incluso a la última generación de cefalosporinas orales y su prevalencia está en aumento en todo el mundo por lo que algunos tratamientos se están complejizando, como el de la gonorrea, por lo que las infecciones gonocócicas intratables podrían aumentar las tasas de morbilidad y mortalidad y de ser así, anularían los avances realizados en el control de esta infección de transmisión sexual. Además, ha aparecido resistencia a través de enzimas hidrolíticas, como la Metalobetalactamasa NDM-1, en varios bacilos

Gram negativos. Esto puede volver ineficaces varios antibióticos potentes, tales como los compuestos derivados carbapenémicos, que a menudo se utilizan como última defensa frente a cepas bacterianas multirresistentes [12].

Las causas que han facilitado este hostil contexto y, que a su vez, proporcionan condiciones favorables para la aparición y propagación de microorganismos resistentes son principalmente la prescripción de fármacos tanto excesiva (cuando no es requerido un antibiótico para prevenir o en dosis supratrapéuticas) como insuficiente (dosis subterapéuticas); la inobservancia de las dosis recomendadas; la falta de regulación de la venta [13]; el uso inadecuado e irracional de los antibióticos, especialmente en la ganadería [14, 15]; las prácticas deficientes en materia de prevención y control de las infecciones y por último, pero muy importante, la escasa adherencia a los tratamientos antibióticos por parte de los pacientes, que es causa a su vez de la poca educación que se les proporciona con respecto al tema. El impacto de la resistencia antimicrobiana es descomunal para la salud de la población, ya que conlleva a que se aumente la duración de las infecciones y aumenta el riesgo de muerte, poniendo en peligro el control de las enfermedades infecciosas al reducir la eficacia de los tratamientos, es decir, amenaza a retroceder a la época anterior al descubrimiento de los antimicrobianos.

Pese a todos estos antecedentes, cada vez son menos los antibióticos nuevos que se crean [13] complicando aún más la situación. La resistencia de las bacterias a los antibióticos es una consecuencia previsible de la variación genética; al administrar un antibiótico se ejerce una presión selectiva sobre las bacterias de manera tal que éstas se ven, por supervivencia, forzadas a adaptarse [16]. En consecuencia, los mecanismos a través de los cuales opera la resistencia bacteriana son diversos, entre los que destacan: destrucción o inactivación enzimática del antibiótico, modificación del blanco farmacológico, la restricción de la entrada del antibiótico a la célula y la expulsión activa del antibiótico antes de que actúe [17]. Finalmente, la presión de un determinado antibiótico en un medio favorece que las poblaciones de bacterias con una característica de resistencia se multipliquen y prevalezcan en el ambiente ya que una vez adquirida la resistencia, ésta puede pasarse verticalmente de bacteria madre a hija, lo cual origina clones con dicha resistencia u horizontalmente a otras bacterias por mecanismos de transformación, transducción, transposición o conjugación [16].

Ejemplos de tipos de bacterias representativas del proceso de generación de resistencias (patógenos ESKAPE, con tratamiento actual, pero con una rápida pérdida de efectividad de los mismos tratamientos) y de bacterias que en este momento no tienen tratamiento antibiótico son: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter Spp.*, *Klebsiella Spp.*, y *Acinetobacter baumannii*, entre otras nuevas que aparecen año por año.

En la actualidad, los antibióticos disponibles poseen blancos tradicionales que apuntan fundamentalmente a la síntesis de la pared celular bacteriana, a la síntesis de proteínas o la replicación del ADN, permitiendo que antibióticos que no están relacionados estructuralmente, en ocasiones posean objetivos comunes, siendo justamente las mutaciones en estos objetivos comunes las que se dan con mayor frecuencia en las bacterias que son resistentes a múltiples antibióticos [18]. Por consiguiente, es trascendental desarrollar nuevos antibióticos que puedan evadir las resistencias conocidas actualmente y/o que ataquen nuevos blancos. En cuanto a este último punto, para evitar la resistencia bacteriana, la elección de estos nuevos targets debe hacerse en función de tres parámetros:

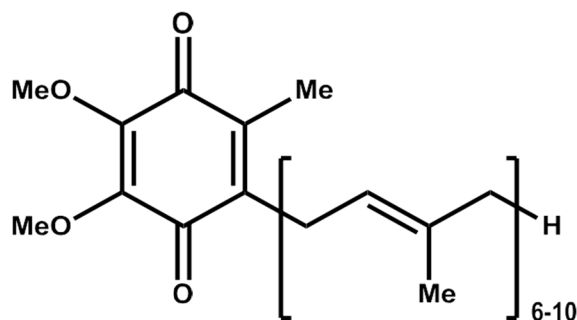
1. El blanco antimicrobiano debe ser esencial para la supervivencia de la bacteria, por lo que al dejar no funcional esta unidad, sea altamente probable la muerte del microorganismo.

2. El objetivo o target debe ser conservado en el tiempo, es decir, con baja tasa de mutagénesis, resultando más complejo para la bacteria desarrollar cambios que conduzcan a evadir el agente antimicrobiano.

3. La unidad a atacar debe ser una estructura común en múltiples tipos bacterianos, logrando así abarcar un amplio espectro.

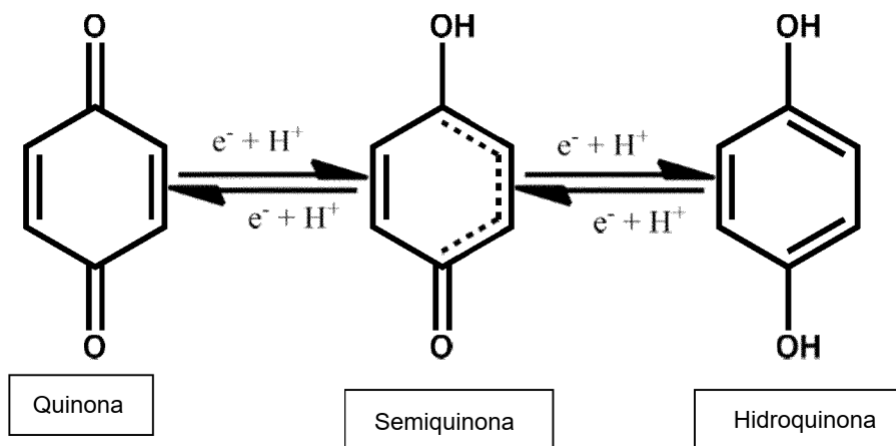
A la luz de estos parámetros, un objetivo biológico antibacteriano es la cadena transportadora de electrones (CTe), siendo esencial para su funcionamiento la ubiquinona (UBQ), la cual permite el flujo de electrones del complejo I al complejo III y del complejo II al complejo III [19]. El bloqueo funcional de esta unidad podría producir una caída en la generación de ATP y un daño progresivo en la viabilidad bacteriana [20].

Químicamente, la ubiquinona corresponde a la 2,3-dimetoxi-5-metil-6-poliisoprenil-1,4-benzoquinona [21], por lo que se infiere que compuestos quinónicos podrían interferir con la cadena transportadora de electrones al emular la UBQ.



Estructura general de la ubiquinona

- 5 Cabe señalar, además, que las moléculas quinoides cuentan con interesantes propiedades electroquímicas, pudiendo reducirse en forma reversible primero a semiquinona y luego a hidroquinona por su capacidad de aceptar electrones [21], siendo compuestos con capacidad de capturar y generar radicales libres, pudiendo generar un medio redox inadecuado para la sobrevivencia bacteriana [22].
- 10 Es interesante señalar que existe un equilibrio entre las tres especies quinoides (quinona, semiquinona e hidroquinona), prevaleciendo la más estable, tal como se presenta a continuación:



- 15 Bajo este ángulo, se podría especular que, si se introduce en el sistema de la cadena transportadora de electrones, otra molécula, similar a la UBQ, que tenga la capacidad de aceptar electrones y a su vez también de cederlos eficientemente, no al complejo III, sino que a otro aceptor que se encuentre en el sistema, como lo es el oxígeno molecular (O_2), se podría inducir la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS, del inglés Reactive Oxygen Species). Esto, sumado al ROS que se producen de manera natural en la cadena transportadora de electrones bacteriana, puede llevar a daño progresivo de estructuras de soporte, sustratos, proteínas, enzimas o material genético de la bacteria perdiendo su viabilidad y muriendo [22, 23], dado que está ampliamente documentado que las especies reactivas de oxígeno tienen un papel clave en la génesis de la apoptosis [24].

- 25 Sin embargo, dado que tanto células bacterianas como humanas utilizan la cadena transportadora de electrones (CTe) para obtener energía en forma de ATP, podríamos estar en frente de un problema de toxicidad, no obstante, existen diferencias morfológicas entre células humanas y bacterianas que podrían otorgar selectividad por bacterias ya que, en el caso de éstas, la cadena de transporte de electrones se encuentra en la membrana plasmática. En cambio, en los seres humanos, se encuentra en la membrana interna de la mitocondria [19]. Por lo tanto, al variar la lipofiliidad de una molécula antibiótica que tenga como target la cadena transportadora de electrones, se puede, a su vez, manipular que ésta quede atrapada en la primera barrera con la que se encuentre, siendo en el caso de bacterias el lugar en donde está ubicada la cadena transportadora de electrones, en células humanas, en contraste, no lograría llegar a ella, dado que para esto deberá atravesar más barreras hasta llegar a la mitocondria.

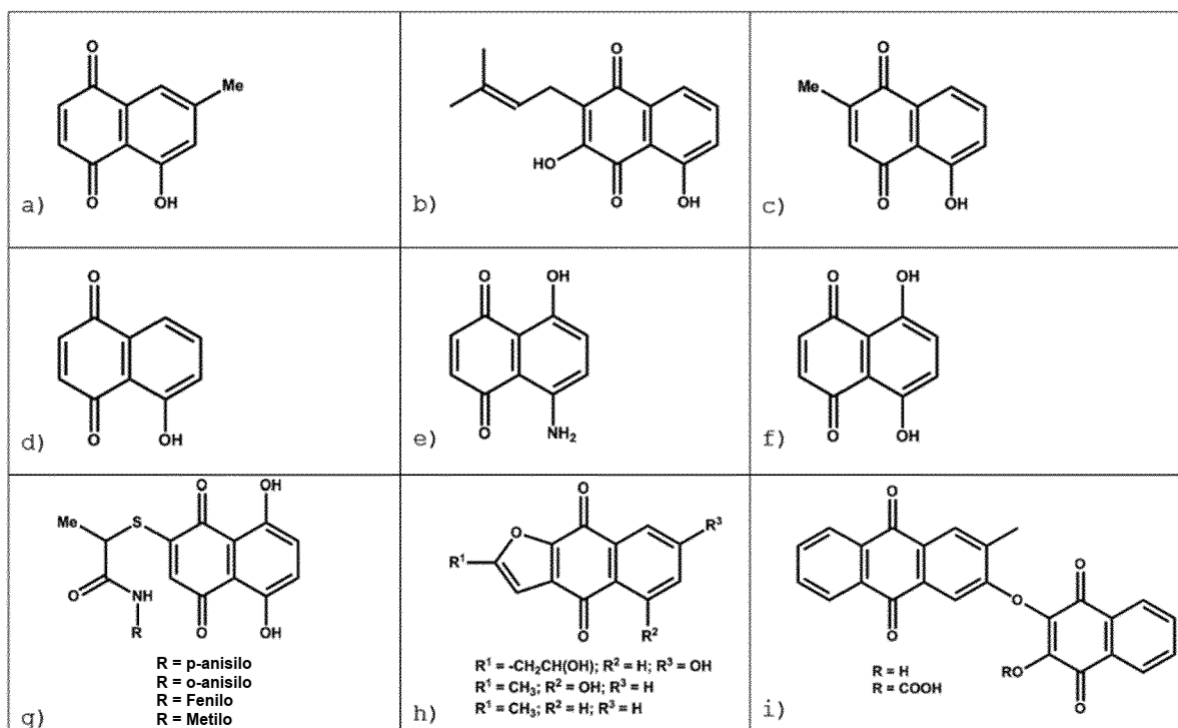
- 35 Considerando que para el funcionamiento de la CTe es esencial la ubiquinona y esta a su vez cumple con los tres parámetros ya mencionados de un blanco antibiótico eficiente, se infiere que usar esta unidad como objetivo o target antibacteriano, a través de moléculas que la imiten, podría ser una buena solución para combatir cepas resistentes.

Las quinonas son un segundo grupo químico de compuestos que se encuentran en etapa de investigación preclínica y clínica debido a la gran diversidad de propiedades biológicas descritas, destacándose como antiparasitarios, antibacterianos, anticancerígenos y antifúngicos [25].

Existen ciertas quinonas que poseen excelentes propiedades antibióticas, entre las que destacan:

- (a) La 7-metiljuglona, este compuesto ha demostrado tener un potencial terapéutico, en particular contra *Mycobacterium tuberculosis* [26].
 (b) El lapachol y sus análogos se han utilizado en el tratamiento de la tiña, diarrea, gonorrea, infecciones parasitarias y como antifúngicos [27, 28].
 (c) La plumbagina muestra actividad contra *Staphylococcus aureus* [29].
 (d) La juglona y 7-metiljuglona presentan actividad contra *Streptococcus mutans* y *S. sanguis*, responsables de caries dental, y sobre *Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella intermedia* causantes de gingivitis [30].
 (e) La 5-amino-8-hidroxi-1,4-naftoquinona posee actividad frente a *S. aureus*, *S. intermedius* y *S. epidermis* [31].
 (f) La 5,8-dihidroxi-1,4-naftoquinona es activa frente a especies de micobacterias [32].
 (g) Los derivados azufrados de la naftoquinona con sustitución p-anisidilo muestran actividad contra *Streptococcus faecalis* y *Klebsiella pneumoniae* y los compuestos con sustitución o-anisidilo, fenilo y metilo, presentan actividad antimicrobiana contra *Escherichia coli* [32].
 (h) e (i) La 8-hidroxi-2-(1-hidroxietil)nafto[2,3-b]furano-4,9-diona, análogo cíclico del lapachol, se ha reportado como agente antibacteriano, mostrando actividad contra *Helicobacter pylori*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Bacillus* y *Clostridium* [33, 34].

A continuación, se muestran las estructuras de los fármacos mencionados:



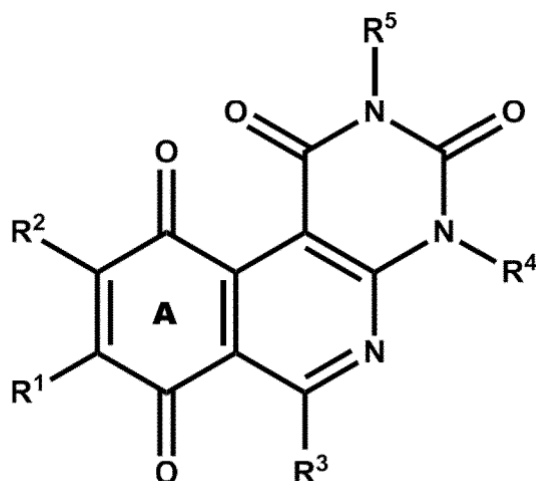
Otros antibacterianos descritos en el estado del arte son los presentados en las patentes WO 02/102793, WO 2005/049605, WO 2005/026104 donde se declaran compuestos antibióticos derivados de pirido pirimidinas.

Situándonos en un contexto global, la propagación de las cepas resistentes en los últimos 30 años, según el Centro de Control y Prevención de las Enfermedades, ha tenido un crecimiento constante, tal como puede observarse en la figura 2/3.

Descripción de la invención

La presente invención se encuentra definida en las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención se refiere a compuestos derivados quinónicos de fórmula I, sus isómeros, sus tautómeros y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, que son útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas:



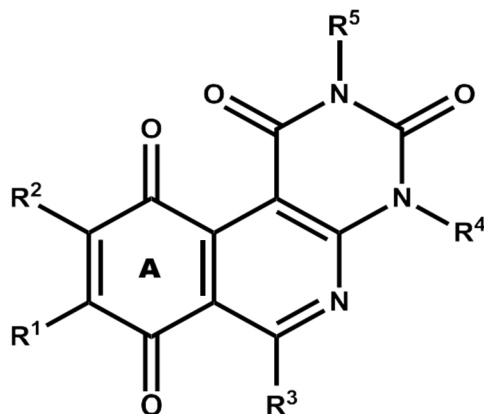
I

donde:

- 5 R¹ es -S-R⁶;
 R² es -H;
 donde R⁴ y R⁵ son -CH₃;
 donde R³ es -CH₂-CH₃;
 donde R⁶ es un grupo fenilo o fenilo sustituido;
 10 donde las sustituciones del grupo fenilo son: -H, -CH₃, -O-CH₃, halógenos del grupo Cl, Br, F; y donde las
 sustituciones del grupo fenilo de R⁶ están en posiciones orto y para.

Descripción detallada de la invención

- 15 La presente invención se refiere al uso de agentes antibacterianos derivados del núcleo pirimido-isoquinolin-quinona. Los compuestos utilizados de acuerdo con la presente invención están comprendidos por la siguiente fórmula estructural I:



20

donde:

- R¹ es -S-R⁶;
 R² es -H;
 25 donde R⁴ y R⁵ son -CH₃;
 donde R³ es -CH₂-CH₃;
 donde R⁶ es un grupo fenilo o fenilo sustituido;
 donde las sustituciones del grupo fenilo son: -H, -CH₃, -O-CH₃, halógenos del grupo Cl, Br, F; y donde las
 sustituciones del grupo fenilo de R⁶ están en posiciones orto y para.

30

Los compuestos de la presente invención también pueden formar una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Dicha sal puede ser una sal de adición con ácido no tóxica aceptable desde el punto de vista farmacéutico que contiene anión, aunque no se limitan a éstos. Por ejemplo, la sal puede incluir sales de adición con ácidos formadas por ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido hidriódico, y otros; ácidos carbónicos orgánicos tales como ácido tartárico, ácido fórmico,

35

ácido cítrico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido maleico, y otros; y ácidos sulfónicos tales como ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido naftalensulfónico, y otros.

- 5 En forma adicional, el compuesto de la presente invención puede tener un centro de carbono asimétrico, y de este modo puede estar presente en la forma de isómero R o S, compuestos racémicos, mezcla diastereomérica, o diastómero individual, dichos isómeros enteros y mezclas se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Además, los solvatos e hidratos del compuesto de la fórmula I se abarcan dentro del alcance de la presente invención.

- 10 Los compuestos anteriores de la presente invención pueden prepararse mediante métodos que son conocidos en el arte o de acuerdo con los siguientes ejemplos de trabajo. Los compuestos son divulgados a continuación:

- 15 > 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin 1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 > 6-Etil-2,4-dimetil-8-(feniltio)pirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 > 6-Etil-2,4-dimetil-8-(o-toliltio)pirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 > 6-etil-8-((2-metoxifenil)tio)-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 > 6-etil-8-((2-fluorofenil)tio)-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 > 8-((2-clorofenil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 20 > 8-((2-bromofenil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 > 6-Etil-2,4-dimetil-8-(m-toliltio)pirimido[4,5-c]isoquinolin 1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 > 6-etil-8-((3-metoxifenil)tio)-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 > 6-etil-8-((3-fluorofenil)tio)-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 > 8-((3-clorofenil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 25 > 8-((3-bromofenil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 > 6-etil-2,4-dimetil-8-(p-toliltio)pirimido[4,5-c]isoquinolin 1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 > 6-etil-8-((4-metoxifenil)tio)-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 > 6-etil-8-((4-fluorofenil)tio)-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 > 8-((4-clorofenil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 30 > 8-((4-bromofenil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 > 6-etil-8-((4-hidroxifenil)tio)-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 > 6-etil-8-((4-nitrofenil)tio)-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 > 8-((4-aminofenil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 > 8-((2,6-dimetoxifenil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 35 > 8-((5-bromo-2-metoxifenil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 > 8-((3,5-diclorofenil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 > 8-(benziltio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 > 8-((4-clorobencil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 > 6-etil-2,4-dimetil-8-(feniletiltio)pirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 40 > 8-(benzo[d]oxazol-2-iltio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 > 8-((2-bromo-4-clorofenil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 > 8-((4-aminofenil)amino)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 > 6-etil-2,4-dimetil-8-(fenilamino)pirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 > 6-etil-8-((4-fluorofenil)amino)-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 45 > 8-((4-clorofenil)amino)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 > 8-((4-bromofenil)amino)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 > Metil 4-((6-etil-2,4-dimetil-1,3,7,10-tetraoxo-1,2,3,4,7,10-hexahidropirimido[4,5-c]isoquinolin-8-il)amino)benzoato.

- 50 La dosis eficaz de los derivados de pirimido-isoquinolin-quinonas representados por la Fórmula I, sus hidratos, sus solvatos o sus sales aceptadas para uso farmacéutico, puede determinarse considerando los compuestos específicos que se utilicen, el método de administración, el individuo elegido, la enfermedad elegida, etc., para llevar a efecto el tratamiento. No obstante, 5-40 mg/kg de peso corporal por día es el rango de dosis preferida del compuesto derivado pirimido-isoquinolin-quinonas representado por la Fórmula I, teniendo en cuenta que los compuestos de la presente invención poseen un alto porcentaje de unión a albúmina. La dosis diaria puede ser administrada una vez al día (en un tiempo) o varias veces al día cuando se divide apropiadamente dentro de una dosis diaria eficaz. De acuerdo con la formulación, es posible la administración oral, la administración parenteral (inyección) o la administración local. La composición farmacéutica de la presente invención puede ser formulada para administración oral como tabletas, polvos, jarabes secos, tabletas masticables, gránulos, cápsulas, cápsulas suaves, píldoras, bebidas, sublinguales, etc.
- 60 La composición de la invención formulada como tabletas puede administrarse a un individuo por cualquier método o vía que entregue la dosis eficaz de la tableta con la biodisponibilidad, la cual puede ser la vía oral. También el método o la vía de administración pueden ser determinados de acuerdo con las características, etapas de la enfermedad objetivo, u otros estados. Cuando la composición de la invención se forma como tabletas, estas pueden incluir además excipientes aceptados para uso farmacéutico. El contenido y las características del excipiente pueden ser determinados por las propiedades de solubilidad y químicas de la tableta elegida, la vía de administración y la práctica farmacéutica normal.
- 65

Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse combinando una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo, con excipientes farmacéuticos convencionales y/o aditivos, y mediante la preparación de formas de dosis de unidad adecuadas para uso como antibiótico.

En la presente invención, los aditivos aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden incluir un diluyente, un aglutinante, un desintegrante y similares.

Algunos ejemplos del diluyente pueden incluir celulosa microcristalina, lactosa, manitol, fosfato de calcio, y similares; algunos ejemplos del aglutinante pueden incluir povidona, hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), alcohol polivinílico (PVA), carboximetil celulosa de sodio, y similares; y algunos ejemplos del desintegrante pueden incluir crospovidona, croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio, y similares.

Otros aditivos o vehículos para formulaciones orales comprenden celulosa, silicato de calcio, almidón de maíz, sacarosa, dextrosa, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, gelatina, talco, tensioactivos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes y otros.

El diluyente puede usarse en una cantidad que varía desde un 20% hasta 95% en peso, el aglutinante puede usarse en una cantidad que varía desde 1% hasta 10% en peso, y el desintegrante puede usarse en una cantidad que varía desde 1% hasta 30% en peso, en base al peso total de la composición.

Para las formulaciones parenterales tales como administración intramuscular, intravenosa, o subcutánea, los aditivos o vehículos tales como agua, solución salina, solución de glucosa, análogos a la solución de glucosa, alcoholes, glicoles, éteres (por ej., polietilenglicol 400), aceites, ácidos grasos, ésteres del ácido graso, glicéridos, tensioactivos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, y otros pueden usarse, de preferencia, las soluciones salinas fisiológicas como un portador principal.

El pH de dichas soluciones debería en forma preferida mantenerse entre 6,5 y 7,2 con un sistema de amortiguación adecuada. Las formulaciones también pueden contener conservantes, estabilizantes y surfactantes convencionales farmacéuticamente aceptables.

Los conservantes preferidos que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, sin limitarse a ello, alcohol bencílico, propilparabeno, metilparabeno, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato fenilmecúrico. Un surfactante preferido es por ejemplo Tween 80, sin limitarse a este únicamente. Del mismo modo, pueden utilizarse diversos vehículos preferidos en las preparaciones de la presente invención. Estos vehículos incluyen, sin limitarse a ello, propilenglicol, soluciones de hidróxido de sodio, alcohol polivinilo, povidona, celulosa de metilo hidroxipropilo, poloxámeros, celulosa carboximetilo, celulosa hidroxietilo y agua purificada.

Los ajustadores de tonicidad pueden agregarse según sea necesario o conveniente. Ellos incluyen, sin limitarse a ello, sales, particularmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina, o cualquier otro ajustador de tonicidad adecuado y aceptable.

Pueden utilizarse varios amortiguadores y medios para ajustar el pH en tanto que la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. De acuerdo con ello, los amortiguadores incluyen amortiguadores de acetato, amortiguadores de citrato, amortiguadores de fosfato y amortiguadores de borato. Los ácidos o bases pueden utilizarse para ajustar el pH de estas formulaciones según sea necesario.

En una forma similar, un antioxidante aceptable para uso en la presente invención incluye, sin limitarse a ello, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado y hidroxitolueno butilado.

Otros componentes excipientes tanto en solución líquida como composición oral, que pueden incluirse en las preparaciones son los agentes quelantes. Dentro de los agentes quelantes a utilizar se pueden mencionar el etilendiaminotetraacetato de calcio y disodio (CaNa_2EDTA), el ácido trietilentetraminohexaacético (TTHA), el ácido dihidroxietilendiaminodiacético, el ácido hidroxietilendiaminotriacético (HEDTA), el oxalato y sus derivados, el (1,2 bis(difenilfosfino)etileno (DPPE), el dimercaprol (BAL), el dietilentriaminopentaacético (DTPA). De preferencia se utiliza el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), aunque pueden también utilizarse otros agentes quelantes en lugar del mismo o conjuntamente con dicho agente.

El EDTA posee en esta invención una función doble. Por un lado, es un agente quelante que tiende a atrapar partículas metálicas. Por otro lado, el EDTA, aunque no ha sido reconocido como un agente antimicrobiano, en general, es considerado como un "potenciador" de la actividad de otros agentes antimicrobianos (Brown y Richards 1965). Como tal, la literatura ha descrito sobre éste un efecto sinérgico o de refuerzo común a la acción con conservantes, antibióticos y tensioactivos catiónicos, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario (Weiser et al. 1969; Sheikh y Parker 1972; Hart 1984; Vaara 1992).

Mecanísticamente, uno de los modos reconocidos de acción de EDTA es la interrupción de la estructura de lipopolisacárido en la membrana externa de las bacterias Gram-negativas. A través de esto, la disrupción de la membrana se vuelve más permeable a otros agentes, por lo tanto, la acción potenciadora. Sumado a esto, si se toma la acción del EDTA en combinación con una lisozima para degradar la capa de peptidoglicano puede resultar en la producción de esferoplastos, en la que la pared celular es totalmente despojada (MacGregor y Elliker 1958; Haque y Russell 1974a, b).

Una de las pruebas realizadas y que abarca el presente desarrollo es la combinación de los agentes descritos de Fórmula I con EDTA, donde se amplía el campo de acción de éste antibiótico a bacterias Gram (-). Lo mencionado anteriormente está demostrado en la Tabla IV en las pruebas experimentales.

Los ingredientes son generalmente utilizados en las cantidades siguientes para las diferentes composiciones farmacéuticas, sin ser restrictivas a las mismas, pudiéndose utilizar el mismo principio activo en otras composiciones:

COMPRIMIDOS

Materias primas	Cantidad(%peso/peso)
Ingrediente activo granulado	80,0-95,0
Dextrosa	0-1,0
Celulosa microcristalina (Avicel pH 10.1)	0-3,0
Almidón	0-2,0
Talco	0-1,0

CÁPSULAS

Materias primas	Cantidad(%peso/peso)
Ingrediente activo	95,0-99,0
Lactosa	c.s.p.
Estereato de magnesio	5-1

EMULSIONES (o/w)

Materias primas	Cantidad(%peso/peso)
Ingrediente activo	1,0-5,0
Ácido esteárico	7,0-9,0
Petrolato blanco	1,0-3,0
Aceite mineral	1,0-3,0
Trietanolamina	c.s.p.
Propilenglicol	4,0-6,0
Metilparabeno	0,1-0,3
Propilparabeno	0,1-0,3
Agua destilada estéril	c.s.p.

POMADA BLANCA

Materias primas	Cantidad(%peso/peso)
Ingrediente activo	8,0 – 12,0
Aceite mineral	38,0 – 42,0
Petrolato blanco	38,0 – 42,0

INYECTABLE

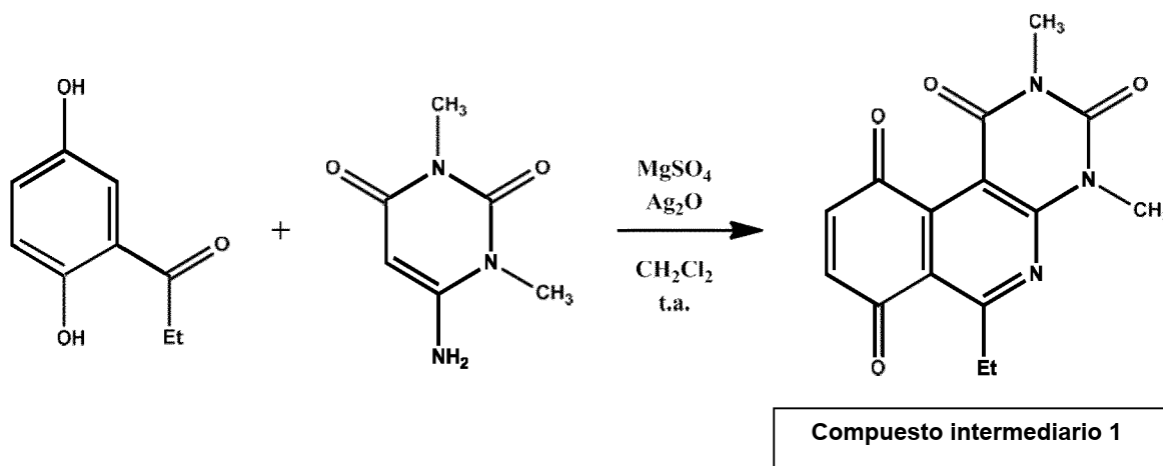
Materias primas	Cantidad(%peso/peso)
Ingrediente activo	1,0 – 10,0
Cloruro de sodio	0,9

Ácido láctico	0,1-5,0
Edetato disódico	0,1-5,0
Agua para inyectable	c.s.p.

Esta invención se ilustra además por los siguientes ejemplos no limitativos:

Ejemplo 1

Procedimiento general de obtención de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (compuesto intermediario 1).

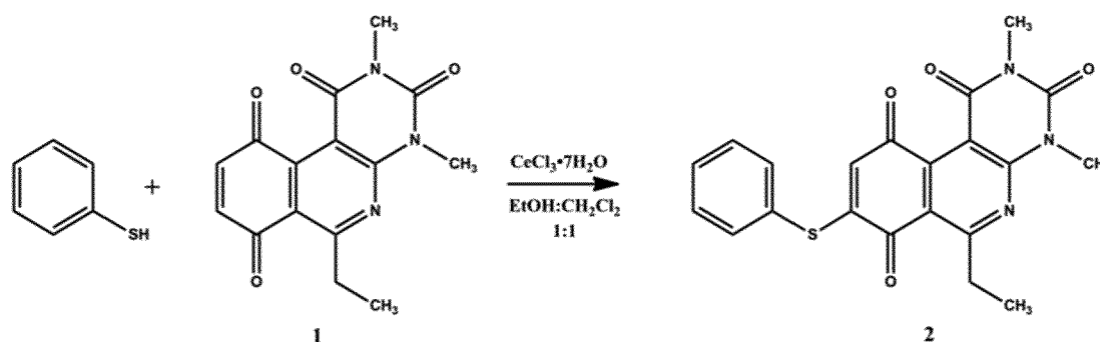


Una solución de 1-(2,5-dihidroxifenil)-propan-1-ona (166,6 mg, 1 mmol), 6-amino-1,3-dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (201,7 mg, 1,3 mmol), MgSO₄ (300,0 mg, 3 mmol), Ag₂O (927,0 mg, 3 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se mantiene en agitación durante 2 horas. El avance de la reacción se sigue por medio de cromatografía de capa fina a 30, 60, 90 y 120 minutos. El crudo de reacción se filtra al vacío con papel filtro y celite en embudo Buchner utilizando CH₂Cl₂ para arrastrar el producto. La solución obtenida de la filtración se evapora hasta sequedad. El sólido resultante se purifica con 30 g de gel de sílice (0,040-0,063 mm) utilizando como fase móvil diclorometano:acetato de sodio = 9:1. Se obtiene un sólido de color amarillo, 244.7 mg, 0.65 mmol, con un 80% de rendimiento.

Punto de fusión 167.6 - 167.9°C. HRMS (M⁺): m/z calculado C₁₅H₁₃N₃O₄ = 299.09061; encontrado = 299.09070. IR (KBr): 1667,28 cm⁻¹ C=O (quinona); 1720.35 cm⁻¹ C=O (uracilo). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.41 (t, 3J=7.3 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃), 3.70 (dd, 3J=7.2 Hz, 2H, 6-CH₂CH₃), 3.47 (s, 3H, 4-NCH₃), 3.77 (s, 3H, 2-NCH₃), 6.88 (d, 3J=10.3 Hz, 1H, 8-H), 7.18 (d, 3J=10.3 Hz, 1H, 9-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 12.0 (6-CH₂CH₃), 29.0 (4-NCH₃), 30.1 (2-NCH₃), 31.5 (6-CH₂CH₃), 105.3 (10b), 121.2 (6a), 138.6 (9-C), 138.7 (8), 146.9 (10a), 150.9 (3), 152.6 (1), 158.7 (4a), 170.3 (6), 183.7 (7), 185.2 (10).

Ejemplo 2

Obtención de 6-etil-2,4-dimetil-8-(feniltio)pirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (2).



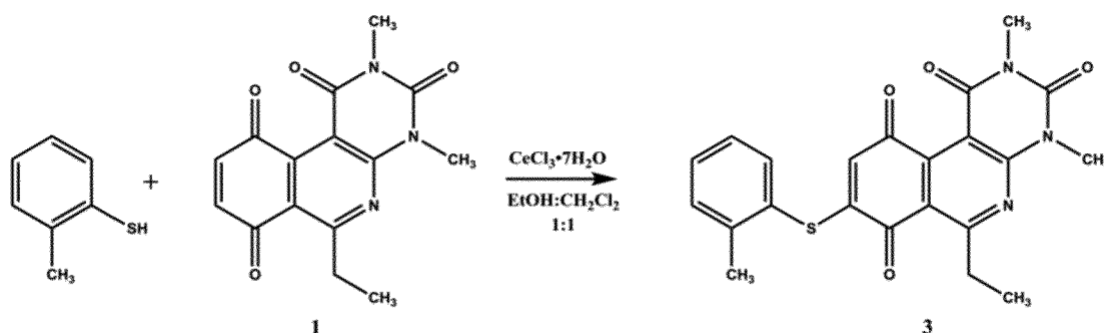
Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (1) (452,02 mg, 2,0 mmol), tricloruro de cerio (III) heptahidratado (0.5% mol de 1) en una mezcla de CH₂Cl₂:MeOH=1:1 (10 ml), se le adiciona

mediante goteo una solución de tiofenol (83.20 mg, 1.0 mmol) disuelto en CH₂Cl₂:MetOH=1:1 (30 ml) desde una bureta de llave lateral a una velocidad aproximada de 1ml/30min por 16 horas. El cruso de reacción se purifica con 50 g de gel de sílice (0,040-0,063 mm) utilizando diclorometano: éter de petróleo: acetato de etilo = 9:8:1 como fase móvil. Se obtiene un sólido de color naranja, 196 mg, 0.48 mmol, con un 67% de rendimiento.

Punto de fusión 179.4 - 180.0 °C. HRMS (M⁺): m/z calculado C₂₁H₁₇N₃O₄S[M⁺] = 407.09398; encontrado = 407.09400. IR (KBr): 1660.18, 1688.50 cm⁻¹ C=O (quinona); 1723.89 cm⁻¹ C=O (uracilo). 1H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.38 (t, 3J=7.3 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃), 3.42 (c, 3J=7.3 Hz, 2H, 6-CH₂CH₃), 3.45 (s, 3H, 4-NCH₃), 3.76 (s, 3H, 2-NCH₃), 6.18 (s, 1H, 9-H), 7.53 (m, 5H, 8-SC₆H₅). 13C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 12.1 (6-CH₂CH₃), 29.6 (4-NCH₃), 30.1 (2-NCH₃), 31.9 (6-CH₂CH₃), 105.8 (10a), 121.0 (6a), 127.6 (1'), 128.3 (9), 130.9 (3' y 5'), 131.1 (4'), 136.1 (2' y 6'), 147.0 (10b), 151.5 (3), 153.1 (1), 157.1 (8), 158.8 (4a), 171.2 (6), 181.2 (10), 181.7 (7).

Ejemplo 3

Obtención de 6-etil-2,4-dimetil-8-(o-toliltio)pirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (3).

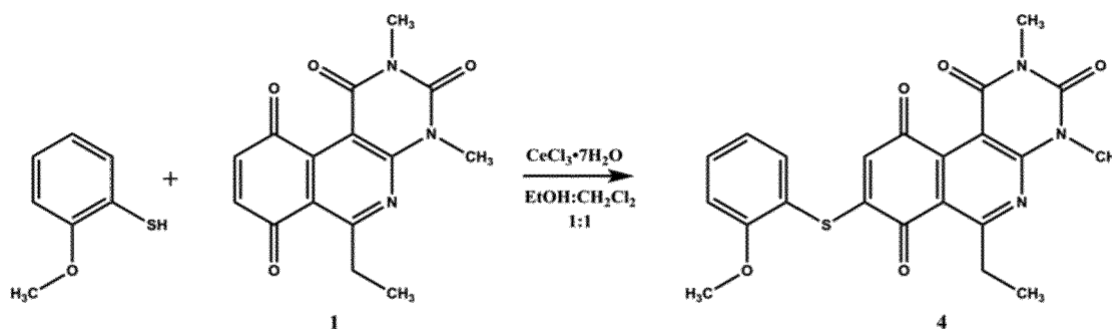


Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (1) (436,98 mg, 2,0 mmol), tricloruro de cerio (III) heptahidratado (0.5% mol de 1) en una mezcla de CH₂Cl₂:MetOH=1:1 (10 ml), se le adiciona mediante goteo una solución de 2-metiltiofenol (90.67 mg, 1.0 mmol) disuelto en CH₂Cl₂:MetOH=1:1 (30 ml) desde una bureta de llave lateral a una velocidad aproximada de 1ml/30min por 16 horas. El crudo de reacción se purifica con 50 g de gel de sílice (0,040-0,063 (mm) utilizando diclorometano: éter de petróleo: acetato de etilo =9:10:1 como fase móvil. Se obtiene un sólido de color naranja, 210 mg, 0.50 mmol, con un 72% de rendimiento.

Punto de fusión 206.0 - 210.9°C. HRMS (M⁺): m/z calculado C₂₂H₁₉N₃O₄S[M⁺] = 421.10963; encontrado = 421.10957. IR (KBr): 1660.18, 1688.50 cm⁻¹ C=O (quinona); 1730.97 cm⁻¹ C=O (uracilo). 1H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.38 (t, 3J=7.2 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃), 2.43 (s, 3H, 2'-CH₃), 3.42 (c, 3J= 7.3 Hz, 2H, 6-CH₂CH₃), 3.43 (s, 3H, 4-NCH₃), 3.76 (s, 3H, 2-NCH₃), 6.02 (s, 1H, 9-H), 7.32 (d, 3J=7.1 Hz, 1H, 4'), 7.42 (t, 3J=8.1 Hz, 2H, 5' y 3'), 7.50 (d, 3J=7.5 Hz, 1H, 6'). 13C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 12.1 (6-CH₂CH₃), 20.5 (2'-CH₃), 28.9 (4-NCH₃), 30.8 (2-NCH₃), 31.7 (6-CH₂CH₃), 105.7 (10a), 120.9 (6a), 126.5 (1'), 127.6 (9), 128.1 (4'), 131.5 (5'), 131.8 (3'), 136.9 (6'), 142.2 (2'), 147.5 (10b), 151.2 (3), 152.9 (1), 155.6 (8), 158.6 (4a), 170.9 (6), 181.1 (7), 181.4 (10).

Ejemplo 4

Obtención de 6-etil-8-(2-metoxifeniltio)-2,4-dimetil pirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (4)



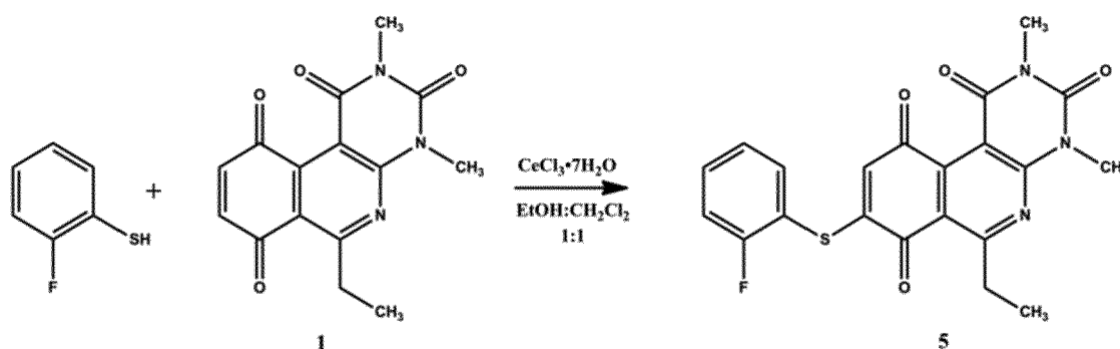
Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (1) (420,99 mg, 2,0 mmol), tricloruro de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol de 1) en una mezcla de CH₂Cl₂:MetOH=1:1 (10 ml), se le adiciona mediante goteo una solución de 2-metoxitiofenol (90.67 mg, 1.0 mmol) disuelto en CH₂Cl₂:MetOH= 1:1 (30 ml) desde

una bureta de llave lateral a una velocidad aproximada de 1ml/30min por 16 horas. El crudo de reacción se purifica con 80 g de gel de sílice (0,040-0,063 (mm) utilizando diclorometano : éter de petróleo : acetato de etilo =9:6:1 como fase móvil. Se obtiene un sólido de color naranja, 211 mg, 0.48 mmol, con un 72% de rendimiento.

- 5 Punto de fusión 172.3(d)°C. HRMS (M⁺): m/z calculado C₂₂H₁₉N₃O₅S [M⁺] = 437.10454; encontrado = 437.10450. IR (KBr): 1660.18, 1688.50 cm⁻¹ C=O (quinona); 1727.43 cm⁻¹ C=O (uracilo). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.40 (t, ³J=7.3 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃), 3.45 (c, ³J= 7.2 Hz, 2H, 6-CH₂CH₃), 3.46 (s, 3H, 4-NCH₃), 3.78 (s, 3H, 2'-OCH₃), 3.89 (s, 3H, 2-NCH₃), 6.13 (s, 1H, 9-H), 7.08 (t, ³J=8.8 Hz, 2H, 2H, 5' y 3'), 7.54 (dd, ³J=7.1 Hz, 2H, 4' y 6'). ¹³CRMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 12.2 (6-CH₂CH₃), 29.0 (4-NCH₃), 30.2 (2-NCH₃), 31.6 (6-CH₂CH₃), 56.2 (2'-OCH₃), 105.5 (10a), 112.1 (3'), 114.6(6a), 120.9 (1'), 122.1 (5'), 127.6(9), 133.1 (4'), 137.6 (6'), 147.4 (2'), 151.2(10b), 152.8 (3), 154.8 (1), 158.6 (8), 160.1 (4a), 170.7 (6), 181.2 (10), 181.4 (7).

Ejemplo 5

- 15 **Obtención de 6-etil-8-((2-fluorofenil)tio)-2,4-dimetil pirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona**



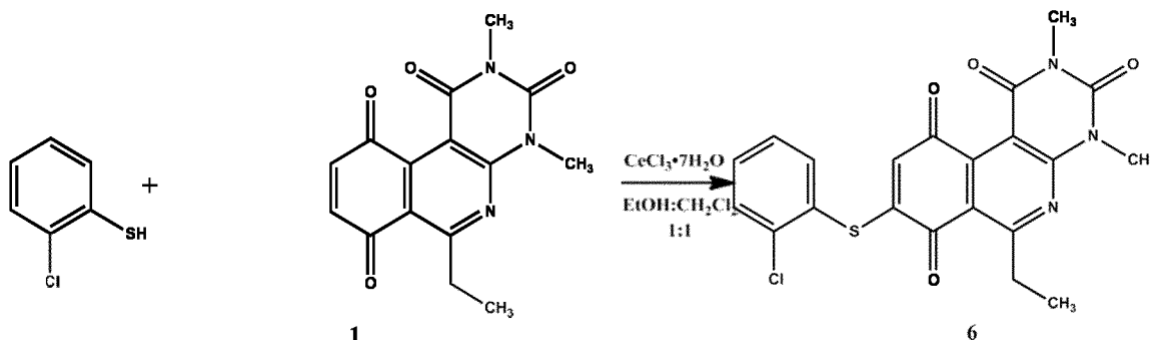
- 20 Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (1) (432,91 mg, 2,0 mmol), tricloruro de cerio (III) heptahidratado (0.5% mol de 1) en una mezcla de CH₂Cl₂:MeOH=1:1 (10 ml), se le adiciona mediante goteo una solución de 2-fluorotiofenol (92.6 mg, 1.0 mmol) disuelto en CH₂Cl₂:MeOH=1:1 (30 ml) desde una bureta de llave lateral a una velocidad aproximada de 1ml/30min por 16 horas. El crudo de reacción se purifica con 80 g de gel de sílice (0,040-0,063 (mm) utilizando diclorometano: éter de petróleo: acetato de etilo =9:14:2 como fase móvil. Se obtiene un sólido de color naranja, 255 mg, 0.60 mmol, con un 87% de rendimiento.

- 25 Punto de fusión 218.4(d)°C. HRMS (M⁺): m/z calculado C₂₁H₁₆FN₃O₄S [M⁺] = 425.08455; encontrado = 425.08460. IR (KBr): 1660.18, 1684.96 cm⁻¹ C=O (quinona); 1727.43 cm⁻¹ C=O (uracilo).

- 30 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.38 (t, ³J=7.3 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃), 3.43 (c, ³J= 7.2 Hz, 2H, 6-CH₂CH₃), 3.44 (s, 3H, 4-NCH₃), 3.76 (s, 3H, 2-NCH₃), 6.13 (s, 1H, 9-H), 7.29 (dd, ³J=8.2 Hz, 2H, 5' y 3'), 7.52 (t, ³J=6.7 Hz, 2H, 4' y 6'). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 12.5 (6-CH₂CH₃), 29.5 (4-NCH₃), 30.6 (2-NCH₃), 32.1 (6-CH₂CH₃), 105.7(10a), 114.9(d, ³J=18.6 Hz, 1'), 117.6(d, ³J=22.3 Hz, 3'), 120.9 (6a), 126.3 (d, ³J=3.9 Hz, 5'), 128.4 (9), 133.9 (d, ³J=8.1 Hz, 4'), 137.9 (6'), 147.6 (10b), 151.5(3), 153.2 (1), 154.4 (8), 158.8 (4a), 163.1 (d, ³J=251.5 Hz, 2'), 171.2 (6), 181.1 (10), 181.6 (7).

Ejemplo 6

- Obtención de 8-((2-clorofenil)tio)-6-etil-2,4-dimetil pirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (6)**



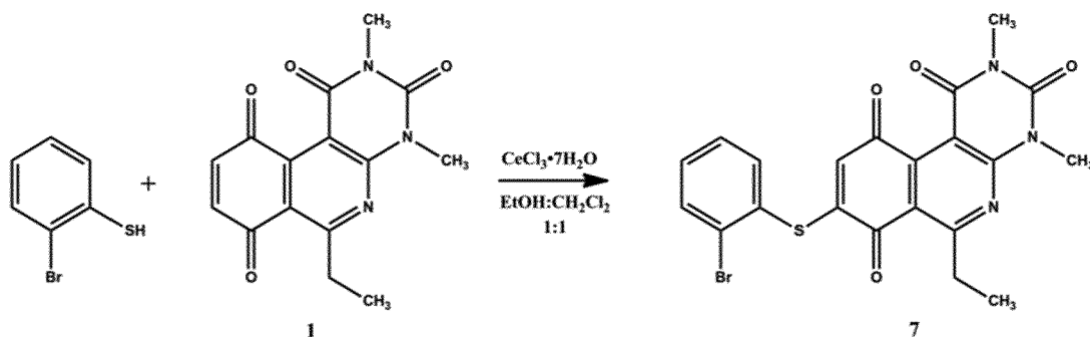
- 40 Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (1) (416,78 mg, 2,0 mmol),

triclóruo de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol de 1) en una mezcla de CH₂Cl₂:MetOH=1:1 (10 ml), se le adiciona mediante goteo una solución de 2-clorotiofenol (100.70 mg, 1.0 mmol) disuelto en CH₂Cl₂:MetOH= 1:1 (30 ml) desde una bureta de llave lateral a una velocidad aproximada de 1ml/30min por 16 horas. El crudo de reacción se purifica con 60 g de gel de sílice (0,040-0,063 mm) utilizando diclorometano: éter de petróleo: acetato de etilo =9:14:2 como fase móvil. Se obtiene un sólido de color naranja, 240 mg, 0.54 mmol, con un 82% de rendimiento.

Punto de fusión 220.8(d)°C. HRMS (M⁺): m/z calculado C₂₁H₁₆ClN₃O₄S [M⁺] = 441.05500; encontrado = 441.05521. IR (KBr): 1660.18, 1677.88 cm⁻¹ C=O (quinona); 1720.35 cm⁻¹ C=O (uracilo). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.38 (t, ³J=7.3 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃), 3.43 (c, ³J=7.2 Hz, 2H, 6-CH₂CH₃), 3.44 (s, 3H, 4-NCH₃), 3.76 (s, 3H, 2-NCH₃), 6.07 (s, 1H, 9-H), 7.41 (t, ³J=7.5 Hz, 1H, 5'), 7.50 (t, ³J=7.7 Hz, 1H, 4'), 7.64 (m, 2H, 3' y 6'). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 12.1 (6-CH₂CH₃), 29.1 (4-NCH₃), 30.2 (2-NCH₃), 32.7 (6-CH₂CH₃), 105.9 (10a), 120.9 (6a), 126.9 (1'), 128.3 (9), 128.9(5'), 131.6 (3'), 132.9 (4'), 138.4 (6'), 140.3 (2'), 147.6 (10b), 151.5 (3), 153.2 (1), 154.2 (8), 158.8 (4a), 171.2 (6), 181.1 (10), 181.6 (7).

Ejemplo 7

Obtención de 8-((2-bromofenil)tio)-6-etil-2,4- dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (7).

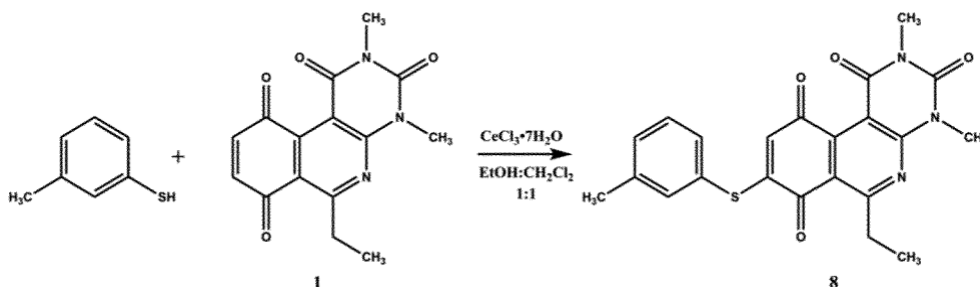


Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (1) (378.69 mg, 2.0 mmol), triclóruo de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol de 1) en una mezcla de CH₂Cl₂:MetOH=1:1 (10 ml), se le adiciona mediante goteo una solución de 2-bromotiofenol (119.62 mg, 1.0 mmol) disuelto en CH₂Cl₂:MetOH= 1:1 (30 ml) desde una bureta de llave lateral a una velocidad aproximada de 1ml/30min por 16 horas. El crudo de reacción se purifica con 65 g de gel de sílice (0,040-0,063 mm) utilizando diclorometano: éter de petróleo: acetato de etilo =9:12:1 como fase móvil. Se obtiene un sólido de color naranja, 241 mg, 0.49 mmol, con un 82% de rendimiento.

Punto de fusión 208.3(d)°C. HRMS (M⁺): m/z calculado C₂₁H₁₆BrN₃O₄S [M⁺] = 485.00449; encontrado = 485.00455. IR (KBr): 1660.18, 1688.50 cm⁻¹ C=O (quinona); 1730.97 cm⁻¹ C=O(uracilo). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.37 (t, ³J=7.3 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃), 3.41 (c, ³J=7.2 Hz, 2H, 6-CH₂CH₃), 3.42 (s, 3H, 4- NCH₃), 3.76 (s, 3H, 2-NCH₃), 6.06 (s, 1H, 9-H), 7.41 (dt, ³J=7.9 Hz, 2H, 5' y 4'), 7.64 (d, ³J=8.8 Hz, 1H, 6'), 7.79 (d, ³J=7.8 Hz, 1H, 3'). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 12.1 (6-CH₂CH₃), 29.1 (4-NCH₃), 30.1 (2-NCH₃), 31.7 (6-CH₂CH₃), 105.6 (10a), 120.7 (6a), 127.9 (9), 128.9 (1'), 129.3 (5'), 130.8 (2'), 132.5 (4'), 134.7 (3'), 138.0 (6'), 147.3 (10b), 151.2 (3), 152.9 (1), 154.1 (8), 158.5 (4a), 170.9 (6), 180.7 (10), 181.2(7).

Ejemplo 8

Obtención de 6-etil-2,4-dimetil-8-(m-toliltio)pirimido[4,5 c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (8).



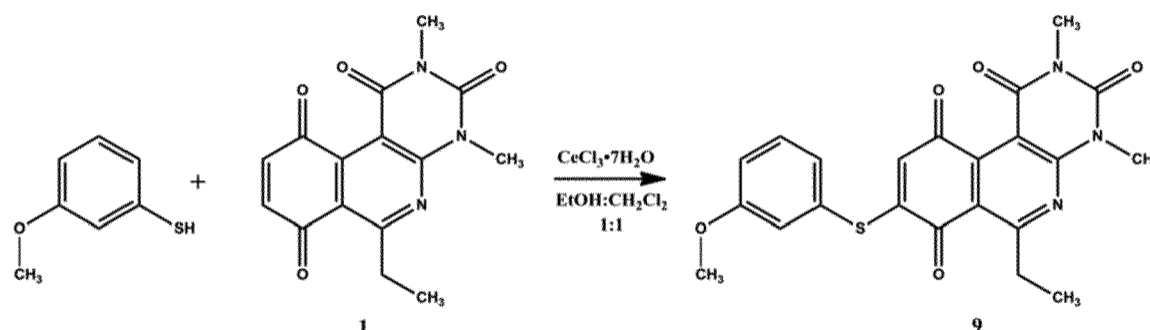
Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (1) (452.02 mg, 2.0 mmol) y

triclóruo de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol de 1) en una mezcla de CH₂Cl₂:MeOH=1:1 (10 ml), se adiciona mediante goteo una solución de 3-metiltiofenol (83.20 mg, 1.0 mmol) disuelto en CH₂Cl₂:MeOH= 1:1 (30 ml) desde una bureta a una velocidad aproximada de 1ml/30min por 16 horas. El crudo de reacción se purifica con 50-90 g de 0.063-0.2 mm gel de sílice utilizando una proporción adecuada de éter de petróleo, diclorometano y acetato de etilo como fase móvil. Se obtiene un sólido de color naranja, 199 mg, 0.47 mmol, con un 47% de rendimiento.

Punto de fusión 162.0 - 163.0°C. HRMS (M⁺): m/z calculado C₂₂H₁₉N₃O₄S [M⁺] = 421.10963; encontrado = 421.10960. IR (KBr): 1561 cm⁻¹ C=O (quinona); 1661, 1682 cm⁻¹ C=O (uracilo). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.37 (t, ³J=7.2 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃), 2.41 (s, 3H, 3'-CH₃), 3.40 (c, ³J=7.2 Hz, 2H, 6-CH₂CH₃), 3.44 (s, 3H, 4-NCH₃), 3.76 (s, 3H, 2-NCH₃), 6.19 (s, 1H, 9-H), 7.33 (m, 3H, 2', 5' y 6'), 7.42-7.37 (m, 1H, 4'). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 12.2 (6-CH₂CH₃), 21.3 (3'-CH₃), 29.1 (4-NCH₃), 30.2 (2-NCH₃), 31.7 (6-CH₂CH₃), 105.5 (10a), 120.6 (6a), 126.9 (1'), 127.9 (9), 130.3 (4'), 131.6 (5'), 132.7 (6'), 136.1 (2'), 140.6 (3'), 147.4 (10b), 151.1 (3), 152.8 (1), 156.9 (8), 158.5 (4a), 170.8 (6), 180.9 (7), 181.4 (10).

Ejemplo 9

Obtención de 6-etil-8-(3-metoxitiofenil)-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona(9).

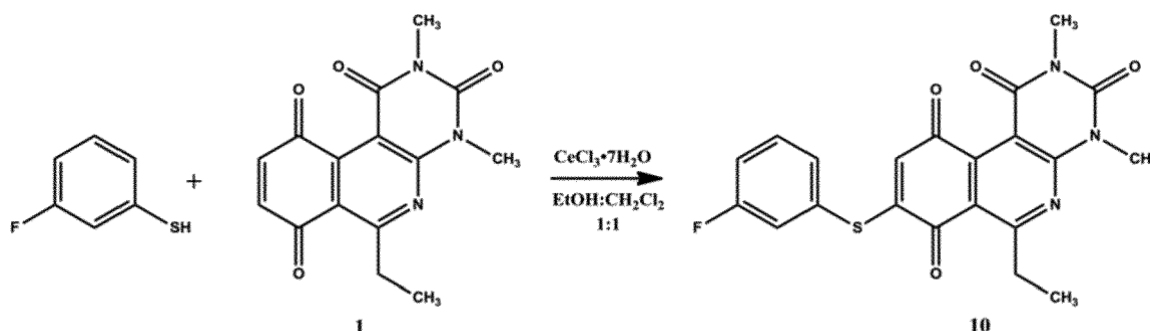


Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (1) (598,56 mg, 2,0 mmol) y triclóruo de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol de 1) en una mezcla de CH₂Cl₂:MeOH=1:1 (10 ml), se adiciona mediante goteo una solución de 3-metoxitiofenol (140.20 mg, 1.0 mmol) disuelto en CH₂Cl₂:MeOH= 1:1 (30 ml) desde una bureta a una velocidad aproximada de 1ml/30min por 16 horas. El crudo de reacción se purifica con 50-90 g of 0,063-0,2 mm gel de sílice utilizando una proporción adecuada de éter de petróleo, diclorometano y acetato de etilo como fase móvil. Se obtiene un sólido de color naranja 288.7 mg, 0.66 mmol, con un 66% de rendimiento.

Punto de fusión 179.5 - 180.5°C. HRMS (M⁺): m/z calculado C₂₂H₁₉N₃O₅S [M⁺] = 437.10454; encontrado = 437.10449. IR (KBr): 1560, 1579 cm⁻¹ C=O (quinona); 1670 cm⁻¹ C=O (uracilo). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.37 (t, ³J=7.2 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃), 3.40 (c, ²J=7.2 Hz, 2H, 6-CH₂CH₃), 3.44 (s, 3H, 4-NCH₃), 3.76 (s, 3H, 3'-OCH₃), 3.85 (s, 3H, 2-NCH₃), 6.23 (s, 1H, 9-H), 7.07-7.02 (m, 2H, 2' y 6'), 7.12 (m 1H, 4'), 7.42 (t, ³J=7.7 Hz, 1H, 5'). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 12.2 (6-CH₂CH₃), 29.1 (4-NCH₃), 30.2 (2-NCH₃), 31.7 (6-CH₂CH₃), 55.5 (3'-OCH₃), 105.5 (10a), 116.7 (4'), 120.6 (6a), 120.7 (2'), 127.7 (6'), 128.0 (1'), 128.1 (9), 131.1 (5'), 147.3 (10b), 151.5(3) 152.8 (1), 156.06 (8), 158.4 (4a), 160.8 (3'), 170.7 (6), 180.8 (7), 181.4 (10).

Ejemplo 10

Obtención de 6-etil-8-(3-fluorotiofenil)-2,4- dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (10).

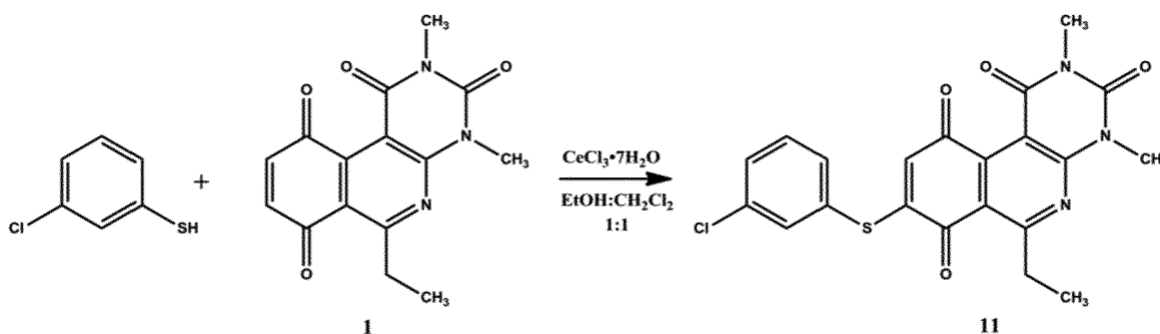


Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (1) (589,56 mg, 2,0 mmol) y tricloruro de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol de 1) en una mezcla de CH₂Cl₂:MeOH=1:1 (10 ml), se adiciona mediante goteo una solución de 3-fluorofenol (128.17 mg, 1.0mmol) disuelto en CH₂Cl₂:MeOH= 1:1 (30 ml) desde una bureta a una velocidad aproximada de 1ml/30min por 16 horas. El crudo de reacción se purifica con 50-90 g de gel de sílice 0,063-0,2 mm utilizando una proporción adecuada de éter de petróleo, diclorometano y acetato de etilo como fase móvil. Se obtiene un sólido de color naranja, 302.1 mg, 0.71 mmol, con un 71% de rendimiento.

Punto de fusión 170 - 171°C. HRMS (M⁺): m/z calculado C₂₁H₁₆FN₃O₄S [M⁺] = 425.08455; encontrado = 425.08457. IR (KBr): 1563 cm⁻¹ C=O (quinona); 1667, 1683 cm⁻¹ C=O en 1 y 3 (uracilo). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.37 (t, ³J=7.3 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃), 3.42 (c, ³J=7.2 Hz, 2H, 6-CH₂CH₃), 3.44 (s, 3H, 4-NCH₃), 3.76 (s, 3H, 2-NCH₃), 6.21 (s, 1H, 9-H), 7.26 (d, ³J=8.4 Hz, 2H, 4' y 6'), 7.35 (d, J=7.6 Hz, 1H, 2'), 7.51 (c, J=7.5 Hz, 1H, 5'). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 12.4 (6-CH₂CH₃), 29.4 (4-NCH₃), 30.5 (2-NCH₃), 32.1 (6-CH₂CH₃), 105.8 (10a), 118.16 (d, 1C, ¹J=20.9 Hz, 3'), 120.8 (6a), 122.66 (d, 1C ¹J=22.1 Hz, 2') 128.4 (9), 129.25 (d, 1C ¹J=7.6 Hz, 1'), 131.76 (dd, 1C ¹J=34.4, 5.7 Hz, 4') 147.5 (10b), 151.4 (3), 153.1 (1), 156.1 (8), 158.7 (4a), 162.3 (6'), 164.8 (5') 171.2 (6), 180.9 (7), 181.6 (10).

Ejemplo 11

Obtención de 8-(3-clorotiofenil)-6-etil-2,4- dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (11).

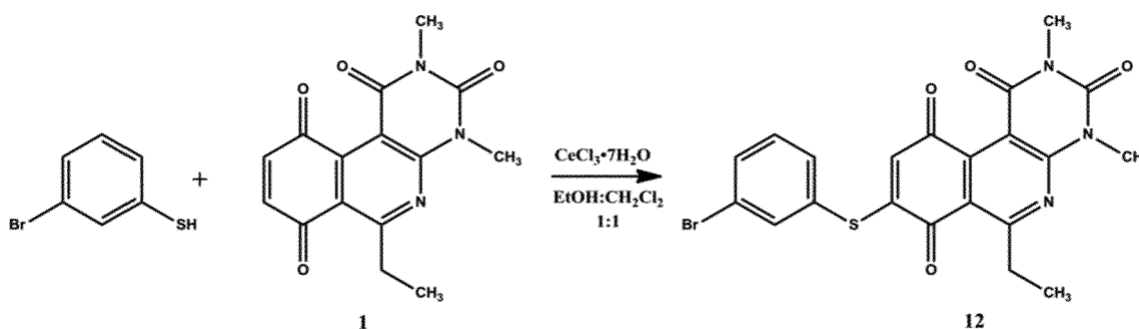


Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (1) (598,6 mg, 2,0 mmol) y tricloruro de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol de 1) en una mezcla de CH₂Cl₂:MeOH=1:1 (10 ml), se adiciona mediante goteo una solución de 3-clorotiofenol (144.62 mg, 1,0 mmol) disuelto en CH₂Cl₂:MeOH= 1:1 (30 ml) desde una bureta a una velocidad aproximada de 1ml/30min por 16 horas. El crudo de reacción se purifica con 50-90 g of 0,063-0,2 mm gel de sílice utilizando una proporción adecuada de éter de petróleo, diclorometano y acetato de etilo como fase móvil. Un sólido de color naranja of 256.3 mg, 0.58 mmol is obtained, con un 58% de rendimiento.

Punto de fusión 156.1 - 157.1° C. HRMS (M⁺): m/z calculado C₂₁H₁₆ClN₃O₄S [M⁺] = 441.05500; encontrado = 441.05514. IR (KBr): 1558 cm⁻¹ C=O (quinona); 1662, 1681 cm⁻¹ C=O (uracilo). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.37 (t, ³J=7.3 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃), 3.41 (c, ²J=7.2 Hz, 2H, 6-CH₂CH₃), 3.44 (s, 3H, 4-NCH₃), 3.76 (s, 3H, 2-NCH₃), 6.21 (s, 1H, 9-H), 7.47 (c, ²J=Hz, 2H, 6' y 5'), 7.52 (d, ²J=7.1 Hz, 1H, 4') 7.55 (s, 1H, 2'). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 12.1 (6-CH₂CH₃), 29.1 (4-NCH₃), 30.2 (2-NCH₃), 31.8(6-CH₂CH₃), 105.5 (10a), 120.4 (6a), 128.1 (9), 129.1 (3') 131.1 (6') 131.5 (4'), 133.9 (5'), 135.4 (2'), 136(3') 147.2 (10b), 151.1 (3), 152.8 (1), 155.8 (8), 158.4 (4a), 170.9 (6), 180.5 (7), 181.3 (10).

Ejemplo 12

Obtención de 8-(3-bromotiofenil)-6-etil-2,4- dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (12).

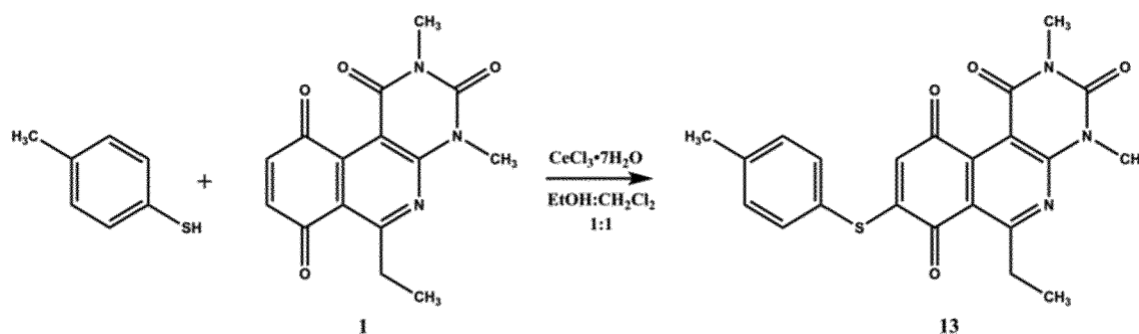


Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (1) (598,6 mg, 2,0 mmol) y tricloruro de cerio (III) heptahidratado (0.5% mol de 1) en una mezcla de CH₂Cl₂:MetOH=1:1 (10 ml), se adiciona mediante goteo una solución de 3-bromotiofenol (189.07 mg, 1.0mmol) disuelto en CH₂Cl₂:MetOH=1:1 (30 ml) desde una bureta a una velocidad aproximada de 1ml/30min por 16 horas. El crudo de reacción se purifica con 50-90 g de gel de sílice 0,063-0,2 mm utilizando una proporción adecuada de éter de petróleo, diclorometano y acetato de etilo como fase móvil. Se obtiene un sólido de color naranja, 398.8 mg, 0.82 mmol, con un 82% de rendimiento.

Punto de fusión 138.3 - 139.3°C. HRMS (M⁺): m/z calculado C₂₁H₁₆BrN₃O₄S [M⁺] = 485.00449; encontrado = 485.00453. IR (KBr): 1559 cm⁻¹ C=O (quinona); 1668 cm⁻¹ C=O (uracilo). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.3 (t, ³J=7.3 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃), 3.43-3.38 (c, ²J=Hz, 2H, 6-CH₂CH₃), 3.44 (s, 3H, 4-NCH₃), 3.76 (s, 3H, 2-NCH₃), 6.21 (s, 1H, 9-H), 7.47 (c, ²J=Hz, 2H, 4' y 5'), 7.52 (d, J=7.1 Hz, 1H, 6'), 7.55 (s, 1H, 2'). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 12.5 (6-CH₂CH₃), 29.4 (4-NCH₃), 30.5 (2-NCH₃), 32.1 (6-CH₂CH₃), 105.8 (10a), 120.7 (6a), 124.2 (1'), 128.5 (9), 129.7 (3'), 132.0 (5'), 134.3 (6'), 134.6 (4'), 138.5 (2'), 147.5 (10b) 151.4 (3), 153.1 (1), 156.1 (8) 158.7 (4a), 171.2 (6), 180.8 (7), 181.6 (10).

Ejemplo 13

Obtención de 6-etil-2,4-dimetil-8-(p-toliltio)pirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (13).

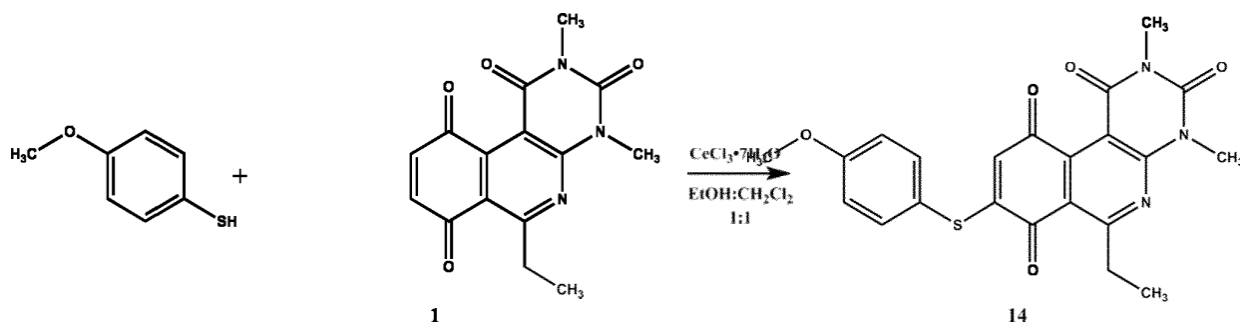


Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (1) (300,13 mg, 2,1 mmol), tricloruro de cerio (III) heptahidratado (5 % mol de 1) en una mezcla de CH₂Cl₂:MetOH=3,5:5 (8 ml), se adiciona mediante goteo una solución de 4-metiltiofenol (60,8mg, 1,0 mmol) disuelto en CH₂Cl₂:MetOH=3,5:5 (34 ml) desde una bureta de llave lateral a una velocidad aproximada de 1ml/30min por 14 horas. El crudo de reacción se purifica con 50 g de gel de sílice (0,040-0,063 mm) utilizando éter de petróleo: diclorometano: acetato de etilo = 1,5:0,5:0,5 como fase móvil. Se obtiene un sólido de color naranja, 174.5 mg, 0.41 mmol, con un 87.5% de rendimiento.

Punto de fusión 191.0 - 192.3°C. HRMS (M⁺): m/z calculado C₂₂H₁₉N₃O₄S [M⁺] = 421.10963; encontrado = 421.10954. IR (KBr): 1662.34, 1687.48 cm⁻¹ C=O (quinona); 1725.98 cm⁻¹ C=O (uracilo). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.37 (t, ³J=7.3 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃), 2.42 (s, 3H, 4'-CH₃), 3.42 (c, ³J=7.3 Hz, 2H, 6-CH₂CH₃), 3.43 (s, 3H, 4-NCH₃), 3.75 (s, 3H, 2-NCH₃), 6.17 (s, 1H, 9-H), 7.31 (d, ³J=8.0 Hz, 2H, 3' y 5'), 7.40 (d, ³J=8.0 Hz, 2H, 2' y 6'). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 12.3 (6-CH₂CH₃), 21.5 (4'-CH₃), 29.2 (4-NCH₃), 30.3 (2-NCH₃), 31.8 (6-CH₂CH₃), 105.5 (10b), 120.7 (7a), 123.6 (1'), 127.9 (9), 131.4 (2C, 3' y 5'), 135.7 (2C, 2' y 6'), 141.4 (4'), 147.5 (10a), 151.2 (3), 152.8 (1), 157.2(8), 158.8 (4a), 171.1 (6), 181.3 (7), 181.8 (10).

Ejemplo 14

Obtención de 6-etil-8-(4-metoxitiofenil)-2,4- dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (14)

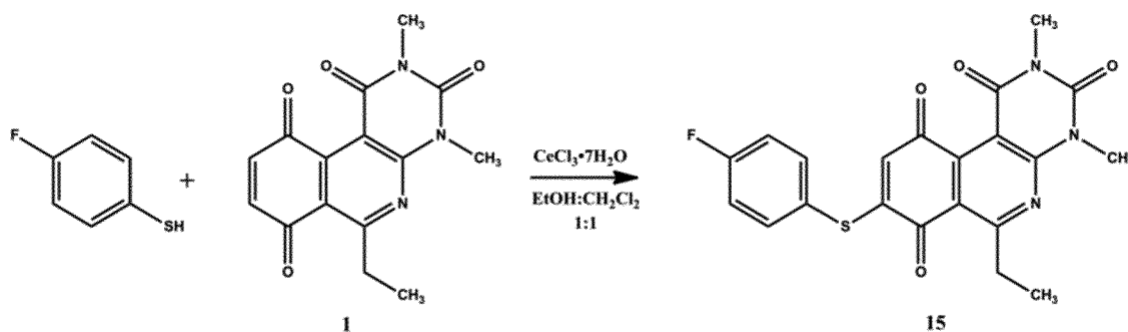


Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-5 1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (1) (429,4mg, 2,1mmol), tricloruro de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol de 1) en una mezcla de CH₂Cl₂:MetOH=3,5:5 (8 ml), se adiciona mediante goteo una solución de 4-metoxitiófenol (95,03mg, 1,0mmol) en CH₂Cl₂:MetOH=3,5:5 (34 ml) desde una bureta de llave lateral a una velocidad aproximada de 1ml/30min por 14 horas. El crudo de reacción se purifica con 60 g de gel de sílice (0,040 - 0,063 mm) utilizando éter de petróleo: diclorometano: acetato de etilo = 1,5:1,5:0,5 como fase móvil. Se obtiene un sólido de color rojizo, 163 mg, 0.37 mmol, con un 82% de rendimiento.

Punto de fusión 198.9 - 201.5°C. HRMS (M⁺): m/z calculado C₂₂H₁₉N₃O₅S [M⁺] = 437.10454; encontrado = 437.10454. IR (KBr): 1662.34, 1689.34 cm⁻¹ C=O (quinona); 1725.98 cm⁻¹ C=O (uracilo). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.36 (t, ³J=7.3 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃), 3.41 (c, ³J=7.2 Hz, 2H, 6-CH₂CH₃), 3.43 (s, 3H, 4-NCH₃), 3.75 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.86 (s, 3H, 2-NCH₃), 6.15 (s, 1H, 9-H), 7.23 (dd, ^{3,4}J=165.7, 8.7 Hz, 4H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 12.3 (6-CH₂CH₃), 29.2 (4-NCH₃), 30.3 (2-NCH₃), 31.8 (6-CH₂CH₃), 55.7 (4'-OCH₃), 105.5 (10b), 116.5, 117.3 (1'), 120.7 (6a), 127.9 (9), 137.6, 147.5 (10a), 151.2 (3), 152.8 (1), 157.6 (8), 158.5 (4a), 161.7 (4'), 171.1 (6), 181.4 (7), 181.8 (10).

Ejemplo 15

Obtención de 6-etil-8-(4-fluorotiofenil)-2,4- dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (15).

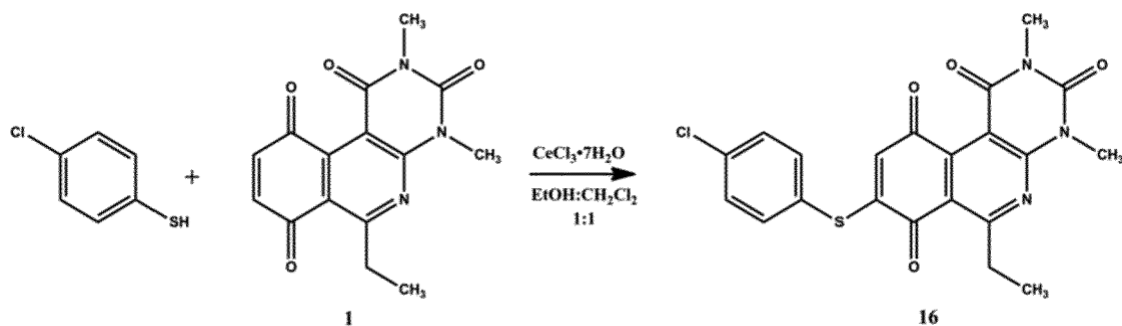


Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (1) (424,42mg, 2,1mmol), tricloruro de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol de 1) en una mezcla de CH₂Cl₂:MetOH=3,5:5 (8 ml), se adiciona mediante goteo una solución de 4-fluoroetiofenol (128.17 mg, 1.0 mmol) disuelto en CH₂Cl₂:MetOH=3.5:5 (34 ml) desde una bureta de llave lateral a una velocidad aproximada de 1 ml/30min por 14 horas. El crudo de reacción se purifica con 65 g de gel de sílice (0.040 - 0.063 mm) utilizando éter de petróleo: diclorometano: acetato de etilo = 3.0:0.5:0.5 como fase móvil. Se obtiene un sólido de color naranja, 122.1 mg, 0.28 mmol, con un 61.1% de rendimiento.

Punto de fusión 194.9 - 195.4°C. HRMS (M⁺): m/z calculado C₂₁H₁₆FN₃O₄S [M⁺] = 425.08455; encontrado = 425.08462. IR (KBr): 1660.41, 1675.84 cm⁻¹ C=O (quinona); 1720.19 cm⁻¹ C=O (uracilo). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.37 (t, ³J=7.3 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃), 3.42 (c, ³J=7.2 Hz, 2H, 6-CH₂CH₃), 3.44 (s, 3H, 4-NCH₃), 3.76 (s, 3H, 2-NCH₃), 6.15 (s, 1H, 9-H), 7.22 (d, ³J=8.4 Hz, 2H, 2' y 6'), 7.52 (d, ³J=8.4 Hz, 2H, 3' y 5'). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 12.53 (6-CH₂CH₃), 29.47 (4-NCH₃), 30.60 (2-NCH₃), 32.13 (6-CH₂CH₃), 105.83 (10b), 118.24 (d, 2C, ²J=22 Hz, 3' y 5'), 120.87 (6a), 122.85 (1'), 128.29 (9), 138.29 (d, 2C, ³J=8 Hz, 2' y 6'), 147.6 (10a), 151.45 (3), 153.16 (1), 156.88 (8), 158.8 (4a), 164.63 (d, 1C, ¹J=251 Hz, 4'), 171.21 (6), 181.9 (7), 181.68 (10).

Ejemplo 16

Obtención de 8-(4-clorotiofenil)-6-etil-2,4- dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (16)



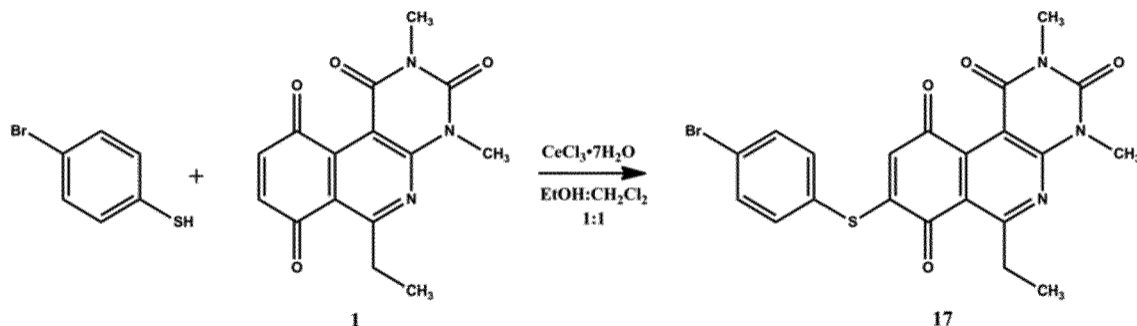
Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (1) (424,42mg, 2,1mmol), tricloruro de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol de 1) en una mezcla de CH₂Cl₂:MetOH=3,5:5 (8 ml), se adiciona mediante goteo una solución de 4-Cloroetiofenol (98.80 mg, 1.0 mmol) disuelto en CH₂Cl₂:MetOH=3.5:5 (34 ml) desde una bureta de llave lateral a una velocidad aproximada de 1 ml/30min por aproximadamente 14 horas. El crudo de reacción se purifica con 60 g de gel de sílice (0,040-0,063 mm) utilizando utilizando éter de petróleo:diclorometano:acetato de etilo = 1,5:0,5:0,5:0,5 como fase móvil. Se obtiene un sólido de color Naranja, 221.5 mg, 0.5 mmol, con un 75% de rendimiento.

Punto de fusión 196.5 - 198.3°C. HRMS (M⁺): m/z calculado

C₂₁H₁₆ClN₃O₄S [M⁺] = 441.05500; encontrado = 441.05491. IR (KBr): 1656.55, 1675.84 cm⁻¹ C=O (quinona); 1722.12 cm⁻¹ C=O (uracilo). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.36 (t, ³J=7.3 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃), 3.41 (c, ³J=7.2 Hz, 2H, 6-CH₂CH₃), 3.44 (s, 3H, 4-NCH₃), 3.76 (s, 3H, 2-NCH₃), 6.17 (s, 1H, 9-H), 7.49 (m, 4H, 2' 3' 5' y 6'-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 12.2 (6-CH₂CH₃), 29.2 (4-NCH₃), 30.3 (2-NCH₃), 31.9 (6-CH₂CH₃), 105.6 (10b), 120.6 (6a), 125.8, 128.1 (9), 130.88, 137.09, 137.54, 147.3 (10a), 151.2 (3), 152.9 (1), 156.2 (8), 158.5 (4a), 170.9 (6), 180.7 (7), 181.3 (10).

Ejemplo 17

Obtención de 8-(4-bromotiofenil)-6-etil-2,4- dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (17)

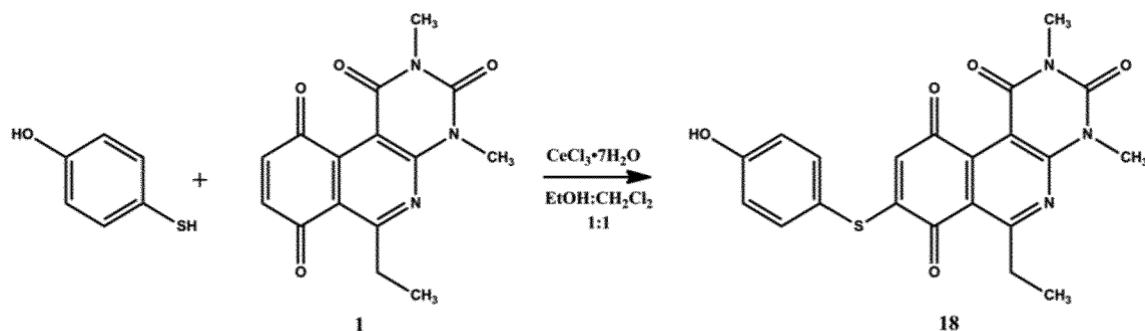


Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin 1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (1) (424,42mg, 2,1mmol), tricloruro de cerio heptahidratado (0,5% mol de 1) en una mezcla de CH₂Cl₂:MetOH=3,5:5 (8 ml), se adiciona mediante goteo una solución de 4-bromotiofenol (98.80 mg, 1.0 mmol) disuelto en CH₂Cl₂:MetOH=3.5:5 (34 ml) desde una bureta de llave lateral a una velocidad aproximada de 1 ml/30min por 14 horas. El crudo de reacción se purifica con 75 g de gel de sílice (0.040- 0.063 mm) utilizando 4.0:0.5:0.5 de éter de petróleo:diclorometano:acetato de etilo como fase móvil. Se obtiene un sólido de color naranja, 201,7 mg, 0,41 mmol, con 68,1% de rendimiento.

Punto de fusión 197.9 - 198.7°C. HRMS (M⁺): m/z calculado C₂₁H₁₆BrN₃O₄S [M⁺] = 485.00449; encontrado = 485.00438. IR (KBr): 1656.55, 1677.77 cm⁻¹ C=O (quinona); 1722.12 cm⁻¹ C=O (uracilo). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.36 (t, ³J=7.3 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃), 3.41 (c, ³J=7.2 Hz, 2H, 6-CH₂CH₃), 3.44 (s, 3H, 4-NCH₃), 3.75 (s, 3H, 2-NCH₃), 6.18 (s, 1H, 9-H), 7.41 (d, ³J=8.4 Hz, 2H, 2' y 6'), 7.66 (d, ³J=8.4 Hz, 2H, 3' y 5'). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 12.2 (6-CH₂CH₃), 29.2 (4-NCH₃), 30.3 (2-NCH₃), 31.9 (6-CH₂CH₃), 105.5 (10b), 120.5 (6a), 125.8 (4'), 126.4 (1'), 128.1 (9), 133.9 (2C, 3' y 5'), 137.3 (2C, 2' y 6'), 147.3 (10a), 151.2 (3), 152.9 (1), 156.0 (8), 158.5 (4a), 170.9 (6), 180.7 (7), 181.4 (10).

Ejemplo 18

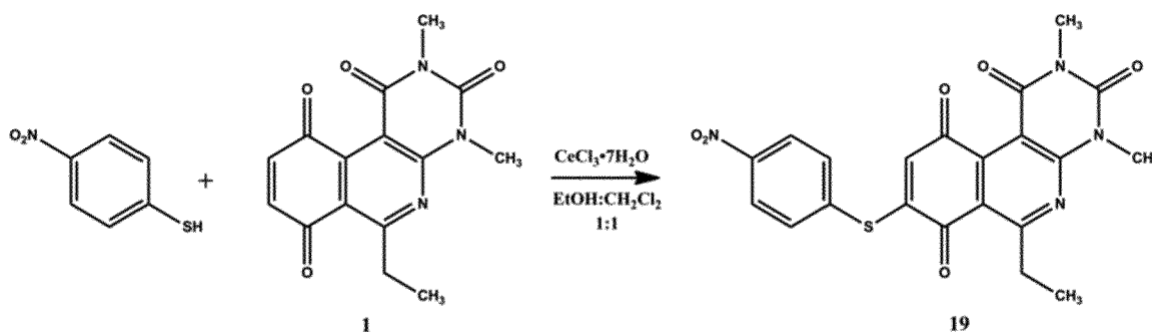
Obtención de 6-etil-8-(4-hidroxitiofenil)-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (18).



- 5 Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (1) (311,05 mg, 0,85 mmol), tricloruro de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol de 1) en una mezcla de CH₂Cl₂:EtOH=1:1 (10 ml), se le adiciona mediante goteo una solución de 4-hidroxitiofenol (52,80 mg, 0,41 mmol) disuelto en CH₂Cl₂:EtOH= 1:1 (35 ml) desde una bureta de llave lateral a una velocidad aproximada de 1ml/30min por 16 horas. El crudo de reacción se purifica con 60 g de gel de sílice (0,040-0,063 mm) utilizando diclorometano:acetato de etilo = 9:0,8 como fase móvil. Se obtiene un sólido de color Naranja, 127,2 mg, 0,3 mmol, con un 72% de rendimiento.

Ejemplo 19

Obtención de 6-etil-2,4-dimetil-8-(4-nitrotiofenil)pirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (19).

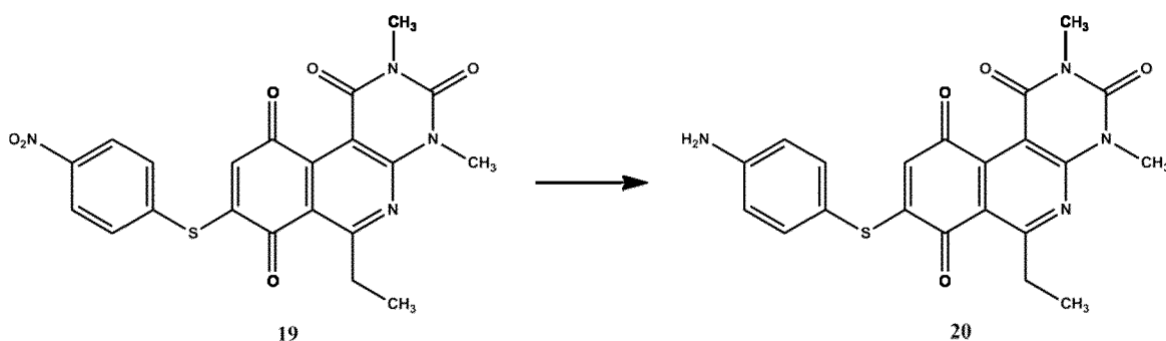


- 20 Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (1) (300,00 mg, 1,0 mmol), tricloruro de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol de 1) en una mezcla de CH₂Cl₂:EtOH=1:1 (10 ml), se le adiciona mediante goteo una solución de 4-nitrotiofenol (77,80 mg, 0,5 mmol) disuelto en CH₂Cl₂:EtOH= 1:1 (35 ml) desde una bureta de llave lateral a una velocidad aproximada de 1ml/30min por 16 horas. El crudo de reacción se purifica con 60 g de gel de sílice (0,040-0,063 mm) utilizando diclorometano:acetato de etilo:éter de petróleo = 15:1:3 como fase móvil. Se obtiene un sólido de color naranja, 220,5 mg, 0,49 mmol, con un 96% de rendimiento.

- 25 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.36 (t, 3J=7.3 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃), 3.40 (c, 3J=7.3 Hz, 2H, 6-CH₂CH₃), 3.42 (s, 3H, 4-NCH₃), 3.75 (s, 3H, 2-NCH₃), 6.24 (s, 1H, 9-H), 7.76 (d, 2H, 2'-H y 6'-H), 8.34 (d, 2H, 3'-H y 5'-H).

Ejemplo 20

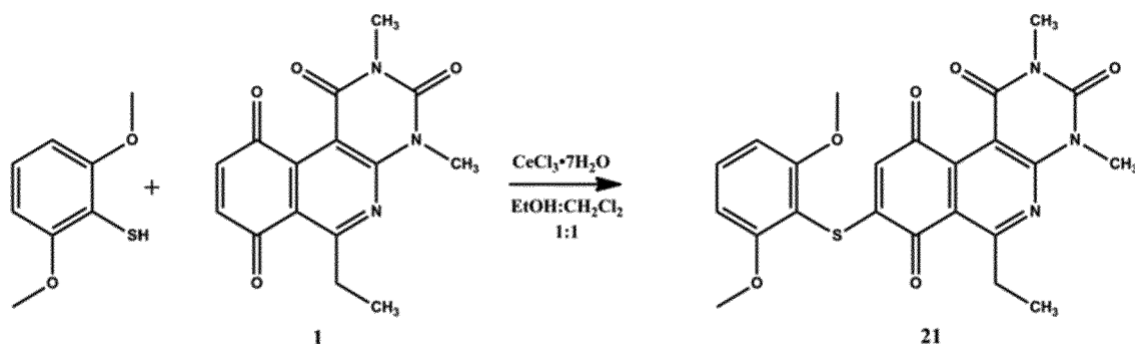
- 30 Obtención de 8-(4-aminotiofenil)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (20).



Una solución de 6-etil-2,4-dimetil-8-(4-nitrofenil)pirido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona **19** (100,00 mg, 0,33 mmol), se agregan a una solución de agua:ácido acético:metanol = 1:1:1 (30 mL) que contiene Fe0 (368 mg, 6.6 mmol) y se agita durante 3 horas at 50°C. Transcurrido este tiempo, se le agregan 100 mL de agua y se neutraliza con NaHCO₃ y luego se extrae utilizando diclorometano (30 mL x 3). Posterior a esto la fase orgánica se seca con NaSO₄ anhidro, se filtra y se seca al vacío. Finalmente, el crudo de reacción se purifica con 60 g de sílica, gel (0,040-0,063 mm) utilizando diclorometano:acetato de etilo = 9:1,5 como fase móvil. Se obtiene un sólido de color café, 30.5 mg, 0.07 mmol, con un 32.1% de rendimiento.

Ejemplo 21

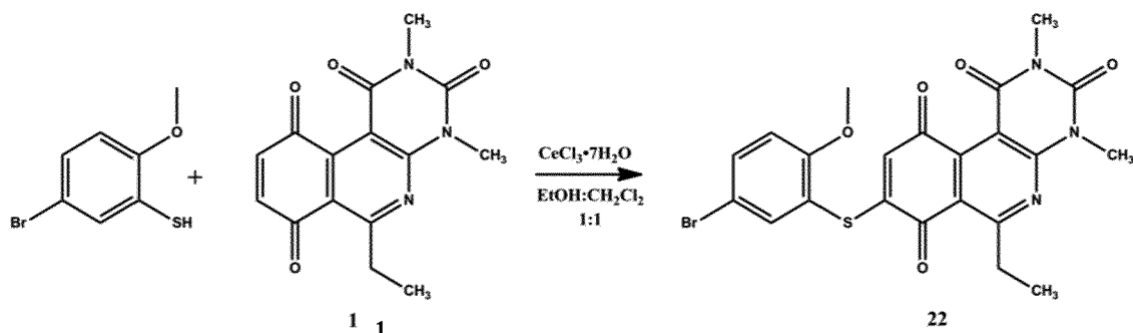
Obtención de 8-(2,6-dimetoxifenil)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (21)



Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (**1**) (106,3 mg, 0,36 mmol), triclورو de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol de **1**) en una mezcla de CH₂Cl₂:EtOH=1:1 (10 ml), se le adiciona mediante goteo una solución de 2,6-dimetoxifenol (30,20 mg, 0,18 mmol) disuelto en CH₂Cl₂:EtOH= 1:1 (35 ml) desde una bureta de llave lateral a una velocidad aproximada de 1ml/30min por 16 horas. El crudo de reacción se purifica con 60 g de gel de sílice (0,040-0,063 mm) utilizando diclorometano:acetato de etilo:éter de petróleo=9:1:3 como fase móvil. Se obtiene un sólido de color rojo, 52.5 mg, 0.11 mmol, con un 63% de rendimiento.

Ejemplo 22

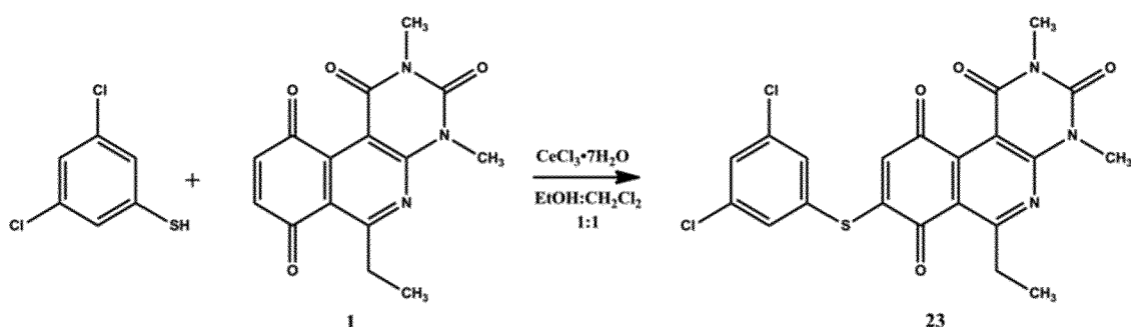
Obtención de 8-(5-bromo-2-metoxifenil)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (22)



Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (1) (109,2 mg, 0,36 mmol), tricloruro de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol de 1) en una mezcla de CH₂Cl₂:EtOH=1:1 (10 ml), una solución de 5-bromo-2-metoxitiofenol (39,97 mg, 0,18 mmol) disuelto en CH₂Cl₂:EtOH= 1:1 (35 ml) is added desde una bureta de llave lateral a una velocidad aproximada de 1ml/30min por 16 horas. El crudo de reacción se purifica con 60 g de gel de sílice (0,040-0,063 mm) utilizando diclorometano: acetato de etilo: éter de petróleo = 20:1:4 como fase móvil. Un sólido de color naranja of 71.8 mg, 0.14 mmol is obtained, con un 76% de rendimiento.

Ejemplo 23

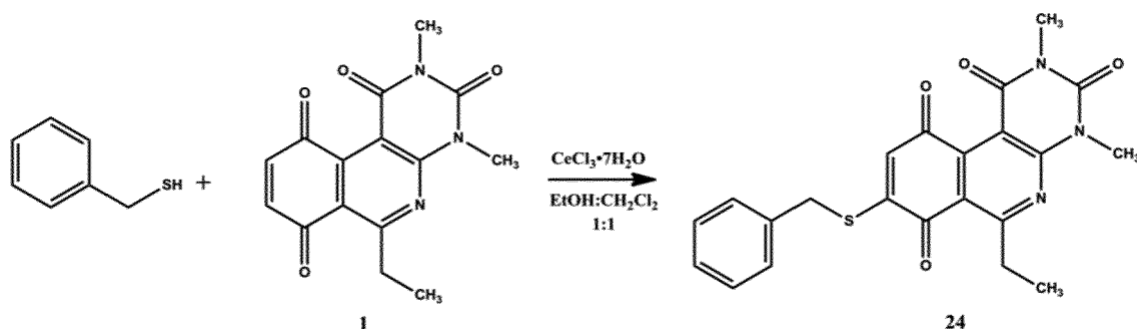
Obtención de 8-(3,5-dicloroetiofenil)-6-etil-2,4- dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (23).



Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (1) (104,4 mg, 0,35 mmol), tricloruro de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol de 1) en una mezcla de CH₂Cl₂:EtOH=1:1 (10 ml), se le adiciona mediante goteo una solución de 3,5-diclorotiofenol (31,6 mg, 0,18 mmol) disuelto en CH₂Cl₂:EtOH= 1:1 (35 ml) desde una bureta de llave lateral a una velocidad aproximada de 1ml/30min por 16 horas. El crudo de reacción se purifica con 60 g de gel de sílice (0,040-0,063 (mm) utilizando diclorometano: acetato de etilo: éter de petróleo = 20:1:7 como fase móvil. Se obtiene un sólido de color amarillo 58.2 mg, 0.12 mmol, con un 69% de rendimiento.

Ejemplo 24

Obtención de 8-(benziltio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (24).

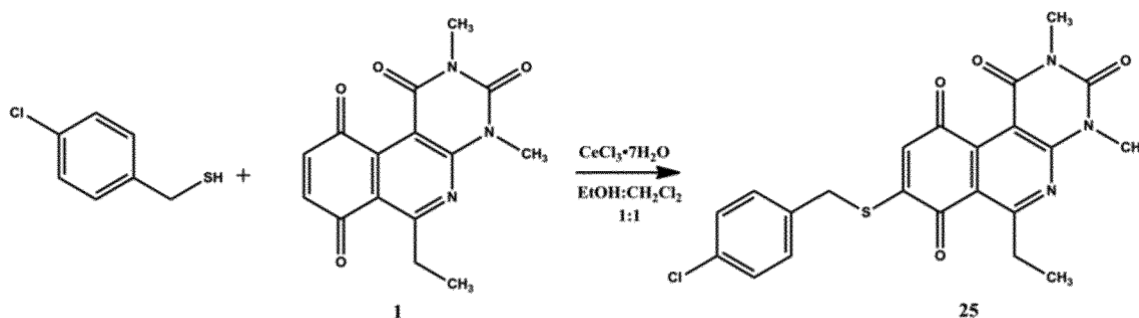


Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (1) (101,2 mg, 0,34 mmol),

triclورو de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol de 1) en una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOH}=1:1$ (10 ml), se le adiciona mediante goteo una solución de bencilmercaptano (20.99 mg, 0.17 mmol) disuelto en $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOH}=1:1$ (35 ml) desde una bureta de llave lateral a una velocidad aproximada de 1ml/30min por 16 horas. El crudo de reacción se purifica con 60 g de gel de sílice (0,040-0,063 mm) utilizando diclorometano: acetato de etilo: éter de petróleo = 9:1:3 como fase móvil. Se obtiene un sólido de color Amarillo-anaranjado 47.3 mg, 0.11 mmol, con un 66% de rendimiento.

Ejemplo 25

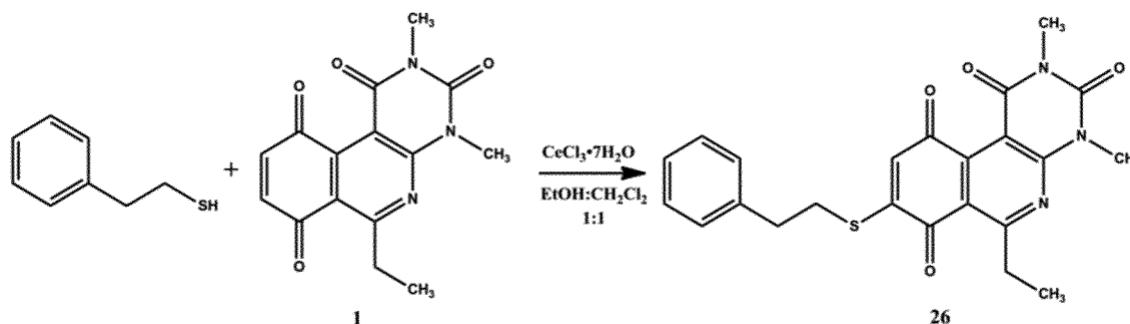
Obtención de 8-(4-clorobenziltio)-6-etil-2,4- dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (25).



Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (1) (229,0 mg, 0,77 mmol), triclورو de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol de 1) en una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOH}=1:1$ (10 ml), se le adiciona mediante goteo una solución de 4-nitrotiufenol (63.30 mg, 0.40 mmol) disuelto en $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOH}=1:1$ (35 ml) desde una bureta de llave lateral a una velocidad aproximada de 1ml/30min por 16 horas. El crudo de reacción se purifica con 60 g de gel de sílice (0.040-0.063 mm) utilizando diclorometano: acetato de etilo: éter de petróleo: 10:1:5 como fase móvil. Se obtiene sólido de color naranja, 111.2 mg, 0.24 mmol, con un 32% de rendimiento.

Ejemplo 26

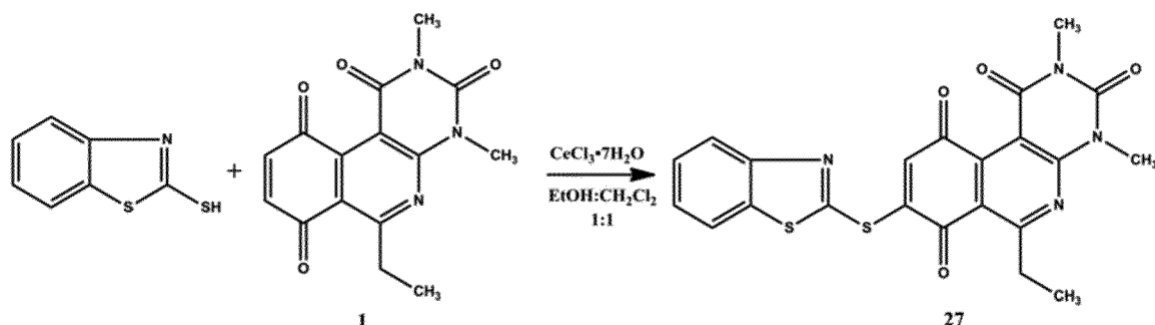
Obtención de 6-etil-2,4-dimetil-8-(feniletiltio)pirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (26).



Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (1) (203,4 mg, 0,68 mmol), triclورو de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol de 1) en una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOH}=1:1$ (10 ml), se le adiciona mediante goteo una solución de feniletilmercaptano (47.0 mg, 0.34 mmol) disuelto en $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOH}=1:1$ (35 ml) desde una bureta de llave lateral a una velocidad aproximada de 1ml/30min por 16 horas. El crudo de reacción se purifica con 60 g de gel de sílice (0,040-0,063 mm) utilizando diclorometano: acetato de etilo: éter de petróleo = 10:1:6 como fase móvil. Se obtiene un sólido de color Amarillo-anaranjado, 117.2 mg, 0.27 mmol, con un 79% de rendimiento.

Ejemplo 27

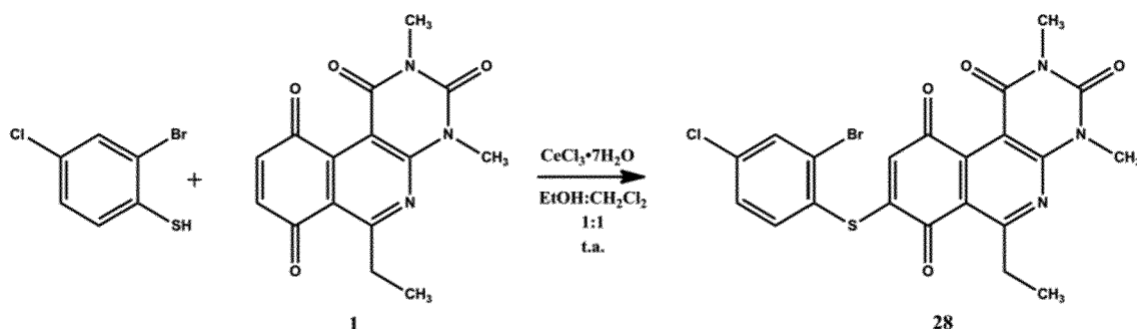
Obtención de 8-(benzothiazole-2-iltio)-6-etil-2,4- dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (27).



Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-10 1,3,7,10(2H,4H)-tetraona 1 (197,34 mg, 0,65 mmol), tricloruro de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol de 1) en una mezcla de CH₂Cl₂:EtOH=1:1 (10 ml), se le adiciona mediante goteo una solución de benzotiazol (61.6 mg, 0.37 mmol) disuelto en CH₂Cl₂:EtOH= 1:1 (35 ml) desde una bureta de llave lateral a una velocidad aproximada de 1ml/30min por 16 horas. El crudo de reacción se purifica con 60 g de gel de sílice (0,040-0,063 mm) utilizando diclorometano: acetato de etilo: éter de petróleo = 9:1:3 como fase móvil. Se obtiene un sólido de color amarillo, 121.2 mg, 0.26 mmol, con un 71% de rendimiento.

Ejemplo 28

Obtención de 8-(2-bromo-4-clorotiofenil)-6-etil-2,4- dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (28)

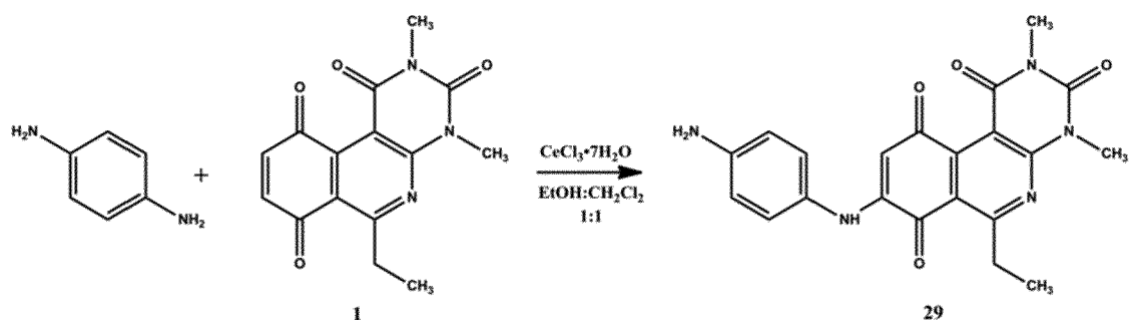


A una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5- 10 c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona 1 (431,2 mg, 1,96 mmol), tricloruro de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol de 1) en una mezcla de CH₂Cl₂:MetOH=1:1 (10 ml), se adiciona mediante goteo una solución de 4-cloro-2-bromo-tiofenol (164.1 mg, 1.0 mmol) disuelto en CH₂Cl₂:MetOH=1:1 (30 ml) desde una bureta de llave lateral a una velocidad aproximada de 1ml/30min por 16 horas. El crudo de reacción se purifica con 140 g de gel de sílice (0.040-0.063 mm) utilizando acetato de etilo: diclorometano: éter de petróleo = 1:4:5 como fase móvil. Se obtiene un sólido de color naranja, 324.7 mg, 0.6 mmol, con un 87% de rendimiento.

Punto de fusión 198,4 - 200,2°C. Medida exacta = 518,96552. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.38 (t, ³J=7.2 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃); 3.42 (c, ³J=7.2 Hz, 2H, 6-CH₂CH₃); 3.45 (s, 3H, 4-NCH₃); 3.76 (s, 3H, 2-NCH₃); 6.07 (s, 1H, 9-H); 7.44 (dd, ^{3,4}J=8.3,1.9 Hz, 1H, 5'); 7.59 (d, ³J=8.3 Hz, 1H, 6'); 7.82 (d, ⁴J=1.9 Hz, 1H, 3'). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 12,10 (6-CH₂CH₃); 29,08 (4- NCH₃); 30,22 (2-NCH₃); 31,74 (6-CH₂CH₃); 105,52 (10a); 120,47 (6a); 127,35 (9); 127,96 (1'); 129,53 (5'); 131,28 (2'); 132,42 (4'); 138,18 (3'); 138,46 (6'); 147,10 (10b); 151,04 (3); 152,82 (1); 153,43 (8); 158,32 (4a); 170,85 (6); 180,50 (10); 180,99 (7).

Ejemplo 29

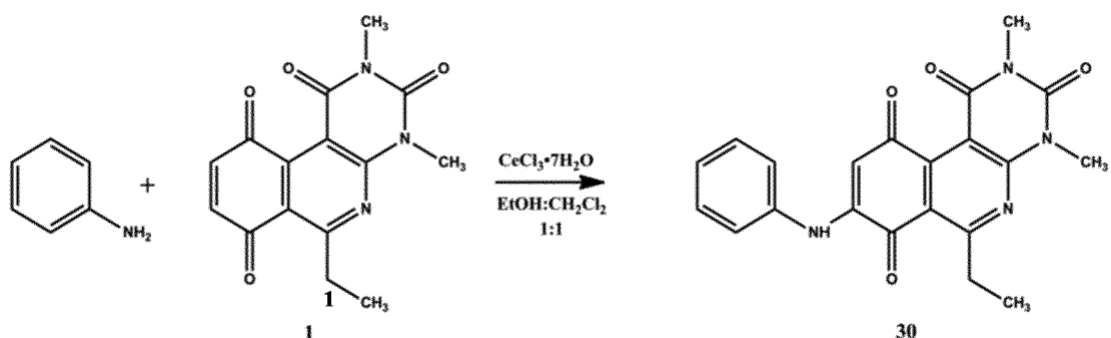
Obtención de 8-(4-amino-fenilamino)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (29).



Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona 1 (100,0 mg, 0,33 mmol), tricloruro de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol de 1) en una mezcla de CH₂Cl₂:EtOH=1:1 (20 ml), se le adiciona 1,4-fenilendiamina (72,2 mg, 0,66 mmol) y se deja reaccionar por 16 horas. El crudo de reacción se purifica con 60 g de gel de sílice (0.040 - 0.063 mm) utilizando cloroformo: acetato de etilo = 8:1 como fase móvil. Se obtiene un sólido de color verde, 69.1 mg, 0.17 mmol, con un 51% de rendimiento.

Ejemplo 30

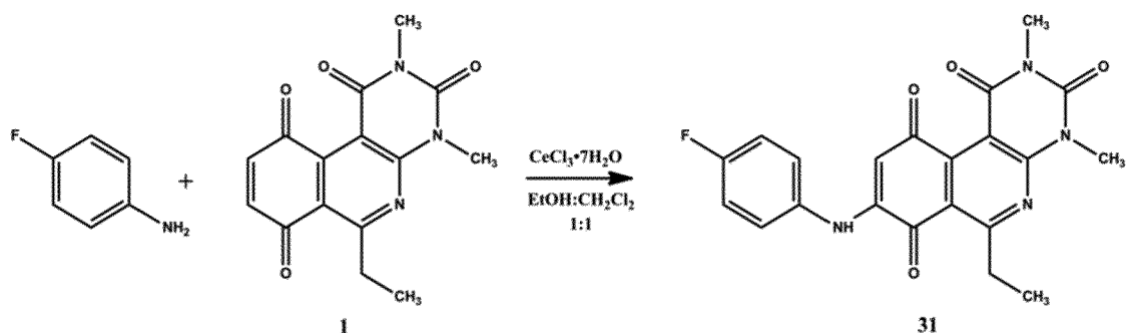
Obtención de 6-etil-2,4-dimetil-8-(fenilamino)pirimido[4,5- c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (30).



Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona 1 (100,0 mg, 0,33 mmol), tricloruro de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol de 1) en una mezcla de CH₂Cl₂:EtOH=1:1 (20 ml), se le adiciona anilina (61.5 mg, 0.66 mmol) y se deja reaccionar por 16 horas. El crudo de reacción se purifica con 60 g de gel de sílice (0.040-0.063 mm) utilizando diclorometano: acetato de etilo: éter de petróleo = 1:2:4 como fase móvil. Se obtiene un sólido de color morado 97.6 mg, 0.25 mmol, con un 76% de rendimiento.

Ejemplo 31

Obtención de 6-etil-8-((4-fluorofenil)amino)-2,4- dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (31).

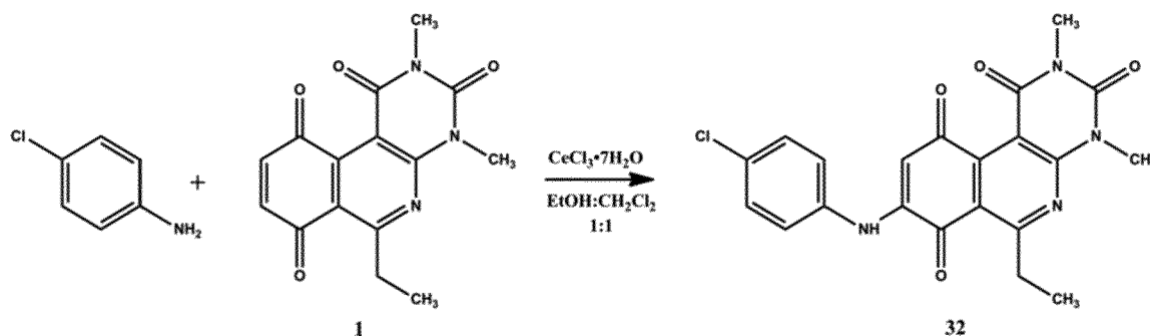


Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona 1 (100,0 mg, 0,33 mmol), tricloruro de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol de 1) en una mezcla de CH₂Cl₂:EtOH=1:1 (20 ml), se le adiciona 4-fluor-anilina (73.3 mg, 0.66 mmol) y se deja reaccionar por 16 horas. El crudo de reacción se purifica con 60 g de gel de sílice (0,040-0,063 mm) utilizando cloroformo: acetato de etilo: éter de petróleo = 10:3:3 como fase móvil. Se obtiene

un sólido de color morado, 94.3 mg, 0.23 mmol, con un 70% de rendimiento.

Ejemplo 32

5 Obtención de 8-((4-clorofenil)amino)-6-etil-2,4- dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (32).



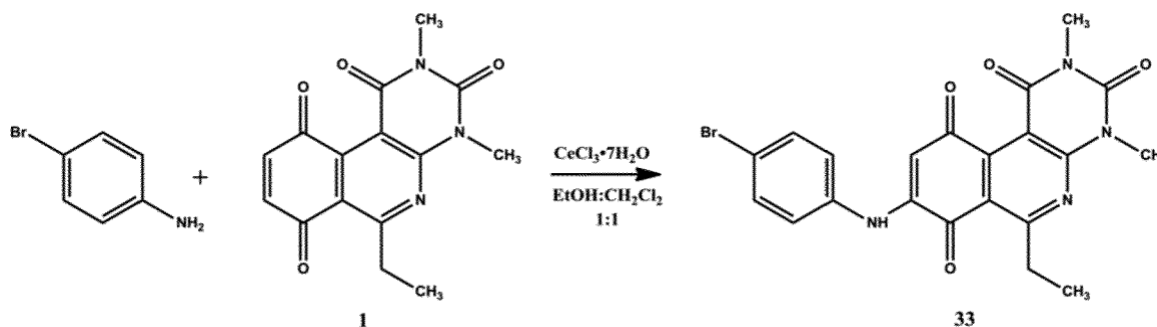
10 Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona 1 (100,0 mg, 0,33 mmol), tricloruro de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol of 1) en una mezcla de CH₂Cl₂:EtOH=1:1 (20 ml), se le adiciona 4-cloroanilina (84,2 mg, 0,66 mmol) y se deja reaccionar por 16 horas. El crudo de reacción se purifica con 60 g de gel de sílice (0,040-0,063 20 mm) utilizando cloroformo: acetato de etilo 2:1:2 como fase móvil. Se obtiene un sólido de color morado, 72.2 mg, 0.17 mmol, con un 52% de rendimiento.

15 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.36 (t, 3J=7.3 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃), 3.40 (c, 3J=7.3 Hz, 2H, 6-CH₂CH₃), 3.47 (s, 3H, 4-NCH₃), 3.76

(s, 3H, 2-NCH₃), 6.40 (s, 1H, 9-H), 7.20 (d, 3J=8.8 Hz, 2H, 2'-H y 6'-H) 7.39 (d, 3J=8.8 Hz, 2H, 3'-H y 5'-H), 7.56 (1H, NH).

Ejemplo 33

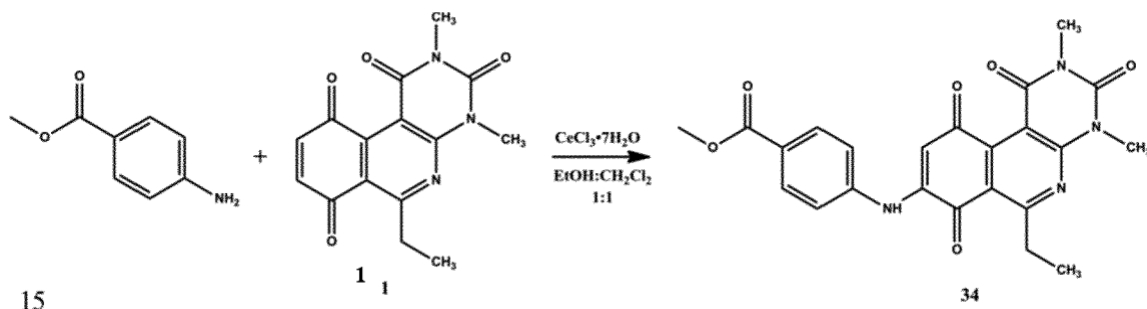
Obtención de 8-(4-bromo-fenilamino)-6-etil-2,4- dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (33).



25 Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona 1 (100,0 mg, 0,33 mmol), tricloruro de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol de 1) en una mezcla de CH₂Cl₂:EtOH=1:1 (20 ml), se le adiciona 4-bromoanilina (113,5 mg, 0,66 mmol) y se deja reaccionar por 16 horas. El crudo de reacción se purifica con 60 g de gel de sílice (0,040-0,063 mm) utilizando diclorometano: acetato de etilo: éter de petróleo = 4:1:4 como fase móvil. Se obtiene un sólido de color morado, 103.2 mg, 0.22 mmol, con un 67% de rendimiento.

Ejemplo 34

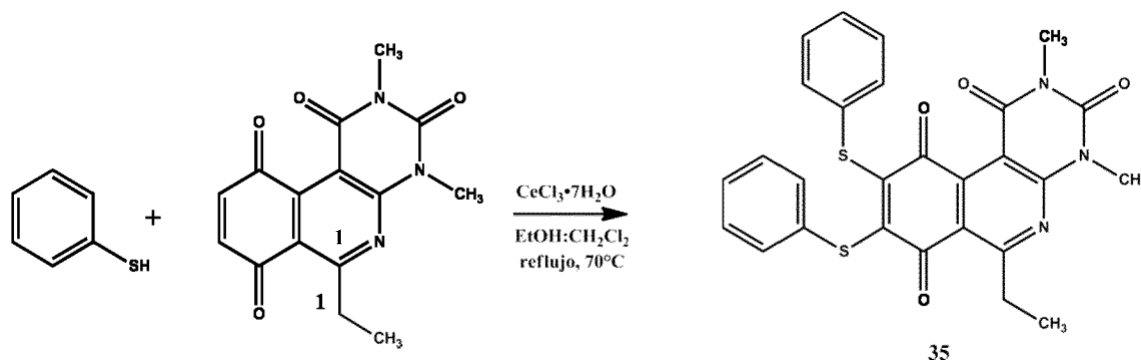
35 Obtención de 8-(4-metilester-fenilamino)-6-etil-2,4- dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (34)



Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona 1 (103,0 mg, 0,33 mmol), triclورو de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol de 1) en una mezcla de CH₂Cl₂:EtOH=1:1 (20 ml), se le adiciona 4-metilesteranilina (97,7 mg, 0,66 mmol) y se deja reaccionar por 16 horas. El crudo de reacción se purifica con 60 g de gel de sílice (0,040 - 0,063 mm) utilizando cloroformo: acetato de etilo = 20:1 como fase móvil. Se obtiene un sólido de color rojo 55,8 mg, 0,12 mmol, con un 36% de rendimiento.

Ejemplo 35

Obtención de 8,9-bis(tiofenil)-6-etil-2,4-dimetil-pirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (35).



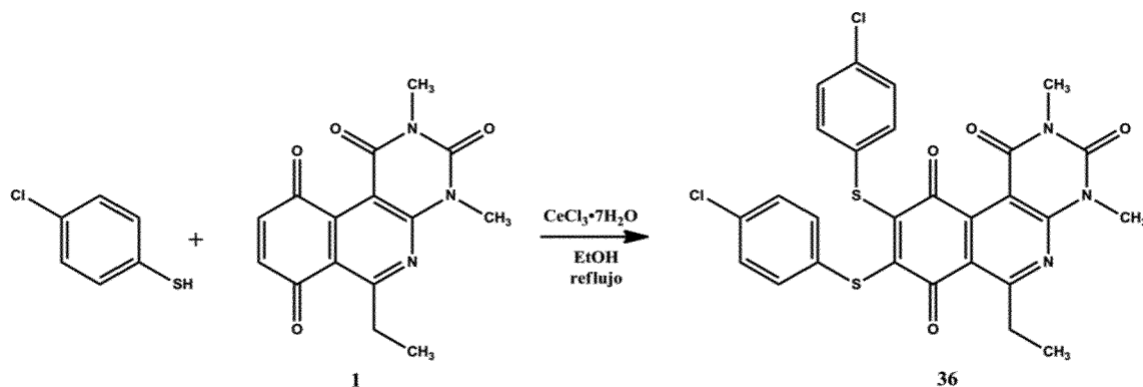
Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin- 1,3,7,10(2H,4H)-tetraona 1 (102,6 mg, 1,0 mmol), tiofenol (101,8 mg, 2,8 mmol), triclورو de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol of 1) en etanol (40 ml), se mantiene a reflujo por 1 hora. Después se pasa a baño maría a 70°C por 2 horas. Luego se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 18 h. El crudo de reacción se purifica con 70 g de gel de sílice (0,040-0,063 mm) utilizando acetato de etilo:diclorometano:éter de petróleo = 1,0:4,0:5,0 como fase móvil. Se obtiene un sólido de color rojo, 68,1 mg (0,13 mmol), con un 39% de rendimiento.

Punto de fusión 188,9 - 191,5 °C. Masa exacta=

515,09735. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,13 (t, ³J=7,3 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃); 3,06 (c, ³J=7,3 Hz, 2H, 6-CH₂CH₃); 3,31 (s, 3H, 4-NCH₃); 3,71 (s, 3H, 2-NCH₃); 7,30 (m, 3H, 8,9-SC₆H₅); 7,41 (m, 5H, 8,9- SC₆H₅); 7,56 (dd, ³J=6,7 Hz, 2H, 2", 6"). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 12,33 (6-CH₂CH₃); 28,76 (4-NCH₃); 30,06 (2-NCH₃); 31,01 (6-CH₂CH₃); 104,80 (10b-C); 122,12 (6a-C); 127,93 (9-C); 128,93; 129,27; 129,42; 130,19; 131,23; 133,16; 133,30; 143,68; 147,74 (10a-C); 150,50 (3-C); 151,09 (1-C); 152,07 (8-C); 157,63 (4a-C); 169,91 (6-C); 176,79 (7-C); 179,33 (10-C).

Ejemplo 36

Obtención de 8,9-bis(4-clorotiofenil)-6-etil-2,4- dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (36).

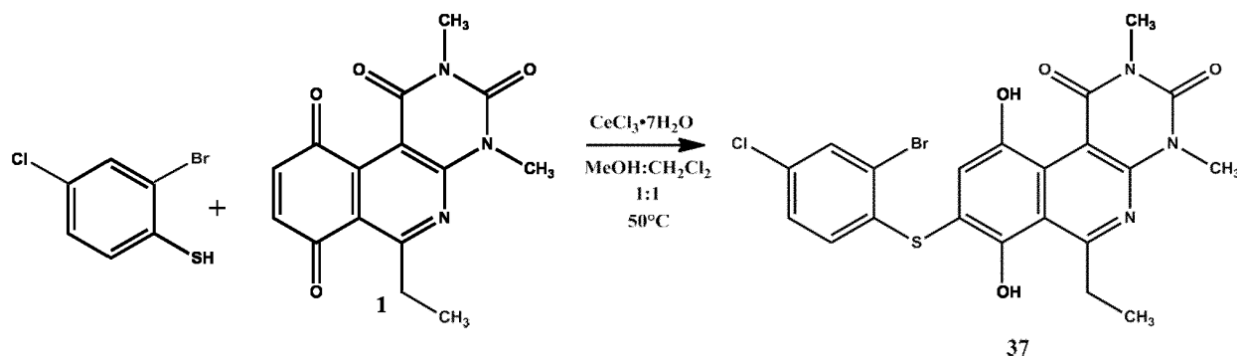


Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona 1 (131,4 mg, 1,0 mmol), 4-clorotiofenol (162,9 mg, 2,5 mmol) triclورو de cerio (III) heptahidratado (0.5% mol de 1) en etanol (40 ml), se mantuvo a reflujo por 3 horas a 70°C. Luego se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 18 horas. El crudo de reacción se purificó con 70 g de gel de sílice (0.040-0.063 mm) utilizando acetato de etilo:diclorometano:éter de petróleo =2.0:2.0:6.0 como fase móvil. Se obtuvo un sólido de color café, 64.2 mg, 0.11 mmol, con un 49% de rendimiento.

Punto de fusión 207.8 - 209.8 °C. Masa exacta =583.01940. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.17 (t, ³J=7.3 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃); 3.10 (c, ³J=7.3 Hz, 2H, 6-CH₂CH₃); 3.33 (s, 3H, 4-NCH₃); 3.71 (s, 3H, 2-NCH₃); 7.29 (d, ³J=8.8 Hz, 2H, 2'', 6''); 7.36 (d, ³J=8.7 Hz, 2H, 2', 6'); 7.36 (d, ³J=8.7 Hz, 2H, 3', 5'); 7.49 (d, ³J=8.7 Hz, 2H, 3'', 5''). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 12,31 (6-CH₂CH₃); 28,76 (4-NCH₃); 30,09 (2-NCH₃); 31,16 (6-CH₂CH₃); 104,76 (10b-C); 121,75 (6a-C); 128,18 (9-C); 129,48; 129,69; 131,43; 132,63; 134,35; 134,76; 135,72; 142,32; 147,77 (10a-C); 151,01 (3-C); 151,24 (1-C); 152,14 (8-C); 157,61 (4a-C); 170,15 (6-C); 176,40 (7-C); 179,45 (10-C).

Ejemplo 37

Obtención de 8-(2-bromo-4-cloro-tiofenil)-6-etil-7,10-dihidroxi-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3(2H,4H)-diona. (37)

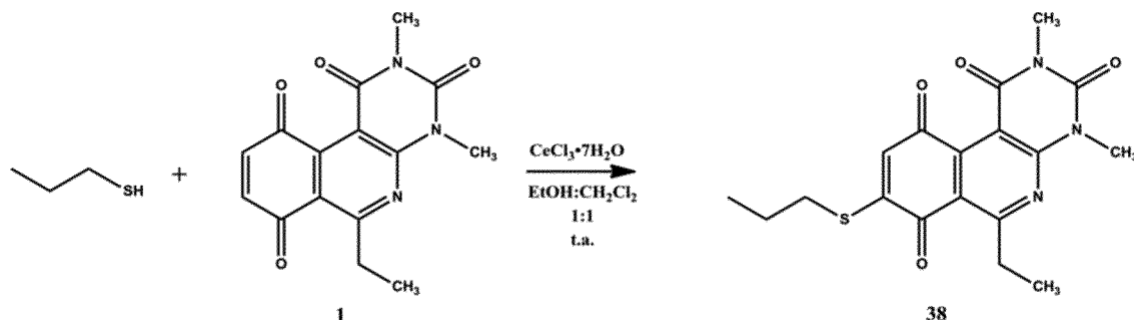


Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona 1 (108,1 mg, 1,0 mmol), 4-cloro-2-bromo-tiofenol (159,1 mg, 1,97 mmol) triclورو de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol de 1) e CH₂Cl₂:MeOH=1:1 (40 ml), se lleva a 50°C por 2 horas. Luego se mantiene en agitación a temperatura ambiente por 18 h. El crudo de reacción se purifica con 140 g de gel de sílice (0,040-0,063 mm) utilizando acetato de etilo: diclorometano: éter de petróleo = 1:10:9 como fase móvil. Se obtiene un sólido de color amarillo 70.3 mg (0.1 mmol), con un 26% de rendimiento.

Punto de fusión 223,1 - 224,2 °C. Masa exacta = 520,98117. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,40 (t, ³J=7,2 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃); 3,61 (s, 3H, 4-NCH₃); 3,62 (c, ³J=7,2 Hz, 2H, 6-CH₂CH₃); 3,89 (s, 3H, 2-NCH₃); 6,62 (d, ³J=8.5 Hz, 1H, 6'); 7,09 (dd, ^{3,4}J=8,5 Hz, 2,1 Hz, 1H, 5'); 7,28 (s, 1H, 9-H); 7,48 (s, 1H, 7-OH); 7,59 (d, 3J= 2,1, 1H, 3'); 11,87 (s, 1H, 10-OH). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 12,74 (6-CH₂CH₃); 29,92 (4-NCH₃); 30,88 (2-NCH₃); 34,96 (6-CH₂CH₃); 98,96 (10a); 113,01 (6a); 116,09 (9); 122,00; 127,46; 128,30; 128,33; 128,47; 132,78; 132,86 (10b); 138,84 (3); 147,65 (1); 149,90 (8); 150,35 (4a); 150,52 (6); 165,27 (10); 173,35 (7).

Ejemplo 38

Producción de 8-tiopropil-6-etil-2,4-dimetil-2,4-dimetil-pirimido[4,5- c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (38).

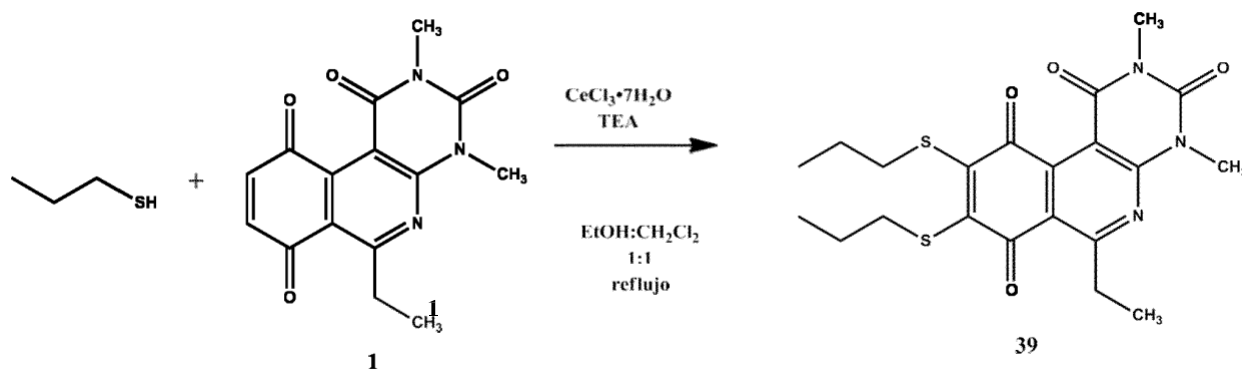


Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona **1** (103,8 mg, 1,0 mmol), propanetiol (76,2 mg, 2,4 mmol), triclورو de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol de **1**), se mantiene en agitación a temperatura ambiente por 16 horas. El crudo de reacción se purifica con 60 g de gel de sílice (0,040-0,063 mm) utilizando acetato de etilo:diclorometano: éter de petróleo = 1:2:7 como fase móvil. Se obtiene un sólido de color naranja, 30.5 mg, 0.08 mmol, con un 24% de rendimiento.

Punto de fusión 163,8 – 164,9 °C. Masa exacta = 373,10963. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.11 (t, ³J=7,3 Hz, 3H, 8-CH₂CH₂CH₃); 1.35 (t, ³J=7.3 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃); 1.82 (h, 2H, 8-CH₂CH₂); 2.81 (t, ³J=7.3 Hz, 3H, 8-CH₂CH₂CH₃); 3.39 (c, ³J=7.3 Hz, 2H, 6-CH₂CH₃); 3.48 (s, 3H, 4-NCH₃); 3.76 (s, 3H, 2-NCH₃); 6.69 (s, 1H, 9-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 12,14 (6-CH₂CH₃); 13,66 (8-CH₂CH₂CH₃); 20,89 (8-CH₂CH₂CH₃); 29,08 (4-NCH₃); 30,17 (2-NCH₃); 31,72 (6-CH₂CH₃); 32,76 (8-CH₂CH₂CH₃); 105,42 (10a); 120,84 (6a); 126,46 (9); 147,15 (10b); 151,14 (3); 152,69 (1); 155,40 (8); 158,55 (4a); 170,74 (6); 180,79 (10); 180,79 (7).

Ejemplo 39

Obtención de 8,9-bis-tiopropil-6-etil-2,4-dimetil-pirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona (**39**).

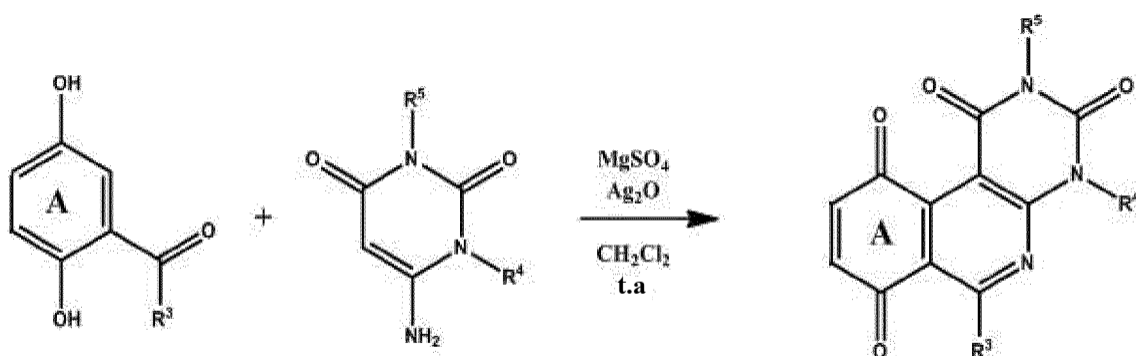


Una solución de 6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona **1** (120,5 mg, 1,0 mmol), propanetiol (73,5 mg, 2,4 mmol), triclورو de cerio (III) heptahidratado (0,5% mol of **1**), 72 mg trimetilamina (68% mol de propanetiol) disuelto en EtOH:CH₂Cl₂=1:1 (40 ml), se mantiene a reflujo por 4 horas. El crudo de reacción se purifica con 70 g de gel de sílice (0,040-0,063 mm) utilizando acetato de etilo: diclorometano: éter de petróleo = 0,5:2,5:7 como fase móvil. Se obtuvo un sólido de color rojo, 155.5 mg, 0.35 mmol, con 86% de rendimiento.

Punto de fusión 138,9 – 140,2 °C. Masa exacta = 447,12865. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.11 (t, ³J=7,3 Hz, 3H, 8-CH₂CH₂CH₃); 1.35 (t, ³J=7.3 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃); 1.82 (h, 2H, 8-CH₂CH₂CH₃); 2.81 (t, ³J=7.3 Hz, 3H, 8-CH₂CH₂CH₃); 3.39 (c, ³J=7.3 Hz, 2H, 6-CH₂CH₃); 3.48 (s, 3H, 4-NCH₃); 3.76 (s, 3H, 2-NCH₃); 6.69 (s, 1H, 9-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 12,14 (6-CH₂CH₃); 13,66 (8-CH₂CH₂CH₃); 20,89 (8-CH₂CH₂CH₃); 29,08 (4-NCH₃); 30,17 (2-NCH₃); 31,72 (6-CH₂CH₃); 32,76 (8-CH₂CH₂CH₃); 105,42 (10a); 120,84 (6a); 126,46 (9); 147,15 (10b); 151,14 (3); 152,69 (1); 155,40 (8); 158,55 (4a); 170,74 (6); 180,79 (10); 180,79 (7).

Donde el compuesto descrito en el Ejemplo 1, es un compuesto intermediario, así mismo la síntesis de compuestos intermediarios G que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar los siguientes compuestos:



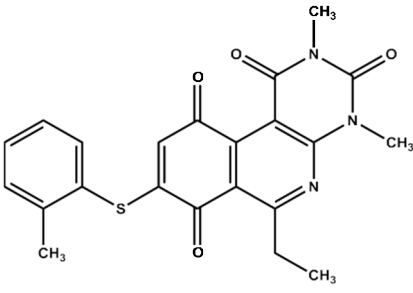
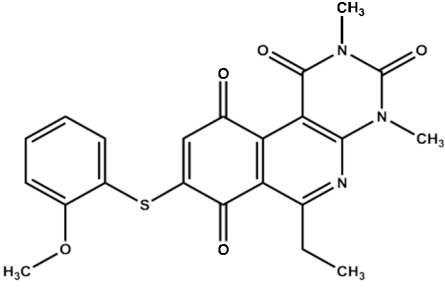
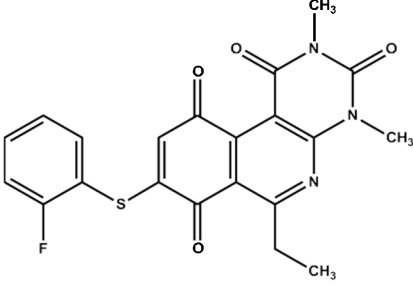
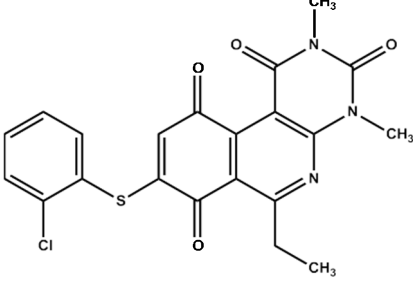
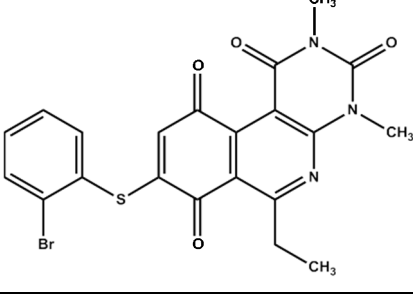
Compuesto intermediario G

donde R^3 es -H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{15}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH-R}^6$, $-\text{N-}(\text{R}^6)_2$, $-\text{O-R}^6$, $-\text{S-R}^6$; donde R^4 y R^5 son H, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{15}$; donde R^6 es un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{15}$, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ sustituido, fenilo, fenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, donde las sustituciones de los grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{15}$, arilo, fenilo, heterociclo y heteroarilo son: -CO-Z- alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{15}$, -Z-CO-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{15}$, -H, -ter-butilo, -iso-propilo, -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{15}$, $-\text{CF}_3$, halógeno del grupo de Cl, Br, F y I, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH-R}^7$, $-\text{N(R}^7)_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{COO-R}^7$, $-\text{OCO-R}^7$, $-\text{O-R}^7$, $-\text{CN}$, $-\text{S-R}^7$, $-\text{S-CF}_3$ y fenilo sustituido a su vez con -H, -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{15}$, halógeno del grupo de Cl, Br, F y I, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH-R}^7$, $-\text{N(R}^7)_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{COO-R}^7$, $-\text{OCO-R}^7$, $-\text{O-R}^7$, $-\text{CN}$, $-\text{S-R}^7$, $-\text{S-CF}_3$; donde R^7 es un grupo -H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{15}$, $-\text{OH}$; donde heterociclo se define como un anillo monocíclico, que contiene de aproximadamente entre 3 a 7 átomos en el anillo, con 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en el anillo; donde heteroarilo se define como un sistema de anillo cíclico o policíclico aromático de 3 a 7 átomos en el anillo, que tiene entre 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S; donde arilo significa un anillo aromático cíclico o policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono; para obtener el compuesto intermediario G.

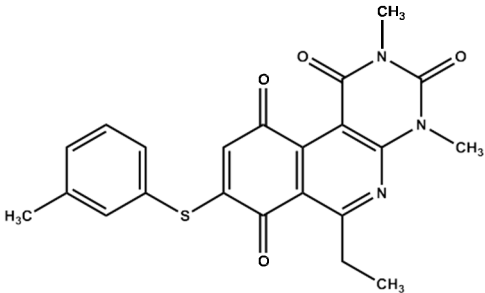
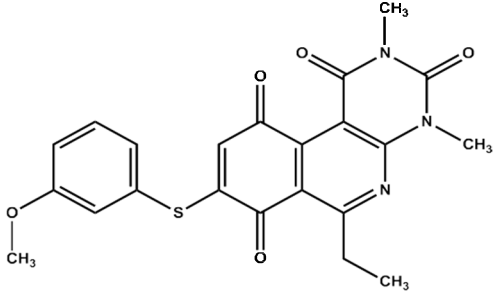
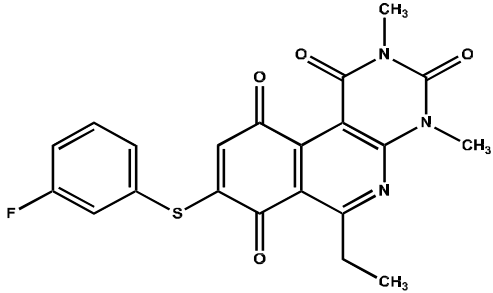
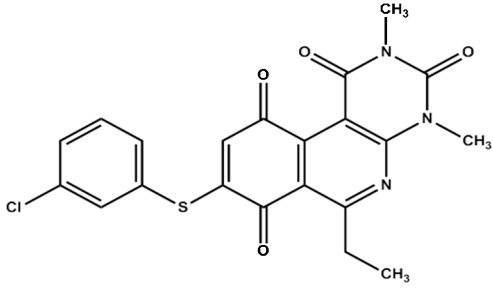
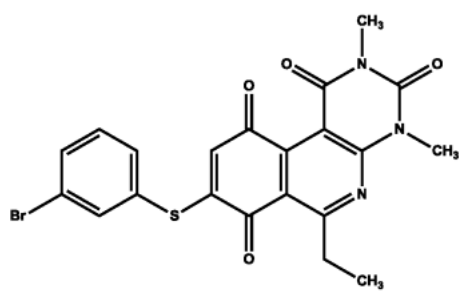
Los compuestos obtenidos en los ejemplos 1-39 están representados por la siguiente fórmula estructural, como se muestra en la Tabla I que sigue:

No.	Estructura	Nombre IUPAC
1		6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
2		6-Etil-2,4-dimetil-8-(feniltio)pirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona

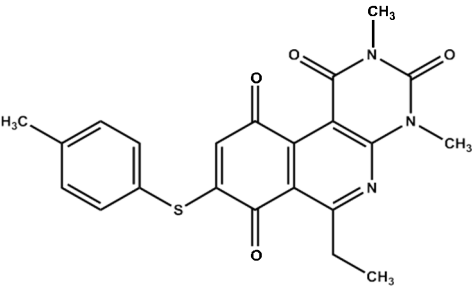
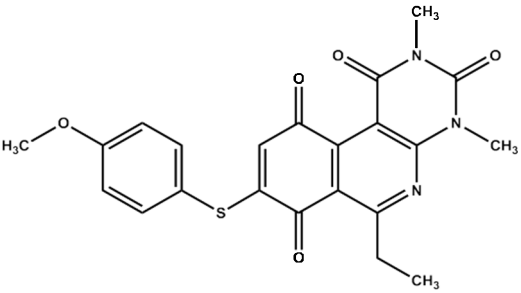
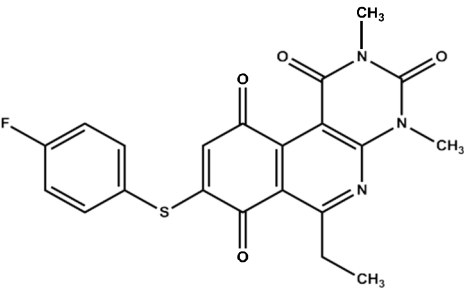
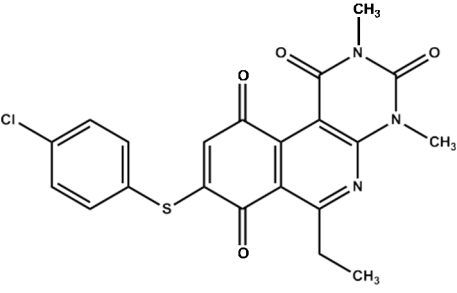
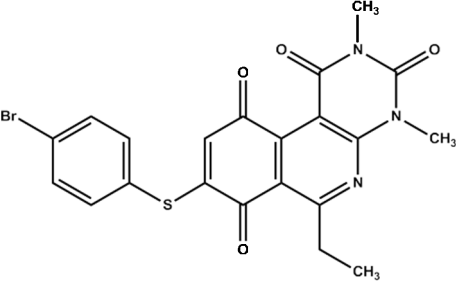
(continuación)

No.	Estructura	Nombre IUPAC
3		6-Etil-2,4-dimetil-8-(o-toliltio)pirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
4		6-Etil-8-((2-metoxifenil)tio)-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
5		6-Etil-8-((2-fluorofenil)tio)-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
6		8-((2-clorofenil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
7		8-((2-bromofenil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona

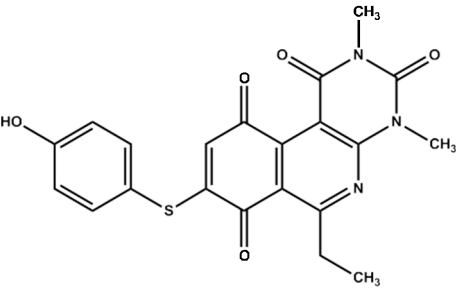
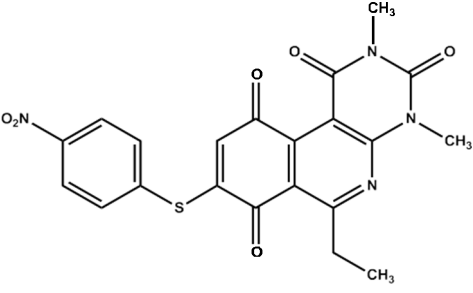
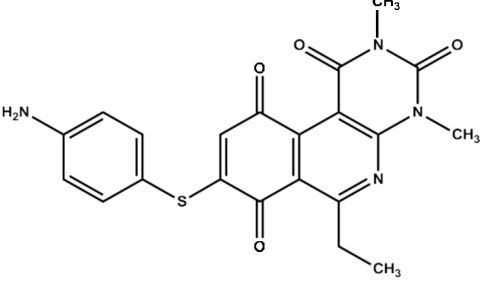
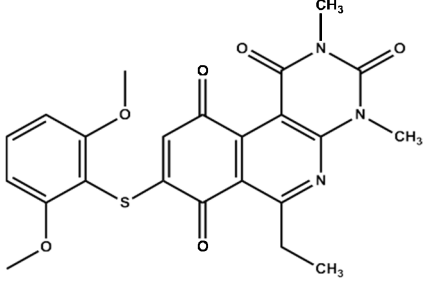
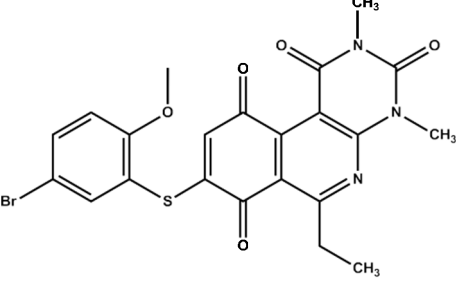
(continuación)

No.	Estructura	Nombre IUPAC
8		6-Etil-2,4-dimetil-8-(m-toliltio)pirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
9		6-Etil-8-((3-metoxifenil)tio)-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
10		6-Etil-8-((3-fluorofenil)tio)-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
11		8-((3-clorofenil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
12		8-((3-bromofenil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona

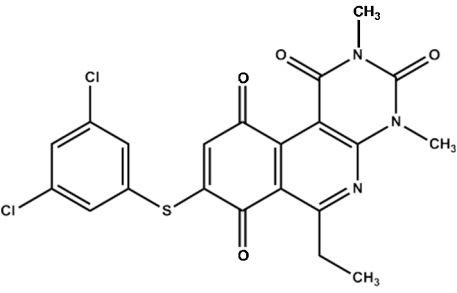
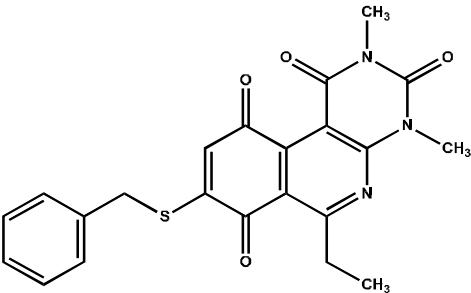
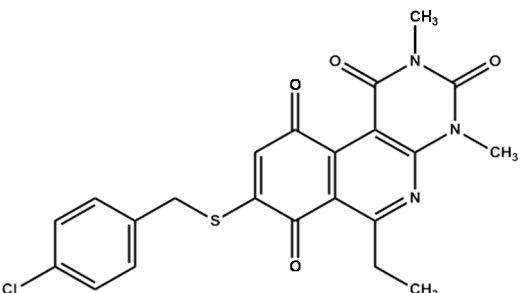
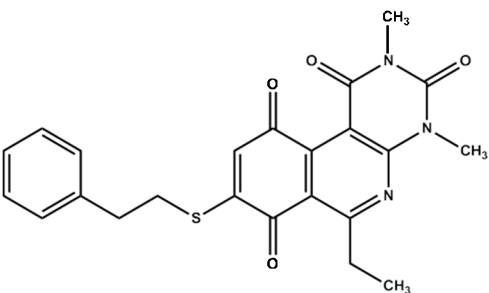
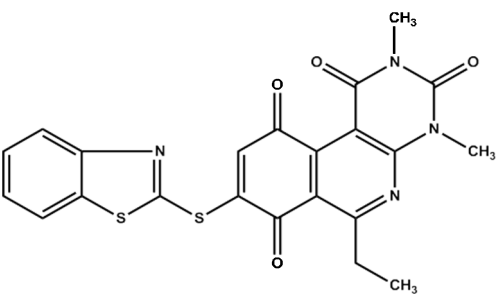
(continuación)

No.	Estructura	Nombre IUPAC
13		6-Etil-2,4-dimetil-8-(p-toliltio)pirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
14		6-Etil-8-((4-metoxifenil)tio)-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
15		6-Etil-8-((4-fluorofenil)tio)-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
16		8-((4-clorofenil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
17		8-((4-bromofenil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona

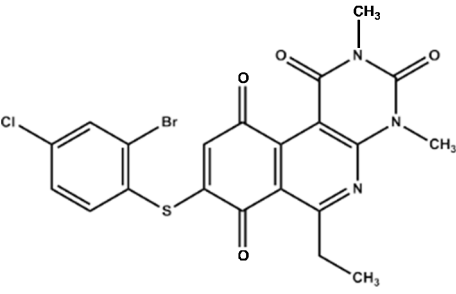
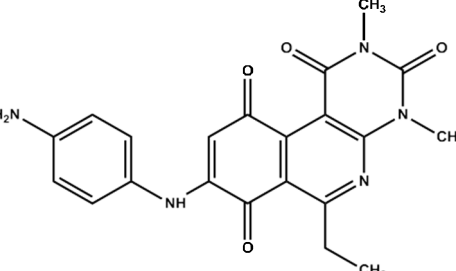
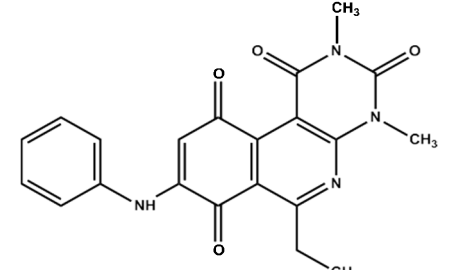
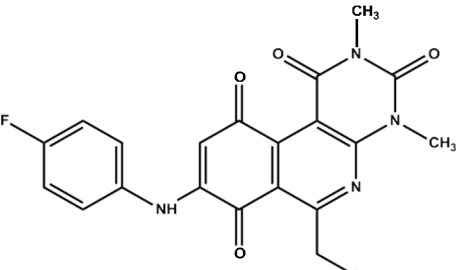
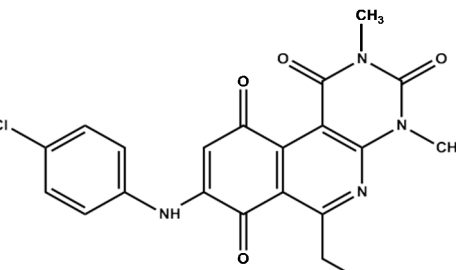
(continuación)

No.	Estructura	Nombre IUPAC
18		6-Etil-8-((4-hidroxifenil)tio)-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
19		6-Etil-2,4-dimetil-8-((4-nitrofenil)tio)pirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
20		8-((4-aminofenil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
21		8-((2,6-dimetoxifenil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
22		8-((5-bromo-2-metoxifenil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona

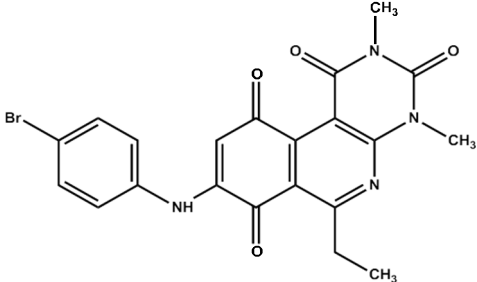
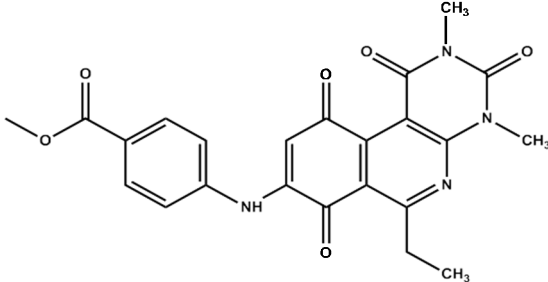
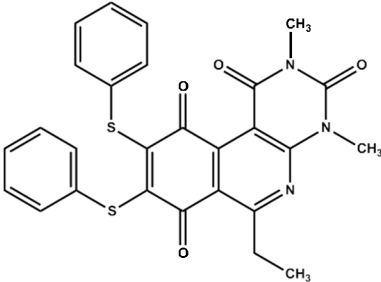
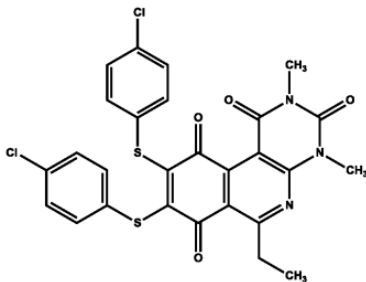
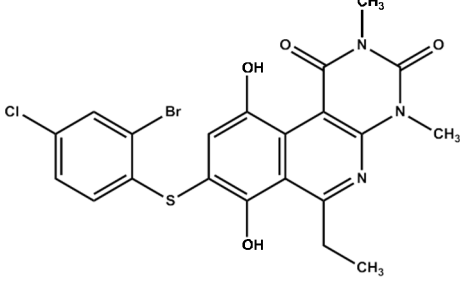
(continuación)

No.	Estructura	Nombre IUPAC
23		8-((3,5-diclorofenil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
24		8-(benciltio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
25		8-((4-clorobencil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
26		6-Etil-2,4-dimetil-8-(feniletiltio)pirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
27		8-(benzotiazol-2-iltio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona

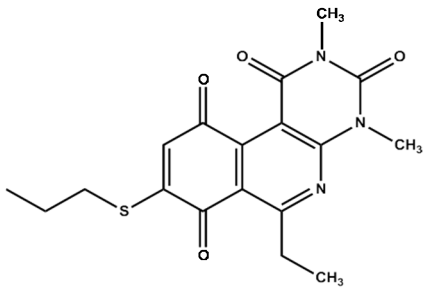
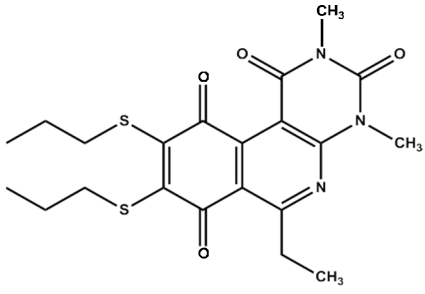
(continuación)

No.	Estructura	Nombre IUPAC
28		8-((2-bromo-4-clorofenil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
29		8-((4-aminofenil)amino)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
30		6-Etil-2,4-dimetil-8-(fenilamino)pirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
31		6-Etil-8-((4-fluorofenil)amino)-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
32		8-((4-clorofenil)amino)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona

(continuación)

No.	Estructura	Nombre IUPAC
33		8-((4-bromofenil)amino)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
34		Metil-4-((6-etil-2,4-dimetil-1,3,7,10-tetraoxo-1,2,3,4,7,10-)hexahidropirimido[4,5c]isoquinolin-8-il)amino)benzoato
35		8,9-bis-tiofenil-6-etil-2,4-dimetil-pirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
36		8,9-Bis(4-clorotiofenil)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
37		8-(2-bromo-4-cloro-tiofenil)-6-etil-7,10-dihidroxi-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3(2H,4H)-diona

(continuación)

No.	Estructura	Nombre IUPAC
38		8-Tiopropil-6-etil-2,4-dimetil-pirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
39		8,9-bis-tiopropil-6-etil-6-2,4-dimetil-2,4-dimetil-pirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona

Descripción de las figuras:**Figura 1/3**

5 Esta figura representa la cadena transportadora de electrones (CTe).

10 A. Representación del flujo normal de electrones a través de los complejos de la CTe, en donde la energía desprendida de este flujo de electrones se utiliza para la translocación de protones en contra de gradiente, el cual es un proceso energéticamente desfavorable. El gradiente electroquímico generado es utilizado para la formación de ATP mediante un proceso favorable energéticamente.

15 B. Representación del bloqueo en el flujo de electrones que efectúan los compuestos quinónicos de la presente invención (Q) al emular a la ubiquinona. Esto conlleva a un descenso en la generación de ATP y/o a la producción de ROS.

Figura 2/3

20 Esta figura presenta un gráfico donde se muestra el aumento de las tasas de resistencia de tres bacterias que son motivo de preocupación para las autoridades de salud pública: (MRSA), (VRE) y (FQRP).

Estos datos se obtuvieron de las unidades de cuidados intensivos de los hospitales que participan en el sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales de EE.UU.

25 MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina
VRE: *Enterococci* resistentes a vancomicina
FQRP: *Pseudomonas aeruginosa* resistente a las fluoroquinolonas

Figura 3/3

30 Esta figura presenta un diagrama superior donde se verificó la actividad del compuesto del Ejemplo 16 de Fórmula I contra bacterias Gram (-) del tipo ATCC®25922.

35 El diagrama inferior muestra la actividad del compuesto del Ejemplo 16 de Fórmula I contra bacterias Gram (-) del tipo *Pseudomona Aeruginosa* ATCC®27853.

Para esto, se combinó el compuesto de Fórmula I (Ejemplo 16) con diferentes concentraciones de EDTA.

Pruebas experimentales

40 Estos compuestos fueron sometidos a ensayo con respecto a su actividad in vitro (Screening Actividad Antibacteriana)

CIM ($\mu\text{g/ml}$) y los resultados se indican en la Tabla II.

Tabla II

Screening Actividad Antibacteriana CIM ($\mu\text{g/ml}$)

Moléc ula	<i>Staphylococcus</i> resistente a metilicina	<i>aureus Staphylococcus</i> sensible a metilicina	<i>aureus Enterococcus</i> <i>faecalis</i>	<i>Escherich</i> <i>a coli</i>	<i>Pseudomona</i> <i>aeruginosa</i>
	ATCC 43300	ATCC 29213	ATCC 29212	ATCC 25922	ATCC 27853
1	≥ 32	≥ 32	≥ 32	≥ 32	≥ 32
2	8	8	8	≥ 32	≥ 32
3	32	32	≥ 32	≥ 32	≥ 32
4	2	4	4	≥ 32	≥ 32
5	≥ 32	≥ 32	≥ 32	≥ 32	≥ 32
6	≥ 32	≥ 32	≥ 32	≥ 32	≥ 32
7	1	4	2	≥ 32	≥ 32
8	4	4	4	≥ 32	≥ 32
9	4	8	4	≥ 32	≥ 32
10	4	4	8	≥ 32	≥ 32
11	2	32	4	≥ 32	≥ 32
12	2	32	4	≥ 32	≥ 32
13	4	4	16	≥ 32	≥ 32
14	16	16	16	≥ 32	≥ 32
15	8	8	8	≥ 32	≥ 32
16	4	4	4	≥ 32	≥ 32
17	4	8	8	≥ 32	≥ 32

5

Luego del Screening de Actividad Antibacteriana, se realizaron pruebas para verificar la actividad antibacteriana en una población heterogénea de bacterias, donde los resultados pueden verse en la siguiente Tabla III.

Tabla III

Origen	No. de aislamientos	Rango CIM	CIM50	CIM90	MG CIM
Aspirado traqueal	10	4-2	2	4	2,40
Herida	10	4-2	2	2	2,20
Sangre	11	32-1	2	4	4,81
Otros	2	4-2	2	4	3,00
TOTAL	33	4-1	2	2	3,10
Origen	No. de aislamientos	Rango CIM	CIM50	CIM90	MG CIM
Aspirado traqueal	9	4-1	2	4	2,33
Herida	9	4-1	2	4	2,11
Sangre	9	2-1	2	2	1,77
Otros	2	4-2	2	4	3,00
TOTAL	29	4-1	2	4	2,30
Origen	No. de aislamientos	Rango CIM	CIM50	CIM90	MG CIM
Orina	10	4-2	2	4	2,67

(continuación)

Origen	No. de aislamientos	Rango CIM	CIM50	CIM90	MG CIM
Líquido peritoneal	10	4-2	2	2	2,20
Herida	10	4-2	2	4	2,80
Sangre	10	4-2	2	4	2,60
Otros	4	4-2	2	4	2,50
TOTAL	44	4-2	2	4	2,59

Bacterias utilizadas: para el Screening de Actividad Antibacteriana de los compuestos se utilizó un panel de cepas prototipo:

- ♦ *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina ATCC® 43300.
- ♦ *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina ATCC® 29213.
- ♦ *Enterococcus faecalis* ATCC® 29212.
- ♦ *Escherichia coli* ATCC® 25922.
- ♦ *Pseudomona aeruginosa* ATCC® 27853.

Los compuestos que resultaron más activos se ensayaron sobre un panel de 89 aislamientos clínicos de cocáceas Gram (+) aislados desde distintos centros hospitalarios chilenos durante el año 2014. Los aislamientos utilizados fueron *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Enterococcus spp.* resistente a vancomicina que cumplieran con un perfil de susceptibilidad de multiresistencia, definido por aquellos aislamientos que presentaran resistencia a lo menos a un representante de 2 o más familias de antibacterianos. Los sitios de origen de los aislamientos fueron aspirado traqueal, herida y sangre para *Staphylococcus aureus*, en tanto los sitios para *Enterococcus spp.* orina, líquido peritoneal, sangre y herida.

Las cepas fueron sembradas desde el cepario (donde se conservaban en glicerol 50% v/v y caldo de cultivo Brain Heart Infusion, a -20° C) en agar Müeller-Hinton (Oxoid, Inglaterra).

Para la determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM), se usó la técnica de microdilución en caldo de cultivo de acuerdo al protocolo sugerido por la CLSI, brevemente: En placas de cultivo de 96 pocillos estériles (8 filas y 12 columnas) (Ultracruz™ Polystyrene Microplates, 96 well, U bottom Santa Cruz biotechnology, inc.) se agregaron 100 µl de caldo Müeller Hinton en todos los pocillos, para luego agregar 100 µl de antibiótico control o compuesto a ensayar en las 8 filas de la primera columna, para continuar haciendo diluciones seriadas con un factor de dilución de 0,5. Las concentraciones a ensayar van desde 32 hasta 0,0625 µg/ml. Los pocillos de las columnas 11 y 12 se utilizaron para control positivo de crecimiento y control de esterilidad respectivamente.

Una vez preparada la placa, se agregaron 100 µL de la suspensión bacteriana a evaluar ajustada previamente al 0,5 Mc Farland, en cada uno de los pocillos excluyendo a los pocillos de la columna 12. Finalmente, las placas fueron tapadas y llevadas a incubar a 36 °C por 18 a 24 horas, transcurrido el tiempo, las placas fueron observadas utilizando luz de contraste a fin de determinar la concentración a la cual se inhibe el crecimiento bacteriano (indicada por la desaparición de turbidez).

Todos los ensayos fueron realizados por triplicado, y se consideraron como válidos aquellos resultados en los cuales los controles internos de cada placa (control de crecimiento y de esterilidad) fueran adecuados, así como también se evaluó la CIM de antibióticos control (ciprofloxacino, gentamicina y vancomicina) y se contrastó con los rangos permitidos de control de calidad dados por la CLSI, si la CIM detectada en el ensayo estaba dentro de los rangos el ensayo se aceptaba como válido.

Los compuestos de esta invención son útiles para el tratamiento de enfermedades infecciosas, de preferencia multiresistentes a antibióticos en mamíferos, por ejemplo, humanos.

La descripción anterior detalla los métodos y composiciones específicos que pueden emplearse para llevar a la práctica la presente invención y representa el mejor modo contemplado. Sin embargo, resulta evidente para un experto en el arte que otros compuestos con las propiedades farmacológicas deseadas pueden prepararse en una forma análoga, y que los compuestos revelados pueden también obtenerse a partir de diferentes compuestos de partida vía diferentes reacciones químicas. En forma similar, pueden prepararse y utilizarse composiciones farmacéuticas diferentes con sustancialmente los mismos resultados. De este modo, sin embargo, y aunque lo anterior puede aparecer detallado en el texto, no debería interpretarse como limitativo del alcance general de la presente. Por el contrario, el ámbito de la presente invención está regida solamente por la interpretación legal de las reivindicaciones adjuntas.

Por otro lado, se realizaron pruebas para verificar la actividad contra bacterias Gram (-). Se probaron dos cepas: *Escherichia Coli* ATCC®25922 y *Pseudomona Aeruginosa* ATCC®27853. Para eso, se combinó el compuesto de Fórmula I (Ejemplo 16) con diferentes concentraciones de EDTA entregando los siguientes resultados presentados en la Figura 3/3.

En resumen, los resultados obtenidos nos señalan que el EDTA permite al antibiótico de Fórmula I actuar sobre las cepas Gram (-) en un rango de concentración entre 10 a 800 µg/ml, de preferencia en el rango de 64 a 128 µg/ml.

Por otro lado, y de manera general, el estado del arte utilizado en el presente desarrollo se resume en el siguiente listado:

1. Munck T., La Europa del Siglo XVII. 1598-1700, Editor E. Akal. 1994: España. p. 132-137.
2. Gloria Pérez, A.D.J.O., Elena Cuenca París, Ma Rosario Limón Mendizábal, Julio Lancho, María del Carmen Ortega, Álvaro Muelas, Calidad de Vida en las Personas Adultas y Mayores ed. U.N.d.E.a. distancia. 2013, Madrid.
3. Cabello, R., Microbiología y parasitología humana. Bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias. 3 a ed. 2007.
4. Baldry, P., La batalla contra las bacterias, C. Cambridge University Press. 1981: España. p. 73-97.
5. Roca, A.J., Historia de los medicamentos. 1a ed. 2003, Bogotá, Colombia.
6. Pedro de Lorenzo Fernández, B.L.V., Alfonso Moreno González, Ignacio Lizasoain Hernández, Juan Carlos Leza Cerro, María Ángeles Sánchez Moro, Antonio Portolés Pérez, Farmacología: Básica y Clínica. ed. 18 ava ed. E.M. Panamericana. 2008.
7. Schon, I., Diccionario de la lengua española (Book). Booklist, 2002. 99(5): p. 524.
8. García, P., Resistencia Bacteriana en Chile. Revista Chilena de Infectología; 20 (Supl 1): S11 - S23, 2003.
9. Ji, Y. and T. Lei, Antisense RNA regulation and application in the development of novel antibiotics to combat multidrug resistant bacteria. Sci Prog, 2013. 96(Pt 1): p. 43-60.
10. Plaza, D.M.J.M. La Infección Nosocomial. Resistencias bacterianas en Pacientes crónicos. 2011: Valencia. p. 57.
11. OMS, Informe sobre la salud en el mundo: un porvenir más seguro. Protección de la salud pública mundial en el siglo XXI. 2007: Suiza.
12. OMS. Resistencia a los antimicrobianos (RAM). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/> 2012.
13. Heymann, D., The desk encyclopedia of microbiology, E.A. Press. 2004, Amsterdam.
14. Levy, S.B., Antimicrobial resistance: bacteria on the defence. Resistance stems from misguided efforts to try to sterilise our environment. BMJ, 1998. 317(7159): p. 612-3.
15. Collignon, P., et al., Human Deaths and Third-Generation Cephalosporin use in Poultry, Europe. Emerg Infect Dis, 2013. 19(8): p. 1339-40.
16. Angela Restrepo, J.R., Eduardo Leiderman, Marcos Restrepo, David Botero, Victoria Bedoya, Enfermedades Infecciosas, C.p.i. biológicas, Editor. 2003: Colombia. p. 38.
17. Gustavo A. Quintero, J.A.N., Carlos H. Lerma, Infección en Cirugía, E.M. Panamericana. 2001: Colombia p. 106.
18. Dbaiibo, G.S., Old and new targets of antibacterial therapy. J Med Liban, 2000. 48(4): p. 177-81.
19. Donald Voet, J.G.V., Bioquímica, E.M. Panamericana. 2006. p. 829-851.
20. Harmon, H.J. and V.G. Struble, Effects of 2-hidroxi-3- undecyl-1,4-naphthoquinona on respiration of electron transport particles and mitochondria: topographical location of the Rieske iron-sulfur protein and the quinona binding site. Biochemistry, 1983. 22(19): p. 4394-400.
21. Devlin, T.M., Bioquímica: libro de texto con aplicaciones clínicas, E. Reverté. 2004.

22. Salmon-Chemin, L., et al., 2- and 3-substituted 1,4- naphthoquinona derivatives as subversive substrates of trypanotione reductase and lipoamide dehydrogenase from *Trypanosoma cruzi*: synthesis and correlation between redox cycling activities and in vitro cytotoxicity. *J Med Chem*, 2001. 44(4): p. 548-65.

23. Dharmaraja, A.T., et al., Design, synthesis and evaluation of small molecule reactive oxygen species generators as selective *Mycobacterium tuberculosis* inhibitors. *Chem Commun (Camb)*, 2012. 48(83): p. 10325-7.

24. Xiao-Ming Yin, Z.D., Reactive Oxygen Species in Cell Fate Decisions, in *Essentials of Apoptosis: A Guide for Basic and Clinical Research*. 2009. p. 202.

25. Lluvia Itzel López L., E.L., Ramón Fernando García de la Cruz, Las naftoquinonas: más que pigmentos naturales. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 2011. 42: p. 7-14.

26. Karkare, S., et al., The naphthoquinona diospyrin is an inhibitor of DNA gyrase con un novel mechanism of action. *J Biol Chem*, 2013. 288(7): p. 5149-56.

27. Lima, N.M., et al., Antileishmanial activity of lapachol analogues. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2004. 99(7): p. 757-61.

28. Salas, C., et al., *Trypanosoma cruzi*: activities of lapachol and alpha- and beta-lapachone derivatives against epimastigote and trypomastigote forms. *Bioorg Med Chem*, 2008. 16(2): p. 668-74.

29. Ferreira, D.T., et al., Antimicrobial activity and chemical investigation of Brazilian *Drosera*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2004. 99(7): p. 753-5.

30. Cai, L., et al., Namibian chewing stick, *Diospyros lycioides*, contains antibacterial compounds against oral pathogens. *J Agric Food Chem*, 2000. 48(3): p. 909-14.

31. Riffel, A., et al., In vitro antimicrobial activity of a new series of 1,4-naphthoquinonas. *Braz J Med Biol Res*, 2002. 35(7): p. 811-8.

32. Tandon, V.K., et al., Synthesis and biological evaluation of novel 1,4-naphthoquinona derivatives as antibacterial and antiviral agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005. 15(14): p. 3463- 6.

33. Nagata K., et al., Antimicrobial activity of novel furanonaphthoquinona analogs. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998. 42(3): p. 700-2.

34. Eyong, K.O., et al., Newbouldiaquinona A: A naphthoquinona- anthraquinona ether coupled pigment, as a potential antimicrobial and antimalarial agent from *Newbouldia laevis*. *Phytochemistry*, 2006. 67(6): p. 605-9.

35. CLSI, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically. Approved Standard, 2009. 23(2).

36. Valderrama JA, V.D., Design and synthesis of angucyclinone AB-pyrido[2,3-d] pirimido analogues. *Tetrahedron Lett* 2008; 49:703-6.

37. Vásquez, D., Diseño, síntesis y evaluación antitumoral de aza-análogos de anguciclinonas y derivados de aminopirimidoisoquinolinquinonas, Departamento de Química Orgánica. 2009, Pontificia Universidad Católica de Chile: Santiago, Chile. p. 216.

38. L. G. Wade, J., *Organic Chemistry*, P. Hall. 1991. p. 1026- 1028.

39. Javier Campanini Salinas, D.V.V., Síntesis, Caracterización y Evaluación de la Actividad Antibacteriana de una serie de Arilmercaptopirimidoisoquinolinquinonas, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. 2012, Universidad de Chile: Chile.

40. Salmerón, D.P.S., Estudio oscilopolarográfico de Vitaminas. XIV: p. 387-389.

41. McMurry, J., *Organic Chemistry*, T. Brooks/Cole, Editor. 2008. p. 560-577.

42. Sara Aldabe, C.B., Laura Lacreu, Pedro Aramendia, *Química 2: Química en acción*, 1 ed. Colihue. 2004, Buenos Aires.

43. Santiago Luis Lafuente, M.I.B.A., Belén Altava Benito, *Introducción a la Química Orgánica*. 1997. p. 161-166.

44. Gilman, G.a., *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* 2001. p. 1675-1688.

45. Roberto Todeschini, V.C., Molecular Descriptors for Chemoinformatics. 2 ed. Wiley. 2009.

46. Connors, K.A., Curso de Análisis Farmacéutico., Reverté. p. 273.

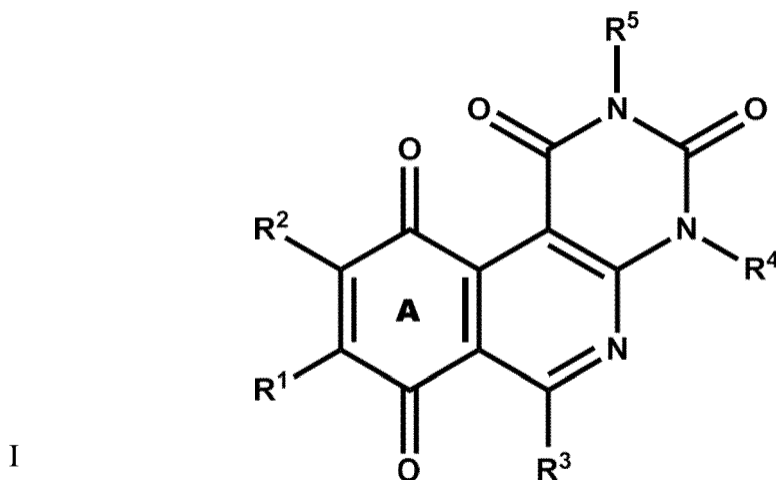
5

47. Bergeron, F., et al., Near-UV photolysis of 2-metil-1,4- naphthoquinona-DNA duplexes: characterization of reversible and stable interstrand cross-links between quinona and adenine moieties. Chem Res Toxicol, 2007. 20(5): p. 745-56.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos derivados pirimido-isoquinolin-quinonicos, en donde dicho compuesto se selecciona a partir de fórmula I o sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables.

5



donde:

- 10 R¹ es -S-R⁶;
 R² es -H;
 donde R⁵ y R⁴ son -CH₃;
 donde R³ es -CH₂-CH₃;
 donde R⁶ es un grupo fenilo o fenilo sustituido;
 15 donde las sustituciones del grupo fenilo son: -H, -CH₃, -O-CH₃, halógenos del grupo Cl, Br, F.

2. Compuestos derivados pirimido-isoquinolin-quinonicos según la reivindicación 1, en donde las sustituciones R⁶ del grupo fenilo están en posiciones *orto* y *para*.

20 3. Compuestos derivados pirimido-isoquinolin-quinonicos según las reivindicaciones 1 y 2, en donde dicho compuesto se selecciona a partir de:

- 6-Etil-2,4-dimetil-8-(feniltio)pirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 6-Etil-2,4-dimetil-8-(o-toliltio)pirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 25 6-etil-8-((2-metoxifenil)tio)-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 6-etil-8-((2-fluorofenil)tio)-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 8-((2-clorofenil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 8-((2-bromofenil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 6-Etil-2,4-dimetil-8-(m-toliltio)pirimido[4,5-c]isoquinolin 1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 30 6-etil-8-((3-metoxifenil)tio)-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 6-etil-8-((3-fluorofenil)tio)-2,4-dimetilpirimido[4,5 c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 8-((3-clorofenil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5 -c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 8-((3-bromofenil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5- c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 6-etil-2,4-dimetil-8-(p-toliltio)pirimido[4,5-c]isoquinolin 1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 35 6-etil-8-((4-metoxifenil)tio)-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 6-etil-8-((4-fluorofenil)tio)-2,4-dimetilpirimido[4,5-c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 8-((4-clorofenil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5 -c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona
 8-((4-bromofenil)tio)-6-etil-2,4-dimetilpirimido[4,5- c]isoquinolin-1,3,7,10(2H,4H)-tetraona

40 4. Una composición farmacéutica, en donde dicha composición comprende los compuestos según las reivindicaciones 1 o 3, sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables.

5. Los compuestos derivados pirimido-isoquinolin-quinonicos según las reivindicaciones 1 o 3, para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas.

45

6. Los compuestos derivados pirimido-isoquinolin-quinonicos según la reivindicación 5, en donde dicha infección bacteriana se selecciona a partir de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA o SARM), *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina (VISA), *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina

(VRSA), *Enterococcus* resistente a la vancomicina (VRE), cepas EF, *Staphylococcus aureus* emergente resistente a linezolid y/o cepas bacterianas no susceptibles a daptomicina.

7. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas.

8. La composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 7, en donde dicha infección bacteriana se selecciona a partir de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA o SARM), *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina (VISA), *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina (VRSA), *Enterococcus* resistente a la vancomicina (VRE), cepas EF, *Staphylococcus aureus* emergente resistente a linezolid y/o cepas bacterianas no susceptibles a daptomicina.

9. Los compuestos farmacéuticos según las reivindicaciones 1 o 3, en donde dichos compuestos son usados para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de infecciones bacterianas, donde las cepas a tratar son Gram (-).

10. Los compuestos farmacéuticos según la reivindicación 9, en donde dichas cepas Gram (-) a tratar son *Escherichia coli* o *Pseudomonas aeruginosa*.

Figura 1/3

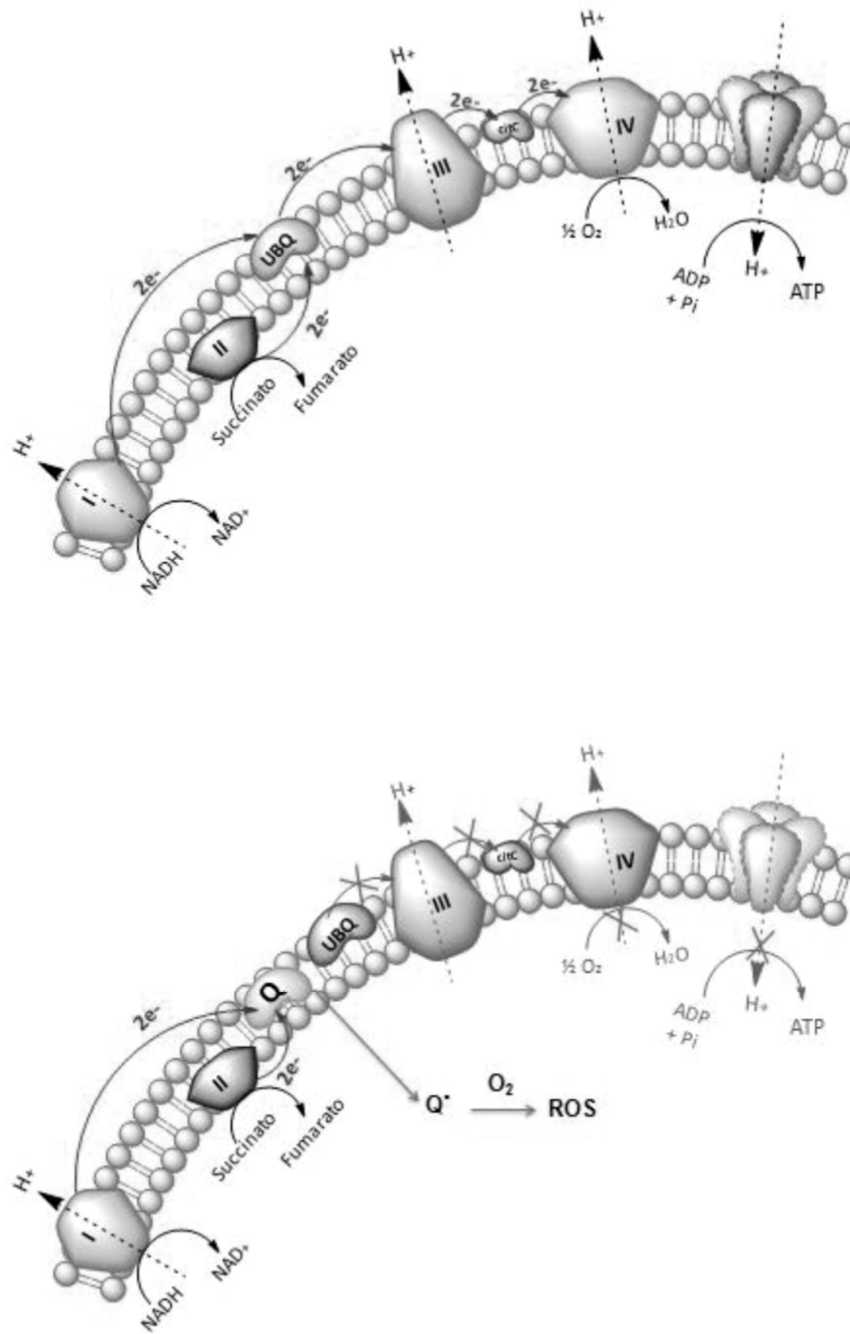


Figura 2/3

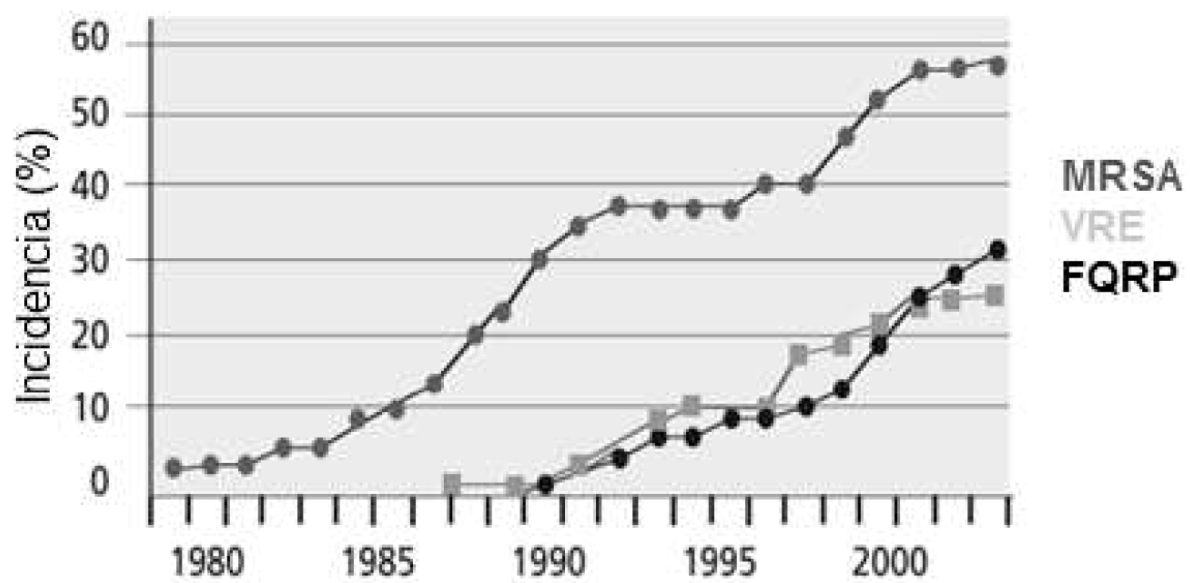


Figura 3/3

