



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 230**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)	C07D 513/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)	C07D 495/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)	C07D 513/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)	A61K 31/554 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)	C07D 215/22 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)	C07D 213/69 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03768559 .1**

96 Fecha de presentación : **31.10.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1560827**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.08.2005**

54 Título: **Agentes antiinfecciosos.**

30 Prioridad: **01.11.2002 US 285714**
10.04.2003 US 410853
23.07.2003 US 625121
06.10.2003 US 679881

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.04.2011

73 Titular/es: **ABBOTT LABORATORIES**
D-377 Ap6A-1 100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064-6008, US

72 Inventor/es: **Pratt, John, K.;**
Betebenner, David, A.;
Donner, Pamela, L.;
Green, Brian, E.;
Kempf, Dale, J.;
McDaniel, Keith, F.;
Maring, Clarence, J.;
Stoll, Vincent, S. y
Zhang, Rong

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

Campo Técnico

La presente invención proporciona agentes antiinfecciosos novedosos. Específicamente, la presente invención proporciona compuestos inhibidores de la polimerasa de HCV, y una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de dichos compuestos. La presente invención también proporciona el uso de dichos compuestos para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación de un virus que contiene ARN, tal como el virus de la hepatitis C (HCV), y el uso de dichos compuestos y dicha composición para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir infección causada por un virus que contiene ARN, tal como el HCV. También se proporcionan los intermedios sintéticos empleados en los procedimientos para elaborar dichos compuestos.

Antecedentes de la Invención

La infección con virus de la hepatitis C (HCV) es una de las principales causas de las enfermedades hepáticas humanas en todo el mundo. Más de 85% de todos los individuos infectados se infectan crónicamente. La infección por HCV crónica representa el 30% de todas las cirrosis, enfermedades hepáticas en fase terminal, y cáncer de hígado en los Estados Unidos. El CDC estima que el número de muertes debidas al HCV aumentará a 38.000/año el año 2010.

Si bien inicialmente la terapia consistía en interferón solo, la combinación de interferón alfa-2b con ribavirina durante 24 o 48 semanas es en la actualidad la terapia aprobada más eficaz para el tratamiento de la infección crónica por HCV. No obstante, existen muchos efectos secundarios adversos asociados con esta terapia (síntomas de tipo gripal, leucopenia, trombocitopenia, y depresión del interferón, así como anemia inducida por ribavirina). Además, esta terapia es menos eficaz contra infecciones causadas por el genotipo 1 de HCV que constituye aproximadamente 75% de todas las infecciones por HCV.

Basándose en lo anterior, existe una necesidad significativa de identificar compuestos con la capacidad de inhibir el HCV. La presente invención proporciona agentes antiinfecciosos novedosos que son inhibidores de la polimerasa de HCV.

Compendio de la Invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Vb) o una de sus formas salinas, estereoisómeros, o tautómeros farmacéuticamente aceptables como se define en la reivindicación 1 adjunta.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (VIa) o una de sus formas salinas, estereoisómeros, o tautómeros farmacéuticamente aceptables como se define en la reivindicación 4 adjunta.

La presente invención proporciona adicionalmente un compuesto de fórmula (VIb) o una de sus formas salinas, estereoisómeros, o tautómeros farmacéuticamente aceptables como se define en la reivindicación 7 adjunta.

La presente invención también proporciona los intermedios empleados en los procedimientos de elaboración de los compuestos de la presente invención.

La presente invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la presente invención o sus formas salinas, estereoisómeros, o tautómeros farmacéuticamente aceptables, y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona el uso de una composición farmacéutica de la presente invención para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una infección causada por un virus que contiene ARN mediante la administración a un paciente que necesite tal tratamiento.

La presente invención también proporciona adicionalmente el uso de uno o más compuestos, sales, estereoisómeros, o tautómeros de la presente invención para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación de un virus que contiene ARN poniendo en contacto el virus con una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o combinación.

La presente invención también proporciona adicionalmente el uso de uno o más compuestos, sales, estereoisómeros, o tautómeros de la presente invención para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una infección causada por un virus que contiene ARN mediante la administración a un paciente que necesite tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o combinación.

Descripción Detallada de la Invención

Según se utiliza en la presente memoria los siguientes términos tienen los significados indicados:

Según se utiliza en la presente memoria, las formas en singular "un", "uno", "una", "el" y "la" pueden incluir sus referencias en plural a no ser que el contexto dicte claramente lo contrario.

El término "alquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. Los ejemplos de los grupos alquilo incluyen butilo, metilo, 2-metilbutilo, y similares.

5 El término "alqueno", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo de cadena lineal o ramificada de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono. Los ejemplos de los grupos alqueno incluyen alilo, propeno, 3-metil-2-butenilo, y similares.

El término "alquino", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos de los grupos alquino incluyen etino, 2-metil-3-butenilo, 3-pentinilo, y similares.

10 El término "alcoxi", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo alquilo anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de los grupos alcoxi incluyen terc-butoxi, metoxi, isopropoxi, y similares.

15 El término "alcoxialcoxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de otro grupo alcoxi, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxialcoxi incluyen, pero no están limitados a, terc-butoximetoxi, 2-etoxietoxi, 2-metoxietoxi, y metoximetoxi.

20 El término "alcoxialcoxialquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxialcoxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxialcoxialquilo incluyen, pero no están limitados a, terc-butoximetoximetilo, etoximetoximetilo, (2-metoxietoxi)metilo, y 2-(2-metoxietoxi)etilo.

El término "alcoxialquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo alcoxi.

25 El término "alcoxicarbonilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo alcoxi anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo. Los ejemplos de los grupos alcoxicarbonilo incluyen terc-butoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, y similares.

El término "alcoxicarbonilalquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo alcoxicarbonilo anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo.

30 El término "alquilcarbonilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo alquilo anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo. Los ejemplos de los grupos alquilcarbonilo incluyen acrilo, butanoilo, 2,2-dimetilpropanoilo, y similares.

El término "alquilcarbonilalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilcarbonilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilalquilo incluyen, pero no están limitados a, 2-oxopropilo, 3,3-dimetil-2-oxopropilo, 3-oxobutilo, y 3-oxopentilo.

35 El término "alquilsulfanilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo alquilo anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de azufre. Los ejemplos de grupos alquilsulfanilo incluyen metilsulfanilo, (1-metiletil)sulfanilo, (2-metilpropil)sulfanilo, y similares.

El término "alquilsulfanilalquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo alquilsulfanilo anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo.

40 El término "alquilsulfino", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo alquilo anclado al radical molecular de origen a través de un grupo -S(O)-.

El término "alquilsulfinilalquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo alquilsulfino anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo.

45 El término "alquilsulfonilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo alquilo anclado al radical molecular de origen a través de un grupo -S(O)₂-.

El término "alquilsulfonilalquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo alquilsulfonilo anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo.

50 El término "arilo" según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo fenilo, o un sistema anular fusionado hidrocarbonado bicíclico o tricíclico donde uno o más de los anillos es un grupo fenilo. Los sistemas anulares fusionados bicíclicos tienen un grupo fenilo fusionado a un grupo cicloalqueno monocíclico, como se define en la presente memoria, un grupo cicloalquilo monocíclico, como se define en la presente memoria, u otro grupo fenilo. Los sistemas anulares fusionados tricíclicos se ilustran mediante un sistema anular fusionado bicíclico fusionado a un grupo

- cicloalquenilo monocíclico, como se define en la presente memoria, un grupo cicloalquilo monocíclico, como se define en la presente memoria, u otro grupo fenilo. Los ejemplos de los grupos arilo incluyen antraceno, azuleno, fluoreno, indano, indenilo, naftilo, fenilo, tetrahidronaftilo, y similares. Los grupos arilo de la presente invención se pueden conectar al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono sustituible del grupo. Los grupos arilo de la presente invención pueden estar sustituidos con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, formilo, halo, nitro, oxo, -OR_a, -OC(O)R_a,
- 5 -OC(O)OR_a, -OC(O)NR_aR_b, -OSO₂R_a, -OSO₂NR_aR_b, -SR_a, -SOR_a,
-SO₂R_a, -SO₂OR_a, -SO₂NR_aR_b, -NR_aR_b, -N(R_e)C(O)R_a,
-N(R_e)C(O)OR_a, -N(R_e)C(O)NR_aR_b, -N(R_e)SO₂R_a, -N(R_e)SO₂NR_aR_b, -N(R_e)SO₂N(R_e)C(O)OR_a, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, un segundo grupo arilo y heteroarilo; donde cada uno del alquilo, alquenilo y alquinilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, formilo, halo, nitro, oxo, -OR_a, -OC(O)R_a, -OC(O)OR_a,
- 10 -OC(O)NR_aR_b, -OSO₂R_a, -OSO₂NR_aR_b, -SR_a, -SOR_a, -SO₂R_a,
-SO₂OR_a, -SO₂NR_aR_b, -NR_aR_b, -N(R_e)C(O)R_a, -N(R_c)C(O)OR_a,
-N(R_e)C(O)NR_aR_b, -N(R_e)SO₂R_a, -N(R_e)SO₂NR_aR_b,
-N(R_e)SO₂N(R_e)C(O)OR_a, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, un segundo grupo arilo y heteroarilo; donde R_a, R_b y R_e se definen en la presente memoria, y donde el segundo grupo arilo, el heteroarilo, el cicloalquilo, el cicloalquenilo y el heterociclo pueden estar sustituidos con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, -O(alquilo), alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, nitro, -NH₂, -N(H)(alquilo), -N(alquilo)₂, -C(O)OH,
- 20 -C(O)O(alquilo), -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(alquilo),
-C(O)N(alquilo)₂ y oxo.
- El término "arilalquenilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo arilo anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquenilo.
- 25 El término "arilalcoxi", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo arilalquilo anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno.
- El término "arilalquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo arilo anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo.
- 30 El término "arilcarbonilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo arilo anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo.
- El término "arilcarbonilalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo arilcarbonilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria.
- 35 El término "ariloxi", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo arilo anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno.
- El término "ariloxialquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo ariloxi anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo.
- El término "arilsulfanilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo arilo anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de azufre.
- 40 El término "arilsulfanilalquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo arilsulfanilo anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo.
- El término "arilsulfonilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo arilo anclado al radical molecular de origen a través de un grupo sulfonilo.
- 45 El término "arilsulfonilalquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo arilsulfonilo anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo.
- El término "carboxi", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a -CO₂H.
- El término "carboxialquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo carboxi anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo.

El término "ciano", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a -CN.

El término "cianoalquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo ciano anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo.

- El término "cicloalquenilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico no aromático, parcialmente insaturado que tiene de tres a catorce átomos de carbono y cero heteroátomos. Los ejemplos de los grupos cicloalquenilo incluyen ciclohexenilo, octahidronaftalenilo, norbornilenilo, y similares. Los grupos cicloalquenilo de la presente invención pueden estar sustituidos con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, formilo, halo, nitro, oxo, -OR_a, -OC(O)R_a, -OC(O)OR_a, -OC(O)NR_aR_b,
- 5 -OSO₂R_a, -OSO₂NR_aR_b, -SR_a, -SOR_a, -SO₂R_a, -SO₂OR_a, -SO₂NR_aR_b, -NR_aR_b, -N(R_e)C(O)R_a, -N(R_e)C(O)OR_a, -N(R_e)C(O)NR_aR_b,
- 10 -N(R_e)SO₂R_a, -N(R_e)SO₂NR_aR_b, -N(R_e)SO₂N(R_e)C(O)OR_a, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b cicloalquilo, un segundo cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y etilendioxi; donde cada uno del alquilo, alquenilo y alquinilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, formilo, halo, nitro, oxo,
- 15 -OR_a, -OC(O)R_a, -OC(O)OR_a, -OC(O)NR_aR_b, -OSO₂R_a, -OSO₂NR_aR_b, -SR_a, -SOR_a, -SO₂R_a, -SO₂OR_a, -SO₂NR_aR_b, -NR_aR_b,
- N(R_e)C(O)R_a, -N(R_e)C(O)OR_a, -N(R_e)C(O)NR_aR_b, -N(R_e)SO₂R_a,
- N(R_e)SO₂NR_aR_b, -N(R_e)SO₂N(R_e)C(O)OR_a, -C(O)R_a, -C(O)OR_a,
- 20 -C(O)NR_aR_b, cicloalquilo, un segundo cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo; donde R_a, R_b y R_e se definen en la presente memoria, y donde el cicloalquilo, el segundo cicloalquenilo, el heterociclo, el arilo y el heteroarilo pueden estar sustituidos con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, -O(alquilo), alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, formilo, halo, oxo, haloalcoxi, haloalquilo, nitro, oxo, -NH₂, -N(H)(alquilo),
- N(alquilo)₂, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo), -C(O)NH₂,
- 25 -C(O)N(H)(alquilo), y -C(O)N(alquilo)₂.
- El término "cicloalquenilalquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo cicloalquenilo anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo.
- El término "cicloalquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un sistema anular hidrocarbonado monocíclico, bicíclico, o tricíclico, saturado que tiene de tres a catorce átomos de carbono y cero heteroátomos. Los ejemplos de los grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[3,1,1]heptilo, 6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptilo, adamantilo, y similares. Los grupos cicloalquilo de la presente invención pueden estar sustituidos con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, formilo, halo, nitro, oxo, -OR_a, -OC(O)R_a, -OC(O)OR_a,
- 30 -OC(O)OR_a, -OC(O)NR_aR_b, -OSO₂R_a, -OSO₂NR_aR_b, -SR_a, -SOR_a,
- 35 -SO₂R_a, -SO₂OR_a, -SO₂NR_aR_b, -NR_aR_b, -N(R_e)C(O)R_a,
- N(R_e)C(O)OR_a, -N(R_e)C(O)NR_aR_b, -N(R_e)SO₂R_a, -N(R_e)SO₂NR_aR_b, -N(R_e)SO₂N(R_e)C(O)OR_a, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, un segundo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y etilendioxi; donde cada uno del alquilo, alquenilo y alquinilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, formilo, halo, nitro, oxo, -OR_a, -OC(O)R_a, -OC(O)OR_a,
- 40 -OC(O)NR_aR_b, -OSO₂R_a, -OSO₂NR_aR_b, -SR_a, -SOR_a, -SO₂R_a,
- SO₂OR_a, -SO₂NR_aR_b, -NR_aR_b, -N(R_e)C(O)R_a, -N(R_e)C(O)OR_a,
- N(R_e)C(O)NR_aR_b, -N(R_e)SO₂R_a, -N(R_e)SO₂NR_aR_b,
- N(R_e)SO₂N(R_e)C(O)OR_a, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, un segundo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo; donde R_a, R_b y R_e se definen en la presente memoria, y donde el segundo cicloalquilo, el cicloalquenilo, el heterociclo, el arilo y el heteroarilo pueden estar sustituidos con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, -O(alquilo), alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, nitro, oxo, -NH₂, -N(H)(alquilo), -N(alquilo)₂, -C(O)OH,
- 45 -C(O)O(alquilo), -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(alquilo), y
- C(O)N(alquilo)₂.

El término "cicloalquilalquenilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo cicloalquilo anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquenilo.

El término "cicloalquilalquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo cicloalquilo anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo.

5 El término "formilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a -CHO.

El término "formilalquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo formilo anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo.

Los términos "halo", y "halógeno", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a F, Cl, Br, y I.

10 El término "haloalcoxi", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo haloalquilo anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno.

El término "haloalcoxialquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo haloalcoxi anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo.

El término "haloalquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, tres; o cuatro átomos de halógeno.

15 El término "heteroarilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un anillo de cinco o seis miembros aromático donde al menos un átomo se selecciona del grupo que consiste en N, O, y S, y los átomos restante son carbono. El término "heteroarilo" también incluye sistemas bicíclicos donde un anillo de heteroarilo está fusionado a un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo monocíclico, como se define en la presente memoria, un grupo heterocíclico, como se define en la presente memoria, o un grupo heteroarilo adicional. El término "heteroarilo" también incluye sistemas tricíclicos en los que un sistema bicíclico está fusionado a un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo monocíclico, como se define en la presente memoria, un grupo heterocíclico, como se define en la presente memoria, o un grupo heteroarilo adicional. Los grupos heteroarilo están conectados al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible en los grupos. Los ejemplos de los grupos heteroarilo incluyen benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzoxadiazolilo, dibenzofuranilo, dihidrobenzotiazolilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tienopiridinilo, tienilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahidropiranilo, triazinilo, y similares. Los grupos heteroarilo de la presente invención pueden estar sustituidos con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, formilo, halo, nitro, oxo, -OR_a, -OC(O)R_a, -OC(O)OR_a,

30 -OC(O)NR_aR_b, -OSO₂R_a, -OSO₂NR_aR_b, -SR_a, -SOR_a, -SO₂R_a,
-SO₂OR_a, -SO₂NR_aR_b, -NR_aR_b, -N(R_e)C(O)R_a, -N(R_e)C(O)OR_a,
-N(R_e)C(O)NR_aR_b, -N(R_e)SO₂R_a, -N(R_e)SO₂NR_aR_b,

-N(R_e)SO₂N(R_e)C(O)OR_a, -C(O)R_e, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y un segundo grupo heteroarilo; donde cada uno del alquilo, alquenilo y alquinilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, formilo, halo, nitro, oxo, -OR_a, -OC(O)R_a, -OC(O)OR_a,

-OC(O)NR_aR_b, -OSO₂R_a, -OSO₂NR_aR_b, -SR_a, -SOR_a, -SO₂R_a,
-SO₂OR_a, -SO₂NR_aR_b, -NR_aR_b, -N(R_e)C(O)R_a, -N(R_e)C(O)OR_a,
-N(R_e)C(O)NR_aR_b, -N(R_e)SO₂R_a, -N(R_e)SO₂NR_aR_b,

40 -N(R_e)SO₂N(R_e)C(O)OR_a, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y un segundo grupo heteroarilo; donde R_a, R_b y R_e se definen en la presente memoria, y donde el segundo grupo heteroarilo, el arilo, el cicloalquilo, el cicloalquenilo y el heterociclo pueden estar sustituidos independientemente con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, -O(alquilo), alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, nitro,

45 -NH₂, -N(H)(alquilo), -N(alquilo)₂, -C(O)OH,
-C(O)O(alquilo), -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(alquilo),

-C(O)N(alquilo)₂ y oxo. Además, los heteroátomos de nitrógeno se pueden cuaternarizar u oxidar opcionalmente al N-óxido. Asimismo, los anillos que contienen nitrógeno pueden estar opcionalmente N-prottegidos.

50 El término "heteroarilalquenilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo heteroarilo anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquenilo.

El término "heteroarilalquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo heteroarilo anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo.

El término "heteroarilsulfonilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo heteroarilo anclado al radical molecular de origen a través de un grupo sulfonilo.

5 El término "heteroarilsulfonilalquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo heteroarilsulfonilo anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo.

10 El término "heterociclo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a anillos de tres, cuatro, cinco, seis, o siete miembros cíclicos, no aromáticos, saturados o parcialmente insaturados que contienen al menos un átomo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, y azufre. El término "heterociclo" también incluye sistemas bicíclicos en los que un anillo heterocíclico está fusionado a un grupo fenilo, un grupo cicloalqueno, un grupo cicloalquilo monocíclico, como se define en la presente memoria, un grupo cicloalquilo monocíclico, como se define en la presente memoria, o un grupo heterocíclico monocíclico adicional. El término "heterociclo" también incluye sistemas tricíclicos en los que un sistema bicíclico está fusionado a un grupo fenilo, un grupo cicloalqueno monocíclico, como se define en la presente memoria, un grupo cicloalquilo monocíclico, como se define en la presente memoria, o un grupo heterocíclico monocíclico adicional. Los grupos heterocíclicos de la invención están conectados al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible en el grupo. Los ejemplos de los grupos heterocíclicos incluyen benzoxazinilo, dihidroindolilo, dihidropiridinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, isoindolinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, y similares. Los grupos heterocíclicos de la presente invención pueden estar sustituidos con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, ciano, formilo, halo, nitro, oxo, -OR_a, -OC(O)R_a, -OC(O)OR_a, -OC(O)NR_aR_b,

-OSO₂R_a, -OSO₂NR_aR_b, -SR_a, -SOR_a, -SO₂R_a, -SO₂OR_a, -SO₂NR_aR_b, -NR_aR_b, -N(R_e)C(O)R_a, -N(R_e)C(O)OR_a, -N(R_e)C(O)NR_aR_b,

25 -N(R_e)SO₂R_a, -N(R_e)SO₂NR_aR_b, -N(R_e)SO₂N(R_e)C(O)OR_a, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, cicloalquilo, cicloalqueno, un segundo heterociclo, arilo, heteroarilo y etilendioxi; donde cada uno del alquilo, alqueno y alquino está sustituido independientemente con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, formilo, halo, nitro, oxo, -OR_a,

-OC(O)R_a, -OC(O)OR_a, -OC(O)NR_aR_b, -OSO₂R_a, -OSO₂NR_aR_b, -SR_a, -SOR_a, -SO₂R_a, -SO₂OR_a, -SO₂NR_aR_b, -NR_aR_b, -N(R_e)C(O)R_a,

30 -N(R_e)C(O)OR_a, -N(R_e)C(O)NR_aR_b, -N(R_e)SO₂R_a, -N(R_e)SO₂NR_aR_b, -N(R_e)SO₂N(R_e)C(O)OR_a, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, cicloalquilo, cicloalqueno, un segundo heterociclo, arilo y heteroarilo; donde R_a, R_b y R_e se definen en la presente memoria, y donde el cicloalquilo, cicloalqueno, el segundo heterociclo, el arilo y el heteroarilo pueden estar sustituidos independientemente con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH,

35 -O(alquilo), alquilo, alqueno, alquino, ciano, formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, nitro, oxo, -NH₂, -N(H)(alquilo), -N(alquilo)₂, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo),

-C(O)NH₂, -C(O)N(H)(alquilo), y -C(O)N(alquilo)₂. Además, los heteroátomos de nitrógeno se pueden cuaternarizar u oxidar opcionalmente al N-óxido. Asimismo, los anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno pueden estar opcionalmente N-protectados.

40 El término "heterocicloalqueno", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo heterocíclico anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alqueno.

El término "heterocicloalquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo heterocíclico anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo.

45 El término "heterociclocarbonilo" según se utiliza en la presente memoria, significa a heterociclo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de heterociclocarbonilo incluyen, pero no están limitados a, pirrolidinilcarbonilo y piperazin-1-ilcarbonilo.

El término "hidroxi", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a -OH.

50 El término "hidroxialquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo hidroxi.

El término "nitro", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a -NO₂.

El término "nitroalquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo nitro.

El término "oxo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a =O.

El término "sulfanilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a -S-.

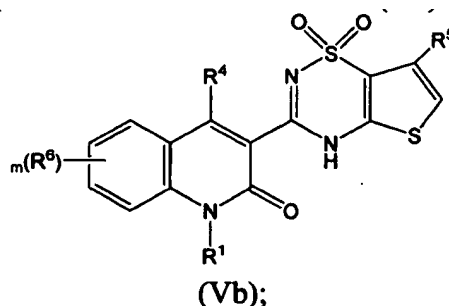
El término "sulfino", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a -SO-.

El término "sulfonilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a -SO₂-.

5 Se entiende que alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquinilo, alquilsulfanilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfino, alquilsulfinoalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilalqueno, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, arilsulfanilalquilo, arilsulfonilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, cicloalquenoalquilo, cicloalquilalquilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, haloalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquilo, heterosulfonilalquilo, heterocicloalqueno, heterocicloalquilo, hidroxialquilo y nitroalquilo pueden estar sustituidos
10 opcionalmente.

En una realización la presente invención proporciona un compuesto o una de sus formas salinas, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde:

el compuesto corresponde en estructura a la fórmula (Vb):



15

20

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfinoalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquinilo, arilo, arilalqueno, arilalquilo, arilsulfanilalquilo, arilsulfonilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alqueno, (cicloalquil)alquilo, formilalquilo, haloalcoxialquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, heterociclo, heterocicloalqueno, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, nitroalquilo, R_aR_bN-, R_aR_bNalquil-, R_aR_bNC(O)alquil-, R_aR_bNC(O)Oalquil-, R_aR_bNC(O)NR_calquil-, R_iR_jC=N-, y R_kO-, donde R¹ está sustituido con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquinilo, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

25

-(alquil)(OR_c), -(alquil)(NR_cR_e), -SR_c, -S(O)R_c,
-S(O)₂R_c, -OR_c, -N(R_c)(R_e), -C(O)R_c, -C(O)OR_c y
-C(O)NR_cR_e;

30

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en alcoxi, arilalcoxi, ariloxi, halo, hidroxilo, R_aR_bN-, N₃-, y R_eS-, donde R⁴ está sustituido con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, -OH, -NH₂, y -COOH;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en R_aSO₂N(R_i)-, R_aSO₂N(R_i)alquil-, R_aR_bNSO₂N(R_i)-, y R_aR_bNSO₂N(R_i)alquil-;

35

R⁶ se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquinilo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, -(alquil)(OR_k), -(alquil)(NR_aR_b), -SR_a, -S(O)R_a, -S(O)₂R_a, -OR_k, -N(R_a)(R_b), -C(O)R_a,
-C(O)OR_a, y -C(O)NR_aR_b; donde cada R⁶ está sustituido independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquinilo, oxo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, -OR_a, -NR_aR_b, -SR_a, -SOR_a, -SO₂R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b y -NC(O)R_a;

40

R_a y R_b, en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, alquilsulfanilalquilo, arilo, arilalqueno, arilalquilo, cianoalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalqueno, formilalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalqueno, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, alquilcarbonilo, nitroalquilo, R_cR_dN-, R_cR_dNalquil-, R_cR_dNC(O)alquil-, R_cSO₂-, R_cSO₂alquil-, R_cC(O)-, R_cC(O)alquil-, R_cOC(O)-, R_cOC(O)alquil-,

$R_c R_d N \text{alquil} C(O)-$, $R_c R_d NC(O)$, $R_c R_d NC(O)O \text{alquil}-$, y $R_c R_d NC(O)N(R_e) \text{alquil}-$, donde R_a y R_b están sustituidos con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo, $-(\text{alquil})(OR_c)$,

5 $-(\text{alquil})(NR_c R_d)$, $-SR_c$, $-S(O)R_c$, $-S(O)_2 R_c$, $-OR_c$,

$-N(R_c)(R_d)$, $-C(O)R_c$, $-C(O)OR_c$, y $-C(O)NR_c R_d$;

alternativamente, R_a y R_b , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a seis miembros seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo y heterociclo, donde el heteroarilo y el heterociclo están sustituidos independientemente con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

10

$-(\text{alquil})(OR_c)$, $-(\text{alquil})(NR_c R_d)$, $-\text{alquil}SO_2 NR_c R_d$,

$-\text{alquil}C(O)NR_c R_d$, $-SR_c$, $-S(O)R_c$, $-S(O)_2 R_c$, $-OR_c$,

$-N(R_c)(R_d)$, $-C(O)R_c$, $-C(O)OR_c$ y $-C(O)NR_c R_d$;

15

R_c y R_d , en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-NR_f R_h$, $-OR_f$, $-CO(R_f)$, $-SR_f$, $-SOR_f$, $-SO_2 R_f$, $-C(O)NR_f R_h$, $-SO_2 NR_f R_h$, $-C(O)OR_f$, alqueno, alquilo, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, arilo, arilalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, y heterocicloalquilo; donde cada R_c y R_d está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

20

$-(\text{alquil})(OR_f)$, $-(\text{alquil})(NR_f R_h)$, $-SR_f$, $-S(O)R_f$,

$-S(O)_2 R_f$, $-OR_f$, $-N(R_f)(R_h)$, $-C(O)R_f$, $-C(O)OR_f$,

$-C(O)NR_f R_h$, $-C(O)N(H)NR_f R_h$, $-N(R_e)C(O)OR_f$,

25

$-N(R_e)SO_2 NR_f R_h$, $-N(R_e)C(O)NR_f R_h$, $-\text{alquil}N(R_e)C(O)OR_f$,

$-\text{alquil}N(R_e)SO_2 NR_f R_h$, y $-\text{alquil}N(R_e)C(O)NR_f R_h$;

alternativamente, R_c y R_d , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a seis miembros seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo y heterociclo, donde el heteroarilo y el heterociclo están sustituidos independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

30

$-(\text{alquil})(OR_f)$, $-(\text{alquil})(NR_f R_h)$, $-SR_f$, $-S(O)R_f$,

$-S(O)_2 R_f$, $-OR_f$, $-N(R_f)(R_h)$, $-C(O)R_f$, $-C(O)OR_f$, y

$-C(O)NR_f R_h$;

35

R_e se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, y cicloalquilo;

R_f , R_g , y R_h , en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, heterociclo, heterociclo-alquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo; donde cada R_f , R_g y R_h está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, ciano, halo, oxo, nitro, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-OH$, $-O(\text{alquilo})$, $-NH_2$,

40

$-N(H)(\text{alquilo})$, $-N(\text{alquilo})_2$, $-S(\text{alquilo})$,

$-S(O)(\text{alquilo})$, $-SO_2 \text{alquilo}$, $-\text{alquil}-OH$, $-\text{alquil}-O-\text{alquilo}$, $-\text{alquil}NH_2$, $-\text{alquil}N(H)(\text{alquilo})$,

$-\text{alquil}N(\text{alquilo})_2$, $-\text{alquil}S(\text{alquilo})$,

45

$-\text{alquil}S(O)(\text{alquilo})$, $-\text{alquil}SO_2 \text{alquilo}$,

$-N(H)C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(\text{alquilo})$,

-C(O)alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH₂,

-C(O)N(H)(alquilo), y -C(O)N(alquilo)₂;

alternativamente, R_f y R_g junto con el átomo de carbono al que están anclados, forman un anillo de tres a siete miembros seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalqueno, y heterociclo;

5 alternativamente, R_f y R_h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a siete miembros seleccionado del grupo que consiste en heterociclo y heteroarilo; donde cada uno del heterociclo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, ciano, halo, oxo, nitro, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -OH, -O(alquilo), -NH₂,

10 -N(H)(alquilo), -N(alquilo)₂, -S(alquilo),

-S(alquilo), -S(O)(alquilo), -alquil-OH, -alquil-O-alquilo, -alquilNH₂, -alquilN(H)(alquilo),

-alquilS(alquilo), -alquilS(O)(alquilo),

-alquilSO₂alquilo, -alquilN(alquilo)₂, -N(H)C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo), -C(O)alquilo, -C(O)NH₂,

-C(O)NH₂, -C(O)N(H)(alquilo), y -C(O)N(alquilo)₂;

15 R_k se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, arilo, arilalquilo, cianoalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, nitroalquilo, R_aR_bNalquil-, R_aOalquil-, R_aR_bNC(O)-, R_aR_bNC(O)alquilo, R_aS-, R_aS(O)-, R_aSO₂-, R_aSalquil-, R_a(O)Salquil-, R_aSO₂alquil-, R_aOC(O)-,

20 R_aOC(O)alquil-, R_aC(O)-, y R_aC(O)alquil-, donde cada R_k está sustituido con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcohalcohalquilo,

-(alquil)(OR_c), -(alquil)(NR_cR_d), -SR_c, -S(O)R_c,

-S(O)₂R_c, -OR_c, -N(R_c)(R_d), -C(O)R_c, -C(O)OR_c y

-C(O)NR_cR_d; y

25 m es 0, 1, 2, 3, o 4,

Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Vb) donde R⁴ es hidroxilo.

Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Vb) donde R⁴ es hidroxilo y R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquino, arilalqueno, arilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalqueno, cicloalquilalquilo, formilalquilo, haloalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalqueno, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, R_aR_bN-, R_aR_bNalquil-, R_aR_bNC(O)alquil-, R_fR_gC=N-, y R_kO-.

Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Vb) donde R⁴ es hidroxilo y donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, fenilalquil(C₁-C₂)-, heteroarilalquil(C₁-C₂)-,

35 (cicloalquil(C₃-C₆)alquilo C₁-C₂)-, alquil(C₁-C₇)O-, cicloalquil(C₃-C₇)O-, fenilalquil(C₁-C₂)O-, -NH₂, alquil(C₁-C₇)N(H)-, cicloalquil(C₃-C₇)N(H)-, cicloalquil-(C₃-C₇) alquil(C₁-C₂)N(H)-, (heterociclo)N(H)-, (heteroarilalquil)N(H)-, (arilalquil)N(H)-.

Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Vb) donde R⁴ es hidroxilo y donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en isopropilo, 3-metilbutilo, butilo, isobutilo, fenilmetilo, tienilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, -NH₂, (isopropil)N(H)-, (isobutil)N(H)-, (3-metilbutil)N(H)-, (ciclobutil)N(H)- y (ciclopropilmetil)N(H)-; donde el fenilmetilo y el tienilmetilo están insustituidos o sustituidos independientemente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, halo, ciano, nitro,

40 -NH₂, -N(H)alquilo, -N(alquilo)₂, hidroxilo y alcoxilo.

Los compuestos ilustrativos de fórmula (Vb) incluyen, pero no están limitados a, los siguientes:

N-[[3-(1-bencil-4-hidroxio-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-7-il]metil]metanosulfonamida;

45 N-[[3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxio-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-7-il]metil]metanosulfonamida;

N-[(3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-7-il)metil]etanosulfonamida;

N-[(3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-7-il)metil]propano-1-sulfonamida;

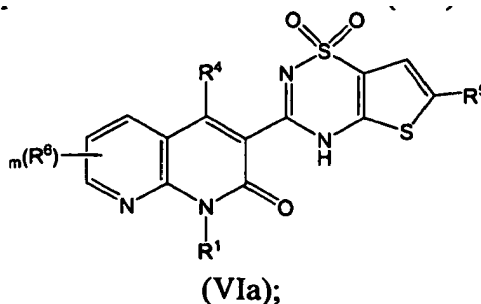
5 N-[(3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-7-il)metil]propano-2-sulfonamida;

N-[(3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-7-il)metil]bencenosulfonamida; y

10 N-[(3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-7-il)metil]-1-fenilmetanosulfonamida.

En otra realización la presente invención proporciona un compuesto o una de sus formas salinas, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde:

el compuesto corresponde en estructura a la fórmula (VIa):



15 R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonil-alquilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfinil-alquilo, alquilsulfonilalquilo, alquinilo, arilo, arilalqueno, arilalquilo, arilsulfanilalquilo, arilsulfonilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alqueno, (cicloalquil)alquilo, formilalquilo, haloalcoxialquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, heterociclo, heterociclo-alqueno, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, nitroalquilo, R_aR_bN- , $R_aR_bNalquil-$, $R_aR_bNC(O)alquil-$, $R_aR_bNC(O)Oalquil-$, $R_aR_bNC(O)NR_calquil-$, $R_fR_gC=N-$, y R_kO- , donde R^1 está sustituido con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquinilo, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

-(alquil)(OR_c), -(alquil)(NR_cR_e), -SR_c, -S(O)R_c,

25 -S(O)₂R_c, -OR_c, -N(R_c)(R_e), -C(O)R_c, -C(O)OR_c y

-C(O)NR_cR_e;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi, arilalcoxi, ariloxi, halo, hidroxilo, R_aR_bN- , N_3- , y R_eS- , donde R^4 está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, -OH, -NH₂, y -COOH;

30 R^5 se selecciona del grupo que consiste en $R_aSO_2N(R_f)-$, $R_aSO_2N(R_f)alquil-$, $R_aR_bNSO_2N(R_f)-$, y $R_aR_bNSO_2N(R_f)alquil-$;

R^6 se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquinilo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, -(alquil)(OR_k), -(alquil)(NR_aR_b), -SR_a, -S(O)R_a, -S(O)₂R_a, -OR_k, -N(R_a)(R_b), -C(O)R_a,

35 -C(O)OR_a, y -C(O)NR_aR_b; donde cada R^6 está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquinilo, oxo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, -OR_a, -NR_aR_b, -SR_a, -SOR_a, -SO₂R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, y -NC(O)R_a;

R_a y R_b , en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, alquilsulfanil

40 alquilo, arilo, arilalqueno, arilalquilo, cianoalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquil

alquenilo, formilalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquenilo, heterocicloalquilo, hidroxilo

alquilcarbonilo, nitroalquilo, R_cR_dN- , $R_cR_dNalquil-$, $R_cR_dNC(O)alquil-$, R_cSO_2- , $R_cSO_2alquil-$, $R_cC(O)-$, $R_cC(O)alquil-$, $R_cOC(O)-$, $R_cOC(O)alquil-$, $R_cR_dNalquilC(O)-$, $R_cR_dNC(O)-$, $R_cR_dNC(O)alquil-$, y $R_cR_dNC(O)N(R_e)alquil-$, donde R_a y R_b están sustituidos con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo, $-(alquil)(OR_c)$,

$-(alquil)(NR_cR_d)$, $-SR_c$, $-S(O)R_c$, $-S(O)_2R_c$, $-OR_c$,

$-N(R_c)(R_d)$, $-C(O)R_c$, $-C(O)OR_c$, y $-C(O)NR_cR_d$;

alternativamente, R_a y R_b , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a seis miembros seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo y heterociclo, donde el heteroarilo y el heterociclo están sustituidos independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

$-(alquil)(OR_c)$, $-(alquil)(NR_cR_d)$, $-alquilSO_2NR_cR_d$,

$-alquilC(O)NR_cR_d$, $-SR_c$, $-S(O)R_c$, $-S(O)_2R_c$, $-OR_c$,

$-N(R_c)(R_d)$, $-C(O)R_c$, $-C(O)OR_c$, y $-C(O)NR_cR_d$;

R_c y R_d , en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-NR_fR_h$, $-OR_f$, $-CO(R_f)$, $-SR_f$, $-SOR_f$, $-SO_2R_f$, $-C(O)NR_fR_h$, $-SO_2NR_fR_h$, $-C(O)OR_f$, alquenilo, alquilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, arilalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, y heterocicloalquilo; donde cada R_c y R_d está sustituido independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

$-(alquil)(OR_f)$, $-(alquil)(NR_fR_h)$, $-SR_f$, $-S(O)R_f$,

$-S(O)_2R_f$, $-OR_f$, $-N(R_f)(R_h)$, $-C(O)R_f$, $-C(O)OR_f$,

$-C(O)NR_fR_h$, $-C(O)N(H)NR_fR_h$, $-N(R_e)C(O)OR_f$,

$-N(R_e)SO_2NR_fR_h$, $-N(R_e)C(O)NR_fR_h$, $-alquilN(R_e)C(O)OR_f$,

$-alquilN(R_e)SO_2NR_fR_h$, y $-alquilN(R_e)C(O)NR_fR_h$;

alternativamente, R_c y R_d , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a seis miembros seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo y heterociclo, donde el heteroarilo y el heterociclo están sustituidos independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

$-(alquil)(OR_f)$, $-(alquil)(NR_fR_h)$, $-SR_f$, $-S(O)R_f$,

$-S(O)_2R_f$, $-OR_f$, $-N(R_f)(R_h)$, $-C(O)R_f$, $-C(O)OR_f$, y

$-C(O)NR_fR_h$;

R_e se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, alquilo, y cicloalquilo;

R_f , R_g , y R_h , en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo; donde cada R_f , R_g , y R_h está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, halo, oxo, nitro, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-OH$, $-O(alquilo)$, $-NH_2$,

$-N(H)(alquilo)$, $-N(alquilo)_2$, $-S(alquilo)$,

$-S(O)(alquilo)$, $-SO_2alquilo$, $-alquil-OH$, $-alquil-O-alquilo$, $-alquilNH_2$, $-alquilN(H)(alquilo)$,

$-alquilN(alquilo)_2$, $-alquilS(alquilo)$,

-alquilS(O)(alquilo), -alquilSO₂alquilo,

-N(H)C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo),

-C(O)alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH₂,

-C(O)N(H)(alquilo), y -C(O)N(alquilo)₂;

5 alternativamente, R_f y R_g junto con el átomo de carbono al que están anclados, forman un anillo de tres a siete miembros seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalquenilo, y heterociclo;

10 alternativamente, R_f y R_h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a siete miembros seleccionado del grupo que consiste en heterociclo y heteroarilo; donde cada uno del heterociclo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, halo, oxo, nitro, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -OH, -O(alquilo), -NH₂,

-N(H)(alquilo), -N(alquilo)₂, -S(alquilo),

-S(alquilo), -S(O)(alquilo), -alquil-OH, -alquil-O-alquilo, -alquilNH₂, -alquilN(H)(alquilo),

-alquilS(alquilo), -alquilS(O)(alquilo),

15 -alquilSO₂alquilo, -alquilN(alquilo)₂, -N(H)C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo), -C(O)alquilo, -C(O)NH₂,

-C(O)NH₂, -C(O)N(H)(alquilo), y -C(O)N(alquilo)₂;

20 R_k se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, alquilo, arilo, arilalquilo, cianoalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, nitroalquilo, R_aR_bNalquil-, R_aOalquil-, R_aR_bNC(O)-, R_aR_bNC(O)alquilo, R_aS-, R_aS(O)-, R_aSO₂-, R_aSalquil-, R_a(O)Salquil-, R_aSO₂alquil-, R_aOC(O)-,

R_aOC(O)alquil-, R_aC(O)-, y R_aC(O)alquil-, donde cada R_k está sustituido con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

-(alquil)(OR_c), -(alquil)(NR_cR_d), -SR_c, -S(O)R_c,

25 -S(O)₂R_c, -OR_c, -N(R_c)(R_d), -C(O)R_c, -C(O)OR_c, y

-C(O)NR_cR_d; y

m es 0, 1, 2, 3, o 4;

con la condición de que cuando R⁴ es alcoxi, ariloxi, hidroxil o R_eS-, y R⁵ es R_eSO₂N(R_f)-, y R⁶ es alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, ciano, nitro, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, -SR_a,

30 -S(O)R_a, -S(O)₂R_a, -OR_k, -N(R_a)(R_b), -C(O)R_a, -C(O)OR_a y -C(O)NR_aR_b, después R¹ no es hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquinilo, arilo, arilalquenilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquenilo, (cicloalquil)alquilo, heteroarilo, heteroaril-alquenilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquenilo o heterocicloalquilo.

Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (VIa) donde R⁴ es hidroxil.

35 Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (VIa) donde R⁴ es hidroxil y R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquinilo, arilalquenilo, arilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquilalquilo, formilalquilo, haloalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquenilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, R_aR_bN-, R_aR_bNalquil-, R_aR_bNC(O)alquil-, R_fC₉C=N-, y R_kO-.

40 Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (VIa) donde R⁴ es hidroxil y R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₇, alquenilo C₁-C₆, cicloalquil(C₃-C₇)alquil(C₁-C₂)-, cicloalquenil(C₅-C₆)alquil(C₁-C₂)-, cicloalquilo C₃-C₇, fenilalquil(C₁-C₂)-, furilalquil(C₁-C₂)-, tienilalquil(C₁-C₂)-, fenilalquil(C₁-C₂)-, piridinilalquil(C₁-C₂)-, tiazolilalquil(C₁-C₂)-, isoxazolilalquil(C₁-C₂)-,

45 naftilalquilo C₁-C₂, benzotienilalquil(C₁-C₂)-, indolilalquil(C₁-C₂)-, fenilN(H)alquil(C₁-C₆)-, alquil(C₁-C₇)O-, (C₃-C₆ cicloalquil)O-, fenilalquil(C₁-C₂)O-, fenilCH=N-, NH₂, alquil(C₁-C₇)N(H)-, alquenil(C₁-C₇)N(H)-, cicloalquil(C₃-C₇)N(H)-, cicloalquil(C₃-C₇)alquil(C₁-C₂)N(H)-, fenilalquil(C₁-C₂)N(H)-,

(tienilmetil)N(H)-, (tiazolilmetil)N(H)-,

(furilmetil)N(H)-, (piridinilmetil)N(H)-,

(tetrahidropiran)N(H)-, (bencil)N(H)-,

(tetrahidronaftalenil)N(H)-, donde cada R^1 está sustituido con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, fenilo, piperazinilo, morfilinilo, carboxi,

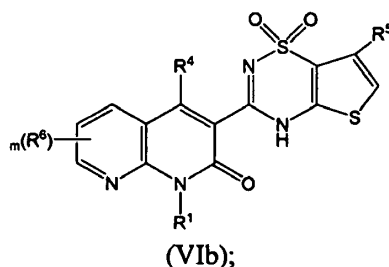
-C(O)O(alquilo), -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂,

-Oalquilo, -O-fenilo.

Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (VIa) donde R^4 es hidroxilo y R^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilmetilo, feniletilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, (5-clorotien-2-il)metil-(alquil C₃)N(H)-, (alquil C₄)N(H)-, (alquil C₅)N(H)-, (ciclobutil)N(H)- y (ciclopropilmetil)N(H)-.

En otra realización la presente invención proporciona un compuesto o una de sus formas salinas, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde:

el compuesto corresponde en estructura a la fórmula (VIb):



R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonil-alquilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfinil-alquilo, alquilsulfonilalquilo, alquino, arilo, arilalqueno, arilalquilo, arilsulfanilalquilo, arilsulfonilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alqueno, (cicloalquil)alquilo,

formilalquilo, haloalcoxialquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, heterociclo, heterociclo-alqueno, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, nitroalquilo, R_aR_bN -, R_aR_bN alquil-, $R_aR_bNC(O)$ alquil-, $R_aR_bNC(O)$ Oalquil-, $R_aR_bNC(O)NR_c$ alquil-, $R_fR_gC=N$ - y R_kO -, donde R^1 está sustituido con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

-(alquil)(OR_c), -(alquil)(NR_cR_e), -SR_c, -S(O)R_c,

-S(O)₂R_c, -OR_c, -N(R_c)(R_e), -C(O)R_c, -C(O)OR_c, y

-C(O)NR_cR_e;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi, arilalcoxi, ariloxi, halo, hidroxilo, R_aR_bN -, N_3 -, y R_eS -, donde R^4 está sustituido con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, -OH, -NH₂, y -COOH;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en $R_aSO_2N(R_f)$ -, $R_aSO_2N(R_f)$ alquil-, $R_aR_bNSO_2N(R_f)$ -, y $R_aR_bNSO_2N(R_f)$ alquil-;

R^6 se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, -(alquil)(OR_k), -(alquil)(NR_aR_b), -SR_a, -S(O)R_a, -S(O)₂R_a, -OR_k, -N(R_a)(R_b), -C(O)R_a,

-C(O)OR_a, y -C(O)NR_aR_b; donde cada R^6 está sustituido independientemente con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, -OR_a, -NR_aR_b, -SR_a, -SOR_a, -SO₂R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, y -NC(O)R_a;

R_a y R_b , en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, alquilsulfanil-alquilo, arilo, arilalqueno, arilalquilo, cianoalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquil-alqueno, formilalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalqueno,

- heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalqueno, heterocicloalquilo, hidroxi-alquilcarbonilo, nitroalquilo, R_cR_dN- , $R_cR_dNalquil-$, $R_cR_dNC(O)alquil-$, R_cSO_2- , $R_cSO_2alquil-$, $R_cC(O)-$, $R_cC(O)alquil-$, $R_cOC(O)-$, $R_cOC(O)alquil-$, $R_cR_dNalquilC(O)-$, $R_cR_dNC(O)-$, $R_cR_dNC(O)Oalquil-$, y $R_cR_dNC(O)N(R_e)alquil-$, donde R_a y R_b están sustituidos con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo, $-(alquil)(OR_c)$,
- 5 $-(alquil)(NR_cR_d)$, $-SR_c$, $-S(O)R_c$, $-S(O)_2R_c$, $-OR_c$,
- $-N(R_c)(R_d)$, $-C(O)R_c$, $-C(O)OR_c$, y $-C(O)NR_cR_d$;
- 10 alternativamente, R_a y R_b , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a seis miembros seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo y heterociclo, donde el heteroarilo y el heterociclo están sustituidos independientemente con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,
- $-(alquil)(OR_c)$, $-(alquil)(NR_cR_d)$, $-alquilSO_2NR_cR_d$,
- 15 $-alquilC(O)NR_cR_d$, $-SR_c$, $-S(O)R_c$, $-S(O)_2R_c$, $-OR_c$,
- $-N(R_c)(R_d)$, $-C(O)R_c$, $-C(O)OR_c$, y $-C(O)NR_cR_d$;
- R_c y R_d , en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-NR_fR_h$, $-OR_f$, $-CO(R_f)$, $-SR_f$, $-SOR_f$, $-SO_2R_f$, $-C(O)NR_fR_h$, $-SO_2NR_fR_h$, $-C(O)OR_f$, alqueno, alquilo, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, arilo, arilalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, y heterocicloalquilo; donde cada R_c y R_d está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,
- 20 $-(alquil)(OR_f)$, $-(alquil)(NR_fR_h)$, $-S_f$, $-S(O)R_f$,
- 25 $-S(O)_2R_f$, $-OR_f$, $-N(R_f)(R_h)$, $-C(O)R_f$, $-C(O)OR_f$,
- $-C(O)NR_fR_h$, $-C(O)N(H)NR_fR_h$, $-N(R_e)C(O)OR_f$,
- $-N(R_e)SO_2NR_fR_h$, $-N(R_e)C(O)NR_fR_h$, $-alquilN(R_e)C(O)OR_f$,
- $-alquilN(R_e)SO_2NR_fR_h$, y $-alquilN(R_e)C(O)NR_fR_h$;
- 30 alternativamente, R_c y R_d , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a seis miembros seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo y heterociclo, donde el heteroarilo y el heterociclo están sustituidos independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,
- $-(alquil)(OR_f)$, $-(alquil)(NR_fR_h)$, $-SR_f$, $-S(O)R_f$,
- 35 $-S(O)_2R_f$, $-OR_f$, $-N(R_f)(R_h)$, $-C(O)R_f$, $-C(O)OR_f$, y
- $-C(O)NR_fR_h$;
- R_e se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, y cicloalquilo;
- R_f , R_g , y R_h , en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, heterociclo, heterociclo-alquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo; donde cada R_f , R_g , y R_h está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, ciano, halo, oxo, nitro, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-OH$, $-O(alquilo)$, $-NH_2$,
- 40 $-N(H)(alquilo)$, $-N(alquilo)_2$, $-S(alquilo)$,
- 45 $-S(O)(alquilo)$, $-SO_2alquilo$, $-alquil-OH$, $-alquil-O-alquilo$, $-alquilNH_2$, $-alquilN(H)(alquilo)$,
- $-alquilN(alquilo)_2$, $-alquilS(alquilo)$,
- $-alquilS(O)(alquilo)$, $-alquilSO_2alquilo$,

-N(H)C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo),

-C(O)alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH₂,

-C(O)N(H)(alquilo), y -C(O)N(alquilo)₂;

alternativamente, R_f y R_g junto con el átomo de carbono al que están anclados, forman un anillo de tres a siete miembros seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalquenilo, y heterociclo;

alternativamente, R_f y R_h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a siete miembros seleccionado del grupo que consiste en heterociclo y heteroarilo; donde cada uno del heterociclo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, halo, oxo, nitro, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -OH, -O(alquilo), -NH₂,

-N(H)(alquilo), -N(alquilo)₂, -S(alquilo),

-S(alquilo), -S(O)(alquilo), -alquil-OH, -alquil-O-alquilo, -alquilNH₂, -alquilN(H)(alquilo),

-alquilS(alquilo), -alquilS(O)(alquilo),

-alquilSO₂alquilo, -alquilN(alquilo)₂, -N(H)C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo), -C(O)alquilo, -C(O)NH₂,

-C(O)NH₂, -C(O)N(H)(alquilo), y -C(O)N(alquilo)₂;

R_k se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, alquilo, arilo, arilalquilo, cianoalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, nitroalquilo, R_aR_bNalquil-, R_aOalquil-, R_aR_bNC(O)-, R_aR_bNC(O)alquilo, R_aS-, R_aS(O)-, R_aSO₂-, R_aSalquil-, R_a(O)Salquil-, R_aSO₂alquil-, R_aOC(O)-,

R_aOC(O)alquil-, R_aC(O)-, y R_aC(O)alquil-, donde cada R_k está sustituido con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

-(alquil)(OR_c), -(alquil)(NR_cR_d), -SR_c, -S(O)R_c,

-S(O)₂R_c, -OR_c, -N(R_c)(R_d), -C(O)R_c, -C(O)OR_c, y

-C(O)NR_cR_d; y

m es 0, 1, 2, 3, o 4.

Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (VIb) donde R⁴ es hidroxilo.

Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (VIb) donde R⁴ es hidroxilo y R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquinilo, arilalquenilo, arilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, formilalquilo, haloalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquenilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, R_aR_bN-, R_aR_bNalquil-, R_aR_bNC(O)alquil-, R_fR_gC=N-, y R_kO-.

Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (VIb) donde R⁴ es hidroxilo y R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₇, alquenilo C₁-C₆, cicloalquil(C₃-C₇)alquil(C₁-C₂)-, cicloalquenil(C₅-C₆)alquil(C₁-C₂)-, cicloalquilo C₃-C₇, fenilalquil(C₁-C₂)-, furilalquil(C₁-C₂)-, tienil-alquil(C₁-C₂)-, fenilalquil(C₁-C₂)-, piridinilalquil(C₁-C₂)-, tiazolilalquil(C₁-C₂)-, isoxazolilalquil(C₁-C₂)-, naftilalquilo C₁-C₂, benzotienilalquil(C₁-C₂)-, indolilalquil(C₁-C₂)-, fenilN(H)alquil(C₁-C₆)-, alquil(C₁-C₇)O-, (C₃-C₆ cicloalquil)O-, fenilalquil(C₁-C₂)O-, fenilCH=N-, NH₂, alquil(C₁-C₇)N(H)-, alquenil(C₁-C₇)N(H)-, cicloalquil(C₃-C₇)N(H)-, cicloalquil(C₃-C₇)alquil(C₁-C₂)N(H)-, fenilalquil(C₁-C₂)N(H)-, (tienil-metil)N(H)-, (tiazolilmetil)N(H)-, (furilmetil)N(H)-, (piridinilmetil)N(H)-, (tetrahidropiran)N(H)-,

(bencil)N(H)-, (tetrahidronaftalenil)N(H)-, donde cada R¹ está sustituido con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, haloalcoxi, fenilo, piperazinilo, morfilinilo, carboxilo,

-C(O)O(alquilo), -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂,

-Oalquilo, -O-fenilo.

Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (VIb) donde R⁴ es hidroxilo y R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilmetilo, feniletilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, (5-cloro-tien-2-il)metil-, (alquil C₃)N(H)-, (alquil C₄)N(H)-, (alquil C₅)N(H)-, (ciclobutil)N(H)-

y (ciclopropilmetil)N(H)-.

En otra realización la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (Vb), (VIa) o (VIb), o una de sus formas salinas, estereoisómeros, o tautómeros farmacéuticamente aceptables, y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 En una realización preferida de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, la composición puede comprender adicionalmente uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en un modulador de la respuesta inmunitaria y un segundo agente antiviral.

10 Por ejemplo, cada uno de los uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión se selecciona del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante.

Por ejemplo, el segundo agente antiviral inhibe la replicación de HCV inhibiendo las funciones celulares del anfitrión asociadas con la replicación viral.

Por ejemplo, el segundo agente antiviral inhibe la replicación de HCV eligiendo como diana las proteínas del genoma viral.

15 Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión, y uno o más segundos agentes antivirales.

20 Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, y uno o más segundos agentes antivirales.

25 Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, y uno o más segundos agentes antivirales que inhiben la replicación de HCV inhibiendo las funciones celulares del anfitrión asociadas con la replicación viral.

30 Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, y uno o más segundos agentes antivirales que inhiben la replicación de HCV eligiendo como diana la proteínas del genoma viral.

En otra realización preferida de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, la composición puede comprender adicionalmente un agente o combinación de agentes que tratan o alivian los síntomas de una infección por HCV.

35 Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión, y un agente o combinación de agentes que tratan o alivian los síntomas de una infección por HCV incluyendo cirrosis e inflamación del hígado.

40 Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, y un agente o combinación de agentes que tratan o alivian los síntomas de una infección por HCV incluyendo cirrosis e inflamación del hígado.

Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más segundos agentes antivirales, y un agente o combinación de agentes que tratan o alivian los síntomas de una infección por HCV incluyendo cirrosis e inflamación del hígado.

45 Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más segundos agentes antivirales que inhiben la replicación de HCV inhibiendo las funciones celulares del anfitrión asociadas con la replicación viral, y un agente o combinación de agentes que tratan o alivian los síntomas de una infección por HCV incluyendo cirrosis e inflamación del hígado.

50 Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más segundos agentes antivirales que inhiben la replicación de HCV eligiendo como diana la proteínas del genoma viral, y un agente o combinación de agentes que tratan o alivian los síntomas de una infección por HCV incluyendo cirrosis e inflamación del hígado.

Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria, uno o más segundos agentes antivirales, y un agente o combinación de agentes que tratan o alivian los

síntomas de una infección por HCV incluyendo cirrosis e inflamación del hígado.

Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, uno o más segundos agentes antivirales, y un agente o combinación de agentes que tratan o alivian los síntomas de una infección por HCV incluyendo cirrosis e inflamación del hígado.

Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, uno o más segundos agentes antivirales que inhiben la replicación de HCV inhibiendo las funciones celulares del anfitrión asociadas con la replicación viral, y un agente o combinación de agentes que tratan o alivian los síntomas de una infección por HCV incluyendo cirrosis e inflamación del hígado.

Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, uno o más segundos agentes antivirales que inhiben la replicación de HCV eligiendo como diana la proteínas del genoma viral, y un agente o combinación de agentes que tratan o alivian los síntomas de una infección por HCV incluyendo cirrosis e inflamación del hígado.

En otra realización preferida de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, la composición puede comprender adicionalmente uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por hepatitis B (HBV).

Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por hepatitis B (HBV).

Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por hepatitis B (HBV).

Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más segundos agentes antivirales, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por hepatitis B (HBV).

Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más segundos agentes antivirales que inhiben la replicación de HCV inhibiendo las funciones celulares del anfitrión asociadas con la replicación viral, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por hepatitis B (HBV).

Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más segundos agentes antivirales que inhiben la replicación de HCV eligiendo como diana la proteínas del genoma viral, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por hepatitis B (HBV).

Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión, uno o más segundos agentes antivirales, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por hepatitis B (HBV).

Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, uno o más segundos agentes antivirales, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por hepatitis B (HBV).

Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, uno o más segundos agentes antivirales que inhiben la replicación de HCV inhibiendo las funciones celulares del anfitrión asociadas con la replicación viral, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por hepatitis B (HBV).

Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, uno o más segundos agentes antivirales que inhiben la replicación de HCV eligiendo como diana la proteínas del genoma viral, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por hepatitis B

(HBV).

Preferiblemente, el agente que trata pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por hepatitis B (HBV) en las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas se puede seleccionar del grupo que consiste en L-desoxitimidina, adefovir, lamivudina y tenofovir.

5 En otra realización preferida de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, la composición puede comprender adicionalmente uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

10 Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

15 Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más segundos agentes antivirales, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

20 Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más segundos agentes antivirales que inhiben la replicación de HCV inhibiendo las funciones celulares del anfitrión asociadas con la replicación viral, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

25 Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más segundos agentes antivirales que inhiben la replicación de HCV eligiendo como diana la proteínas del genoma viral, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión, uno o más segundos agentes antivirales, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

30 Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, uno o más segundos agentes antivirales, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

35 Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, uno o más segundos agentes antivirales que inhiben la replicación de HCV inhibiendo las funciones celulares del anfitrión asociadas con la replicación viral, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

40 Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, uno o más segundos agentes antivirales que inhiben la replicación de HCV eligiendo como diana la proteínas del genoma viral, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

45 El agente que trata pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) en las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas puede ser, por ejemplo pero no limitado a, ritonavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir, tipranavir, TMC-114, fosamprenavir, zidovudina, lamivudina, didanosina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, abacavir, efavirenz, nevirapina, delavirdina, TMC-125, L-870812, S-1360, enfuvirtida (T-20) o T-1249, cualquiera de sus combinaciones.

La presente invención también proporciona el uso de una cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas antes para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir infección causada por un virus que contiene ARN mediante la administración a un paciente que necesite tal tratamiento o prevención.

La presente invención proporciona adicionalmente el uso de uno o más compuestos de fórmula (Vb), (VIa) o

(VIb), o sus sales, estereoisómeros, o tautómeros para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación de un virus que contiene ARN poniendo en contacto dicho virus con una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o combinación.

5 La presente invención también proporciona adicionalmente el uso de uno o más compuestos de fórmula (Vb), (VIa) o (VIb), o sus sales, estereoisómeros, o tautómeros para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir infección causada por un virus que contiene ARN mediante la administración a un paciente que necesite tal tratamiento o prevención de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o combinación.

Por ejemplo, en una realización de los usos anteriores de acuerdo con la presente invención el virus que contiene ARN es el virus de la hepatitis C.

10 En esta última realización, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en un modulador de la respuesta inmunitaria del anfitrión y un segundo agente antiviral.

15 Por ejemplo, cada modulador de la respuesta inmunitaria del anfitrión se selecciona independientemente del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante.

Por ejemplo, el segundo agente antiviral inhibe la replicación de HCV inhibiendo las funciones celulares del anfitrión asociadas con la replicación viral.

Por ejemplo, el segundo agente antiviral inhibe la replicación de HCV eligiendo como diana la proteínas del genoma viral.

20 Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión, y uno o más segundos agentes antivirales.

25 Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, y uno o más segundos agentes antivirales.

30 Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, y uno o más segundos agentes antivirales que inhiben replicación de HCV inhibiendo las funciones celulares del anfitrión asociadas con la replicación viral.

35 Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, y uno o más segundos agentes antivirales que inhiben replicación de HCV eligiendo como diana la proteínas del genoma viral.

En una realización de los usos de la presente invención donde el virus que contiene ARN es el virus de la hepatitis C, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de un agente o combinación de agentes que tratan o alivian los síntomas de una infección por HCV incluyendo cirrosis e inflamación del hígado.

40 Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión, y un agente o combinación de agentes que tratan o alivian los síntomas de una infección por HCV incluyendo cirrosis e inflamación del hígado.

45 Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, y uno o más agentes que tratan o alivian los síntomas de una infección por HCV incluyendo cirrosis e inflamación del hígado.

50 Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más segundos agentes antivirales, y uno o más agentes que tratan o alivian los síntomas de una infección por HCV incluyendo cirrosis e inflamación del hígado.

Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más segundos agentes antivirales que inhiben la replicación de HCV inhibiendo las funciones celulares del anfitrión asociadas con la replicación viral, y uno o más agentes que tratan o alivian los síntomas de una infección por HCV incluyendo cirrosis e inflamación del hígado.

Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más segundos agentes antivirales que inhiben la replicación de HCV eligiendo como diana la proteínas del genoma viral, y uno o más agentes que tratan o alivian los síntomas de una infección por HCV incluyendo cirrosis e inflamación del hígado.

5 Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión, uno o más segundos agentes antivirales, y uno o más agentes que tratan o alivian los síntomas de una infección por HCV incluyendo cirrosis e inflamación del hígado.

10 Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, uno o más segundos agentes antivirales, y uno o más agentes que tratan o alivian los síntomas de una infección por HCV incluyendo cirrosis e inflamación del hígado.

15 Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, uno o más segundos agentes antivirales que inhiben la replicación de HCV inhibiendo las funciones celulares del anfitrión asociadas con la replicación viral, y uno o más agentes que tratan o alivian los síntomas de una infección por HCV incluyendo cirrosis e inflamación del hígado.

20 Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, uno o más segundos agentes antivirales que inhiben la replicación de HCV eligiendo como diana la proteínas del genoma viral, y uno o más agentes que tratan o alivian los síntomas de una infección por HCV incluyendo cirrosis e inflamación del hígado.

25 En una realización de los usos de la presente invención donde el virus que contiene ARN es el virus de la hepatitis C, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por hepatitis B (HBV).

30 Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por hepatitis B (HBV).

35 Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por hepatitis B (HBV).

Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más segundos agentes antivirales, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por hepatitis B (HBV).

40 Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más segundos agentes antivirales que inhiben la replicación de HCV inhibiendo las funciones celulares del anfitrión asociadas con la replicación viral, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por hepatitis B (HBV).

45 Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más segundos agentes antivirales que inhiben la replicación de HCV eligiendo como diana la proteínas del genoma viral, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por hepatitis B (HBV).

Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión, uno o más segundos agentes antivirales, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por hepatitis B (HBV).

50 Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, uno o más segundos agentes antivirales, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por hepatitis B (HBV).

55 Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón

alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, uno o más segundos agentes antivirales que inhiben la replicación de HCV inhibiendo las funciones celulares del anfitrión asociadas con la replicación viral, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por hepatitis B (HBV).

5 Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, uno o más segundos agentes antivirales que inhiben la replicación de HCV eligiendo como
10 diana la proteínas del genoma viral, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por hepatitis B (HBV).

Un agente que trata pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por hepatitis B (HBV) puede ser, por ejemplo pero no limitado a, L-desoxitimidina, adefovir, lamivudina o tenofovir, cualquiera de sus combinaciones.

15 En una realización de los usos de la presente invención donde el virus que contiene ARN es el virus de la hepatitis C, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

20 Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

25 Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más segundos agentes antivirales, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

30 Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más segundos agentes antivirales que inhiben la replicación de HCV inhibiendo las funciones celulares del anfitrión asociadas con la replicación viral, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

35 Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más segundos agentes antivirales que inhiben la replicación de HCV eligiendo como diana la proteínas del genoma viral, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria, uno o más segundos agentes antivirales, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

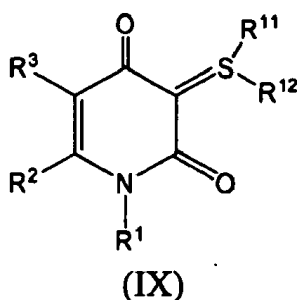
40 Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, uno o más segundos agentes antivirales que inhiben la replicación de HCV eligiendo como
45 diana la proteínas del genoma viral, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

50 Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, uno o más segundos agentes antivirales que inhiben la replicación de HCV inhibiendo las funciones celulares del anfitrión asociadas con la replicación viral, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

55 Por ejemplo, la administración puede comprender adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante, uno o más segundos agentes antivirales que inhiben la replicación de HCV eligiendo como diana la proteínas del genoma viral, y uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un agente que trata pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) puede ser, por ejemplo pero no limitado a, ritonavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir, tipranavir, TMC-114, fosamprenavir, zidovudina, lamivudina, didanosina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, abacavir, efavirenz, nevirapina, delavirdina, TMC-125, L-870812, S-1360, enfuvirtida (T-20) o T-1249, cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (IX)



o una de sus sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, alcoxialquilo, alcocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, alquil-sulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquinilo, arilo, arilalquenilo, arilalquilo, arilsulfanilalquilo, arilsulfonilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquenilo, (cicloalquil)alquilo, formil-alquilo, haloalcoxialquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquilo, heteroaril-sulfonilalquilo, heterociclo, heterocicloalquenilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, nitroalquilo, $R_aR_bN^-$, $R_aR_bNalquil-$, $R_aR_bNC(O)alquil-$, $R_aR_bNC(O)Oalquil-$, $R_aR_bNC(O)NR_calquil-$, $R_fR_gC=N-$, y R_kO- , donde R^1 está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo, $-(alquil)(OR)$, $-(alquil)(NR_cR_e)$,

$-SR_c$, $-S(O)R_c$, $-S(O)_2R_c$, $-OR_c$, $-N(R_c)(R_e)$, $-C(O)R_c$,

$-C(O)OR_c$, y $-C(O)NR_cR_e$;

R^2 y R^3 , junto con los átomos de carbono a los que están anclados forman un anillo de cinco o seis miembros seleccionado del grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterociclo, donde el arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterociclo está sustituido opcionalmente con $(R^6)_m$;

R^6 se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, $-(alquil)(OR_k)$, $-(alquil)(NR_aR_b)$,

$-SR_a$, $-S(O)R_a$, $-S(O)_2R_a$, $-OR_k$, $-N(R_a)(R_b)$, $-C(O)R_a$,

$-C(O)OR_a$, y $-C(O)NR_aR_b$; donde cada R^6 está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-SR_a$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-C(O)OR_a$, $-C(O)NR_aR_b$, y $-NC(O)R_a$;

R_a y R_b , en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilsulfanilalquilo, arilo, arilalquenilo, arilalquilo, cianoalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, formilalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquenilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilcarbonilo, nitroalquilo, R_cR_dN- ,

$R_cR_dNalquil-$, $R_cR_dNC(O)alquil-$, R_cSO_2- , $R_cSO_2alquil-$, $R_cC(O)-$, $R_cC(O)alquil-$, $R_cOC(O)-$, $R_cOC(O)alquil-$, $R_cR_dNalquilC(O)-$, $R_cR_dNC(O)-$, $R_cR_dNC(O)Oalquil-$, y $R_cR_dNC(O)N(R)alquil-$, donde R_a y R_b están sustituidos con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo, $-(alquil)(OR)$, $-(alquil)(NR_cR_d)$,

$-sic$, $-S(O)R_c$, $-S(O)_2R_c$, $-OR_c$, $-N(R_c)(R_d)$, $-C(O)R_c$,

$-C(O)OR_c$, y $-C(O)NR_cR_d$;

alternativamente, R_a y R_b , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a seis miembros seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo y heterociclo, donde el heteroarilo y el heterociclo están sustituidos

- independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo, $-(\text{alquil})(\text{OR}_c)$, $-(\text{alquil})(\text{NR}_c\text{R}_d)$,
 $-\text{alquilSO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$, $-\text{alquilC}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$, $-\text{SR}_c$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$, $-\text{OR}_c$, $-\text{N}(\text{R}_c)(\text{R}_d)$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_c$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$, y $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$;
- 5 R_c y R_d , en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,
 $-\text{NR}_f\text{P}_h$, $-\text{OR}_f$, $-\text{CO}(\text{R}_f)$, $-\text{SR}_f$, $-\text{SOR}_f$, $-\text{SO}_2\text{R}_f$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_f\text{R}_h$,
 $-\text{SO}_2\text{NR}_f\text{R}_h$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$, alqueno, alquilo, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, arilo, arilalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, y heterocicloalquilo; donde cada R_c y R_d está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo, $-(\text{alquil})(\text{OR}_f)$, $-(\text{alquil})(\text{NR}_f\text{R}_h)$,
10 $-\text{SR}_f$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_f$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_f$, $-\text{OR}_f$, $-\text{N}(\text{R}_f)(\text{R}_h)$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_f$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_f\text{R}_h$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{NR}_f\text{R}_h$, $-\text{N}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$,
 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{NR}_f\text{R}_h$, $-\text{N}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{NR}_f\text{R}_h$, $-\text{alquilN}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$,
15 $-\text{alquilN}(\text{R}_e)\text{SO}_2\text{NR}_f\text{R}_h$, y $-\text{alquilN}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{NR}_f\text{R}_h$;
- alternativamente, R_c y R_d , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a seis miembros seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo y heterociclo, donde el heteroarilo y el heterociclo están sustituidos independientemente con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo, $-(\text{alquil})(\text{OR}_f)$, $-(\text{alquil})(\text{NR}_f\text{R}_h)$,
20 $-\text{SR}_f$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_f$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_f$, $-\text{OR}_f$, $-\text{N}(\text{R}_f)(\text{R}_h)$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_f$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$, y $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_f\text{R}_h$;
- R_e se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, y cicloalquilo;
- R_f , R_g , y R_h , en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo; donde cada R_f , R_g , y R_h está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, ciano, halo, oxo, nitro, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{alquilo})$, $-\text{NH}_2$,
25 $-\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{S}(\text{alquilo})$,
 $-\text{S}(\text{O})(\text{alquilo})$, $-\text{SO}_2\text{alquilo}$, $-\text{alquilOH}$, $-\text{alquilOalquilo}$, $-\text{alquilNH}_2$, $-\text{alquilN}(\text{H})(\text{alquilo})$,
 $-\text{alquilN}(\text{alquilo})_2$, $-\text{alquilS}(\text{alquilo})$,
 $-\text{alquilS}(\text{O})(\text{alquilo})$, $-\text{alquilSO}_2\text{alquilo}$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{alquilo}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,
30 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$, y $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$;
- alternativamente, R_f y R_g junto con el átomo de carbono al que están anclados, forman un anillo de tres a siete miembros seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalqueno, y heterociclo;
- alternativamente, R_f y R_h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a siete miembros seleccionado del grupo que consiste en heterociclo y heteroarilo; donde cada uno del heterociclo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, ciano, halo, oxo, nitro, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{alquilo})$, $-\text{NH}_2$,
40 $-\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{S}(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{alquilo})$,
 $-\text{S}(\text{O})(\text{alquilo})$, $-\text{alquilOH}$, $-\text{alquilOalquilo}$,
45 $-\text{alquilNH}_2$, $-\text{alquilN}(\text{H})(\text{alquilo})$, $-\text{alquilS}(\text{alquilo})$,

-alquilS(O)(alquilo), -alquilSO₂alquilo,
 -alquilN(alquilo)₂, -N(H)C(O)NH₂, -C(O)OH,
 -C(O)O(alquilo), -C(O)alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH₂,
 -C(O)N(H)(alquilo), y -C(O)N(alquilo)₂;

- 5 R_k se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, arilo, arilalquilo, cianoalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, nitroalquilo, R_aR_bNalquil-,

10 R_aOalquil-, R_aR_bNC(O)-, R_aR_bNC(O)alquilo, R_aS-, R_aS(O)-, R_aSO₂-, R_aSalquil-, R_a(O)Salquil-, R_aSO₂alk R_aOC(O)-, R_aOC(O)alquil-, R_aC(O)-, y R_aC(O)alquil-, donde cada R_k está sustituido con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo, -(alquil)(OR_c), -(alquil)(NR_cR_d),

-SR_c, -S(O)R_c, -S(O)₂R_c, -OR_c, -N(R_c)(R_d), -C(O)R_c,

-C(O)OR_c, y -C(O)NR_cR_d;

m es 0, 1, 2, 3, o 4; y

- 15 R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, y alquino.

Los compuestos ilustrativos de fórmula (IX), o una de sus formas salinas, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyen, pero no están limitados a, los siguientes:

1-bencil-3-(bis(metiltio)metileno)-1H-quinolino-2,4(1H,3H)-diona;

3-[bis(metiltio)metileno]-1-butil-1,8-naftiridino-2,4(1H,3H)-diona;

- 20 3-[bis(metiltio)metileno]-1-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)quinolino-2,4(1H,3H)-diona;

3-[bis(metiltio)metileno]-1-[(ciclopropilmetil)amino]quinolino-2,4(1H,3H)-diona; y

3-[bis(metiltio)metileno]-1-(ciclobutilamino)quinolino-2,4(1H,3H)-diona.

25 Los compuestos de la invención pueden comprender átomos de carbono sustituidos asimétricamente. Como resultado, se pretende que todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención estén incluidos en la invención, incluyendo mezclas racémicas, mezclas de diastereómeros, mezclas de enantiómeros, así como isómeros ópticos individuales, incluyendo, enantiómeros y diastereómeros individuales de los compuestos de la invención sustancialmente libres de sus enantiómeros u otros diastereómeros. Por "sustancialmente libre" se quiere significar que está libre en aproximadamente 80% de otros enantiómeros o diastereómeros del compuesto, más preferiblemente libre en más de aproximadamente 90% de otros enantiómeros o diastereómeros del compuesto, incluso más preferiblemente libre en más de aproximadamente 95% de otros enantiómeros o diastereómeros del compuesto, incluso más preferiblemente libre en más de aproximadamente 98% de otros enantiómeros o diastereómeros del compuesto y sumamente preferiblemente libre en más de aproximadamente 99% de otros enantiómeros o diastereómeros del compuesto.

- 35 Además, también se pretende que los compuestos que comprenden los posibles isómeros geométricos de los enlaces dobles carbono-carbono y dobles carbono-nitrógeno estén incluidos en esta invención.

40 Los estereoisómeros individuales de los compuestos de esta invención se pueden preparar mediante uno cualquiera de varios métodos que están en el conocimiento de un experto normal en la técnica. Estos métodos incluyen síntesis estereoespecífica, separación cromatográfica de diastereómeros, resolución cromatográfica de enantiómeros, conversión de enantiómeros en una mezcla enantiomérica en diastereómeros y después separación cromatográfica de los diastereómeros y regeneración de los enantiómeros individuales, resolución enzimática y similares.

La síntesis estereoespecífica implica el uso de sustancias de partida quirales apropiadas y reacciones sintéticas que no ocasionan racemización o inversión de la estereoquímica en los centros quirales.

Las mezclas diastereoméricas de los compuestos que resultan de una reacción sintética se pueden separar a menudo mediante técnicas cromatográficas que son bien conocidas por los expertos normales en la técnica.

- 45 La resolución cromatográfica de enantiómeros se puede completar sobre resinas de cromatografía quiral. Las columnas cromatográficas que contienen resinas quirales son asequibles comercialmente. En la práctica, el racemato se coloca en solución y se carga en la columna que contiene la fase estacionaria quiral. Los enantiómeros se separan después mediante HPLC.

La resolución de enantiómeros también se puede completar convirtiendo los enantiómeros de la mezcla en diastereómeros mediante reacción con agentes auxiliares quirales. Los diastereómeros resultante se pueden separar después mediante cromatografía en columna. Esta técnica es especialmente útil cuando los compuestos que se van a separar contienen un grupo carboxilo, amino o hidroxilo que formará una sal o un enlace covalente con el agente auxiliar quiral. Los aminoácidos quiralmente puros, los ácidos carboxílicos orgánicos o los ácidos organosulfónicos son especialmente útiles como agentes auxiliares quirales. Una vez que se han separado los diastereómeros mediante cromatografía, se pueden regenerar los enantiómeros individuales. Frecuentemente, el agente auxiliar quiral se puede recuperar y usar de nuevo.

Enzimas, tales como esterasas, fosfatasa y lipasas, pueden ser útiles para la resolución de derivados de los enantiómeros en una mezcla enantiomérica. Por ejemplo, se puede preparar un derivado éster de un grupo carboxilo en los compuestos que se van a separar. Algunas enzimas hidrolizarán selectivamente solo uno de los enantiómeros en la mezcla. Después el ácido enantioméricamente puro resultante se puede separar del éster no hidrolizado.

Los presentes compuestos pueden exhibir los fenómenos de tautomería e isomería estructural. Puesto que los dibujos en esta memoria solo pueden representar una forma tautomérica o isomérica estructural posible, se debe entender que la invención abarca cualquier forma tautomérica o isomérica estructural; o sus mezclas, que poseen la capacidad de inhibir la hepatitis C, y no está limitada a una cualquiera de las formas tautoméricas o isoméricas estructurales utilizadas en los dibujos.

Además, se pretende que los solvatos y los hidratos de los compuestos de la invención estén incluidos en esta invención.

Cuando cualquier variable (por ejemplo R^1 , R^2 , R^3 , m, n, etc.) aparece más de una vez en cualquier sustituyente o en el compuesto de la invención o cualquier otra fórmula en la presente memoria, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada una de las otras apariciones. Además, son permisibles combinaciones de sustituyentes solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que se pueden aislar en un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como sales farmacéuticamente aceptables. El término "sal farmacéuticamente aceptable", según se utiliza en la presente memoria, representa sales de adición de ácidos o bases o formas zwitteriónicas de los compuestos de la presente invención que son solubles o dispersables en agua o aceite, que son adecuadas para el tratamiento de enfermedades sin toxicidad, irritación, y respuesta alérgica indebidas; que están conmensuradas con una razón beneficio/riesgo razonable, y que son eficaces para su uso pretendido. Las sales se pueden preparar durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos o separadamente haciendo reaccionar un grupo alcalino (por ejemplo, un grupo que contiene nitrógeno) con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato; aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formato, fumarato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, mesitilenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato, y undecanoato. Asimismo, los grupos amino en los compuestos de la presente invención se pueden cuaternizar con cloruros, bromuros, y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo; cloruros, bromuros, y yoduros de decilo, laurilo, miristilo, y estearilo; y bromuros de bencilo y fenetilo. Los ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico, y cítrico.

Las sales de adición de bases se pueden preparar durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos haciendo reaccionar un grupo ácido (por ejemplo, un grupo carboxi o un enol) con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato, o bicarbonato de un catión metálico o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria, o terciaria. Los cationes de las sales farmacéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio, así como cationes de aminas cuaternarias no tóxicas tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitlohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-efenamina, y N,N'-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, y piperazina.

Las sales preferidas de los compuestos de la presente invención incluyen monosodio, disodio, sal de trietilamina, trifluoroacetato e hidrocloreto.

Los presentes compuestos pueden existir también como profármacos farmacéuticamente aceptables. El término "profármaco farmacéuticamente aceptable", hace referencia a los profármacos o zwitteriones que son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad, irritación, y respuesta alérgica indebida, y están conmensurados con una razón beneficio/riesgo razonable, y son eficaces para su uso pretendido. Se considera que los "profármacos" son cualquier portador que libera el fármaco parental activo de fórmula (Vb), (VIa) o (VIb) in vivo cuando tales profármacos se administran a un sujeto mamífero. Los profármacos de los compuestos de fórmula (Vb),

(VIa) o (VIb) se preparan modificando los grupos funcionales presentes en los compuestos de tal manera que las modificaciones son escindidas, en manipulación rutinaria o in vivo, a los compuestos parentales respectivamente. Los profármacos incluyen compuestos donde los grupos hidroxilo, amina, carboxi, o sulfhidrilo se unen a cualquier grupo, cuando se administran a un sujeto mamífero, se escinden para formar a un grupo hidroxilo, amino, carboxi, o sulfhidrilo, respectivamente. Los ejemplos de los profármacos incluyen, pero no están limitados a, derivados acetato, formiato, y benzoato de los grupos funcionales hidroxilo, carboxi y amina en los compuestos de fórmula (Vb), (VIa) o (VIb); y similares.

De acuerdo con la invención, los compuestos se pueden administrar solos o combinados con otros agentes antivirales. Cuando se utilizan los compuestos, el nivel de dosificación farmacéuticamente eficaz específico para cualquier paciente concreto dependerá de factores tales como el trastorno que esté siendo tratado y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto concreto utilizado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, y la dieta del paciente; el tiempo de administración; la ruta de administración; la tasa de excreción del compuesto empleado; la duración del tratamiento; y los fármacos utilizados combinados con o coincidentemente con el compuesto utilizado. Los compuestos se pueden administrar oralmente, parenteralmente, osmóticamente (pulverizaciones nasales), rectalmente, vaginalmente, o tópicamente en formulaciones de dosificación unitaria que contienen portadores, coadyuvantes, diluyentes, vehículos, o sus combinaciones. El término "parenteral" incluye infusión así como inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, e intraesternal.

Las suspensiones acuosas u oleaginosas de los compuestos administradas parenteralmente se pueden formular con agentes dispersantes, humectantes, o suspensores. La preparación inyectable también puede ser una solución o suspensión inyectable en un diluyente o disolvente. Entre los diluyentes o disolventes aceptables empleados se encuentran agua, solución salina, solución de Ringer, tampones, monoglicéridos, diglicéridos, ácidos grasos tales como ácido oleico, y aceite fijados tales como monoglicéridos o diglicéridos.

El efecto antiviral de los compuestos administrados parenteralmente se puede prolongar ralentizando su absorción. Una manera de ralentizar la absorción de un compuesto concreto es administrando formas de depósito inyectables que comprenden suspensiones de formas cristalinas, amorfas, o de otra manera insolubles en agua del compuesto. La velocidad de absorción del compuesto depende de su velocidad de disolución que, a su vez, depende de su estado físico. Otro modo de ralentizar la absorción de un compuesto concreto es administrar formas de depósito inyectables que comprenden el compuesto en forma de una solución o suspensión oleaginosas. Otra forma más de ralentizar la absorción de un compuesto concreto es administrar formas de depósito inyectables que comprenden matrices microencapsuladas del compuesto atrapadas dentro de liposomas, microemulsiones, o polímeros biodegradables tales como poliláctida-poliglicólido, poliortoésteres o polianhídridos. Dependiendo de la proporción de fármaco a polímero y la composición del polímero, se puede controlar la velocidad de liberación de fármaco.

Los parches transdérmicos también pueden proporcionar la liberación controlada de los compuestos. La velocidad de absorción se puede ralentizar utilizando membranas de control de la velocidad o atrapando el compuesto dentro una matriz polimérica o gel. Por el contrario, se pueden utilizar potenciadores de la absorción para aumentar la absorción.

Las formas de dosificación sólidas para su administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En estas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede comprender opcionalmente diluyentes tales como sacarosa, lactosa, almidón, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio, polvo de poliamida, lubricantes para formar comprimidos, y coadyuvantes para formar comprimidos tales como estearato de magnesio o celulosa microcristalina. Las cápsulas, los comprimidos y las píldoras también pueden comprender agentes tamponadores, y los comprimidos y las píldoras se pueden preparar con revestimientos entéricos u otros revestimientos que controlan la liberación. Los polvos y las pulverizaciones pueden contener también excipientes tales como talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato de calcio, polvo de poliamida, o sus mezclas. Las pulverizaciones pueden contener adicionalmente propelentes habituales tales como clorofluoro-hidrocarburos o sustitutos de los mismos.

Las formas de dosificación para su administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires que comprenden diluyentes inertes tales como agua. Estas composiciones pueden comprender también coadyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes, suspensores, edulcorantes, aromatizantes, y perfumantes.

Las formas de tópicos incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes, y parches transdérmicos. El compuesto se mezcla en condiciones estériles con un portador y cualquier conservante o tampón necesario. Estas formas de dosificación pueden incluir también excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o sus mezclas. Los supositorios para su administración rectal o se pueden preparar mezclando los compuestos con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao o polietilenglicol, cada uno de los cuales es sólido a la temperatura normal pero líquido en el recto o la vagina. Las formulaciones oftálmicas comprenden gotas oculares, pomadas oculares, polvos, y se contempla que las soluciones también están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de la invención inhiben la ARN polimerasa dependiente de ARN de HCV, una enzima esencial para la replicación viral del HCV. Estos se pueden administrar como único agente farmacéutico activo, o también se pueden utilizar combinados con uno o más agentes para tratar las infecciones de hepatitis C o los síntomas asociados con la infección por HCV. Otros agentes que se van a administrar combinados con un compuesto de la presente invención incluyen terapias de una enfermedad ocasionada mediante infección por HCV que suprime la replicación viral del HCV mediante mecanismos directos o indirectos. Estos incluyen agentes tales como moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión, por ejemplo, interferón alfa, interferón alfa pegilado, oligonucleótidos CpG y similares, o compuestos antivirales que inhiben funciones celulares del anfitrión tales como la inosina monofosfato dehidrogenasa, por ejemplo, ribavirina y similares. Asimismo están incluidas citoquinas que modulan la función inmunitaria. Asimismo están incluidas las vacunas que comprenden antígenos de HCV o combinaciones de coadyuvantes antigénicos dirigidos contra HCV. Asimismo están incluidos agentes que interaccionan con componentes celulares del anfitrión bloqueando la síntesis de proteínas viral inhibiendo la etapa de traducción iniciada en el sitio interno de entrada al ribosoma (IRES) de la replicación viral del HCV o bloqueando la maduración de las partículas virales y la liberación con agentes dirigidos a proteínas de membrana de la familia de la viroporina tales como, por ejemplo, P7 de HCV y similares. Otros agentes que se van a administrar combinados con un compuesto de la presente invención incluyen cualquier agente o combinación de agentes que inhiba la replicación de HCV eligiendo como diana las proteínas del genoma viral implicadas en la replicación viral. Estos agentes incluyen pero no están limitados a otros inhibidores de polimerasa de ARN dependiente de ARN de HCV tales como, por ejemplo, inhibidores de polimerasa de tipo nucleósido descritos en los documentos W00190121(A2), o US6348587B1 o WO0160315 o WO0132153 o inhibidores no nucleosídicos tales como, por ejemplo, inhibidores de la benzimidazol polimerasa en los documentos EP1162196A1 o WO0204425 o inhibidores de la proteasa de HCV tales como, por ejemplo, inhibidores de tipo peptidomimético tales como BILN2061 y similares o inhibidores de la helicasa de HCV.

Otros agentes que se van a administrar combinados con un compuesto de la presente invención incluyen cualquier agente o combinación de agentes que inhiba la replicación de otros virus para individuos co-infectados. Estos agentes incluyen pero no están limitados a terapias de una enfermedad ocasionada mediante infección por hepatitis B (HBV) tales como, por ejemplo, adefovir, lamivudina, LdT (L-desoxitimidina) y tenofovir o terapias de una enfermedad ocasionada mediante infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) tales como, por ejemplo, inhibidores de proteasa: ritonavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir, tipranavir, TMC-114, fosamprenavir; inhibidores de la transcriptasa inversa: zidovudina, lamivudina, didanosina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, abacavir, efavirenz, nevirapina, delavirdina, TMC-125; inhibidores de integrasa: L-870812, S-1360, o inhibidores de su entrada: enfuvirtida (T-20), T-1249.

Otros agentes que se van a administrar combinados con un compuesto de la presente invención incluyen cualquier agente o combinación de agentes que tratan o alivian los síntomas de una infección por HCV incluyendo cirrosis e inflamación del hígado.

Cuando se administran en forma de una combinación, los agentes terapéuticos se pueden formular como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o dentro de un período de tiempo predeterminado, o los agentes terapéuticos se pueden administrar como una sola forma de dosificación unitaria.

La dosis diaria total de los compuestos administrados a un anfitrión en dosis individuales o divididas puede encontrarse en cantidades de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal o preferiblemente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Las composiciones en dosis individuales pueden contener estas cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria.

Determinación de la Actividad Biológica

Análisis de inhibición de la polimerasa de HCV: CI_{50} bioquímica

Se incubaron diluciones seriadas 1:2 (análisis de inhibición fraccionada) o un rango más estrecho de diluciones que abarcaban la CI_{50} del inhibidor (análisis de unión fuerte) de los inhibidores con Tris-Cl 20 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 5 mM, NaCl 50 mM, ditiotritol 1 mM, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) 1 mM, GTP 300 μ M y NS5B 150 a 300 nM (Cepa 1B de HCV (J4, número de acceso Genbank AF054247, o H77, número de acceso Genbank AF011751)) durante 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inició mediante la adición de CTP 20 μ M, ATP 20 μ M, 3H-UTP 1 μ M (10 mCi/ μ moles), ARN molde 150 nM y 0,4 U/ μ l de inhibidor de la ARNasa (RNasin, Promega), y se dejó que prosiguiera durante 2 a 4 horas a temperatura ambiente. El volumen de reacción fue de 50 μ l. La reacción se terminó mediante la adición de 1 volumen de espermina 4 mM en Tris-Cl 10 mM pH 8,0, EDTA 1 mM. Después de la incubación durante al menos 15 minutos a temperatura ambiente, el ARN precipitado se capturó mediante filtración a través de un filtro GF/B (Millipore) en un formato de 96 pocillos. La placa del filtro se lavó tres veces con 200 μ l cada vez de espermina 2 mM, Tris-Cl 10 mM pH 8,0, EDTA 1 mM, y 2 veces con etanol. Después de secar con aire, se añadieron a cada pocillo 30 μ l de cóctel de centelleo Microscint 20 (Packard), y las cpm retenidas se determinaron mediante recuento de centelleo. Los valores de CI_{50} se calcularon mediante una ecuación de regresión no lineal de dos variables utilizando un control no inhibido y una muestra de control totalmente inhibida para determinar el mínimo y el máximo para la curva. Los análisis de unión fuerte se realizaron en los compuestos que mostraron valores de CI_{50} menores de 0,15 μ M en el análisis de inhibición con el fin de medir más precisamente los valores de CI_{50} . Las cpm retenidas se trazaron frente a la concentración de inhibidor y se ajustaron a una ecuación 1 utilizando regresión no lineal (ref. 1) para

obtener los valores de CI_{50} .

$$\text{Cpm retenidas} = A[\sqrt{(CI_{50} + It - Et)^2 + 4CI_{50}Et} - (CI_{50} + It - Et)] \text{ ec. 1.}$$

donde $A = V_{\max} [S]/2(K_m + [S])$; It = concentración total de inhibidor y Et = concentración de enzima activa total.

Ref.1: Morrison, J. F. y S. R. Stone. 1985, Approaches to the study and analysis of the inhibition of enzymes by slow- y tight-binding inhibitors. Comments Mol. Cell. Biophys. 2: 347-368.

La secuencia del ARN molde utilizado fue:

5'GGGCGAAUUGGGCCCUCUAGAUGCAUGCUCGAGCGGCCGCCAGUGUGAUGG
AUAUCUGCAGAAUUCGCCCUGGUGGCUCCAUCUAGCCCUAGUCACGGCUAG
CUGUGAAAGGUCCGUGAGCCGCUUGACUGCAGAGAGUGCUGAUACUGGCCUCU
CUGCAGAUCAAGUC-3'

Cuando se sometieron a ensayo mediante el método anterior, los compuestos de la presente invención inhibieron la polimerasa de HCV 1B con las CI_{50} en el intervalo de 0,002 μM a 500 μM .

Evaluación de los inhibidores de HCV en un replicón de HCV: CE₅₀ del cultivo celular

Las líneas celulares y los análisis se llevaron a cabo de acuerdo con los métodos descritos por Ikeda M, Yi M, Li K, Lemon SM., J Virol 2002 Mar;76(6):2997-3006, y Blight K. J, Kolykhalov A., Rice C. M., Science 2000 Dec, 290:1972-1974) con las siguientes modificaciones:

Análisis de ARN

Las células del replicón se cultivaron en placa a 3×10^3 células por pocillo en una placa de 96 pocillos en medio DMEM que contenía suero de ternera fetal al 5%. El día 1, se retiró el medio de cultivo y se reemplazó por medio de nueva aportación que contenía ocho diluciones seriadas 1:2 de compuesto. La concentración final de DMSO en el medio fue de 0,5%. El cultivo de control no tratado se trató de una manera idéntica excepto que no se añadió inhibidor al medio. Las placas se incubaron en un incubador de CO_2 a 37°C. El día 4, se añadieron 100 μl de tampón de lisis (RTL) (Qiagen) a cada pocillo después de la eliminación del medio de cultivo. El ARN se purificó de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (Qiagen RNeasy) y se hizo eluir en 200 μl de agua. El nivel de ARN de HCV se cuantificó a partir de una porción (5 μl de 200 μl) del ARN purificado mediante el método de RT-PCR en tiempo real. Los cebadores y las sondas derivan de una secuencia específica en la región 5'UTR. La reacción RT-PCR se realizó a 48°C durante 30 min, seguido de 40 ciclos ajustados a 95°C, 15 s; 54°C, 30 s; y 72°C, 40 s. Se calculó la reducción del porcentaje de ARN de HCV en presencia del compuesto y se calculó la concentración inhibidora del 50% (CI_{50}) mediante análisis de regresión no lineal utilizando el programa Prism.

Cuando se sometieron a ensayo mediante el método anterior, los compuestos de la presente invención inhibieron la producción de replicón con las CE_{50} en el intervalo de 0,002 μM a >100 μM .

Análisis de citotoxicidad

Los análisis de citotoxicidad se llevaron a cabo en células de replicón. En resumen, las células de replicón de HCV se cultivaron en placa a 3×10^3 células por pocillo en placas de 96 pocillos en medio DMEM que contenía FCS al 5%. El día 1, el medio de cultivo se retiró y se reemplazó por medio de cultivo de nueva aportación que contenía ocho diluciones seriadas 1:2 de compuesto. La concentración final de DMSO en el medio fue de 0,5%. Todos los experimentos se realizaron por duplicado. El cultivo de control no tratado se trató de una manera idéntica excepto que no se añadió inhibidor al medio. Las placas se incubaron en un incubador de CO_2 a 37°C. El día 4, se añadió a cada pocillo a 25 μl por pocillo solución de partida de la sal de tetrazolio, MTT (4 mg/ml en PBS, Sigma Núm. de cat. M 2128). Las placas se incubaron adicionalmente durante 4 horas, se trataron con SDS al 20% más HCl 0,02 N a 50 μl por pocillo para lisar las células. Después de una incubación durante la noche, se midió la densidad óptica leyendo las placas a longitudes de onda de 570/650 nm. Se calculó el porcentaje de reducción de colorante azul de formazano formado con respecto al control y el efecto citopático se describió como la concentración de toxicidad del 50% (CT_{50}) mediante análisis de regresión no lineal utilizando el programa Prism.

Cuando se sometieron a ensayo mediante el método anterior, los compuestos de la presente invención exhibieron una reducción de CPE con las CT_{50} en el intervalo de 6,6 μM a >100 μM .

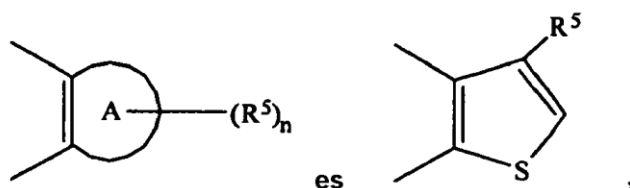
Los análisis de cultivo celular para los agentes dirigidos a la hepatitis C todavía no están disponibles debido a la incapacidad para producir virus infecciosos en una línea celular mantenida. El genoma del virus de la hepatitis C codifica una poliproteína grande, que después de su procesamiento produce los componentes funcionales necesarios para sintetizar el ARN progenie. Las líneas celulares seleccionables que producen niveles altos y sostenidos de ARN de HCV subgenómico (replicones) se ha derivado de células de hepatoma humano (Huh7) como se ha descrito en las referencias anteriores. Se considera que el mecanismo de replicación del ARN en estas líneas celulares es idéntico a la

replicación de ARN de HCV completo en hepatocitos infectados. Los compuestos y los métodos de esta invención son inhibidores de la replicación del ARN de HCV en el sistema de análisis de replicones descrito antes. Esto forma la base de la reivindicación de su potencial como terapias en el tratamiento de enfermedades resultantes de la infección viral con hepatitis C.

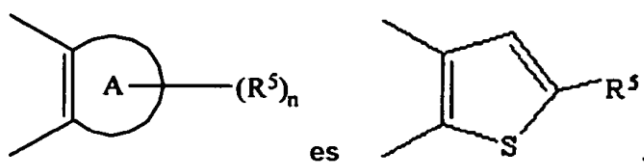
5 Métodos Sintéticos

Las abreviaturas que se han utilizado en las descripciones del esquema y los ejemplos siguientes son: DMF es N,N-dimetilformamida, DMSO es dimetilsulfóxido, y THF es tetrahidrofurano.

10 Los compuestos de la presente invención se entenderán mejor en relación con los siguientes esquemas sintéticos que ilustran los métodos mediante los que se pueden preparar los compuestos de la invención. Las sustancias de partida se pueden obtener a partir de fuentes comerciales o preparar mediante métodos bien establecidos en las publicaciones conocidos por los expertos normales en la técnica. Los grupos R^1 , R^4 y R^5 se definen como antes, y los grupos R^2 y R^3 junto con los átomos de carbono a los que están anclados forman un anillo de fenilo o piridilo opcionalmente sustituido con $(R^6)_m$ y



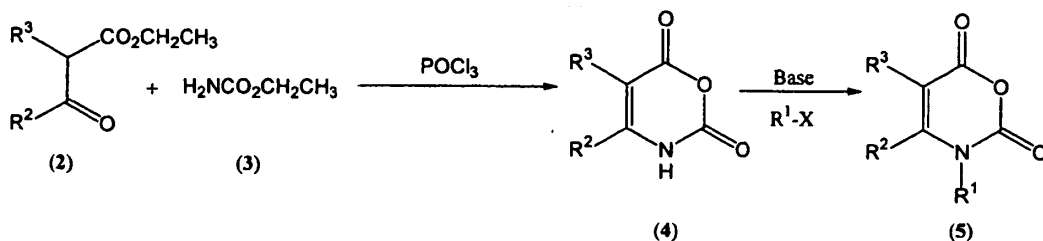
15 o los grupos R^2 y R^3 junto con los átomos de carbono a los que están anclados forman un anillo de piridilo sustituido opcionalmente con $(R^6)_m$ y



a no ser que se observe lo contrario más abajo.

20 Se pretende que esta invención abarque compuestos que tiene la fórmula (Vb), (VIa) o (VIb) cuando se preparar mediante procedimientos sintéticos o mediante procedimientos metabólicos. La preparación de los compuestos de la invención mediante procedimientos metabólicos incluye los que ocurren en el organismo humano o animal (*in vivo*) o procedimientos que ocurren *in vitro*.

Esquema 1

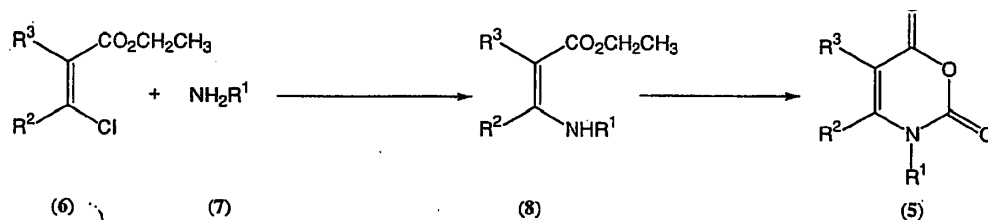


25 Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de fórmula (2) se pueden hacer reaccionar con los compuestos de fórmula (3) en presencia de oxiclورو de fósforo en condiciones de calentamiento para proporcionar los compuestos de fórmula (4). Los compuestos de fórmula (4) se pueden hacer reaccionar con una base tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, hexametildisilazida de litio, y similares en un disolvente tal como pero no limitado a dimetilacetamida, dimetilformamida, THF, y similares, seguido de la adición de R^1-X , (donde R^1 es alqueno, alcoxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, alquil-sulfonilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquino, arilalqueno, arilalquilo, arilsulfanilalquilo, arilsulfonilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo,

30

cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquilalquilo, haloalcoxi-alquilo, haloalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, heterocicloalquenilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, nitroalquilo, $R_aR_bNalquil-$, $R_aR_bNC(O)alquil-$, $R_aR_bNC(O)Oalquil-$ o $R_aR_bNC(O)NR_calquil-$, y donde X es Br, Cl, I, $CF_3S(O)_2-$, $CH_3S(O)_2-$, o tosilo) para proporcionar los compuestos de fórmula (5).

5

Esquema 2

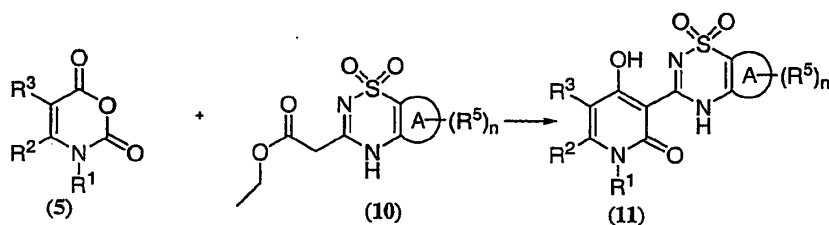
Alternativamente, los compuestos de fórmula (6) se pueden tratar con los compuestos de fórmula (7) (donde R^1 es alquenilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquilalquilo, arilo, arilalquenilo, arilalquilo, arilsulfanilalquilo, arilsulfonilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquilalquilo, formilalquilo, haloalcoxialquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquilo, heteroaril-sulfonilalquilo, heterocicloalquenilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, nitroalquilo, R_aR_bN- , $R_aR_balquil-$, $R_aR_bNC(O)alquil-$, $R_aR_bNC(O)Oalquil-$, $R_aR_bC(O)NR_calquil-$, $R_fR_gC=N-$ o R_kO-), en condiciones de calentamiento opcionalmente en presencia de una base tal como carbonato de potasio y un catalizador tal como bromuro de cobre, para proporcionar los compuestos de fórmula (8). Los compuestos de fórmula (8) se pueden tratar con reactivos incluyendo pero no limitados a fosgeno, difosgeno, trifosgeno en disolventes tales como pero no limitados a 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, 1,4-dioxano o sus mezclas, en condiciones de calentamiento para proporcionar los compuestos de fórmula (5).

Esquema 3

20

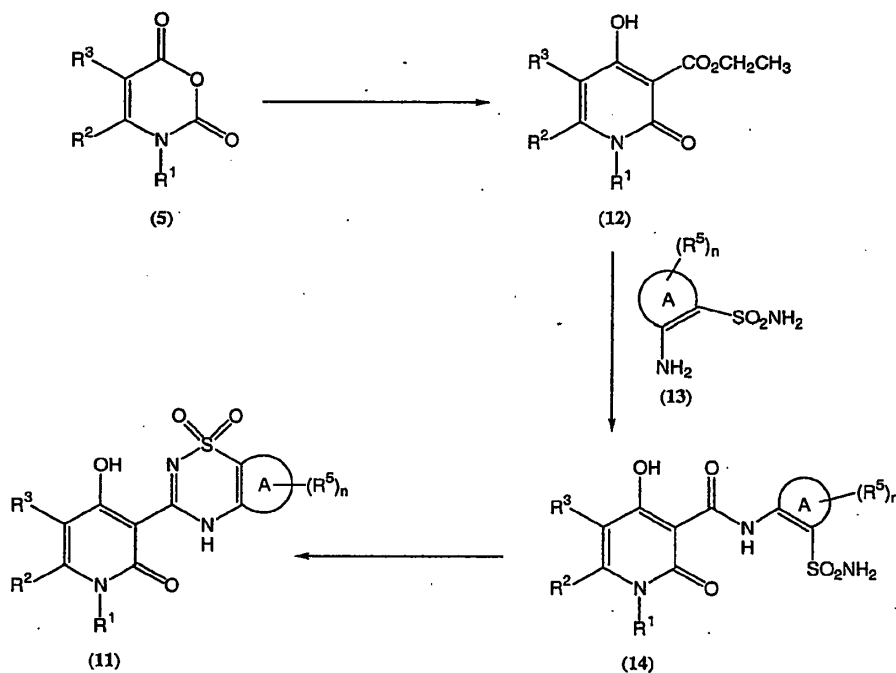
Además, los compuestos de fórmula (9) can también be se hizo reaccionar con reactivos incluyendo pero no limitados a fosgeno, difosgeno, trifosgeno, carbonildiimidazol, etilo cloroformiato de y similares en presencia de una base tal como hidróxido de potasio, piridina, hidróxido de litio, y similares en disolventes tales como pero no limitados a agua, tolueno, benceno, y similares en condiciones de calentamiento para proporcionar los compuestos de fórmula (5).

25

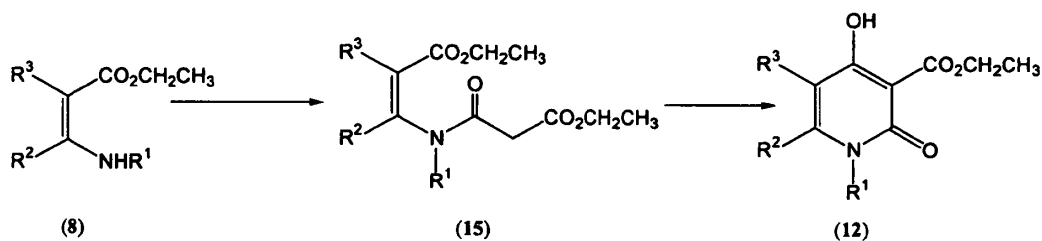
Esquema 4

Los compuestos de fórmula (5) se pueden tratar con los compuestos de fórmula (10) en presencia de una base tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, hexametildisilazida de litio, y similares en un disolvente tal como pero no limitado a THF, éter dietílico, éter terc-butil-metílico seguido de tratamiento con un ácido tal como ácido acético, ácido dicloroacético o ácido sulfúrico para proporcionar los compuestos de fórmula (11) que son representativos de un compuesto de fórmula (I), donde R^4 es hidroxilo.

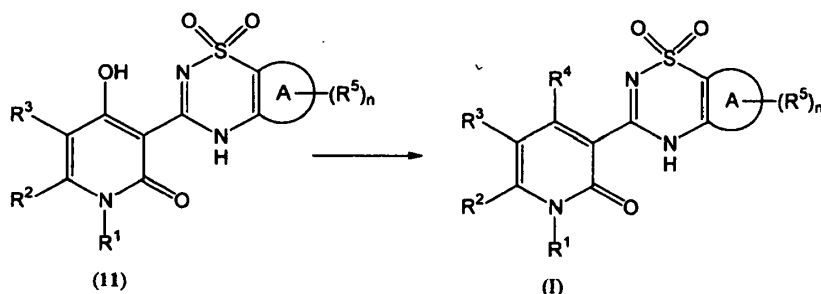
30

Esquema 5

Los compuestos de fórmula (5) se pueden hacer reaccionar con malonato de dietilo que ha sido pretratado con una base tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, y similares en disolventes tales como dimetilacetamida, dimetilformamida, THF, y similares en condiciones de calentamiento para proporcionar los compuestos de fórmula (12). Los compuestos de fórmula (12) se pueden tratar con los compuestos de fórmula (13) en disolventes tales como tolueno, mesitileno, benceno, y similares en condiciones de calentamiento para proporcionar los compuestos de fórmula (14). Los compuestos de fórmula (14) se pueden tratar con una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, y similares en agua en condiciones de calentamiento para proporcionar los compuestos de fórmula (11).

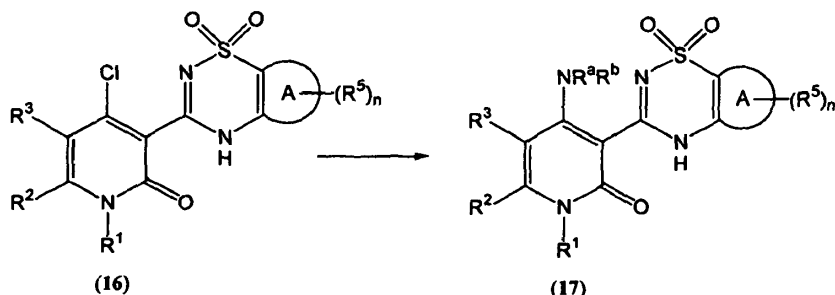
Esquema 6

Alternativamente, los compuestos de fórmula (8) se pueden tratar con cloromalonato de etilo en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, y similares en disolventes tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono para proporcionar los compuestos de fórmula (15). Alternativamente, los compuestos de fórmula (8) se pueden tratar con cloromalonato de etilo en disolventes tales como benceno, tolueno en condiciones de calentamiento para proporcionar los compuestos de fórmula (15). Los compuestos de fórmula (15) se pueden tratar con etóxido de sodio en etanol para proporcionar los compuestos de fórmula (12).

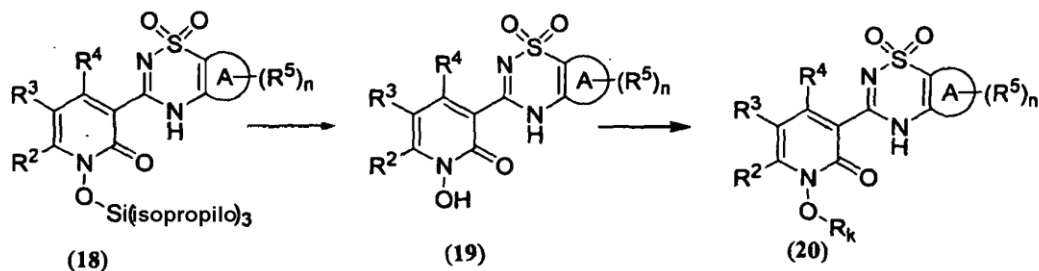
Esquema 7

El Esquema 7 muestra la preparación de los compuestos de fórmula (Va), (Via) o (Vib) donde R^4 es halo. Los compuestos de fórmula (11) se pueden tratar con reactivos conocidos por los expertos en la técnica que se utilizan comúnmente para convertir alcoholes en cloruros. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (11) se pueden tratar con reactivos incluyendo pero no limitados a PCl_5 , PCl_3 , POCl_3 , o cloruro de tionilo, con o sin disolventes tales como pero no limitados a diclorometano, cloroformo y benceno, para proporcionar los compuestos de fórmula (Va), (Via) o (Vib) que son representativos de los compuestos donde R^4 es cloro. Son posibles transformaciones similares utilizando PBr_3 o DAST para convertir el alcohol mencionado en el correspondiente compuesto de fórmula (Va), (Via) o (Vib) donde R^4 es bromuro y fluoruro, respectivamente. Alternativamente, los compuestos de fórmula (Va), (Via) o (Vib) donde

R^4 es yodo se pueden preparar (a), haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (11) con un reactivo mesilante tal como cloruro de metanosulfonilo o anhídrido metanosulfónico en presencia de una base amínica tal como trietilamina, piridina o diisopropiletilamina en disolventes tales como pero no limitados a diclorometano, acetonitrilo, tetracloruro de carbono, cloroformo, y (b) tratamiento del mesilato formado de este modo con N-yodosuccinimida.

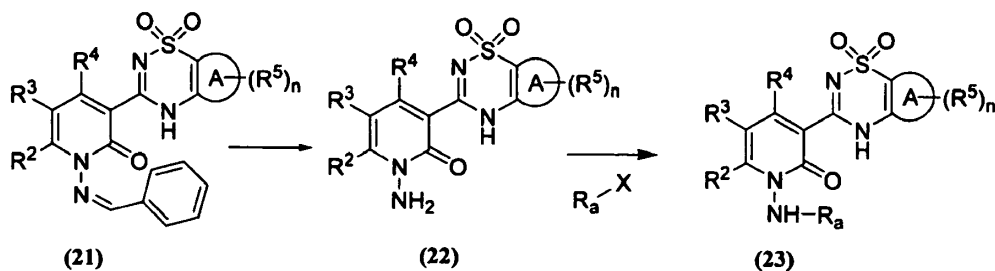
Esquema 8

Como se muestra en el Esquema 8, los compuestos de fórmula (16) se pueden convertir en los compuestos de fórmula (17) que son representativos de los compuestos de fórmula (Va), (Via) o (Vib) donde R^4 es $\text{R}_a\text{R}_b\text{N}$ -, mediante tratamiento con una amina que tiene la fórmula $\text{R}_a\text{R}_b\text{NH}$, (donde R_a y R_b son los definidos en la presente memoria) en un disolvente polar tal como metanol, etanol, y similares, en condiciones de calentamiento para proporcionar los compuestos de fórmula (17).

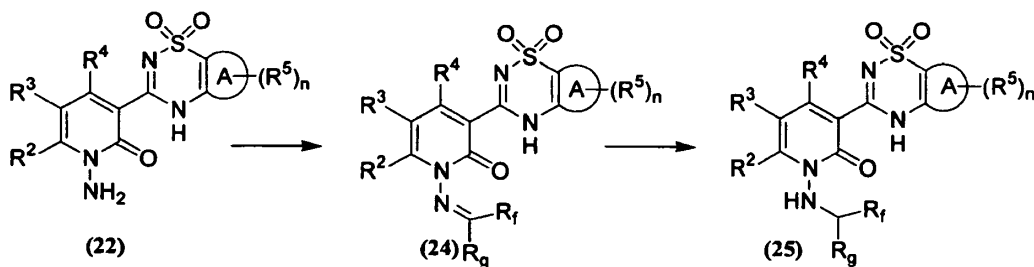
Esquema 9

Los compuestos de fórmula (18) (que son representativos de los compuestos de fórmula (Va), (Via) o (Vib) donde R^1 es $\text{O-Si(isopropilo)}_3$ o cualquier otro grupo protector de éter fácilmente eliminable) se pueden tratar con un reactivo que contiene fluoruro para proporcionar los compuestos de fórmula (19). La porción hidroxilamina de los compuestos de fórmula (19) se puede tratar con una base tal como hidruro de sodio en disolventes tales como dimetilformamida, o hexametildisilazida de litio en disolventes tales como pero no limitados a THF, dioxano y similares,

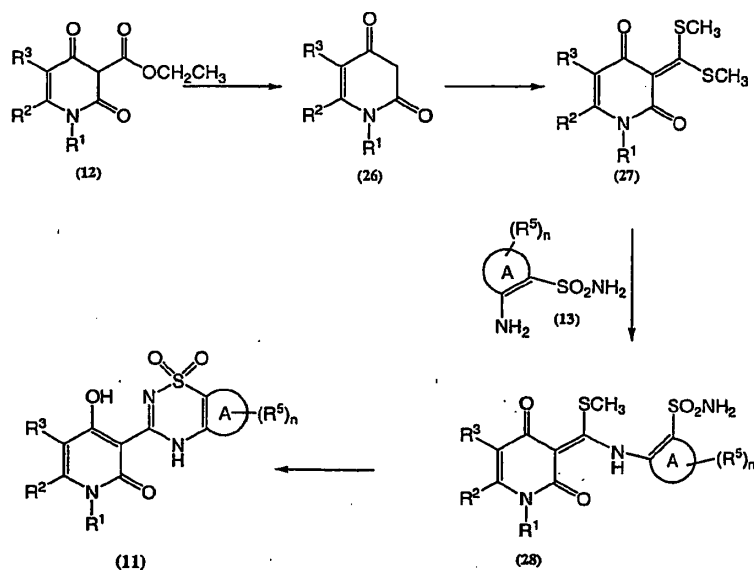
seguido de la adición de R_k-X (donde R_k es alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, alquil-sulfonilalquilo, arilo, arilalquilo, arilsulfanilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilalquilo, haloalcoxialquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, nitroalquilo, R_cR_dN alquil- o $R_cR_dNC(O)$ alquilo, y donde X es Br , Cl , I , $CF_3S(O)_2^-$, $CH_3S(O)_2^-$, o tosilato) para proporcionar los compuestos de fórmula (20) que son representativos de los compuestos de fórmula (Va), (Via) o (Vib) donde R^1 se define como R_kO^- .

Esquema 10

Los compuestos de fórmula (21) se pueden tratar con una base acuosa tal como pero no limitada a hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y similares, para proporcionar los compuestos de fórmula (22). Los compuestos de fórmula (22) se pueden tratar con una base de hidruro metálico tal como hidruro de sodio, un reactivo de organolitio (p. ej. $t-BuLi$, $n-BuLi$, o $s-BuLi$), o hexametildisilazida de litio en un disolvente apropiado o una mezcla de disolventes seleccionados entre THF, DMSO, DMF, dioxano, éter, diclorometano, y similares, seguido de la adición de R_aX donde X es Br , Cl , I , $CF_3S(O)_2^-$, $CH_3S(O)_2^-$, o tosilato para proporcionar los compuestos de fórmula (23) que son representativos de los compuestos de fórmula (Va), (Via) o (Vib) donde R^1 es $-NHR_a$.

Esquema 11

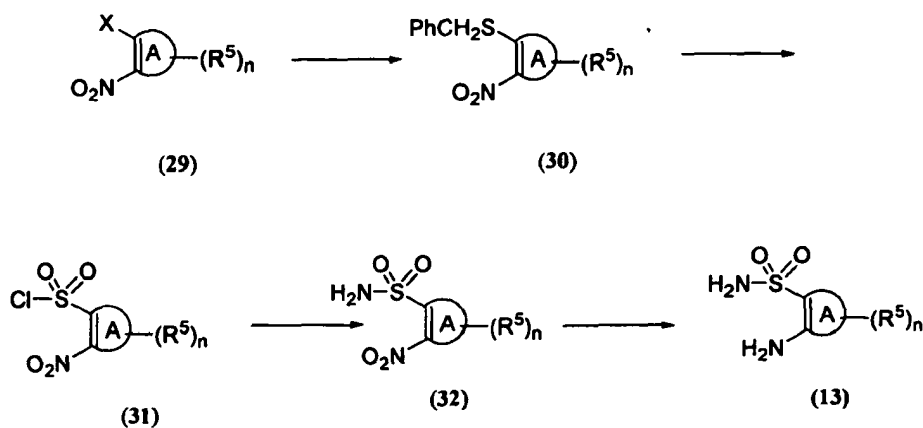
Alternativamente, los compuestos de fórmula (22) se pueden tratar con aldehídos o cetonas de estructura $R_fR_gC(O)-$ sin disolventes o con disolventes tales como pero no limitados a dimetilacetamida, tetrahydrofurano, dioxano y similares en condiciones de calentamiento para proporcionar los compuestos de fórmula (24). La reducción de los compuestos de fórmula (24) con hidrógeno y un catalizador tal como paladio y similares o un hidruro metálico tal como borohidruro de litio, cianoborohidruro de sodio y similares proporciona los compuestos de fórmula (25).

Esquema 12

Los compuestos de fórmula (12) se pueden hacer reaccionar con soluciones acuosas de bases tales como hidróxido de potasio y similares en condiciones de calentamiento para proporcionar los compuestos de fórmula (26). Los compuestos de fórmula (26) se pueden hacer reaccionar con una base en un disolvente, o mezclas de disolventes tales como, pero no limitadas a, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, éter dietílico, o éter terc-butil-metílico, y similares, seguido de tratamiento con disulfuro de carbono a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 70°C. Los ejemplos de la base incluyen, pero no están limitados a, hidruro de sodio, hidruro de potasio, diisopropilamido de litio, hexametildisilazida de sodio y hexametildisilazida de litio. El posterior tratamiento con un reactivo metilante a una temperatura de aproximadamente 25°C proporciona los compuestos de fórmula (27). Los ejemplos del agente metilante incluyen, pero no están limitados a, yoduro de metilo, metilo triflato, sulfato de dimetilo, y similares.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (26) se pueden hacer reaccionar con sulfato de tris(metiltio)metilmetilo en presencia de una base en un disolvente tal como 1,4-dioxano o dimetilacetamida, y similares, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 150°C para dar los compuestos de fórmula (27). Los ejemplos de la base incluyen, pero no están limitados a, bases amínicas orgánicas tales como imidazol, 1-metilimidazol, 2-metilimidazol, 2-isopropilimidazol, 4-metilimidazol, 4-nitroimidazol, piridina, N,N-dimetilaminopiridina, 1,2,4-triazol, pirrol, 3-metilpirrol, trietilamina, diisopropiletilamina o N-metilmorfolina y similares.

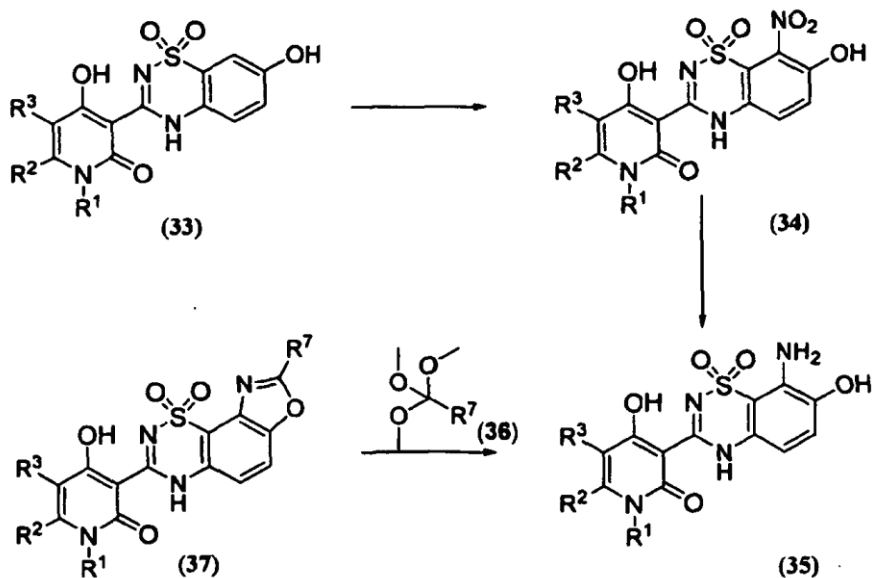
Los compuestos de fórmula (27) se pueden tratar con compuestos tales como (13) en un disolvente o una mezcla de disolventes, tal como pero no limitado a, tolueno, benceno, dioxano o tetrahidrofurano, y similares, a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 150°C para proporcionar los compuestos de fórmula (11).

Esquema 13

Los compuestos de fórmula (29) donde X es I, Br, Cl o F se pueden tratar con alquiltioles tales como benceno-metiltiol en presencia de una base tal como carbonato de sodio en disolventes tales como etanol y similares en

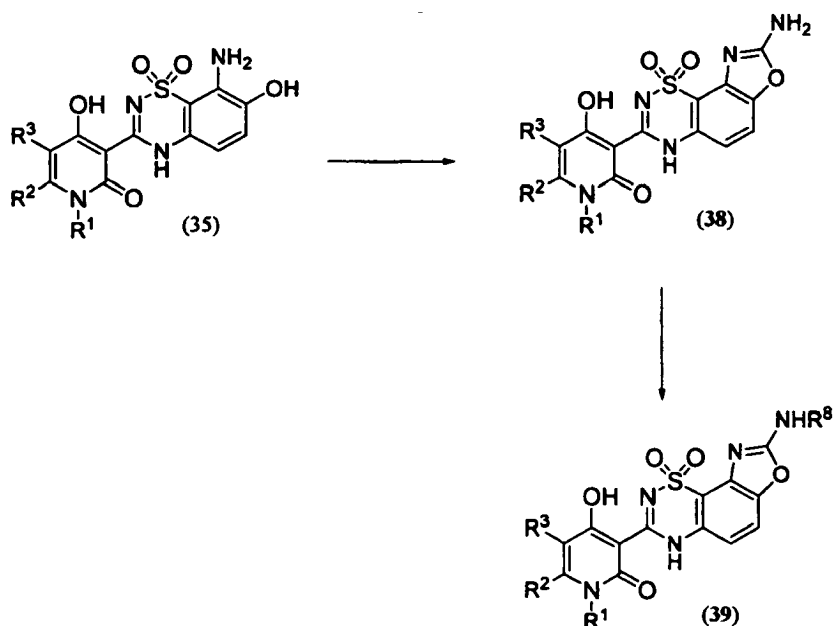
condiciones de calentamiento para dar los compuestos de fórmula (30). El tratamiento de (30) con gas cloro en ácido clorhídrico o ácido acético proporciona los compuestos de fórmula (31). Los compuestos de fórmula (31) en disolventes tales como pero no limitados a diclorometano, tetrahidrofurano o dioxano se pueden tratar con amoníaco o hidróxido de amonio para dar los compuestos de fórmula (32). La reducción de los compuestos de fórmula (32) con polvo de hierro y cloruro de amonio en disolventes alcohólicos acuosos tales como metanol o etanol en condiciones de calentamiento opcionalmente con polvo de hierro en ácido acético en condiciones de calentamiento para proporcionar los compuestos de fórmula (13).

Esquema 14 (comparativo)



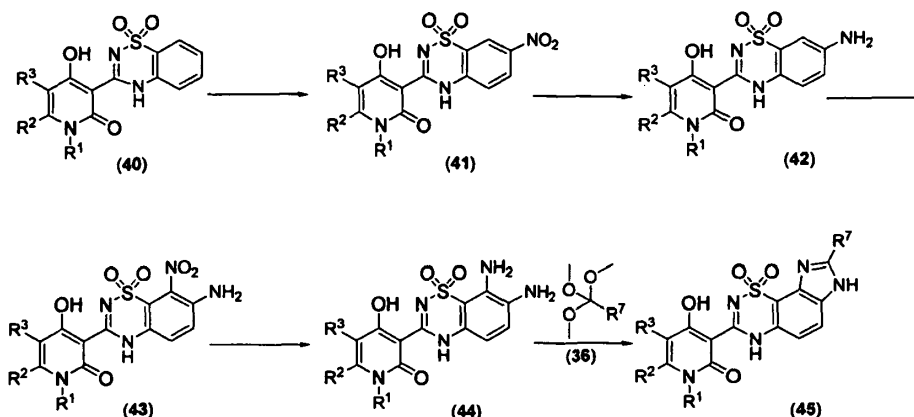
Los compuestos de fórmula (33) se pueden tratar con nitrato de amonio en presencia de un ácido sulfúrico como disolvente en condiciones de refrigeración para dar los compuestos de fórmula (34). La reducción de los compuestos de fórmula (34) con polvo de hierro y cloruro de amonio en disolventes alcohólicos acuosos tales como metanol o etanol en condiciones de calentamiento proporciona los compuestos de fórmula (35). Alternativamente, la reducción también se puede lograr tratando los compuestos de fórmula (35) con polvo de hierro en ácidos tales como pero no limitados a ácido acético o ácido clorhídrico diluido en condiciones de calentamiento. El tratamiento de los compuestos de fórmula (35) con un ortoéster de fórmula (36) en condiciones de calentamiento para proporcionar los compuestos de fórmula (37).

Ejemplo 15 (comparativo)



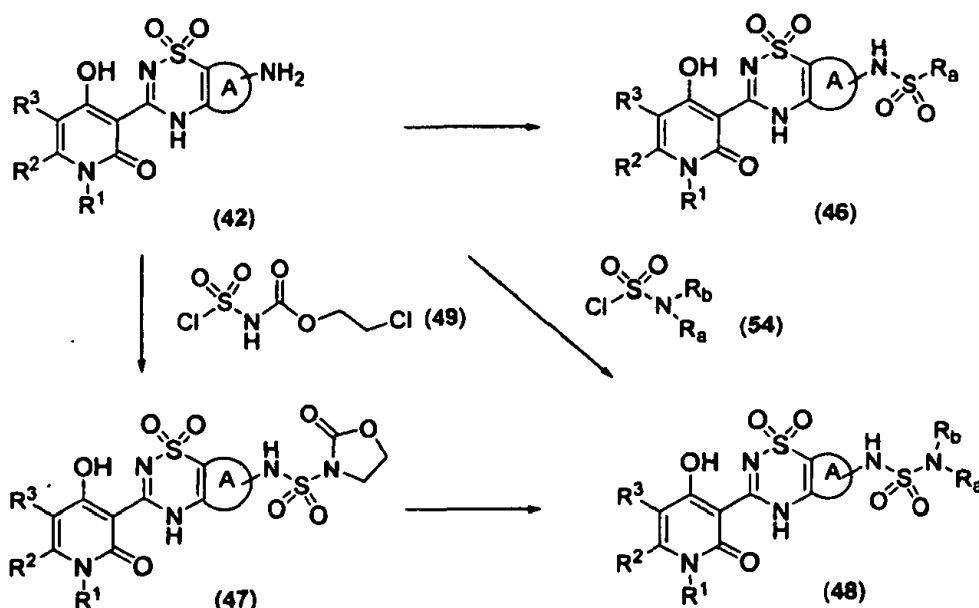
Los compuestos de fórmula (35) se pueden tratar con bromuro de cianógeno en condiciones de calentamiento para dar los compuestos de fórmula (38). El tratamiento de los compuestos de fórmula (38) con R^8X donde X es Br, Cl, o I, R^8CO_2Cl , o R^8SO_2Cl en presencia de una base amínica tal como trietilamina, piridina, o una base inorgánica tal como carbonato de cesio o carbonato de potasio en un disolvente apropiado o una mezcla de disolventes seleccionados entre dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, metanol, diclorometano, tetrahidrofurano, o acetonitrilo y similares proporciona los compuestos de fórmula (39).

Esquema 16 (comparativo)

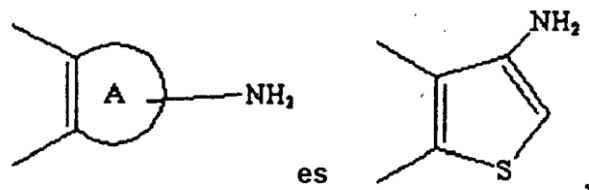


Los compuestos de fórmula (40) se pueden nitrar con nitrato de amonio o nitrato de potasio en presencia de un ácido tal como ácido sulfúrico, o ácido trifluoroacético en anhídrido trifluoroacético, con o sin disolvente adicional, en condiciones de refrigeración para dar los compuestos de fórmula (41). La reducción de los compuestos de fórmula (41) con polvo de hierro y cloruro de amonio en disolventes alcohólicos acuosos tales como metanol o etanol en condiciones de calentamiento proporciona los compuestos de fórmula (42). Alternativamente, la reducción de los compuestos de fórmula (42) se puede completar también utilizando polvo de hierro en ácidos tales como pero no limitados a ácido acético o ácido clorhídrico diluido en condiciones de calentamiento. Los compuestos de fórmula (42) se pueden convertir en los compuestos de fórmula (44) mediante (a) nitración y (b) reducción del producto de la etapa (b), utilizando las condiciones respectivas como se ha mencionado antes. Los compuestos de fórmula (44) se pueden tratar con un ortoéster de fórmula (36) en condiciones de calentamiento para proporcionar los compuestos de fórmula (45).

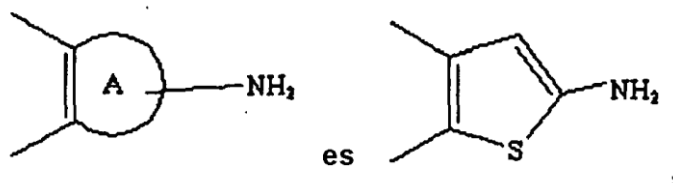
Esquema 17



Los compuestos de fórmula (42) donde los grupos R^2 y R^3 junto con los átomos de carbono a los que están anclados forman un anillo de fenilo o piridilo sustituido opcionalmente con $(R^6)_m$ y



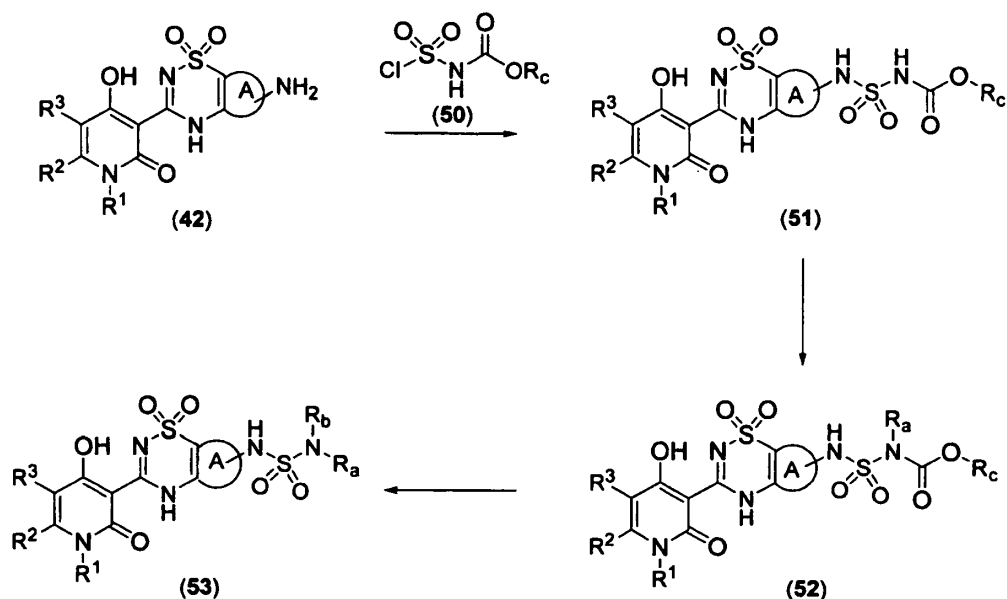
o donde los grupos R^2 y R^3 junto con los átomos de carbono a los que están anclados forman un anillo de piridilo sustituido opcionalmente con $(\text{R}^6)_m$ y



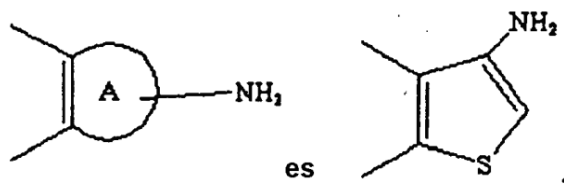
- 5 se pueden sulfonilar con un cloruro de sulfonilo de fórmula $\text{R}_a\text{SO}_2\text{Cl}$ en presencia de una base tal como piridina sola o una base amínica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, y similares en un disolvente o combinación de disolventes tales como diclorometano, tetrahidrofurano, o dioxano, para proporcionar los compuestos de fórmula (46). Alternativamente, los compuestos de fórmula (42) se pueden sulfamoilar en presencia de una base amínica tal como pero no limitada a trietilamina, o diisopropiletilamina, y similares, en un disolvente o combinación de disolventes tales como diclorometano, tetrahidrofurano o dioxano, y similares, con los compuestos de fórmula (49) para dar los compuestos de fórmula (47). Los compuestos de fórmula (49) se pueden obtener tratando isocianato de clorosulfonilo y 2-cloroetanol en condiciones que son bien conocidas en la técnica. Los compuestos de fórmula (47) se pueden tratar adicionalmente con una amina que tiene la fórmula $\text{R}_a\text{R}_b\text{NH}$, (donde R_a y R_b son los definidos en la presente memoria) en un disolvente o combinación de disolventes tales como diclorometano, THF, o acetonitrilo, y similares, en condiciones de calentamiento para proporcionar los compuestos de fórmula (48). Los compuestos de fórmula (42) se pueden sulfamoilar en presencia de una base amínica tal como trietilamina, o diisopropiletilamina, y similares, en un disolvente o combinación de disolventes tales como diclorometano, tetrahidrofurano o dioxano, y similares, con los compuestos de fórmula (54) para dar los compuestos de fórmula (48). Los compuestos de fórmula (54) se pueden obtener tratando una amina de fórmula $\text{R}_a\text{R}_b\text{NH}$ con cloruro de sulfurilo o mediante (a) tratamiento de una amina de fórmula $\text{R}_a\text{R}_b\text{NH}$ con ácido clorosulfónico, y (b) poniendo en contacto el producto de la etapa (a) con un agente clorante tal como pentacloruro de fósforo y similares en condiciones que son bien conocidas en la técnica.

De un modo similar, los compuestos de fórmula (11) donde R^5 es $-\text{alquilNH}_2$ se pueden convertir en los compuestos de fórmula (11) donde R^5 es $-\text{alquilNHSO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ utilizando las condiciones para la transformación de los compuestos de fórmula (42) en los compuestos de fórmula (48). La conversión de los compuestos de fórmula (11) donde R^5 es $-\text{alquilNH}_2$ en los compuestos de fórmula (11) donde R^5 es $-\text{alquilNHSO}_2\text{R}_a$ se puede lograr empleando las condiciones para la transformación de los compuestos de fórmula (42) en los compuestos de fórmula (46).

Esquema 18

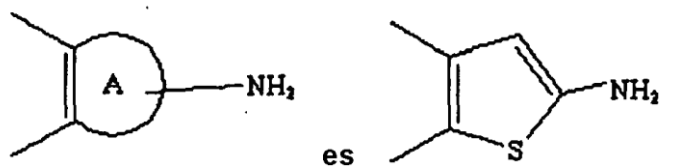


Los compuestos de fórmula (42) donde los grupos R^2 y R^3 junto con los átomos de carbono a los que están anclados forman un anillo de fenilo o piridilo sustituido opcionalmente con $(R^6)_m$ y



5

o donde los grupos R^2 y R^3 junto con los átomos de carbono a los que están anclados forman un anillo de piridilo sustituido opcionalmente con $(R^6)_m$ y



10

15

20

se pueden sulfamoylar con un cloruro de sulfamoylo de fórmula $R_c\text{OC(O)NHSO}_2\text{Cl}$ (50), en presencia de una base amínica tal como piridina, trietilamina o diisopropiletilamina, y similares, en un disolvente o combinación de disolventes tales como diclorometano, tetrahidrofurano, éter dietílico, benceno, o acetonitrilo, y similares, para proporcionar los compuestos de fórmula (51). Los compuestos de fórmula (50) se pueden preparar tratando un alcohol de fórmula $R_c\text{OH}$ con isocianato de clorosulfonilo en un disolvente o combinación de disolventes tales como diclorometano, tetracloruro de carbono, éter dietílico, benceno, o tolueno, y similares. Los compuestos de fórmula (51) se pueden tratar adicionalmente con un alcohol que tiene la fórmula $R_a\text{OH}$ en presencia de tri-n-butilfosfina o trifenilfosfina, y similares, y azodicarboxilato de diisopropilo, 1,1'-(azodicarbonil)piperidina, o azodicarboxilato de dietilo, y similares, en un disolvente o combinación de disolventes tales como diclorometano o tetrahidrofurano para proporcionar los compuestos de fórmula (52). Alternativamente, los compuestos de fórmula (52) donde R_a es metilo se pueden obtener mediante metilación de los compuestos de fórmula (51) con un agente metilante tal como, pero no limitado a, yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, trimetilsilildiazometano en condiciones que son bien conocidas en la técnica. La transformación de los compuestos de fórmula (52) en los compuestos de fórmula (53) se puede lograr mediante reacción con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, o mediante condiciones de hidrogenólisis tales como paladio sobre carbono en gas hidrógeno.

De un modo similar, los compuestos de fórmula (11) donde R^5 es $-\text{alquilNH}_2$ se pueden convertir en los

compuestos de fórmula (11) donde R^5 es -alquilNH SO_2 NHCOOR $_c$ mediante las condiciones empleadas para la transformación de los compuestos de fórmula (42) en los compuestos de fórmula (51).

Los compuestos de fórmula (11) donde R^5 es

5 -alquilNH $_2$ se pueden convertir en los compuestos de fórmula (11) donde R^5 es -alquilNH SO_2 N(R $_a$)COOR $_c$ mediante las condiciones empleadas para la conversión de (51) en (52).

Los compuestos de fórmula (11) donde R^5 es

-alquilNH $_2$ se pueden convertir en los compuestos de fórmula (11) donde R^5 es -alquilNH SO_2 NR $_a$ R $_b$ mediante las condiciones empleadas para la conversión de (52) en (53).

10 La presente invención se describirá ahora en relación con ciertas realizaciones preferidas que no se pretende que limiten su alcance. Por el contrario, la presente invención cubre todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes que pueden estar incluidos en el alcance de las reivindicaciones. De este modo, los siguientes ejemplos, que incluyen las realizaciones preferidas, ilustrarán la práctica preferida de la presente invención, entendiéndose que los ejemplos tienen los fines ilustrativos de ciertas realizaciones preferidas y se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

15 Los compuestos de la invención se nombraron mediante ACD/ChemSketch versión 5.0 (desarrollado por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada) o se les asignaron nombres concordantes con la nomenclatura ACD.

20 En los siguientes ejemplos, los Ejemplos 1-308, 309 (excepto el Ejemplo 309B), 310-314, 315 (excepto el Ejemplo 315B), 316-339, 340 (excepto el Ejemplo 340D), 341-345, 347-349, 350 (excepto el Ejemplo 350C), 351, 352, 354-426, 432 (excepto el Ejemplo 432B) y 433-471 son comparativos.

Ejemplo 1

1-butil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 1A

2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

25 El compuesto del título se preparó a partir de 2,3-anhídrido piridinocarboxílico (11,4 g, 76 mmoles) y trimetilsililazida (11,0 mL, 80 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito en Synthesis, 1982, 972-973 en forma de un sólido de color blanco (7,27 g, 58%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,31 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H), 8,31 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H), 8,66 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1H), 12,27 (s, 1H).

Ejemplo 1B

1-butil-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

30 Una suspensión de hidruro de sodio (95%, 0,96 g, 40 mmoles) en dimetilacetamida (60 mL) a 10°C en nitrógeno se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 1A (5,7 g, 34,7 mmoles) agitando durante 1 hora después se trató con bromuro de n-butilo (5,2 g, 38 mmoles) y se agitó durante 16 horas adicionales. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna instantánea con gel de sílice eluyendo con hexano y acetato de etilo (3:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, (2,5 g, rendimiento 33%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, $J=7,35$ Hz, 3H), 1,36 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 7,38 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H), 8,39 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H), 8,77 (dd, $J=5,15$, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 1C

(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)acetato de

etilo

40 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanco en dos etapas (rendimiento 46%) a partir de 2-aminobencenosulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito en Chemistry of Heterocyclic Compounds (Traducción Inglesa), 1998, 34(7), 791-795, RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,21 (t, $J=7,17$ Hz, 3H), 4,16 (c, $J=7,23$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J=7,35$ Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,82 (dd, $J=7,91$, 1,29 Hz, 1H), 12,27 (s, 1H).

Ejemplo 1D

1-butil-3-(1,1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

A una solución del producto del Ejemplo 1B (0,220 g, 1,0 mmoles) y el producto del Ejemplo 1C (0,268 g, 1,0

mmoles) en THF anhidro (10 mL) en nitrógeno a 0°C se le añadió hidruro de sodio (95%, 0,10 g, 4,0 mmoles). La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió a 0°C, y a esto se le añadió gota a gota ácido acético glacial (2 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con ácido clorhídrico acuoso (0,1 M, 10 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y éter dietílico y se secó para producir el compuesto del título (0,130 g, 33%). EM (ESI-) m/z 397 (M-H)⁻.

Una suspensión agitada del compuesto del título (0,130 g, 0,326 mmoles) en acetonitrilo y agua (1:1,4 mL) se hizo reaccionar con hidróxido de sodio acuoso (1 M, 0,326 mL, 0,326 mmoles), durante aproximadamente 30 minutos cuando se observó una solución clara. La solución se liofilizó para producir la sal de sodio. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,92 (t, J=7,35 Hz, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 4,28 (t, J=7,35 Hz, 2H), 7,13 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,66 (dd, J=7,72, 1,47 Hz, 1H), 8,37 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,53 (dd, J=4,60, 2,02 Hz, 1H), 15,92 (s, 1H).

Ejemplo 2

1-[(5-cloro-2-tienil)metil]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 2A

1-[(5-cloro-2-tienil)metil]-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 2-cloro-5-clorometiltiofeno por bromuro de n-butilo (0,195 g, 52%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,38 (s, 2H), 6,98 (d, J=4,04 Hz, 1H), 7,08 (d, J=3,68 Hz, 1H), 7,43 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 8,41 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,83 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 2B

1-[(5-cloro-2-tienil)metil]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 2A por el producto del Ejemplo 1B (0,167 g, 58%). EM (ESI-) m/z 471/473 (M-H)⁻.

La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,53 (s, 2H), 6,89 (d, J=3,68 Hz, 1H), 7,00 (d, J=3,68 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,56 (t, J=7,72 Hz, 1H), 7,67 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,40 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,58 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 15,73 (s, 1H).

Ejemplo 3

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 3A

2-[(2-etilbutil)amino]nicotinato de etilo

El 2-cloronicotinato de etilo (0,646 g, 3,48 mmoles) y 2-etilbutilamina (0,74 g, 7,31 mmoles) se hicieron reaccionar en un tubo sellado a 130°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (19:1) para proporcionar el compuesto del título (0,665 g, 76%). EM (ESI+) m/z 251,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (t, J=7,54 Hz, 6H), 1,41 (m, 7H), 1,55 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 4,32 (c, J=6,99 Hz, 2H), 6,48 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,11 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1H), 8,27 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 3B

1-(2-etilbutil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

El producto del Ejemplo 3A (0,664 g, 2,65 mmoles) y difosgeno (1,57 g, 7,96 mmoles) en 13 mL de 1,2-dicloroetano y 1,3 mL de 1,4 dioxano se hicieron reaccionar a 80°C durante 16 horas. La reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (9:1) para proporcionar el compuesto del título (0,235 g, 36%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (m, 6H), 1,40 (m, 4H), 1,52 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 8,41 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,70 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 3C

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto

del Ejemplo 3B por el producto del Ejemplo 1B (0,041 g, 38%). EM (ESI+) m/z 427,1 (M+H)⁺, (ESI-) m/z 425,1 (M-H)⁻; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,87 (t, J=7,54 Hz, 6H), 1,30 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 4,44 (d, J=7,35 Hz, 2H), 7,49 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,55 (t, J=7,35 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8,09 Hz, 1H), 7,77 (t, J=7,17 Hz, 1H), 7,92 (d, J=8,09 Hz, 1H), 8,57 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,86 (d, J=4,78 Hz, 1H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI+) m/z 427,1 (M+H)⁺, (ESI-) m/z 425,1 (M-H)⁻; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,86 (t, J=7,35 Hz, 6H), 1,28 (m, 4H), 1,91 (m, 1H), 4,25 (d, J=7,35 Hz, 2H), 7,12 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,67 (dd, J=8,09, 1,47 Hz, 1H), 8,37 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,50 (dd, J=4,60, 2,02 Hz, 1H), 15,97 (s, 1H).

Ejemplo 4

10 **1-[(5-bromo-2-tienil)metil]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

Ejemplo 4A

1-[(5-bromo-2-tienil)metil]-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 2-bromo-5-clorometiltiofeno por bromuro de n-butilo (0,229 g, 55%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,40 (s, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,43 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 8,41 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,83 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 4B

1-[(5-bromo-2-tienil)metil]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 4A por el producto del Ejemplo 1B (0,208 g, 60%). EM (ESI-) m/z 515/517 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,55 (s, 2H), 6,97 (d, J=3,68 Hz, 1H), 7,00 (d, J=3,68 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=7,73, 4,78 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,68 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,40 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1H), 8,58 (dd, J=4,78, 2,20 Hz, 1H), 15,73 (s, 1H).

Ejemplo 5

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbencil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 5A

1-(3-metilbencil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo bromuro de 3-metilbencilo por bromuro de n-butilo (0,305 g, 62%). EM (DCI) m/z 269 (M+H)⁺.

Ejemplo 5B

30 **3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbencil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 5A por el producto del Ejemplo 1B (0,112 g, 72%). EM (ESI-) m/z 445 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,23 (s, 3H), 5,48 (s, 2H), 7,01 (m, 3H), 7,14 (t, J=7,35 Hz, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,56 (td, J=7,72, 1,47 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=7,72, 1,47 Hz, 1H), 8,41 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,48 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 15,86 (s, 1H).

Ejemplo 6

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-nitrobencil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 6A

1-(3-nitrobencil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo bromuro de 3-nitrobencilo por bromuro de n-butilo (0,147 g, 28%). EM (DCI) m/z 300 (M+H)⁺.

Ejemplo 6B

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-nitrobencil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 6A por el producto del Ejemplo 1B (0,032 g, 42%). EM (ESI-) m/z 476 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,62 (s, 2H), 7,19

(dd, $J=7,72, 4,78$ Hz, 1H), 7,29 (td, $J=8,36, 1,29$ Hz, 2H), 7,56 (t, $J=8,46$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J=7,72$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 8,08 (m, 2H), 8,43 (dd, $J=7,54, 2,02$ Hz, 1H), 8,50 (dd, $J=4,60, 2,02$ Hz, 1H), 15,76 (s, 1H).

Ejemplo 7

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-tienilmetil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 7A

1-(3-tienilmetil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 3-(bromometil)tiofeno por bromuro de n-butilo (0,170 g, 52%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,32 (s, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,40 (dd, $J=7,72, 4,78$ Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 8,41 (dd, $J=7,72, 1,84$ Hz, 1H), 8,76 (dd, $J=4,78, 1,84$ Hz, 1H).

Ejemplo 7B

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-tienilmetil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 7A por el producto del Ejemplo 1B (0,135 g, 48%). EM (ESI-) m/z 437 (M-H) $^-$. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,48 (s, 2H), 7,09 (d, $J=4,04$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J=7,72, 4,78$ Hz, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,38 (dd, $J=4,96, 3,13$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J=7,72$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 8,39 (dd, $J=7,72, 1,66$ Hz, 1H), 8,53 (dd, $J=4,78, 1,66$ Hz, 1H), 15,85 (s, 1H).

Ejemplo 8

1-(3-clorobencil)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 8A

1-(3-clorobencil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo bromuro de 3-clorobencilo por bromuro de n-butilo (0,405 g, 77%). EM (DCI) m/z 289 (M+H) $^+$.

Ejemplo 8B

1-(3-clorobencil)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 8A por el producto del Ejemplo 1B (0,050 g, 45%). EM (ESI-) m/z 465 (M-H) $^-$. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,50 (s, 2 H), 7,18 (dd, $J=7,72, 4,78$ Hz, 1 H), 7,27 (m, 6 H), 7,56 (td, $J=7,91, 1,47$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H), 8,42 (dd, $J=7,72, 1,84$ Hz, 1 H), 8,49 (dd, $J=4,78, 2,21$ Hz, 1 H), 15,78 (s, 1 H).

Ejemplo 9

1-(3-bromobencil)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 9A

1-(3-bromobencil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo bromuro de 3-bromobencilo por bromuro de n-butilo (0,500 g, 82%). EM (DCI) m/z 333 (M+H) $^+$.

Ejemplo 9B

1-(3-bromobencil)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 9A por el producto del Ejemplo 1B (0,050 g, 45%). EM (ESI-) m/z 465 (M-H) $^-$. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,50 (s, 2H), 7,18 (dd, $J=7,72, 4,78$ Hz, 1H), 7,27 (m, 6H), 7,56 (td, $J=7,91, 1,47$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=7,72$ Hz, 1H), 8,42 (dd, $J=7,72, 1,84$ Hz, 1H), 8,49 (dd, $J=4,78, 2,21$ Hz, 1H), 15,78 (s, 1H).

Ejemplo 10**1-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 10A****1-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 2-cloro-5-bromometiltiazol por bromuro de n-butilo (0,360 g, 60%). EM (APCI) m/z 296 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,45 (s, 2H), 7,44 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,42 (dd, J=7,91, 1,65 Hz, 1H), 8,82 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 10B**1-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 10A por el producto del Ejemplo 1B (0,136 g, 60%). EM (ESI-) m/z 477 (M-H)⁻; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,76 (s, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,65 (d, J=7,35 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,92 (d, J=8,09 Hz, 1H), 8,59 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1H), 8,92 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 13,72 (s, 1H).

Ejemplo 11

- 15 **3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-(3-fluorobencil)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

Ejemplo 11A**1-(3-fluorobencil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo bromuro de 3-fluorobencilo por bromuro de n-butilo (0,382 g, 76%). EM (DCI) m/z 273 (M+H)⁺.

- 20 **Ejemplo 11B**

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-(3-fluorobencil)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 11A por el producto del Ejemplo 1B (0,040 g, 37%). EM (ESI-) m/z 449 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,52 (s, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,08 (d, J=7,72 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=7,72, 4,41 Hz, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,56 (td, J=7,91, 1,47 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,09 Hz, 1H), 8,41 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,49 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 15,79 (s, 1H).
- 25

Ejemplo 12**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 12A**

- 30 **1-(3-metilbutil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

- Una suspensión de hidruro de sodio (95%, 0,048 g, 2,0 mmoles) en dimetilacetamida (2 mL) a 20°C en nitrógeno se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 1A (0,3 g, 1,83 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1/2 hora después se trató con 1-bromo-3-metilbutano (0,3 g, 2,0 mmoles) y se agitó durante 16 horas adicionales. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo (3:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,218 g, 51%). EM (ESI-) m/z 233 (M-H)⁻. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,93 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 4,14 (t, J=7,72 Hz, 2H), 7,37 (dd, J=7,91, 4,96 Hz, 1H), 8,38 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,78 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H).
- 35

- 40 **Ejemplo 12B**

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

- A una solución del producto del Ejemplo 12A (0,216 g, 0,92 mmoles) y el producto del Ejemplo 1C (0,247 g, 0,922 mmoles) en THF anhidro (7,5 mL) en nitrógeno a 20°C se le añadió hidruro de sodio (95%, 0,089 g, 3,7 mmoles). La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió a 20°C, y se añadió gota a gota ácido acético glacial (2,4 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió a 25°C, y se diluyó con ácido clorhídrico acuoso (0,5 M, 35 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo
- 45

(3:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,031 g, 20%). EM (ESI-) m/z 411 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI-) m/z 411 (M-H)⁻. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,47 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 4,30 (t, J=7,72 Hz, 2H), 7,13 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,26 (d, J=8,09 Hz, 1H), 7,30 (d, J=7,72 Hz, 1H), 7,55 (t, J=7,72 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,09 Hz, 1H), 8,37 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,53 (dd, J=4,78, 2,21 Hz, 1H), 15,94 (s, 1H).

Ejemplo 13

1-(ciclobutilmetil)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 13A

1-(ciclobutilmetil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo bromometil-ciclobutano por bromuro de n-butilo (0,255 g, 60%). EM (DCI) m/z 233 (M+H)⁺.

Ejemplo 13B

1-(ciclobutilmetil)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 13A por el producto del Ejemplo 1B (0,120 g, 52%). EM (ESI-) m/z 409 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,83 (m, 6H), 2,79 (m, 1H), 4,38 (d, J=6,99 Hz, 2H), 7,13 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,29 (t, J=7,54 Hz, 2H), 7,55 (t, J=7,72 Hz, 1H), 7,67 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,36 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1H), 8,51 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 15,92 (s, 1H).

Ejemplo 14

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(5-metil-2-tienil)metil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 14A

1-[(5-metil-2-tienil)metil]-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 2-bromometil-5-metiltiofeno por bromuro de n-butilo (0,181 g, 54%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,36 (s, 3H), 5,38 (s, 2H), 6,63 (m, 1H), 6,98 (d, J=3,68 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 8,41 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,82 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 14B

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(5-metil-2-tienil)metil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 14A por el producto del Ejemplo 1B (0,172 g, 58%). EM (ESI-) m/z 451 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,32 (s, 3H), 5,54 (s, 2H), 6,56 (d, 1H), 6,88 (d, J=3,31 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,56 (t, J=7,72 Hz, 1H), 7,67 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,38 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,56 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 15,81 (s, 1H).

Ejemplo 15

1-bencil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 15A

1-bencil-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo bromuro de bencilo por bromuro de n-butilo (0,393 g, 51%). EM (DCI) m/z 255 (M+H)⁺.

Ejemplo 15B

1-bencil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 15A por el producto del Ejemplo 1B (0,217 g, 62%). EM (ESI-) m/z 431 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,52 (s, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,25 (d, J=4,41 Hz, 4H), 7,29 (m, 2H), 7,56 (td, J=7,91, 1,47 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=7,91, 1,65 Hz, 1H), 8,41 (dd, J=7,54, 2,02 Hz, 1H), 8,48 (dd, J=4,78, 2,21 Hz, 1H), 15,84 (s, 1H).

Ejemplo 16**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(5-metil-3-piridinil)metil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 16A****1-[(5-metil-3-piridinil)metil]-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 3-clorometil-5-metilpiridina por bromuro de n-butilo (0,080 g, 24%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,25 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 7,40 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H), 7,63 (s ancho, 1H), 8,30 (s ancho, 1H), 8,43 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H), 8,46 (s ancho, 1H), 8,73 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 16B

- 10 **3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(5-metil-3-piridinil)metil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 16A por el producto del Ejemplo 1B (0,013 g, 13%). EM (ESI-) m/z 446 (M-H) $^-$. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,22 (s, 3H), 5,49 (s, 2H), 7,18 dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,67 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J=1,47$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J=1,47$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H), 8,51 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1H), 15,80 (s, 1H).

Ejemplo 17**1-[(2-cloro-4-piridinil)metil]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 17A**

- 20 **1-[(2-cloro-4-piridinil)metil]-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 4-bromometil-2-cloropiridina por bromuro de n-butilo (0,219 g, 62%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,37 (s, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,34 (dd, $J=4,60$, 2,39 Hz, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,68 (m, 1H).

Ejemplo 17B

- 25 **1-[(2-cloro-4-piridinil)metil]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 17A por el producto del Ejemplo 1B (0,255 g, 73%). EM (ESI-) m/z 466/468 (M-H) $^-$. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,52 (s, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,56 (t, $J=7,54$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=7,72$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J=5,15$ Hz, 1H), 8,46 (m, 2H), 15,72 (s, 1H).

Ejemplo 18**1-[(5-bromo-3-piridinil)metil]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi 1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 18A****(5-bromo-3-piridinil)metilimidodicarbonato de di-terc-butilo**

- 35 Una solución de hidrócloruro de 5-bromo-3-clorometilpiridinio (716 mg, 4,189 mmoles) en DMF anhidra (15 mL) en nitrógeno a 0°C se trató con trietilamina (0,65 mL, 4,61 mmoles), bromuro de tetrabutilamonio (273 mg, 0,838 mmoles), y di-terc-butil-imidodicarbonato de potasio (1,284 g, 5,027 mmoles). La reacción se calentó a 50°C-55°C durante 3,5 horas, después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (150 mL), y se lavó con agua (2x50 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron mediante evaporación rotatoria. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice con acetato de etilo al 6%/diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,980 g, 60%). EM (ESI+) m/z 387/389 (M+H) $^+$; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,49 (s, 18H), 4,75 (s, 2H), 7,83 (t, $J=2,02$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J=1,84$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J=2,21$ Hz, 1H).

Ejemplo 18B

- 45 **(5-bromo-3-piridinil)metilamina**

El producto del Ejemplo 18A (0,98 g, 2,53 mmoles) se trató con ácido trifluoroacético y diclorometano (1:1 v/v, 20 mL) durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria y el aceite

5 resultante se capturó con benceno/diclorometano (3 veces) para producir un sólido ceroso. La sal se disolvió en metanol anhidro (20 mL) y se agitó con resina Amberlite IRA-400(OH) (10 g) durante 2 hrs. La resina se eliminó mediante filtración a vacío y se lavó cuidadosamente con metanol seco. El producto filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria para producir el compuesto del título (0,415 g, 88%). EM (DCI/NH₃) m/z 187/189 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,73 (s, 2H), 8,02 (t, J=2,02 Hz, 1H), 8,50 (d, J=1,47 Hz, 1H), 8,53 (d, J=2,21 Hz, 1H).

Ejemplo 18C

2-[(5-bromo-3-piridinil)metil]amino}nicotinato de etilo

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3A sustituyendo el producto del Ejemplo 18B por 2-etilbutilamina (0,116 g, 68%). EM (DCI/NH₃) m/z 336/338 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,32 (t, J=6,99 Hz, 3H), 4,31 (c, J=7,23 Hz, 2H), 4,71 (d, J=5,88 Hz, 2H), 6,67 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,97 (t, J=2,02 Hz, 1H), 8,12 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1H), 8,26 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 8,45 (t, J=6,07 Hz, 1H), 8,55 (m, 2H).

Ejemplo 18D

1-[(5-bromo-3-piridinil)metil]-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3B sustituyendo el producto del Ejemplo 18C por el producto del Ejemplo 3A y purificando mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10%/diclorometano (0,057 g, 51%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,38 (s, 2H), 7,41 (dd, J=7,72, 5,15 Hz, 1H), 8,10 (t, J=2,02 Hz, 1H), 8,43 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,60 (d, J=2,21 Hz, 1H), 8,66 (d, J=1,84 Hz, 1H), 8,72 (dd, J=5,15, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 18E

1-[(5-bromo-3-piridinil)metil]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 18D por el producto del Ejemplo 1B (0,037 g, 43%). EM (ESI-) m/z 510/512 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,52 (s, 2H), 7,20 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,56 (t, J=7,54 Hz, 1H), 7,68 (d, J=7,35 Hz, 1H), 7,89 (s ancho, 1H), 8,42 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,52 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 8,55 (s ancho, 2H), 15,73 (s, 1H).

Ejemplo 19

1-(ciclohexilmetil)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 19A

1-(ciclohexilmetil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo (bromometil)ciclohexano por bromuro de n-butilo (0,05 g, 11%).

Ejemplo 19B

1-(ciclohexilmetil)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 19A por el producto del Ejemplo 1B (0,025 g, 30%). EM (ESI-) m/z 437 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI-) m/z 437 (M-H)⁻; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆/TFA) δ 0,99 (m, 5H), 1,50 (m, 5H), 1,87 (m, 1H), 4,32 (d, J=7,35 Hz, 2H), 7,23 (dd, J=8,09, 4,78 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,78 (d, J=8,09 Hz, 1H), 8,40 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1H), 8,66 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 20

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(2S)-2-metilbutil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 20A

2-[(2S)-2-metilbutil]amino}nicotinato de etilo

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3A sustituyendo (S)-(-)-2-metilbutilamina por 2-etilbutilamina (1,6 g, 77%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,89 (t, J=7,23, 3H), 0,91 (d, J=6,62 Hz, 3H), 1,18 (m, 1H), 1,31 (t, J=6,99 Hz, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 4,29 (c, J=7,23 Hz, 2H), 6,59 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 8,01 (t, J=5,52 Hz, 1H), 8,08 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,27 (dd, J=4,60, 2,02 Hz, 1H).

Ejemplo 20B**1-[(2S)-2-metilbutil]-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3B sustituyendo el producto del Ejemplo 20A por el producto del Ejemplo 3A (0,400 g, 68%). EM (DCI) m/z 252 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 20C**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(2S)-2-metilbutil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 20B por el producto del Ejemplo 1B (0,116 g, 43%). EM (ESI-) m/z 411 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,80 (d, J=6,99 Hz, 3H), 0,87 (t, J=7,54 Hz, 3H), 1,15 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 4,20 (d, J=7,35 Hz, 2H), 7,12 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,66 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,37 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1H), 8,51 (dd, J=4,60, 2,02 Hz, 1H), 15,95 (s, 1H).

Ejemplo 21**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(4-metilbencil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 21A****1-(4-metilbencil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo bromuro de 4-metilbencilo por bromuro de n-butilo (0,402 g, 82%). EM (DCI) m/z 269 (M+H)⁺.

Ejemplo 21B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(4-metilbencil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 21A por el producto del Ejemplo 1B (0,099 g, 60%). EM (ESI-) m/z 445 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,22 (s, 3H), 5,47 (s, 2H), 7,04 (d, J=7,72 Hz, 2H), 7,14 (m, 3H), 7,29 (t, J=7,35 Hz, 2H), 7,55 (t, J=7,72 Hz, 1H), 7,67 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,39 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,48 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 15,85 (s, 1H).

Ejemplo 22**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(5-nitro-2-furil)metil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 22A****1-[(5-nitro-2-furil)metil]-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 2-bromometil-5-nitrofurano por bromuro de n-butilo (0,120 g, 34%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,45 (s, 2H), 6,90 (d, J=3,68 Hz, 1H), 7,44 (dd, J=7,72, 5,15 Hz, 1H), 7,65 (d, J=3,68 Hz, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,77 (m, 1H).

Ejemplo 22B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(5-nitro-2-furil)metil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 21A por el producto del Ejemplo 1B (0,040 g, 21%). EM (DCI/NH₃) m/z 468 (M+H)⁺. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,60 (s, 2H), 6,54 (d, J=3,68 Hz, 1H), 7,22 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,58 (d, J=3,68 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,09 Hz, 1H), 8,43 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,53 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 15,68 (s, 1H).

Ejemplo 23**1-(1-benzotien-2-ilmetil)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 23A****1-(1-benzotien-2-ilmetil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 2-clorometil-benzo[b]tiofeno por bromuro de n-butilo (0,160 g, 42%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,58 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,44

(dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,44 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H), 8,83 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 23B

1-(1-benzotien-2-ilmetil)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 23A por el producto del Ejemplo 1B (0,148 g, 60%). EM (ESI-) m/z 487 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,74 (s, 2H), 7,20 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,36 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,68 (dd, $J=7,72$, 1,47 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,82 (dd, $J=7,72$, 1,47 Hz, 1H), 8,41 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H), 8,58 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1H), 15,77 (s, 1H).

Ejemplo 24

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metoxibencil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 24A

1-(3-metoxibencil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo bromuro de 3-metoxibencilo por bromuro de n-butilo (0,446 g, 86%). EM (DCI) m/z 285 (M+H)⁺.

Ejemplo 24B

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metoxibencil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 24A por el producto del Ejemplo 1B (0,086 g, 53%). EM (ESI-) m/z 461 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,69 (s, 3H), 5,49 (s, 2H), 6,75 (m, 3H), 7,15 (m, 2H), 7,29 (td, $J=8,46$, 1,84 Hz, 2H), 7,56 (td, $J=7,72$, 1,47 Hz, 1H), 7,66 (d, $J=7,72$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H), 8,48 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1H), 15,82 (s, 1H).

Ejemplo 25

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-yodobencil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 25A

1-(3-yodobencil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo bromuro de 3-yodobencilo por bromuro de n-butilo (0,614 g, 88%). EM (DCI) m/z 381 (M+H)⁺.

Ejemplo 25B

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-yodobencil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 25A por el producto del Ejemplo 1B (0,176 g, 60%). EM (ESI-) m/z 557 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,47 (s, 2H), 7,07 (t, $J=7,72$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,55 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 8,41 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H), 8,49 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1H), 15,79 (s, 1H).

Ejemplo 26

1-[(3,5-dimetil-4-isoxazolil)metil]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 26A

1-[(3,5-dimetil-4-isoxazolil)metil]-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 4-clorometil-3,5-dimetilisoxazol por bromuro de n-butilo (0,199 g, 60%). RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,20 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,40 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H), 8,40 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H), 8,80 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 26B**1-[(3,5-dimetil-4-isoxazolil)metil]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 26A por el producto del Ejemplo 1B (0,187 g, 63%). EM (DCI/NH₃) m/z 452 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,20 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,44 (s, 2H), 7,51 (dd, J=7,90, 4,60 Hz, 1H), 7,55 (t, J=7,17 Hz, 1H), 7,64 (d, J=7,72 Hz, 1H), 7,77 (t, J=7,17 Hz, 1H), 7,92 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,58 (dd, J=7,90, 1,66 Hz, 1H), 8,88 (dd, J=4,60, 1,66 Hz, 1H), 13,95 (s, 1H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,17 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 5,26 (s, 2H), 7,17 (dd, J=7,73, 4,78 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,56 (t, J=7,72 Hz, 1H), 7,67 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,39 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,53 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 15,78 (s, 1H).

Ejemplos 27**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[2-(3-tienil)etil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 27A****1-[2-(3-tienil)etil]-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 3-(2-bromoetil)tiófeno por bromuro de n-butilo (0,156 g, 46%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,98 (t, 2H), 4,36 (t, 2H), 7,07 (d, J=5,15 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,39 (dd, J=7,72, 5,15 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 8,41 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,78 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 27B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[2-(3-tienil)etil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 27A por el producto del Ejemplo 1B (0,123 g, 48%). EM (ESI-) m/z 451 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,90 (t, J=7,90 Hz, 2H), 4,51 (t, J=7,90 Hz, 2H), 7,10 (d, J=4,78 Hz, 1H), 7,16 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,49 (dd, J=4,78, 2,94 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,68 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,39 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,55 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 15,89 (s, 1H).

Ejemplo 28**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(4-piridinilmetil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 28A****1-(4-piridinilmetil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 4-(clorometil)piridina por bromuro de n-butilo (0,089 g, 29%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,37 (s, 2H), 7,41 (m, 3H), 8,45 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,49 (m, 2H), 8,69 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 28B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(4-piridinilmetil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 28A por el producto del Ejemplo 1B (0,034 g, 19%). EM (DCI/NH₃) m/z 434 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,83 (s, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,60 (d, J=7,72 Hz, 1H), 7,69 (d, J=6,25 Hz, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,91 (d, J=6,99 Hz, 1H), 8,62 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,68 (d, J=6,25 Hz, 2H), 8,75 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 13,98 (s, 1H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,56 (s, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 8,45 (m, 3H), 8,50 (dd, J=4,78, 1,83 Hz, 1H), 15,54 (s, 1H).

Ejemplo 29**1-(4-bromobencil)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 29A****1-(4-bromobencil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 4-

bromobencilo bromuro por bromuro de n-butilo (1,460 g, 72%). EM (DCI) m/z 333 (M+H)⁺.

Ejemplo 29B

1-(4-bromobencil)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 29A por el producto del Ejemplo 1B (0,060 g, 59%). EM (ESI-) m/z 509 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,47 (s, 2H), 7,16 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,22 (d, J=8,46 Hz, 2H), 7,27 (t, J=7,72 Hz, 2H), 7,44 (d, J=8,46 Hz, 2H), 7,56 (td, J=7,72, 1,47 Hz, 1H), 7,67 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,41 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,48 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 15,80 (s, 1H).

Ejemplo 30

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-neopentil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 30A

2-(neopentilamino)nicotinato de etilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3A sustituyendo 2,2-dimetilpropilamina por 2-etilbutilamina (0,407 g, 57%). EM (ESI+) 237 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 1,02 (s, 9H), 1,38 (t, J=7,17 Hz, 3H), 3,36 (d, J=5,52 Hz, 2H), 4,33 (c, J=7,35 Hz, 2H), 6,48 (dd, J=7,91, 4,60 Hz, 1H), 8,12 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,26 (dd, J=4,78, 2,21 Hz, 1H).

Ejemplo 30B

1-neopentil-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3B sustituyendo el producto del Ejemplo 30A por el producto del Ejemplo 3A (0,182 g, 89%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 1,12 (s, 9H), 4,28 (s, 2H), 7,25 (dd, J=6,99, 4,04 Hz, 1H), 8,41 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1H), 8,69 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 30C

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-neopentil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 30B por el producto del Ejemplo 1B (0,070 g, 22%). EM (ESI+) m/z 413 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,96 (s, 9H), 4,52 (s, 2H), 7,49 (dd, J=8,09, 4,41 Hz, 1H), 7,56 (t, J=7,54 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8,09 Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,94 (d, J=6,99 Hz, 1H), 8,57 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1H), 8,85 (dd, J=4,41, 1,84 Hz, 1H), 14,11 (s, 1H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI+) m/z 413 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,91 (s, 9H), 4,34 (s, 2H), 7,11 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 8,36 (dd, J=7,54, 2,02 Hz, 1H), 8,48 (dd, J=4,60, 2,02 Hz, 1H), 15,95 (s, 1H).

Ejemplo 31

1-[(1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-2-il]metil]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 31 A

2-[(1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-2-il]metil]amino)nicotinato de etilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3A sustituyendo (-)-cis-mirtanilamina por 2-etilbutilamina (0,604 g, 40%). EM (ESI+) m/z 303 (M+H)⁺.

Ejemplo 31B

1-[(1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-2-il]metil]-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3B sustituyendo el producto del Ejemplo 31A por el producto del Ejemplo 3A (0,570 g, 95%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,79 (d, J=9,56 Hz, 1H), 1,14 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,87 (m, 5H), 2,26 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 4,04 (dd, J=13,05, 6,07 Hz, 1H), 4,28 (dd, J=13,24, 9,19 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 8,38 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,76 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 31C**1-[(1S,2R,5S)-6,6-dimetilbicyclo[3,1,1]hept-2-il]metil}-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 31B por el producto del Ejemplo 1B (0,050 g, 21%). EM (ESI-) m/z 477 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,78 (d, J=9,56 Hz, 1H), 1,15 (m, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,80 (m, 6H), 2,24 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 7,12 (dd, J=7,54, 4,60 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,67 (dd, J=7,72, 1,47 Hz, 1H), 8,36 (dd, J=7,54, 2,02 Hz, 1H), 8,50 (dd, J=4,60, 2,02 Hz, 1H), 15,95 (s, 1H).

Ejemplo 32**3-[(3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metil]benzonitrilo****Ejemplo 32A****3-[(2,4-dioxo-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-1(4H)-il]metil]benzonitrilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo bromuro de 3-cianobencilo por bromuro de n-butilo (0,363 g, 71%). EM (DCI) m/z 280 (M+H)⁺.

Ejemplo 32B**3-[(3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilo benzonitrilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 32A por el producto del Ejemplo 1B (0,024 g, 22%). EM (ESI-) m/z 456 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,54 (s, 2H), 7,18 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,48 (t, J=7,72 Hz, 1H), 7,56 (td, J=7,91, 1,47 Hz, 2H), 7,68 (m, 3H), 8,42 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,49 (dd, J=4,60, 2,02 Hz, 1H), 15,77 (s, 1H).

Ejemplo 33**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-piridinilmetil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 33A****1-(3-piridinilmetil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 3-(bromometil)piridina por bromuro de n-butilo (0,153 g, 49%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,38 (s, 2H), 7,34 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,40 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,42 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,47 (dd, J=4,78, 1,10 Hz, 1H), 8,66 (d, J=1,84 Hz, 1H), 8,74 (dd, J=5,15, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 33B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-piridinilmetil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 33A por el producto del Ejemplo 1B (0,098 g, 41%). EM (DCI/NH₃) m/z 434 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,72 (s, 2H), 7,41 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,61 (d, J=8,09 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,84 (d, J=7,72 Hz, 1H), 7,89 (d, J=8,09 Hz, 1H), 8,50 (d, J=4,04 Hz, 1H), 8,58 (dd, J=7,73, 1,84 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,80 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 14,15 (s, 1H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,53 (s, 2H), 7,18 (dd, J=7,72, 4,41 Hz, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,56 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 8,40 (m, 2H), 8,51 (dd, J=4,60, 2,02 Hz, 1H), 8,57 (d, J=1,47 Hz, 1H), 15,78 (s, 1H).

Ejemplo 34**1-(1-adamantilmetil)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 34A****ácido 2-[(1-adamantilmetil)amino]nicotínico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3A sustituyendo ácido 2-cloronicotínico por 2-cloronicotinato de etilo y 1-adamantanometilamina por 2-etilbutilamina (0,185 g, 79%). EM (ESI+) m/z 287,1 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,74 (m, 12H), 2,00 (s, 3H), 3,31 (m, 2H), 6,60 (dd, J=7,35, 5,52 Hz, 1H), 7,96 (dd, J=5,33, 2,02 Hz, 1H), 8,26 (dd, J=7,35, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 34B**1-(1-adamantilmetil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3B sustituyendo el producto del Ejemplo 34A por el producto del Ejemplo 3A (0,025 g, 20%). NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,74 (m, 12H), 2,04 (s, 3H), 3,65 (d, J=5,88 Hz, 2H), 6,91 (dd, J=7,72, 5,52 Hz, 1H), 8,51 (d, J=4,78 Hz, 1H), 8,77 (d, J=7,72 Hz, 1H).

Ejemplo 34C**1-(1-adamantilmetil)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 34B por el producto del Ejemplo 1B (0,018 g, 47%). EM (ESI⁺) m/z 491,1 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,59 (s, 12H), 1,90 (m, 3H), 4,41 (s ancho, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,56 (t, J=7,54 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,94 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,56 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1H), 8,85 (dd, J=4,60, 1,65 Hz, 1H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI⁺) m/z 491,1 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,56 (m, 12H), 1,87 (s, 3H), 4,21 (s ancho, 2H), 7,10 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,66 (dd, J=7,72, 1,47 Hz, 1H), 8,35 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,48 (dd, J=4,60, 2,02 Hz, 1H), 15,97 (s ancho, 1H).

Ejemplo 35**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[3-(trifluorometil)bencil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 35A****1-[3-(trifluorometil)bencil]-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo bromuro de 3-(trifluorometil)bencilo por bromuro de n-butilo (0,250 g, 42%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,43 (s, 2H), 7,40 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,73 (d, J=7,72 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,43 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,72 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 35B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[3-(trifluorometil)bencil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 35A por el producto del Ejemplo 1B (0,22 g, 57%). EM (ESI⁻) m/z 499 (M-H)⁻; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,77 (s, 2H), 7,54 (m, 6H), 7,66 (d, J=7,72 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,92 (d, J=8,09 Hz, 1H), 8,61 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1H), 8,83 (dd, J=4,41, 1,84 Hz, 1H), 13,91 (s ancho, 1H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI⁻) m/z 499 (M-H)⁻; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,58 (s, 2H), 7,18 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,54 (m, 4H), 7,66 (m, 2H), 8,42 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,49 (dd, J=4,60, 2,02 Hz, 1H), 15,78 (m, 1H).

Ejemplo 36**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 36A****1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 2-metil-5-clorometiltiazol por bromuro de n-butilo (0,300 g, 54%).

Ejemplo 36B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 36A por el producto del Ejemplo 1B (0,123 g, 25%). EM (ESI⁻) m/z 452 (M-H)⁻; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,54 (s, 3H), 5,76 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,52 (d, J=7,72 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,76 (t, J=7,72 Hz, 1H), 7,91 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,57 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,90 (d, J=4,04 Hz, 1H), 13,92 (s, 1H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D.

Ejemplo 37**1-(2-ciclohexiletil)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 37A****1-(2-ciclohexiletil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 1-bromo-2-ciclohexiletano por bromuro de n-butilo (0,196 g, 39%).

Ejemplo 37B**1-(2-ciclohexiletil)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 37A por el producto del Ejemplo 1B (0,030 g, 18% después de la purificación en columna). EM (ESI-) m/z 451 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI-) m/z 451 (M-H)⁻; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆/TFA) δ 0,78 (m, 2H), 0,98 (m, 3H), 1,18 (m, 1H), 1,40 (m, 5H), 1,59 (d, J=12,50 Hz, 2H), 4,33 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,47 (t, J=7,54 Hz, 1H), 7,67 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,57 (dd, J=4,78, 1,47 Hz, 1H).

- 15 **Ejemplo 38**

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**Ejemplo 38A****1-(4-metoxibencil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo cloruro de 4-metoxibencilo por bromuro de n-butilo (0,364 g, 70%). EM (DCI) m/z 285 (M+H)⁺.

Ejemplo 38B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 38A por el producto del Ejemplo 1B (0,098 g, 51%). EM (ESI-) m/z 461 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,68 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 6,80 (dt, J=8,82, 2,21 Hz, 2H), 7,15 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,55 (td, J=7,72, 1,47 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=7,91, 1,65 Hz, 1H), 8,39 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1H), 8,50 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 15,86 (s, 1H).

Ejemplo 39**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-metilbencil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

- 30 **Ejemplo 39A**

1-(2-metilbencil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo bromuro de 2-metilbencilo por bromuro de n-butilo (0,353 g, 72%). EM (DCI) m/z 269 (M+H)⁺.

Ejemplo 39B

- 35 **3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-metilbencil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

- 40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 39A por el producto del Ejemplo 1B (0,165 g, 62%). EM (ESI-) m/z 445 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,44 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 6,59 (d, J=7,35 Hz, 1H), 6,96 (t, J=7,17 Hz, 1H), 7,06 (t, J=6,80 Hz, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,29 (t, J=7,54 Hz, 2H), 7,56 (td, J=7,72, 1,47 Hz, 1H), 7,66 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,43 (d, J=6,25 Hz, 2H), 15,84 (s, 1H).

Ejemplo 40**1-(ciclopropilmetil)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 40A****1-(ciclopropilmetil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo (bromometil)ciclopropano por bromuro de n-butilo (0,278 g, 70%). EM (APCI+) m/z 219 (M+H). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,46 (m, 4H), 1,27 (m, 1H), 4,04 (d, $J=6,99$ Hz, 2H), 7,39 (dd, $J=7,91$, 4,96 Hz, 1H), 8,40 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H), 8,78 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 40B

- 10 **1-(ciclopropilmetil)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 40A por el producto del Ejemplo 1B (0,06 g, 20% después de la purificación en columna). EM (ESI-) m/z 395 (M-H) $^-$. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI-) m/z 395 (M-H) $^-$; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,40 (m, 4H), 1,32 (m, 1H), 4,19 (d, $J=6,99$ Hz, 2H), 7,14 (dd, $J=7,54$, 4,60 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,55 (t, $J=7,35$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J=7,72$, 1,10 Hz, 1H), 8,38 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H), 8,52 (dd, $J=4,60$, 2,02 Hz, 1H), 15,93 (s, 1H).

Ejemplo 41**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 41A**

- 20 **1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 4-(clorometil)tiazol por bromuro de n-butilo (0,049 g, 15%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,48 (s, 2H), 7,40 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,45 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H), 8,72 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1H), 9,06 (d, $J=2,21$ Hz, 1H).

Ejemplo 41B

- 25 **3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 41A por el producto del Ejemplo 1B (0,046 g, 59%). EM (ESI-) m/z 438 (M-H) $^-$. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,65 (s, 2H), 7,04 (d, $J=2,21$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,66 (d, $J=7,35$ Hz, 1H), 8,42 (dd, $J=7,72$, 2,21 Hz, 1H), 8,46 (dd, $J=4,78$, 2,20 Hz, 1H), 8,98 (d, $J=1,84$ Hz, 1H), 15,85 (s, 1H).

Ejemplo 42**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(5-fenil-2-tienil)metil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

- El producto del Ejemplo 4B (100 mg, 0,193 mmoles), ácido fenilborónico (49 mg, 0,387 mmoles), Na_2CO_3 acuoso 2 M (0,45 mL), etanol absoluto (0,5 mL), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (14 mg, 0,012 mmoles) en DMF purgada con N_2 (2 mL) se calentó a reflujo durante 2,5 horas, se enfrió a 0°C, se diluyó con H_2O (15 mL), se ajustó a pH 3 con HCl 1N, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos combinados se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice con acetato de etilo al 3%/diclorometano para producir el compuesto del título (0,039 g, 40%). EM
- 35 (ESI-) m/z 513 (M-H) $^-$. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,64 (s, 2H), 7,12 (d, $J=3,68$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H), 7,31 (m, 6H), 7,57 (m, 3H), 7,68 (d, $J=7,72$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H), 8,60 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1H), 15,80 (s, 1H).
- 40

Ejemplo 43**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(4-metil-3-pentenil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 43A****1-(4-metil-3-pentenil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 5-bromo-2-metil-2-penteno por bromuro de n-butilo (0,157 g, 35%). EM (DCI+) m/z 247 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,59 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 5,18 (t, J=7,54 Hz, 1H), 7,39 (dd, J=7,72, 5,15 Hz, 1H), 8,40 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,79 (dd, J=5,15, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 43B

10 **3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(4-metil-3-pentenil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 43A por el producto del Ejemplo 1B (0,030 g, 20% después de la recristalización). EM (ESI-) m/z 423

- 15 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI-) m/z 423 (M-H)⁻; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,63 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 5,21 (m, 1H), 7,14 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,55 (t, J=7,35 Hz, 1H), 7,67 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,37 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1H), 8,53 (dd, J=4,60, 2,02 Hz, 1H), 15,92 (s, 1H).

Ejemplo 44**4-([3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metil}benzonitrilo****Ejemplo 44A**

20 **4-([2,4-dioxo-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-1(4H)-il]metil}benzonitrilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo bromuro de 4-cianobencilo por bromuro de n-butilo (1,02 g, 60%). EM (DCI) m/z 280 (M+H)⁺.

Ejemplo 44B**4-([3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metil}benzonitrilo**

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 44A por el producto del Ejemplo 1B (0,197 g, 60%). EM (ESI-) m/z 456 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,58 (s, 2H), 7,18 (dd, J=7,54, 4,60 Hz, 1H), 7,29 (td, J=8,46, 1,84 Hz, 2H), 7,41 (d, J=8,46 Hz, 2H), 7,56 (td, J=7,81, 1,65 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1H), 7,72 (d, J=8,46 Hz, 2H), 8,42 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,46 (dd, J=4,60, 2,02 Hz, 1H), 15,77 (s, 1H).
- 30

Ejemplo 45**1-[2-(1-ciclohexen-1-il)etil]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 45A****2-([2-(1-ciclohexen-1-il)etil]amino}nicotinato de etilo**

- 35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3A sustituyendo 2-(1-ciclohexenil)etilamina por 2-etilbutilamina (2,2 g, 80%). EM (DCI) m/z 275 (M+H)⁺.

Ejemplo 45B**1-[2-(1-ciclohexen-1-il)etil]-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

- 40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3B sustituyendo el producto del Ejemplo 45A por el producto del Ejemplo 3A (0,493 g, 91%). EM (DCI) m/z 290 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 45C**1-[2-(1-ciclohexen-1-il)etil]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 45B por el producto del Ejemplo 1B (0,048 g, 14%). EM (ESI-) m/z 449 (M-H)⁻. La sal de sodio del

compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,53 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,18 (t, $J=7,54$ Hz, 2H), 4,36 (m, 2H), 5,38 (s, 1H), 7,13 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,55 (td, $J=7,72$, 1,47 Hz, 1H), 7,66 (dd, $J=7,72$, 1,47 Hz, 1H), 8,37 (dd, $J=7,54$, 2,02 Hz, 1H), 8,52 (dd, $J=4,60$, 2,02 Hz, 1H), 15,91 (s, 1H).

5 **Ejemplo 46**

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 46A

1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 4-clorometil-2-metiltiazol por bromuro de n-butilo (0,087 g, 26%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,63 (s, 3H), 5,37 (d, $J=1,47$ Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,40 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H), 8,44 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H), 8,72 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 46B

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 46A por el producto del Ejemplo 1B (0,078 g, 56%). EM (DCI/ NH_3) m/z 454 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,61 (s, 3H), 5,55 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,16 (dd, $J=7,73$, 4,78 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,67 (d, $J=7,72$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H), 8,47 (dd, $J=4,78$, 2,21 Hz, 1H), 15,85 (s, 1H).

Ejemplo 47

2-[[3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metil]benzonitrilo

Ejemplo 47A

2-[2,4-dioxo-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-1(4H)-il]metil]benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo bromuro de 2-cianobencilo por bromuro de n-butilo (0,332 g, 65%). EM (DCI) m/z 280 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25 **Ejemplo 47B**

2-[[3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metil]benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 47A por el producto del Ejemplo 1B (0,183 g, 66%). EM (ESI-) m/z 456 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,68 (s, 2H), 7,00 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J=7,35$, 4,78 Hz, 1H), 7,30 (t, $J=8,09$ Hz, 2H), 7,39 (t, $J=7,54$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J=7,85$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J=7,72$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J=7,72$ Hz, 1H), 8,44 (m, 2H), 15,75 (s, 1H).

Ejemplo 48

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(5-metil-3-isoxazolil)metil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 48A

1-[(5-metil-3-isoxazolil)metil]-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 3-clorometil-5-metilisoxazol por bromuro de n-butilo (0,047 g, 15%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,34 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,26 (d, $J=1,10$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H), 8,44 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H), 8,75 (dd, $J=5,15$, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 48B

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(5-metil-3-isoxazolil)metil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 48A por el producto del Ejemplo 1B (0,051 g, 67%). EM (ESI-) m/z 436 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,29 (s, 3H), 5,50 (s, 2H), 5,94 (s, 1H), 7,18 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,56 (t, $J=8,09$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H), 8,49 (dd, $J=4,78$, 2,21 Hz, 1H), 15,76 (s, 1H).

Ejemplo 49**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(1-naftilmetil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 49A****1-(2-naftilmetil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 1-(bromometil)naftaleno por bromuro de n-butilo (0,391 g, 71%). EM (DCI) m/z 305 (M+H)⁺.

Ejemplo 49B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(1-naftilmetil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 49A por el producto del Ejemplo 1B (0,087 g, 60%). EM (ESI-) m/z 481 (M-H)⁻; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,88 (s, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,54 (t, J=7,72 Hz, 3H), 7,65 (d, J=7,72 Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,81 (dd, J=6,07, 3,49 Hz, 1H), 7,86 (d, J=8,46 Hz, 2H), 7,93 (d, J=7,35 Hz, 1H), 8,63 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,83 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 14,04 (s, 1H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D.
- 15 RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,69 (s, 2H), 7,16 (dd, J=7,54, 4,60 Hz, 1H), 7,29 (t, J=7,72 Hz, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,49 (dd, J=8,64, 1,65 Hz, 1H), 7,56 (td, J=7,72, 1,47 Hz, 1H), 7,67 (d, J=7,35 Hz, 2H), 7,83 (m, 3H), 8,42 (dd, J=7,54, 2,02 Hz, 1H), 8,48 (dd, J=4,60, 2,02 Hz, 1H), 15,86 (s, 1H).

Ejemplo 50**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-piridinilmetil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 50A**

- 20 **1-(2-piridinilmetil)-2H-pirido[2,3-d][1,3-d]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 2-(bromometil)piridina por bromuro de n-butilo (0,060 g, 19%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,45 (s, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,39 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,45 (d, J=8,09 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 8,46 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,68 (dd, J=4,78, 1,47 Hz, 1H).

- 25 **Ejemplo 50B**

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-hidroxi-1-(2-piridinilmetil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 50A por el producto del Ejemplo 1B (0,072 g, 72%). EM (ESI-) m/z 432 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,62 (s, 2H), 6,97 (d, J=8,09 Hz, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,62 (m, 3H), 8,44 (d, J=6,62 Hz, 3H), 15,71 (s, 1H).
- 30

Ejemplo 51**1-(4-terc-butilbencil)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 51A****1-(4-terc-butilbencil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

- 35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo bromuro de 4-(terc-butil)bencilo por bromuro de n-butilo (0,410 g, 72%). EM (DCI) m/z 311 (M+H)⁺.

Ejemplo 51B**1-(4-terc-butilbencil)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

- 40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 51A por el producto del Ejemplo 1B (0,109 g, 70%). EM (ESI-) m/z 487 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (s, 9H), 5,49 (s, 2H), 7,16 (m, 3H), 7,28 (m, 4H), 7,55 (td, J=7,91, 1,47 Hz, 1H), 7,66 (d, J=6,25 Hz, 1H), 8,40 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1H), 8,49 (dd, J=4,60, 2,02 Hz, 1H), 15,84 (s, 1H).

Ejemplo 52**[3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il]acetato de etilo****Ejemplo 52A****(2,4-dioxo-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-1(4H)-il)acetato de etilo**

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo bromoacetato de etilo por bromuro de n-butilo (0,174 g, 43%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,21 (t, $J=7,17$ Hz, 3H), 4,18 (c, $J=7,11$ Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 7,45 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H), 8,47 (dd, $J=7,91$, 1,65 Hz, 1H), 8,77 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 52B**[3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il]acetato de etilo**

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 52A por el producto del Ejemplo 1B (0,200 g, 52%). EM (ESI-) m/z 427 (M-H) $^-$; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 /CF $_3$ COOD) δ 1,26 (t, $J=6,99$ Hz, 3H), 4,22 (c, $J=7,11$ Hz, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,44 (dd, $J=7,91$, 4,60 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,63 (dd, $J=8,09$, 1,84 Hz, 1H), 8,79 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 53

- 15 **ácido [3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il]acético**

- 20 A una suspensión del producto del Ejemplo 52B en THF:metanol 1:1 (6 mL) se le añadió hidróxido de litio acuoso 0,5 N (6 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se ajustó a pH 3 con HCl 1,0 N, y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título (0,133 g, 86%). EM (ESI-) m/z 399 (M-H) $^-$; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,16 (s, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,67 (d, $J=7,72$ Hz, 1H), 7,77 (t, $J=7,72$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=7,72$ Hz, 1H), 8,60 (dd, $J=8,09$, 1,84 Hz, 1H), 8,84 (dd, $J=4,60$, 1,65 Hz, 1H), 13,11 (s ancho, 1H), 13,79 (s ancho, 1H).

Ejemplo 54**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-fenoxibencil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

- 25 **Ejemplo 54A**

1-(3-fenoxibencil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo cloruro de 3-fenoxibencilo por bromuro de n-butilo (0,190 g, 31%). EM (DCI) m/z 347 (M+H) $^+$.

Ejemplo 54B

- 30 **3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-fenoxibencil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

- 35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 54A por el producto del Ejemplo 1B (0,063 g, 52%). EM (ESI-) m/z 523 (M-H) $^-$. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,51 (s, 2H), 6,77 (dd, $J=8,09$, 1,47 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,99 (t, $J=8,46$ Hz, 2H), 7,10 (t, $J=7,35$ Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,31 (m, 6H), 7,57 (t, $J=7,72$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=7,72$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H), 8,48 (d, $J=2,94$ Hz, 1H), 15,74 (s, 1H).

Ejemplo 55**1-alil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 55A**

- 40 **1-alil-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo bromuro de alilo por bromuro de n-butilo (5,12 g, 82%). EM (DCI/NH $_3$) m/z 205 (M+H) $^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,75 (m, 2H), 5,14 (dd, $J=10,66$, 1,47 Hz, 1H), 5,27 (dd, $J=17,28$, 1,47 Hz, 1H), 5,92 (m, 1H), 7,39 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H), 8,40 (dd, $J=7,91$, 2,02 Hz, 1H), 8,75 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 55B**1-alil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 55A por el producto del Ejemplo 1B (1,4 g, 34,5%). EM (DCI/NH₃) m/z 383 (M+H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,03 (m, 1H), 5,11-5,15 (m, 3H), 5,93-6,07 (m, 1H), 7,45-7,60 (m, 2H), 7,65-7,72 (m, J=8,46 Hz, 1H), 7,73-7,80 (t, J=7,72 Hz, 1H), 7,92 (d, J=7,35 Hz, 1H), 8,58 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1H), 8,85 (dd, J=4,60, 1,65 Hz, 1H).

Ejemplo 56**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-naftilmetil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 56A****1-(2-naftilmetil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 2-(bromometil)naftaleno por bromuro de n-butilo (0,417 g, 75%). EM (DCI) m/z 305 (M+H)⁺.

Ejemplo 56B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-naftilmetil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 56A por el producto del Ejemplo 1B (0,022 g, 42%). EM (ESI-) m/z 481 (M-H)⁻; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,18 (s, 2H), 6,83 (d, J=6,62 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,53 (t, J=7,54 Hz, 2H), 7,68 (m, 4H), 7,81 (d, J=8,09 Hz, 1H), 7,92 (d, J=7,35 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,09 Hz, 1H), 8,32 (d, J=8,46 Hz, 1H), 8,66 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1H), 8,74 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 14,04 (s, 1H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,00 (s, 2H), 6,76 (d, J=6,25 Hz, 1H), 7,18 (dd, J=7,54, 4,96 Hz, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,63 (m, 4H), 7,75 (d, J=8,09 Hz, 1H), 7,97 (d, J=6,99 Hz, 1H), 8,31 (d, J=8,46 Hz, 1H), 8,40 (d, J=3,68 Hz, 1H), 8,47 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 15,78 (s, 1H).

Ejemplo 57**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(1R)-1-feniletil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 57A****2-[(1R)-1-feniletil]amino}nicotinato de etilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3A sustituyendo (R)-(+)-α-metilbencilamina por 2-etilbutilamina (2,23 g, 82%). EM (DCI) m/z 271 (M+H)⁺.

Ejemplo 57B**1-[(1R)-1-feniletil]-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3B sustituyendo el producto del Ejemplo 57A por el producto del Ejemplo 3A (0,250 g, 62%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,86 (d, J=6,99 Hz, 3H), 6,65 (c, J=6,99 Hz, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,40 (m, 3H), 8,43 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,73 (dd, J=4,96, 2,02 Hz, 1H).

Ejemplo 57C**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(1R)-1-feniletil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 57B por el producto del Ejemplo 1B (0,080 g, 36%). EM (ESI-) m/z 445 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,90 (d, J=7,35 Hz, 3H), 6,87 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,25 (m, 6H), 7,55 (m, 1H), 7,65 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,40 (d, J=6,25 Hz, 2H), 15,92 (s, 1H).

Ejemplo 58**1-[(5-terc-butil-2-tienil)metil]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 58A****1-[(5-terc-butil-2-tienil)metil]-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 2-bromometil-

5-terc-butiltiofeno por bromuro de n-butilo (0,098 g, 25%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,28 (s, 9H), 5,39 (s, 2H), 6,71 (d, $J=3,68$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J=3,68$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H), 8,40 (dd, $J=7,72$, 1,47 Hz, 1H), 8,83 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 58B

5 1-[5-terc-butil-2-tienil)metil]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 58A por el producto del Ejemplo 1B (0,082 g, 54%). EM (ESI-) m/z 493 (M-H) $^-$. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,25 (s, 9H), 5,55 (s, 2H), 6,63 (d, $J=3,31$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J=3,31$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,67 (d, $J=7,72$ Hz, 1H), 8,39 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H), 8,57 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1H), 15,83 (s, 1H).

Ejemplo 59

1-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 59A

1-(1,1'-bifenil-4-bifenil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 4-fenilbencilo cloruro por bromuro de n-butilo (0,119 g, 20%). EM (DCI) m/z 331 (M+H) $^+$.

Ejemplo 59B

1-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 59A por el producto del Ejemplo 1B (0,061 g, 50%). EM (ESI-) m/z 507 (M-H) $^-$. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,57 (s, 2H), 7,17 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H), 7,31 (m, 5H), 7,42 (t, $J=7,54$ Hz, 2H), 7,57 (m, 5H), 7,67 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 8,42 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H), 8,50 (dd, $J=4,60$, 2,02 Hz, 1H), 15,84 (s, 1H).

Ejemplo 60

25 3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[2-(1H-indol-3-il)etil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 60A

2-[2-(1H-indol-3-il)etil]amino}nicotinato de etilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3A sustituyendo triptamina por 2-etilbutilamina (1,24 g, 80%). EM (DCI) m/z 310 (M+H) $^+$.

Ejemplo 60B

1-[2-(1H-indol-3-il)etil]-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3B sustituyendo el producto del Ejemplo 60A por el producto del Ejemplo 3A (0,164 g, 53%): EM (DCI) m/z 325 (M+NH $_4$) $^+$.

Ejemplo 60C

35 3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[2-(1H-indol-3-il)etil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 60B por el producto del Ejemplo 1B (0,140 g, 54%). EM (ESI-) m/z 484 (M-H) $^-$. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,09 (m, 2H), 4,75 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,27 (d, $J=2,57$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J=6,99$ Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,77 (m, 3H), 7,94 (d, $J=7,72$ Hz, 1H), 8,60 (dd, $J=8,09$, 1,84 Hz, 1H), 8,95 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1H), 10,88 (s, 1H).

Ejemplo 61**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-[(6-etoxi-2-piridinil)metil]-4-hidroxi 1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 61A****1-[(6-cloro-2-piridinil)metil]-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 2-bromometil-6-cloropiridina por bromuro de n-butilo (0,159 g, 45%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,40 (s, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,49 (d, $J=7,72$ Hz, 1H), 7,80 (t, $J=7,72$ Hz, 1H), 8,46 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H), 8,68 (dd, $J=5,15$, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 61B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-[(6-etoxi-2-piridinil)metil]-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 61A por el producto del Ejemplo 1B (0,109 g, 42%). EM (ESI-) m/z 476 (M-H) $^-$. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1:19 (t, $J=6,99$ Hz, 3H), 4,17 (c, $J=6,99$ Hz, 2H), 5,52 (s, 2H), 6,45 (d, $J=7,35$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J=7,72$ Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,29 (t, $J=7,72$ Hz, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,66 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 8,42 (m, 2H), 15,83 (s, 1H).

Ejemplo 62**1-bencil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-7-metil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 62A****2-(bencilamino)-6-metilnicotinato de fenilmetanaminio**

- 20 El compuesto del título se preparó en forma de una sal de bencilamina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3A sustituyendo ácido 2-cloro-6-metil-nicotínico por éster etílico de ácido 2-cloro-nicotínico y bencilamina por 2-etilbutilamina (0,480 g, 46%). EM (ESI+) m/z 243,03 (M+H) $^+$; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,35 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 5,73 (s ancho, 3H), 6,16 (d, $J=7,72$ Hz, 1H), 7,17 (m, 10H), 7,76 (d, $J=7,35$ Hz, 1H), 8,66 (s ancho, 1H).

Ejemplo 62B**1-bencil-7-metil-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3B sustituyendo el producto del Ejemplo 62A por el producto del Ejemplo 3A (0,150 g, 50%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,66 (s, 3H), 5,47 (s, 2H), 7,10 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,55 (dd, $J=7,54$, 1,65 Hz, 2H), 8,26 (d, $J=8,09$ Hz, 1H).

Ejemplo 62C**1-bencil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-7-metil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

- 30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 62B por el producto del Ejemplo 1B (0,53 g, 51%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,61 (s, 3H), 5,69 (s, 2H), 7,30 (m, 6H), 7,53 (m, 1H), 7,64 (m, $J=7,35$ Hz, 1H), 7,74 (t, $J=7,54$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=8,82$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J=8,46$ Hz, 1H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI+) m/z 447,0 (M+H) $^+$; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,48 (s, 3H), 5,50 (s, 2H), 7,25 (m, 7H), 7,54 (m, 1H), 7,66 (d, $J=6,25$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J=7,72$ Hz, 1H), 15,95 (s, 1H).

Ejemplo 63**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(6-metil-2-piridinil)metil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 63A****1-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

- 40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 2-bromometil-6-metilpiridina por bromuro de n-butilo (0,088 g, 27%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,42 (s, 3H), 5,38 (s, 2H), 7,19 (d, $J=7,72$ Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,58 (t, $J=7,72$ Hz, 1H), 8,45 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H), 8,67 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 63B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(6-metil-2-piridinil)metil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

- 45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto

del Ejemplo 63A por el producto del Ejemplo 1B (0,081 g, 40%). EM (ESI-) m/z 446 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,45 (s, 3H), 5,54 (s, 2H), 6,57 (d, J=7,72 Hz, 1H), 7,04 (d, J=7,35 Hz, 1H), 7,16 (dd, J=7,17, 4,96 Hz, 1H), 7,29 (t, J=7,72 Hz, 2H), 7,47 (t, J=7,72 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,66 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,43 (m, 2H), 15,82 (s, 1H).

5 **Ejemplo 64**

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-(1-etilpropil)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 64A

2-[(1-etilpropil)amino]nicotinato de etilo

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3A sustituyendo 2-etil-propilamina por 2-etilbutilamina (1,45 g, 88%). EM (ESI+) 237,1 (M+H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (t, J=7,35 Hz, 6H), 1,38 (t, J=7,17 Hz, 3H), 1,60 (m, 4H), 4,17 (m, 1H), 4,32 (c, J=7,11 Hz, 2H), 6,45 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,89 (d ancho, J=8,09 Hz, 1H), 8,10 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,24 (dd, J=4,78, 2,21 Hz, 1H).

Ejemplo 64B

1-(1-etilpropil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3B sustituyendo el producto del Ejemplo 64A por el producto del Ejemplo 3A (0,120 g, 57%). EM (ESI+) m/z 223,1 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 0,87 (t, J=7,54 Hz, 6H), 1,88 (m, 2H), 2,21 (s, 2H), 5,43 (s, 1H), 7,24 (dd, J=6,99, 4,04 Hz, 1H), 8,42 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,68 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 64C

20 **3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-(1-etilpropil)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 64B por el producto del Ejemplo 1B (0,030 g, 15%). EM (ESI+) m/z 413,04 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,76 (t, J=7,54 Hz, 6H), 1,90 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 5,37 (m, 0,5H), 5,92 (m, 0,5H), 7,50 (m, 1H), 7,56 (t, J=7,54 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,78 (t, J=7,17 Hz, 1H), 7,93 (d, J=7,35 Hz, 1H); 8,58 (d, J=8,09 Hz, 1H), 8,84 (m, 1H), 14,11 (s, 1H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI+) m/z 413,07 (M+H-Na)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,74 (t, J=7,35 Hz, 6H), 1,88 (s ancho, 2H), 2,30 (s ancho, 2H), 5,35 (s ancho, 0,5H), 5,78 (s ancho, 0,5H), 7,28 (s ancho, 1H), 7,42 (m, J=7,35 Hz, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,79 (d ancho, J=7,35 Hz, 1H), 8,47 (d ancho, J=7,35 Hz, 1H), 8,64 (s ancho, 1H).

Ejemplo 65

30 **3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(1S)-1-feniletil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

Ejemplo 65A

2-[(1S)-1-feniletil]amino}nicotinato de etilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3A sustituyendo (S)-(-)-α-metilbencilamina por 2-etilbutilamina (2,2 g, 81%). EM (DCI) m/z 271 (M+H)⁺.

35 **Ejemplo 65B**

1-[(1S)-1-feniletil]-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3B sustituyendo el producto del Ejemplo 65A por el producto del Ejemplo 3A (0,320 g, 80%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,86 (d, J=6,99 Hz, 3H), 6,65 (c, J=6,99 Hz, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,40 (m, 3H), 8,43 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,73 (dd, J=4,96, 2,02 Hz, 1H).

40 **Ejemplo 65C**

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(1S)-1-feniletil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 65B por el producto del Ejemplo 1B (0,122 g, 36%). EM (ESI-) m/z 445 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,90 (d, J=7,35 Hz, 3H), 6,87 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,25 (m, 6H), 7,55 (m, 1H), 7,65 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,40 (d, J=6,25 Hz, 2H), 15,92 (s, 1H).

Ejemplo 66**2-[2-[3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il]etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona****Ejemplos 66A****5 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo N-(2-bromoetil)ftalimida por bromuro de n-butilo (0,121 g, 20%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,00 (t, $J=5,52$ Hz, 2H), 4,46 (t, $J=5,52$ Hz, 2H), 7,28 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H), 7,80 (s, 4H), 8,38 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H), 8,53 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1H).

10 Ejemplo 66B**2-[2-[3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il]etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 65B por el producto del Ejemplo 1B (0,085 g, 46%). EM (ESI-) m/z 514 (M-H) $^-$; RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6 /TFA) δ 4,09 (t, $J=5,15$ Hz, 2H), 4,87 (m, 2H), 7,11 (dd, $J=7,91$, 4,60 Hz, 1H), 7,19 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J=7,72$ Hz, 1H), 7,58 (m, 5H), 7,84 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 8,34 (dd, $J=4,41$, 1,84 Hz, 1H), 8,42 (dd, $J=7,91$, 1,65 Hz, 1H).

Ejemplo 67**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-hidroxipropil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

Una solución del producto del Ejemplo 73 en THF (5 mL) se hizo reaccionar con borohidruro de sodio (0,022 g, 0,58 mmoles) a 0°C durante 30 minutos. La solución se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C₈ (40mm x 100mm, tamaño de partícula 7 μ m) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%/TFA acuoso al 0,1% a lo largo de 12 minutos (15 minuto tiempo de proceso) a una velocidad de flujo de 70mL/min para producir el compuesto del título. EM (DCI/NH₃) m/z 401 (M+H) $^+$; RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,87 (m, 2H), 3,54 (t, $J=6,43$ Hz, 2H), 4,55 (m, 2H), 7,52 (dd, $J=8,09$, 4,78 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,71 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,94 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 8,58 (dd, $J=8,09$, 1,84 Hz, 1H), 8,90 (dd, $J=4,60$, 1,65 Hz, 1H), 14,13 (s, 1H).

Ejemplo 68**1-ciclopentil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 68A****30 2-(ciclopentilamino)nicotinato de etilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3A sustituyendo ciclopentilamina por 2-etilbutilamina (0,231 g, 67%). EM (ESI+) m/z 235,1 (M+H) $^+$; RMN H^1 (300 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (t, $J=7,17$ Hz, 3H), 1,64 (m, 6H), 2,08 (m, 2H), 4,31 (c, $J=7,23$ Hz, 2H), 4,45 (m, 1H), 6,48 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H), 8,02 (d, $J=5,88$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J=7,91$, 2,02 Hz, 1H), 8,28 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1H).

35 Ejemplo 68B**1-ciclopentil-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3B sustituyendo el producto del Ejemplo 68A por el producto del Ejemplo 3A (0,130 g, 56%). EM (ESI+) m/z 221,08 (M+H) $^+$; RMN H^1 (300 MHz, CDCl₃) δ 1,66 (m, 1H), 1,99 (m, 4H), 2,21 (m, 2H), 5,79 (m, 1H), 7,25 (dd, $J=8,09$, 4,78 Hz, 1H), 8,42 (dd, $J=7,72$, 2,21 Hz, 1H), 8,70 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 68C**1-ciclopentil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-21-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 68B por el producto del Ejemplo 1B (0,133 g, 60%). EM (ESI+) m/z 433,06 (M+H) $^+$; RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,70 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,07 (s, 2H), 2,28 (m, 2H), 6,17 (m, $J=8,64$, 8,64 Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,65 (d, $J=7,72$ Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,93 (d, $J=6,99$ Hz, 1H), 8,57 (dd, $J=7,91$, 2,02 Hz, 1H), 8,86 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1H), 14,05 (s ancho, 1H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,63 (m, 2H), 1,79 (s ancho, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 6,08 (m, 1H), 7,31 (s ancho, 1H), 7,43 (s ancho, 2H), 7,65 (d, $J=6,25$ Hz, 1H), 7,80 (s ancho, 1H), 8,48 (d, $J=7,72$ Hz, 1H), 8,69 (s ancho, 1H).

Ejemplo 69**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 69A****1-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 2-(2-bromometil)-1,3-dioxolano por bromuro de n-butilo (0,86 g, 53%). EM (DCI/NH₃) m/z 265 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,98 (m, 2H), 3,83 (m, 4H), 4,25 (m, 2H), 4,92 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 8,39 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,78 (dd, J=4,96, 2,02 Hz, 1H).

Ejemplo 69B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 69A por el producto del Ejemplo 1B (0,89 g, 62%). EM (DCI/NH₃) m/z 443 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,03 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 4,59 (m, 2H), 4,97 (t, J=4,60 Hz, 1H), 7,51 (dd, J=7,91, 4,60 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,94 (m, 1H), 8,56 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1H), 8,89 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 14,09 (s, 1H).

Ejemplo 70**1-(2,3-dihidroxipropil)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 55B (1,08 g, 0,028 moles) se hizo reaccionar con tetróxido de osmio (0,0007 moles) y N-óxido de N-metilmorfolina (4,96 g, 0,043 moles) en una mezcla 1:1 de agua y THF (50 mL) a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se trató con bisufito sódico y se diluyó con agua. El producto precipitó de la mezcla acuosa y se recogió mediante filtración a vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,09 g, 93%). EM (DCI/NH₃) m/z 417 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,33 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,52 (t, J=6,07 Hz, 1H), 4,78 (d, J=5,52 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,67 (d, J=6,99 Hz, 1H), 8,40 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,53 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 15,80 (m, 1H).

Ejemplo 71**1-cicloheptil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 71A****2-(cicloheptilamino)nicotinato de etilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3A sustituyendo cicloheptilamina por 2-etilbutilamina (1,01 g, 83%). EM (ESI⁺) m/z 263,1 (M+H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (t, J=7,17 Hz, 3H), 1,62 (m, 10H), 2,02 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 4,31 (c, J=7,35 Hz, 2H), 6,45 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 8,05 (d, J=6,99 Hz, 1H), 8,10 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1H), 8,26 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 71B**1-cicloheptil-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3B sustituyendo el producto del Ejemplo 71A por el producto del Ejemplo 3A (0,205 g, 55%). EM (ESI⁺) m/z 249,1 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 1,63 (m, 6H), 1,84 (m, 4H), 2,43 (m, 2H), 5,39 (s, 1H), 7,24 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,71 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 71C**1-cicloheptil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 71B por el producto del Ejemplo 1B (0,041 g, 15%). EM (ESI⁺) m/z 439,07 (M+H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (m, 6H), 1,58 (m, 4H), 1,79 (m, 2H), 5,90 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,66 (m, J=9,56 Hz, 1H), 7,74 (d, J=7,72 Hz, 1H), 7,90 (d, J=6,25 Hz, 1H), 8,54 (d, J=7,35 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,61 (m, 8H), 1,77 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 5,60 (m, 1H), 7,10 (dd, J=7,54, 4,60 Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,66 (dd, J=7,72, 1,47 Hz, 1H), 8,36 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1H), 8,51 (dd, J=4,78, 2,21 Hz, 1H), 15,99 (s, 1H).

Ejemplo 72**1-(3-anilinopropil)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

Una solución del producto del Ejemplo 73 (0,090 g, 0,23 mmoles) y anilina (0,15 mL, 0,23 mmoles) en THF (6 mL) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0,08 g, 0,38 mmoles) y ácido acético glacial (0,025 mL, 0,43 mmoles) a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el sólido resultante se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C₈ (40mm x 100mm, tamaño de partícula 7µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%/TFA acuoso al 0,1% a lo largo de 12 minutos (tiempo de proceso 15 minutos) a una velocidad de flujo de 70 mL/min para producir el compuesto del título. EM (DCI/NH₃) m/z 476 (M+H)⁺. El compuesto del título se disolvió en 1,4-dioxano (6 mL) y HCl 4M en dioxano (2 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla se filtró y la torta del filtro se secó para producir la sal hidrocloreto. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,11 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 4,59 (t, J=6,80 Hz, 2H), 7,18 (s, 3H), 7,34 (d, J=7,35 Hz, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,67 (d, J=7,35 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,94 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,59 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,89 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 13,96 (s, 1H).

Ejemplo 73**3-[3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il]propanal**

Una suspensión agitada del producto del Ejemplo 69B (0,65 g, 0,15 mmoles) en agua (3 mL) y ácido acético glacial (12 mL) a temperatura ambiente se trató gota a gota con ácido sulfúrico (1 mL). La mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora, y después se diluyó con agua. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título (0,455 g, 78%). EM (DCI/NH₃) m/z 399 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,72 (m, 2H), 4,59 (t, J=6,62 Hz, 2H), 7,17 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,67 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,39 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,52 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 9,76 (t, J=2,21 Hz, 1H), 9,76 (t, J=2,21 Hz, 1H).

Ejemplo 74**4-[[3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metil]benzoato de metilo****Ejemplo 74A****4-[[2,4-dioxo-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-1(4H)-il]metil]benzoato de metilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 4-(bromometil)benzoato de metilo por bromuro de n-butilo (1,5 g, 75%). EM (DCI) m/z 313 (M+H)⁺.

Ejemplo 74B**4-[[3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metil]benzoato de metilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 74A por el producto del Ejemplo 1B (0,130 g, 37%). EM (ESI-) m/z 489 (M-H)⁻; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,82 (s, 3H), 5,76 (s, 2H), 7,42 (d, J=8,09 Hz, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,63 (d, J=7,72 Hz, 1H), 7,74 (t, J=7,72 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,46 Hz, 2H), 7,93 (m, 1H), 8,60 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1H), 8,78 (d, J=3,31 Hz, 1H), 14,12 (s ancho, 1H).

Ejemplo 75**5-[[3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metil]-2-furoato de etilo****Ejemplo 75A****5-[[2,4-dioxo-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-1(4H)-il]metil]-2-furoato de etilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 5-clorometil-2-furancarboxilato de etilo por bromuro de n-butilo (0,073 g, 19%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,34 (t, J=7,17 Hz, 3H), 4,32 (c, J=7,35 Hz, 2H), 5,56 (s, 2H), 6,49 (d, J=3,68 Hz, 1H), 7,09 (d, J=3,31 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 8,44 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,76 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 75B**5-[[3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metil]-2-furoato de etilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 75A por el producto del Ejemplo 1B (0,074 g, 69%). EM (DCI/NH₃) m/z 495 (M+H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,26 (t, J=7,17 Hz, 3H), 4,26 (c, J=7,23 Hz, 2H), 5,73 (s, 2H), 6,45 (d, J=3,68 Hz, 1H), 7,19 (d, J=3,68 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,93 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,60 (dd, J=7,91, 1,83 Hz, 1H), 8,86 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 13,80 (s, 1H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (t, J=7,17 Hz, 3H), 4,25 (c, J=7,23 Hz, 2H), 5,55 (s, 2H), 6,22 (d, J=3,31 Hz, 1H),

7,14 (d, $J=3,31$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J=7,72$, 4,60 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,67 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 8,42 (dd, $J=7,72$, 2,20 Hz, 1H), 8,52 (dd, $J=4,60$, 2,21 Hz, 1H), 15,73 (s, 1H).

Ejemplo 76

1-[3-(dimetilamino)propil]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Una solución del producto del Ejemplo 73 (0,085 g, 0,21 mmoles) y dimetilamina (2,0 M en THF, 0,110 mL, 0,22 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) se hizo reaccionar con triacetoxiborohidruro de sodio (0,06 g, 0,28 mmoles) a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a vacío y el sólido resultante se trituró con metanol y dimetilsulfóxido (1:1), se filtró, y se secó para producir el compuesto del título (0,56 g, 61%). (DCI/ NH_3) m/z 428 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,72 (m, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,29 (t, $J=7,17$ Hz, 2H), 4,28 (m, 2H), 7,14 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,55 (ddd, $J=8,27$, 7,17, 1,47 Hz, 1H), 7,67 (dd, $J=8,09$, 1,47 Hz, 1H), 8,37 (dd, $J=7,54$, 2,02 Hz, 1H), 8,53 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1H), 15,93 (s, 1H).

Ejemplo 77

1-[3-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]propil]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 72 sustituyendo N,N,N-trimetiletilelendiamina por anilina. EM (DCI/ NH_3) m/z 485 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. La sal dihidrocloruro del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 72, RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,20 (s, 2H), 2,84 (m, $J=4,41$ Hz, 6H), 3,50 (m, 9H), 4,54 (m, 2H), 7,54 (m, 3H), 7,77 (m, 1H), 7,91 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 8,59 (dd, $J=8,09$, 1,84 Hz, 1H), 8,85 (dd, $J=4,60$, 1,65 Hz, 1H), 10,43 (s, 1H), 14,25 (s, 1H).

Ejemplo 78

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 72 sustituyendo 4-metilpiperazina por anilina. EM (ESI-) m/z 450 ($\text{M}-\text{H}$)⁻. La sal dihidrocloruro del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 72, RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,03 (m, 2H), 3,10 (m, 4H), 3,69 (m, 4H), 3,90 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 7,20 (dd, $J=7,72$, 4,41 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,68 (d, $J=7,72$ Hz, 1H), 8,42 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H), 8,55 (dd, $J=4,41$, 1,84 Hz, 1H), 15,71 (s, 1H).

Ejemplo 79

1-(2-aminoetil)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Una solución del Ejemplo 66 (45,0 mg, 0,087 mmoles) en una mezcla de etanol absoluto (1,5 mL), N,N-dimetilformamida (0,8 mL) y dimetilsulfóxido (1,0 mL) se trató con monohidrato de hidrazina (13,42 mg, 0,261 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó después a reflujo a 80°C durante 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El producto concentrado se purificó mediante una columna de HPLC C_8 eluyendo con acetonitrilo en agua de 20% a 80% con ácido trifluoroacético al 1% para producir la sal de TFA del compuesto del título (0,010 g, 23%). EM (APCI+) m/z 386 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,20 (dd, $J=11,95$, 6,80 Hz, 2H), 4,62 (t, $J=5,52$ Hz, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,65 (t, $J=7,35$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J=7,72$ Hz, 1H), 7,82 (s ancho, 3H), 8,42 (d, $J=9,56$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J=3,31$ Hz, 1H), 15,18 (s ancho, 1H).

Ejemplo 80

1-[3-(dietilamino)propil]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 72 sustituyendo dietilamina por anilina. EM (DCI/ NH_3) m/z 456 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. La sal hidroccloruro del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 72, RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,19 (t, $J=7,17$ Hz, 6H), 2,15 (m, 2H), 3,12 (m, 6H), 4,55 (t, $J=6,62$ Hz, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,95 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 8,61 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H), 8,90 (dd, $J=4,60$, 1,65 Hz, 1H), 10,05 (s, 1H), 13,92 (s, 1H).

Ejemplo 81

1-ciclohexil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 81A

2-(ciclohexilamino)nicotinato de etilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3A sustituyendo

ciclohexilamina por 2-etilbutilamina (1,92 g, 61%). EM (ESI+) m/z 249,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (m, 7H), 1,61 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,31 (c, J=7,11 Hz, 2H), 6,46 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,99 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,10 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1H), 8,25 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 81B.

5 1-ciclohexil-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3B sustituyendo el producto del Ejemplo 81A por el producto del Ejemplo 3A (0,171 g, 35%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (m, 4H), 1,73 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 2,47 (ddd, J=24,82, 12,32, 3,31 Hz, 2H), 5,28 (tt, J=12,27, 3,72 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=6,99, 4,04 Hz, 1H), 8,41 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1H), 8,70 (dd, J=4,78, 2,21 Hz, 1H).

10 Ejemplo 81C

1-ciclohexil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 81B por el producto del Ejemplo 1B (0,073 g, 26%). EM (ESI+) m/z 425,04 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (m, 4H), 1,76 (m, 4H), 1,91 (s, 2H), 5,64 (s, 1H), 7,48 (dd, J=8,09, 4,78 Hz, 1H), 7,55 (t, J=7,54 Hz, 1H), 7,69 (m, J=8,09 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,92 (d, J=8,09 Hz, 1H), 8,56 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1H), 8,86 (d, J=2,21 Hz, 1H), 14,12 (s, 1H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI+) m/z 425,04 (M+H)⁺, 447,1 (M+Na)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31 (m, 4H), 1,52 (d, J=10,66 Hz, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,83 (m, J=12,50 Hz, 2H), 5,41 (t, J=11,03 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,66 (d, J=6,62 Hz, 1H), 8,37 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1H), 8,50 (dd, J=4,60, 2,02 Hz, 1H), 15,94 (s, 1H).

20 Ejemplo 82

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[3-(4-morfolinil)propil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 72 sustituyendo morfolina por anilina (0,053 g 60%). EM (ESI-) m/z 450 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,03 (m, 2H), 3,10 (m, 4H), 3,69 (m, 4H), 3,90 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 7,20 (dd, J=7,72, 4,41 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,68 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,42 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,55 (dd, J=4,41, 1,84 Hz, 1H), 15,71 (s, 1H).

Ejemplo 83

ácido 5-[3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metil]-2-furoico

Una solución del producto del Ejemplo 75B (23 mg, 0,046 mmoles) en THF (1 mL) se trató con NaOH 1N (0,2 mL) a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla se trató con H₂O (5 mL), se ajustó a pH 4 con HCl 1N, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Los extractos se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron. El sólido resultante se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C₈ (25mm x 100mm, tamaño de partícula 7µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%/TFA acuoso al 0,1% a lo largo de 8 minutos (tiempo de proceso 10 minutos) a una velocidad de flujo de 40 mL/min para producir el compuesto del título (0,039 g, 83%). EM (ESI-) m/z 465 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,72 (s, 2H), 6,42 (d, J=3,68 Hz, 1H), 7,11 (d, J=3,31 Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,68 (d, J=7,72 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,92 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,60 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1H), 8,86 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 13,90 (s, 1H).

Ejemplo 84

1-bencil-3-(7-bromo-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

40 Ejemplo 84A

2-amino-5-bromobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromoanilina utilizando el procedimiento descrito en *JCS Perkin* 1, 1979, 1043.

Ejemplo 84B

45 1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridino-3-carboxilato de etilo

A una suspensión de hidruro de sodio (60%, 0,118 g, 2,95 mmoles) en dimetilacetamida anhidra (6 mL) a 0°C en N₂ se le añadió malonato de dietilo (0,472 g, 2,95 mmoles) gota a gota a lo largo de 5 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 15A (0,50 g, 1,97 mmoles), y se calentó a 120°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua fría, y se ajustó a pH 5 con HCl 1 M. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL) y los extractos

combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a vacío. El residuo se recrystalizó en metanol para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,439 g, 68%). EM (ESI+) m/z 325,0 (M+H)⁺, 347,0 (M+Na)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,30 (t, J=7,17 Hz, 3H), 4,32 (c, J=7,23 Hz, 2H), 5,55 (s, 2H), 7,23 (m, 5H), 7,37 (dd, J=7,91, 4,60 Hz, 1H), 8,45 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1H), 8,71 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 13,00 (s, 1H).

Ejemplo 84C

N-[2-(aminosulfonil)-4-bromofenil]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridino-3-carboxamida

El producto del Ejemplo 84B (0,065 g, 0,20 mmoles) se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 84A (0,050 g, 0,20 mmoles) en tolueno (4 mL) a reflujo durante 3 horas. La reacción se enfrió y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,074 g, 70%). EM (ESI+) m/z 528,9 (M+H)⁺, 530,9 (M+H)⁺, 551,1 (M+Na)⁺, 552,9 (M+Na)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,67 (s, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,48 (dd, J=8,09, 4,78 Hz, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,87 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,01 (d, J=2,21 Hz, 1H), 8,55 (dd, J=7,91, 1,65 Hz, 1H), 8,82 (dd, J=4,60, 1,65 Hz, 1H), 12,44 (s, 1H), 16,45 (s, 1H).

Ejemplo 84D

1-bencil-3-(7-bromo-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Una mezcla del producto del Ejemplo 84C (0,074 g, 0,14 mmoles) en hidróxido de potasio acuoso (10%, 5 mL) se calentó a reflujo durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó a pH 3 con HCl 6 M. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con agua, se trituró con tetrahidrofurano/agua, se filtró, y se secó a vacío para producir el compuesto del título (0,060 g, 84%). EM (ESI+) m/z 511,0 (M+H)⁺, 512,9 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,62 (s, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,27 (m, J=4,41 Hz, 5H), 7,36 (m, 1H), 7,50 (d, J=8,82 Hz, 1H), 7,84 (dd, J=8,82, 1,84 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,51 (dd, J=7,91, 1,65 Hz, 1H), 8,68 (m, 1H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI+) m/z 511,0 (M+H-Na)⁺, 512,9 (M+H-Na)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,52 (s, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,24 (m, 5H), 7,71 (m, 1H), 7,76 (d, J=2,21 Hz, 1H), 8,40 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,49 (dd, J=4,60, 2,02 Hz, 1H), 16,09 (s, 1H).

Ejemplo 85

1-bencil-3-(1,1-dioxido-7-fenil-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 85A

N-[3-(aminosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridino-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C sustituyendo 2-amino-5-fenilbencenosulfonamida por 2-amino-5-bromobencenosulfonamida (0,084 g, 79%). EM (ESI+) m/z 527,1 (M+H)⁺, 549,1 (M+Na)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,68 (s, 2H), 7,2-7,8 (m, 13H), 7,98 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 12,49 (s, 1H), 16,67 (s, 1H).

Ejemplo 85B

1-bencil-3-(1,1-dioxido-7-fenil-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84D sustituyendo el producto del Ejemplo 85A por el producto del Ejemplo 84C (0,055 g, 69%). EM (ESI+) m/z 509,1 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,71 (s, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,49 (m, 4H), 7,79 (m, J=7,35 Hz, 3H), 8,07 (m, J=11,03, 2,21 Hz, 2H), 8,60 (dd, J=7,91, 1,65 Hz, 1H), 8,81 (m, J=3,68 Hz, 1H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI+) m/z 531,0 (M+), 509,1 (M-Na+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,53 (s, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,25 (m, J=4,41 Hz, 4H), 7,39 (m, 2H), 7,49 (t, J=7,54 Hz, 2H), 7,71 (d, J=6,99 Hz, 2H), 7,89 (m, 2H), 8,42 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,49 (dd, J=4,60, 2,02 Hz, 1H), 15,99 (s, 1H).

Ejemplo 86

1-bencil-3-(7-ciclohexil-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 86A

2-amino-5-ciclohexilbencenosulfonamida

Una solución de 4-ciclohexilnilina (0,877 g, 5,0 mmoles, 1,0 eq) en nitroetano (5 mL) se enfrió a -40°C, se trató gota a gota con isocianato de clorosulfonilo (0,87 g, 0,523 mL, 6,15 mmoles, 1,23 eq), se templó a 0°C, se trató con tricloruro de aluminio (0,85 g, 6,35 mmoles, 1,27 eq), se calentó en un baño de aceite a 110°C durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en 200 mL de agua con hielo. La mezcla se filtró y la torta del filtro se enjuagó

con agua fría, se disolvió en H_2SO_4 al 50% (25 mL), se calentó a reflujo durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 200 mL de agua con hielo, y se neutralizó cuidadosamente a pH 7 con NaOH al 40%. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron para producir 0,40 g del producto deseado (rendimiento 31%). EM (ESI+) m/z 255,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 272,1 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}$)⁺, 277,0 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺; RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,32 (m, 4H), 1,71 (m, 6H), 2,36 (m, 1H), 5,64 (s, 2H), 6,72 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J=8,46$, 2,21 Hz, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,38 (d, $J=2,21$ Hz, 1H).

Ejemplo 86B

N-[2-(aminosulfonil)-4-ciclohexilfenil]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridino-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C sustituyendo el producto del Ejemplo 86A por 2-amino-5-bromobencenosulfonamida (0,081 g, 76%). EM (ESI+) m/z 533,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 555,2 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺; RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,27 (m, 1H), 1,45 (m, 4H), 1,72 (m, 1H), 1,85 (m, 4H), 2,61 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 7,26 (m, 4H), 7,50 (m, 4H), 7,76 (d, $J=1,84$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=8,46$ Hz, 2H), 8,54 (dd, $J=8,09$, 1,47 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 12,31 (s, 1H), 16,78 (s, 1H).

Ejemplo 86C

1-bencil-3-(7-ciclohexil-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84D sustituyendo el producto del Ejemplo 86B por el producto del Ejemplo 84C (0,040 g, 53%). EM (ESI+) m/z 533,1 ($\text{M}+\text{H}+\text{H}_2\text{O}$)⁺, 555,1 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{Na}$)⁺, 515,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,34 (m, 5H), 1,77 (m, 5H), 2,60 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 7,25 (m, 4H), 7,51 (m, $J=9,56$ Hz, 4H), 7,88 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 12,31 (s, 1H), 16,78 (s, 1H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,41 (m, 5H), 1,70 (m, 5H), 3,79 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 7,12 (dd, $J=7,54$, 4,60 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,41 (dd, $J=8,64$, 2,02 Hz, 1H), 7,67 (d, $J=2,21$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J=8,46$ Hz, 1H), 8,38 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H), 8,43 (dd, $J=4,60$, 2,02 Hz, 1H), 11,15 (s, 1H).

Ejemplo 87

1-bencil-3-(7-terc-butil-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 87A

N-[2-(aminosulfonil)-4-terc-butilfenil]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridino-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C sustituyendo 2-amino-5-terc-butilbencenosulfonamida por 2-amino-5-bromobencenosulfonamida (0,072 g, 79%). EM (ESI+) m/z 507,12 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 524,2 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}$)⁺, 529,1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺; RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,33 (s, 9H), 5,68 (s, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,29 (m, $J=3,68$ Hz, 4H), 7,47 (m, 3H), 7,70 (dd, $J=8,64$, 2,39 Hz, 1H), 7,88 (d, $J=8,82$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=2,21$ Hz, 1H), 8,54 (dd, $J=8,09$, 1,84 Hz, 1H), 8,81 (dd, $J=4,60$, 1,65 Hz, 1H), 12,33 (s, 1H), 16,79 (s, 1H).

Ejemplo 87B

1-bencil-3-(7-terc-butil-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84D sustituyendo el producto del Ejemplo 87A por el producto del Ejemplo 84C (0,040 g, 100%). EM (ESI+) m/z 489,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 511,1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺; RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,34 (s, 9H), 5,70 (s, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,29 (m, $J=4,41$ Hz, 4H), 7,48 (m, 1H), 7,59 (d, $J=8,82$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,81 (d, $J=10,66$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J=6,62$ Hz, 1H), 8,79 (s, 1H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,32 (s, 9H), 5,53 (s, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,25 (m, $J=4,41$ Hz, 5H), 7,59 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 8,42 (d, $J=7,35$ Hz, 1H), 8,50 (m, $J=3,86$, 2,02 Hz, 1H).

Ejemplo 88

1-bencil-4-hidroxi-3-(7-metil-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 88A

N-[2-(aminosulfonil)-4-metilfenil]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridino-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C sustituyendo 2-amino-5-metilbencenosulfonamida por 2-amino-5-bromobencenosulfonamida (0,075 g, 90%). EM (ESI+) m/z 465,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 482,0 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}$)⁺, 487,1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,39 (s, 3H), 5,68 (s, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,47 (m, 4H), 7,73 (d, $J=1,47$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 8,54 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H), 8,81 (dd, $J=4,60$, 1,65 Hz, 1H), 12,30 (s, 1H), 16,78 (s, 1H).

Ejemplo 88B**1-bencil-4-hidroxi-3-(7-metil-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84D sustituyendo el producto del Ejemplo 88A por el producto del Ejemplo 84C (0,031 g, 42%). EM (ESI+) m/z 447,0 (M+H)⁺, 469,1 (M+Na)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,41 (s, 3H), 5,65 (s, 2H), 7,24 (m, 5H), 7,45 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 8,54 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,37 (s, 3H), 5,55 (s, 2H), 7,21 (m, 7H), 7,41 (d, J=8,46 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,43 (d, J=8,09 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H).

Ejemplo 89**1-butil-3-(6-cloro-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 89A****1-butil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridino-3-carboxilato de etilo**

A una suspensión de NaH (95%, 0,44 g, 18,2 mmoles) en 15 mL de DMA anhidra a 10°C en N₂ se le añadió malonato de dietilo (2,9 g, 18,2 mmoles) gota a gota a lo largo de 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se trató con el producto del Ejemplo 1B (2,0 g, 9,1 mmoles) y se calentó a 120°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua fría ajustando el pH a 5 con HCl 1 M. La capa orgánica se lavó 2 x 100 mL con agua, 2 x 100 mL con salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el producto filtrado se concentró a vacío. El residuo se recrystalizó en hexano/acetato de etilo para producir el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco (1,84 g, rendimiento 70%). EM (APCI+) m/z 291 (M+H)⁺.

Ejemplo 89B**N-[2-(aminosulfonil)-4-clorofenil]-1-butil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridino-3-carboxamida**

Una mezcla del producto del Ejemplo 89A (87 mg, 0,3 mmoles) y 2-amino-4-clorobencenosulfonamida (62 mg, 0,3 mmoles) en tolueno (5 mL) se sometió a reflujo durante 16 horas, se enfrió, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó para producir la amida deseada en forma de un sólido de color blanquecino (80 mg, 59% rendimiento).

EM (APCI+) m/z 451 (M+H)⁺.

Ejemplo 89C**1-butil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridino-3-carboxilato de etilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C sustituyendo el producto del Ejemplo 89B por el producto del Ejemplo 84B (0,037 g, 53%). EM (ESI-) m/z 431 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,93 (t, J=7,17 Hz, 3H), 1,34 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 7,14 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=8,27, 2,02 Hz, 1H), 7,42 (d, J=1,84 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8,46 Hz, 1H), 8,37 (dd, J=7,54, 2,02 Hz, 1H), 8,54 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 16,09 (s, 1H).

Ejemplo 90**1-bencil-3-(8-bromo-5-metil-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 90A****N-[2-(aminosulfonil)-3-bromo-6-metilfenil]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridino-3-carboxamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C sustituyendo 2-amino-6-bromo-3-metilbencenosulfonamida por 2-amino-5-bromobencenosulfonamida para producir el compuesto del título bruto (0,1 g, 98%).

Ejemplo 90B**1-bencil-3-(8-bromo-5-metil-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84D sustituyendo el producto del Ejemplo 90A por el producto del Ejemplo 84C. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con diclorometano y metanol (98:2) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, (0,03 g, rendimiento 31%). EM (ESI-) m/z 525 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 16,0 (s ancho, 1H), 8,49 (dd, J=4,8,

1,8 Hz, 1H), 8,44 (dd, $J=7,7$, 1,8 Hz, 1H), 7,45 (s ancho, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,16 (dd, $J=4,8$, 3,3 Hz, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,85 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 5,53 (s ancho, 2H), 2,43 (s, 3H).

Ejemplo 91

1-bencil-3-(8-fluoro-5-metil-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 91A

N-[2-(aminosulfonil)-3-fluoro-6-metilfenil]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridino-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C sustituyendo 2-amino-6-fluoro-3-metilbencenosulfonamida por 2-amino-5-bromobencenosulfonamida para producir el compuesto del título bruto (0,120 g, 100%).

Ejemplo 91B

1-bencil-3-(8-fluoro-5-metil-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84D sustituyendo el producto del Ejemplo 91A por el producto del Ejemplo 84C. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con diclorometano y metanol (98:2) en forma de un sólido de color blanco, (0,05 g, rendimiento 44%). EM (ESI-) m/z 463 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 16,1 (s ancho, 1H), 8,49 (dd, $J=4,6$, 2,0 Hz, 1H), 8,44 (dd, $J=7,7$, 1,8 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,47 (dd, $J=7,3$, 5,8 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,16 (dd, $J=7,7$, 5,8 Hz, 1H), 6,99 (t, $J=8,8$ Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

Ejemplo 92

1-bencil-4-hidroxi-3-(5-isopropil-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 92A

N-[2-(aminosulfonil)-6-isopropilfenil]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridino-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C sustituyendo 2-amino-3-isopropilbencenosulfonamida por 2-amino-5-bromobencenosulfonamida (0,050 g, 55%) después de la cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 4:1 hexano/acetato de etilo). RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,12 (d, $J=6,62$ Hz, 3H), 1,26 (d, $J=6,99$ Hz, 3H), 3,06 (m, 1H), 5,69 (m, 2H), 7,27 (m, 5H), 7,39 (s, 2H), 7,48 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H), 7,55 (t, $J=7,72$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J=7,72$, 1,10 Hz, 1H), 8,53 (dd, $J=7,91$, 1,65 Hz, 1H), 8,83 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1H), 11,75 (s, 1H), 16,83 (s, 1H).

Ejemplo 92B

1-bencil-4-hidroxi-3-(5-isopropil-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84D sustituyendo el producto del Ejemplo 92a por el producto del Ejemplo 84C (0,038 g, 75%). EM (ESI+) m/z 475,1 (M+H)⁺, 492,1 (M+H₂O)⁺, 497,1 (M+Na)⁺. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,34 (d, $J=6,62$ Hz, 6H), 3,30 (m, 1H), 5,73 (s, 2H), 7,27 (m, 5H), 7,54 (m, 2H), 7,78 (m, $J=16,18$, 7,72 Hz, 2H), 8,62 (dd, $J=7,91$, 1,65 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 14,64 (s, 1H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,32 (d, $J=6,62$ Hz, 6H), 3,42 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,25 (m, $J=4,41$ Hz, 4H), 7,29 (m, 1H), 7,53 (m, $J=7,72$, 1,84 Hz, 2H), 8,46 (m, 2H), 16,06 (s, 1H).

Ejemplo 93

1-bencil-4-hidroxi-3-(5-metil-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 93A

N-[2-(aminosulfonil)-6-metilfenil]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridino-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C sustituyendo 2-amino-3-metilbencenosulfonamida por 2-amino-5-bromobencenosulfonamida (0,059 g, 100%). RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,27 (s, 3 H) 5,68 (m, 2 H) 7,24 (m, 5 H) 7,46 (m, 4 H) 7,59 (d, $J=6,99$ Hz, 1 H) 7,79 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 8,54 (dd, $J=8,09$, 1,84 Hz, 1 H) 8,83 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1 H) 11,90 (s, 1 H) 16,79 (s, 1H).

Ejemplo 93B**1-bencil-4-hidroxi-3-(5-metil-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84D sustituyendo el producto del Ejemplo 93A por el producto del Ejemplo 84C (0,015 g, 25%) después de la cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con diclorometano/metanol 98:2).

EM (ESI+) m/z 447,0 (M+H)⁺, 469,1 (M+Na)⁺. RMN H¹ (300 MHz, -d6) δ 2,52 (m, 3 H) 5,75 (m, 2 H) 7,23 (m, 1 H) 7,30 (m, 4 H) 7,47 (t, J=7,72 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=8,09, 4,78 Hz, 1 H) 7,69 (d, J=7,35 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 8,63 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 8,85 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1 H) 14,41 (s, 1 H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1d. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,48 (s, 3 H) 5,56 (s, 2 H) 7,21 (m, 6 H) 7,49 (d, J=7,35 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=7,35 Hz, 1 H) 8,47 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 11,98 (s, 1 H).

Ejemplo 94**1-bencil-3-(5-bromo-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 94A****N-[2-(aminosulfonil)-6-bromofenil]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridino-3-carboxamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C sustituyendo 2-amino-3-metilbencenosulfonamida por 2-amino-5-bromobencenosulfonamida (0,080 g, 25%) después de la cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 2:1 hexano/acetato de etilo). EM (ESI+) m/z 529,0 (M+H)⁺, 530,9 (M+H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,71 (m, 2 H) 7,23 (m, 1 H) 7,32 (m, 4 H) 7,50 (m, 2 H) 7,62 (s, 2 H) 7,96 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1 H) 8,02 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1 H) 8,55 (dd, J=7,91, 1,65 Hz, 1 H) 8,85 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1 H) 11,95 (s, 1 H) 16,51 (s, 1 H).

Ejemplo 94B**1-bencil-3-(5-bromo-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84D sustituyendo el producto del Ejemplo 94A por el producto del Ejemplo 84C (0,040 g, 54%). EM (ESI+) m/z 510,9 (M+H)⁺, 512,9 (M+H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,56 (s, 2 H) 7,23 (m, 8 H) 7,76 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 8,46 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 8,55 (m, 1 H) 16,17 (s, 1 H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1d. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,53 (s, 2 H) 7,17 (m, 2 H) 7,25 (m, 5 H) 7,71 (d, J=6,99 Hz, 1 H) 7,90 (m, 1 H) 8,43 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 8,49 (dd, J=4,60, 2,02 Hz, 1 H) 16,38 (s, 1 H).

Ejemplo 95**1-bencil-3-(1,1-dioxido-5-propil-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 95A****N-[2-(aminosulfonil)-6-propilfenil]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridino-3-carboxamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C sustituyendo 2-amino-3-propilbencenosulfonamida por 2-amino-5-bromobencenosulfonamida (0,062 g, 59%). EM (DCI/NH₃) m/z 493 (M+H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,83 y 0,93 (dos t, J=7,35 Hz, 3H), 1,57 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 5,66 (m, 2H), 7,28 (m, 5H), 7,41 (s, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,81 (dd, J=7,72, 1,47 Hz, 1H), 8,53 (dd, J=7,91, 1,65 Hz, 1H), 8,83 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 11,82 (s, 1H), 16,80 (s, 1H).

Ejemplo 95B**1-bencil-3-(1,1-dioxido-5-propil-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84D sustituyendo el producto del Ejemplo 95A por el producto del Ejemplo 84C (0,029 g, 50%). EM (ESI-) m/z 473 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,03 (t, J=7,17 Hz, 3H), 1,68 (m, 2H), 2,83 (t, J=7,72 Hz, 2H), 5,53 (s, 2H), 7,19 (m, 7H), 7,44 (d, J=6,25 Hz, 1H), 7,53 (d, J=7,35 Hz, 1H), 8,43 (dd, J=7,54, 1,84 Hz, 1H), 8,48 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 16,02 (s, 1H).

Ejemplo 96**1-bencil-3-(5-etil-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 96A****N-[2-(aminosulfonil)-6-etilfenil]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridino-3-carboxamida**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C sustituyendo 2-amino-3-etilbencenosulfonamida por 2-amino-5-bromobencenosulfonamida (0,070 g, 74%). EM (ESI-) m/z 479 (M+H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (t, J=7,54 Hz, 3H), 2,61 (c, J=7,60 Hz, 2H), 5,70 (m, 2H), 7,27 (m, 5H), 7,42 (s, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,81 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1H), 8,53 (dd, J=7,91, 1,65 Hz, 1H), 8,83 (dd, J=4,41, 1,84 Hz, 1H), 11,82 (s, 1H), 16,80 (s, 1H).

Ejemplo 96B**1-bencil-3-(5-etil-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84D sustituyendo el producto del Ejemplo 96A por el producto del Ejemplo 84C (0,060 g, 93%). EM (ESI-) m/z 459 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,30 (t, J=7,54 Hz, 3H), 2,86 (c, J=7,35 Hz, 2H), 5,53 (s, 2H), 7,14 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,22 (m, 6H), 7,46 (d, J=7,72 Hz, 1H), 7,53 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,44 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,48 (dd, J=4,78, 1,83 Hz, 1H), 15,98 (s, 1H).

Ejemplo 97**1,1-dioxido de 3-(1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)-2H-1,2,4-benzotiadiazino-5-carbonitrilo**

20 El producto del Ejemplo 94B (0,329 g, 0,643 mmoles) y CuCN (0,29 g, 3,21 mmoles) en DMF anhidra (5 mL) se calentaron en N₂ a 145° durante 22 hrs. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH₂Cl₂ (50 mL) y HCl ac. 1N (10 mL), y se agitó vigorosamente durante 15 minutos. las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x50 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con HCl acuoso 1N (20 mL) y NaCl acuoso saturado, después se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y la concentración mediante evaporación rotatoria, el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea de gel de sílice (2,5x14 cm, EtOAc al 5%/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título (0,136 g, 46%). EM (ESI-) m/z 456 (M-H)⁻. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,69 (s, 2 H) 7,26 (m, 5 H) 7,47 (dd, J=7,91, 4,60 Hz, 1 H) 7,62 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 8,25 (m, 2 H) 8,59 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 8,80 (dd, J=4,60, 1,65 Hz, 1 H) 15,67 (s, 1 H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 5,53 (s, 2 H) 7,20 (m, 6 H) 7,41 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=7,35 Hz, 1 H) 8,07 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,43 (dd, J=7,54, 1,65 Hz, 1 H) 8,51 (dd, J=4,60, 1,65 Hz, 1 H) 17,35 (s, 1 H).

Ejemplo 98**1-butil-3-(1,1-dioxido-4H-pirido[3,2-e][1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2(1H)-quinolinona****Ejemplo 98A****3-nitropiridino-2-tiol**

35 La 2-mercapto-3-nitropiridina se preparó tratando 3-nitro-2-cloro-piridina (50g, 0,0317 moles) con tiourea (24 g, 0,0317 moles) en 200 mL de etanol a reflujo durante varias horas. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, se añadió una solución de 7,19 mL de KOH (42,8 g en 115 mL de agua) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción bruta se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró hasta 50% de su volumen a vacío. Después de diluir con 300 mL de agua, el producto se aisló mediante filtración a vacío en forma de un sólido de color naranja que se utilizó sin purificación adicional. EM (DCI/NH₃) m/z 157 (M+H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,76 (m, 1H), 7,67 (dd, J=8,46, 4,78 Hz, 1H), 8,63 (dd, J=8,46, 1,47 Hz, 1H), 8,73 (dd, J=4,60, 1,65 Hz, 1H).

Ejemplo 98B**3-aminopiridino-2-sulfonamida**

45 El compuesto del título, (3-aminopirid-2-il)sulfonamida se preparó en 3 etapas (rendimiento 80%) a partir de 2-mercapto-3-nitropiridina de acuerdo con el procedimiento de R. Lejeune y colaboradores como se describe en J. pharm. Belg., 39, 217-224, 1984. EM (DCI/NH₃) m/z 174 (M+H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,00 (s, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,34 (s, 2H), 7,82 (dd, J=4,04, 1,47 Hz, 1H).

Ejemplo 98C**N-[2-(aminosulfonil)piridin-3-il]-1-butil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolino-3-carboxamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 89B sustituyendo 3-amino-piridino-2-sulfonamida por 2-amino-4-clorobenceno-sulfonamida.

5 **Ejemplo 98D****1-butil-3-(1,1-dioxido-4H-pirido[3,2-e][1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2(1H)-quinolinona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84D sustituyendo el producto del Ejemplo 98C por el producto del Ejemplo 84C en forma de un sólido de color blanco (0,065 g, 22%). EM (ESI-) m/z 397 (M-H)⁻; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,96 (t, J=7,35 Hz, 3H), 1,46 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 4,34 (m, 2H), 7,46 (t, J=7,54 Hz, 1H), 7,82 (m, 3H), 8,23 (d, J=6,99 Hz, 1H), 8,26 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,70 (d, J=3,68 Hz, 1H), 14,38 (s, 1H), 15,12 (s, 1H).

Ejemplo 99**1-bencil-3-(1,1-dioxido-4H-pirido[3,2-e][1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2(1H)-quinolinona****Ejemplo 99A**15 **1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolino-3-carboxilato de etilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84B sustituyendo 1-bencil-1H-benzo[d][1,3]oxazino-2,4-diona por el producto del Ejemplo 15A.

Ejemplo 99B**N-[2-(aminosulfonil)piridin-3-il]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolino-3-carboxamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C sustituyendo el producto del Ejemplo 99A por el producto del Ejemplo 84B y sustituyendo (3-amino-pirid-2-il)sulfonamida por 2-amino-5-bromobencenosulfonamida para producir el producto bruto en forma de un sólido de color blanquecino.

Ejemplo 99C**1-bencil-3-(1,1-dioxido-4H-pirido[3,2-e][1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2(1H)-quinolinona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84D sustituyendo el producto del Ejemplo 99B por el producto del Ejemplo 84C (0,076 g, 38%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,64 (s, 2H), 7,29 (m, 5H), 7,43 (m, J=7,72, 7,72 Hz, 1H), 7,54 (d, J=8,46 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 8,23 (m, 2H), 8,69 (d, J=3,31 Hz, 1H).

Ejemplo 100**1-bencil-3-(1,1-dioxido-4H-pirido[3,2-e][1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**30 **Ejemplo 100A****N-[2-(aminosulfonil)piridin-3-il]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridino-3-carboxamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C sustituyendo 3-amino-piridino-2-sulfonamida por 2-amino-5-bromobenceno-sulfonamida. EM (ESI-) m/z 452 (M+H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,66 (s, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,70 (m, 3H), 8,52 (m, 2H), 8,77 (s, 3H), 12,56 (s, 1H), 16,34 (s, 1H).

Ejemplo 100B**1-bencil-3-(1,1-dioxido-4H-pirido[3,2-e][1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84D sustituyendo el producto del Ejemplo 100A por el producto del Ejemplo 84C para producir después de la purificación mediante HPLC en fase reversa (gradiente agua/acetonitrilo/NH₄OAc al 0,1%) el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,053 g, 10%). EM (ESI-) m/z 432 (M-H)⁻; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,70 (m, 2H), 7,25 (m, 7H), 7,50 (dd, J=7,91, 4,60 Hz, 1H), 7,80 (dd, J=8,46, 4,41 Hz, 1H), 8,17 (d, J=8,46 Hz, 1H), 8,60 (m, J=5,79, 1,88, 1,88 Hz, 1H), 8,68 (dd, J=4,41, 1,10 Hz, 1H), 8,82 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 101**5-cloro-3-(1,1-dioxido-4H-pirido[3,2-e][1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2(1H)-quinolinona****Ejemplo 101A****5-cloro-2H-3,1-benzoxazino-2,4(1H)-diona**

5 Una solución de hidróxido de potasio (1,68 g, 30 mmoles) y ácido 2-amino-6-clorobenzoico (3,43 g, 20 mmoles) en agua (25 mL) a 0°C se trató gota a gota con fosgeno al 20% en tolueno (16,8 mL, 32 mmoles) dando como resultado un precipitado. La mezcla se agitó durante 1 hora y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título (3,6 g, 91%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,11 (d, $J=7,35$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J=6,99$ Hz, 1H), 7,66 (t, $J=8,09$ Hz, 1H), 11,83 (s, 1H).

Ejemplo 101B**10 5-cloro-1-(3-metilbutil)-2H-3,1-benzoxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 1-bromo-3-metilbutano por bromuro de n-butilo y sustituyendo el producto del Ejemplo 101A por el producto del Ejemplo 1A (0,610 g, 45%). EM (DCI) m/z 285 ($M+\text{NH}_4$) $^+$.

Ejemplo 101C**15 5-cloro-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolino-3-carboxilato de etilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 89A sustituyendo el producto del Ejemplo 101B por el producto del Ejemplo 1B (0,600 g, 80%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96 (d, $J=6,62$ Hz, 6H), 1,32 (t, $J=7,17$ Hz, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,70 (m, $J=13,24$, 6,62 Hz, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,35 (c, $J=6,99$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J=6,99$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 13,88 (s, 1H).

20 Ejemplo 101D**N-[2-(aminosulfonil)piridin-3-il]-5-cloro-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolino-3-carboxamida**

25 El producto del Ejemplo 101C (0,170 g, 0,50 mmoles) se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 98A (0,086 g, 0,50 mmoles) en tolueno (6 mL) a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó para producir el compuesto del título (0,200 g, 86%). EM (DCI) m/z 465 ($M+\text{H}$) $^+$. 1 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,99 (d, $J=6,62$ Hz, 6H), 1,51 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 7,45 (d, $J=7,35$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=8,82$ Hz, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,77 (m, 2H), 8,45 (dd, $J=8,46$, 1,47 Hz, 1H), 8,53 (dd, $J=4,60$, 1,29 Hz, 1H), 12,84 (s, 1H), 17,22 (s, 1H).

Ejemplo 101E**5-cloro-3-(1,1-dioxido-4H-pirido[3,2-e][1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2(1H)-quinolinona**

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84D sustituyendo el producto del Ejemplo 101D por el producto del Ejemplo 84C (0,200 g, 98%). EM (ESI-) m/z 445 ($M-\text{H}$) $^-$. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,98 (d, $J=6,62$ Hz, 6H), 1,45 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 7,08 (d, $J=7,35$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J=8,27$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J=8,46$, 4,41 Hz, 1H), 7,78 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J=4,41$ Hz, 1H), 15,77 (s, 1H).

35 Ejemplo 102**1-bencil-3-(1,1-dioxido-4H-pirido[3,2-e][1,2,4]tiadiazin-3-il)hidroxi-5-metil-2(1H)-quinolinona****Ejemplo 102A****1-Bencil-(4-metil)benzo[2,3-d][1,3]oxazino-2,4-diona**

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo bromuro de bencilo por bromuro de n-butilo y sustituyendo (4-metil)benzo[2,3-d][1,3]oxazino-2,4-diona por el producto del Ejemplo 1A (0,67 g, 60%). EM (DCI+) m/z 268 ($M+\text{H}$) $^+$; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,66 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 7,07 (d, $J=8,48$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J=7,80$ Hz, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,57 (t, $J=7,46$ Hz, 1H).

Ejemplo 102B**1-bencil-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolino-3-carboxilato de etilo**

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84A sustituyendo el producto

del Ejemplo 102A por el producto del Ejemplo 15A (0,71 g, 89%). EM (DCI+) m/z 338 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 (t, J=7,17 Hz, 3H), 2,77 (s, 3H), 4,39 (c, J=7,23 Hz, 2H), 5,47 (s, 2H), 7,05 (d, J=7,35 Hz, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,31 (m, 2H), 7,47 (t, J=8,09 Hz, 1H), 14,43 (s, 1H).

Ejemplo 102C

5 N-[2-(aminosulfonil)piridin-3-il]-1-bencil-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolino-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C sustituyendo el producto del Ejemplo 102B por el producto del Ejemplo 84B y sustituyendo el producto del Ejemplo 98A por 2-amino-5-bromobencenosulfonamida (0,163 g, 41%). EM (ESI+) m/z 465 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,82 (s, 3H), 5,59 (s, 2H), 7,15 (d, J=7,35 Hz, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,33 (m, 3H), 7,56 (t, J=7,91 Hz, 1H), 7,72 (m, 3H), 8,51 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 12,93 (s, 1H), 17,16 (m, 1H).

Ejemplo 102D

1-bencil-3-(1,1-dioxido-4H-pirido[3,2-e][1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-5-metil-2(1H)-quinolinona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84D sustituyendo el producto del Ejemplo 102C por el producto del Ejemplo 84C (0,064 g, 41%). EM (ESI+) m/z 447 (M+H)⁺. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI-) m/z 445 (M-H)⁻; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,81 (s, 3H), 5,37 (dd, J=6,07, 2,02 Hz, 2H), 6,80 (d, J=7,35 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,09 Hz, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,29 (m, 2H), 7,57 (dd, J=8,46, 4,41 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=8,46, 1,47 Hz, 1H), 8,44 (dd, J=4,41, 1,47 Hz, 1H), 16,29 (s, 1H).

Ejemplo 103

20 3-(1,1-dioxido-4H-pirido[3,2-e][1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]-2(1H)-quinolinona

Ejemplo 103A

1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]-2H-3,1-benzoxazino-2,4(1H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo anhídrido isatoico por el producto del Ejemplo 1A y 2-metil-5-clorometiltiazol por bromuro de n-butilo para producir (0,410 g, 73%).

Ejemplo 103B

1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolino-3-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84A sustituyendo el producto del Ejemplo 103A por el producto del Ejemplo 15B (0,132 g, 25%). EM (ESI-) m/z 343 (M-H)⁻; RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 1,49 (t, J=6,99 Hz, 3H), 2,61 (s, 3H), 4,53 (c, J=7,23 Hz, 2H), 5,54 (s, 2H), 7,27 (t, J=8,09 Hz, 1H), 7,41 (d, J=8,46 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 8,21 (dd, J=8,09, 1,47 Hz, 1H), 14,32 (s, 1H).

Ejemplo 103C

N-[2-(aminosulfonil)piridin-3-il]-1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]-2;4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolino-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento del Ejemplo 84C sustituyendo el producto del Ejemplo 99A por el producto del Ejemplo 84B y sustituyendo 3-amino-piridino-2-sulfonamida por 2-amino-5-bromobencenosulfonamida (0,148 g, 79%). EM (APCI) m/z 472 (M+H)⁺. ¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,55 (s, 3H), 5,69 (s, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,42 (t, J=6,62 Hz, 1H), 7,81 (m, 4H), 8,17 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,52 (d, J=2,57 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 12,67 (s, 1H), 16,28 (s, 1H).

Ejemplo 103D

40 3-(1,1-dioxido-4H-pirido[3,2-e][1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]-2(1H)-quinolinona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84D sustituyendo el producto del Ejemplo 103C por el producto del Ejemplo 84C (0,033 g, 68%). EM (APCI) m/z 454 (M+H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,56 (s, 3H), 5,74 (s, 2H), 7,48 (t, J=6,80 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,88 (m, 4H), 8,24 (m, 2H), 8,71 (dd, J=4,41, 1,47 Hz, 1H), 14,01 (s, 1H).

Ejemplo 104**1-bencil-4-hidroxi-3-(7-metil-1,1-dioxido-4H-pirido[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-3-il)-2(1H)-quinolinona****Ejemplo 104A****Cloruro de (2-amino-5-metilpirid-3-il)sulfonilo**

- 5 El cloruro de (2-amino-5-metilpirid-3-il)sulfonilo se preparó a partir de 2-amino-5-picolina mediante el método descrito por Weller, H.N. en el documento US 5.378.704. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,20 (s, 3H), 7,70 (s ancho, 2H), 7,85 (d, $J=5,52$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J=2,21$ Hz, 1H).

Ejemplo 104B**2-amino-5-metilpiridino-3-sulfonamida**

- 10 El producto del Ejemplo 104A se hizo reaccionar con hidróxido de amonio concentrado a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro con un rendimiento cuantitativo. EM (DCI/ NH_3) m/z 188 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,17 (m, 3H), 6,28 (s, 2H), 7,43 (s, 2H), 7,70 (d, $J=1,84$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=2,21$ Hz, 1H).

Ejemplo 104C

- 15 **N-[3-(aminosulfonil)-5-metilpiridin-2-il]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolino-3-carboxamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C sustituyendo el producto del Ejemplo 104B por 2-amino-5-bromobenzenosulfonamida.

Ejemplo 104D**1-bencil-4-hidroxi-3-(7-metil-1,1-dioxido-4H-pirido[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-3-il)-2(1H)-quinolinona**

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84D sustituyendo el producto del Ejemplo 104C por el producto del Ejemplo 84C (0,20 g, 35%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,32 (m, 3H), 5,45 (s, 2H), 5,97 (s, 1H), 7,22 (m, 9H), 7,50 (m, 1H), 7,91 (dd, $J=7,91$, 1,65 Hz, 1H), 11,50 (m, 1H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,37 (m, 3H), 5,39 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,24 (m, 6H), 7,39 (m, 1H), 7,94 (d, $J=1,47$ Hz, 1H), 8,13 (dd, $J=7,91$, 1,65 Hz, 1H),
25 8,43 (d, $J=1,84$ Hz, 1H), 16,49 (m, 1H)

Ejemplo 105**1-butil-4-hidroxi-3-(7-metil-1,1-dioxido-4H-pirido[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-3-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 105A****3-{[3-(aminosulfonil)-5-metilpiridin-2-il]amino}-3-oxopropanoato de etilo**

- 30 El producto del Ejemplo 104B (1,0 g, 0,0053 moles) en 10 mL de THF que contenía 5 mL de piridina se trató con 3-cloro-3-oxopropionato de etilo (0,97 g, 0,0064 moles) a temperatura ambiente durante varias horas. La mezcla de reacción se concentró hasta la mitad de su volumen original y después se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua y se secó a vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,19 g, rendimiento 75%). EM (ESI) m/z 300 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,19 (t, $J=7,17$ Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 4,11 (c, $J=7,23$ Hz, 2H), 7,60 (s, 2H), 8,06 (d, $J=1,47$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J=1,84$ Hz, 1H), 9,79 (s, 1H).
- 35

Ejemplo 105C**(7-metil-1,1-dioxido-4H-pirido[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-3-il)acetato etilo**

- 40 El producto del Ejemplo 105A (0,363 g, 0,0012 moles) en 20 mL de etanol se hizo reaccionar con carbonato de sodio (0,350 g, 0,0033 moles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se filtró para eliminar el exceso de carbonato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo en hexanos (1:1) seguido de metanol al 4% en diclorometano como fase móvil para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,296 g, rendimiento 87%). EM (ESI) m/z 282 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,21 (t, $J=6,99$ Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 4,15 (c, $J=7,11$ Hz, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,58 (d, $J=1,84$ Hz, 1H), 12,79 (s, 1H).
- 45

Ejemplo 105D**1-butil-4-hidroxi-3-(7-metil-1,1-dioxido-4H-pirido[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-3-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 105C por el producto del Ejemplo 1C (0,065 g, rendimiento 58%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, $J=7,35$ Hz, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 2,44 (m, 3H), 4,46 (dd, $J=7,91$, 7,17 Hz, 2H), 7,48 (dd, $J=8,09$, 4,78 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,56 (dd, $J=7,91$, 1,65 Hz, 1H), 8,64 (d, $J=1,47$ Hz, 1H), 8,87 (d, $J=5,52$ Hz, 1H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, $J=7,35$ Hz, 3H), 1,34 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 4,26 (d, $J=7,72$ Hz, 1H), 4,29 (d, $J=6,99$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,37 (dd, $J=7,72$, 2,21 Hz, 1H), 8,42 (d, $J=1,84$ Hz, 1H), 8,53 (dd, $J=4,60$, 2,02 Hz, 1H), 16,11 (s, 1H).

Ejemplo 106**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-tienilmetil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 106A****1-(tien-2-ilmetil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 2-(bromometil)-tiofeno por bromuro de n-butilo (0,165 g, 51%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,48 (s, 2H), 6,97 (dd, $J=5,15$, 3,31 Hz, 1H), 7,21 (d, $J=3,31$ Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 8,41 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H), 8,83 (dd, $J=5,15$, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 106B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)hidroxi-1-(2-tienilmetil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 106A por el producto del Ejemplo 1B (0,162 g, 60%). EM (ESI-) m/z 437 (M-H) $^-$. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,64 (s, 2H), 6,90 (m, $J=5,15$, 3,68 Hz, 1H), 7,11 (m, $J=3,49$, 0,92 Hz, 1H), 7,18 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,56 (m, 1H), 7,67 (dd, $J=7,72$, 1,10 Hz, 1H), 8,39 (dd, $J=7,72$, 2,21 Hz, 1H), 8,57 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1H), 15,80 (s, 1H).

Ejemplo 107**1-(benciloxi)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 107A****2-[(benciloxilamino)nicotinato de etilo]**

El éster etílico de ácido 2-cloro-nicotínico (4,55 g, 24,6 mmoles), hidrocloreto de O-bencilhidroxiamina (7,85 g, 49,2 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (6,36 g, 49,2 mmoles) en 10 mL de 1,4-dioxano se hicieron reaccionar en un tubo sellado a 120°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso al 5%. La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano y acetato de etilo (9:1) para proporcionar el compuesto del título (3,5 g, 53%). EM (DCI) m/z 273 (M+H) $^+$.

Ejemplo 107B**2-[(benciloxi)(3-etoxi-3-oxopropanoil)amino]nicotinato de etilo**

Una solución del producto del Ejemplo 107a (1,2 g, 4,4 mmoles) y trietilamina (0,49 g, 4,8 mmoles) en diclorometano (25 mL) se trató gota a gota con cloromalonato de etilo (0,73 g, 4,8 mmoles), se agitó durante 2 hr y se repartió entre acetato de etilo y agua y las capas se separaron. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano y acetato de etilo (3:1) para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 65%). EM (DCI) m/z 387 (M+H) $^+$.

Ejemplo 107C**1-(benciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridino-3-carboxilato de etilo**

Una solución del producto del Ejemplo 107b (0,386 g, 1,0 mmoles) en etanol (5 mL) se trató con etóxido de sodio al 21% en etanol (0,324 g, 1,0 mmoles), se agitó durante 30 minutos y se repartió entre acetato de etilo y HCl acuoso al 5% y las capas se separaron. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,28 g, 82%). EM (DCI) m/z 341(M+H) $^+$.

Ejemplo 107D**N-[2-(aminosulfonil)fenil]-1-(benciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridino-3-carboxamida**

Una mezcla del producto del Ejemplo 107c (340 mg, 0,82 mmoles) y 2-aminobencenosulfonamida (141 mg, 0,82 mmoles) en tolueno (10 mL) se sometió a reflujo durante 16 horas, se enfrió, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó para producir el compuesto del título (340 mg, 89%). EM (DCI) m/z 467 (M+H)⁺.

Ejemplo 107E**1-(benciloxi)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84d sustituyendo el producto del Ejemplo 107d por el producto del Ejemplo 84c para producir el compuesto del título (0,082 g, 87%). EM

(ESI-) m/z 447 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1d. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,12 (s, 2 H) 7,22 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1 H) 7,30 (m, 2 H) 7,44 (m, 3 H) 7,57 (m, 1 H) 7,70 (m, 3 H) 8,41 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 8,61 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1 H) 15,70 (s, 1 H).

Ejemplo 108**6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-8-(2-etilbutil)-5-hidroxi-2-(metilsulfanil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona****Ejemplo 108A****4-[(2-etilbutil)amino]-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxilato de metilo**

El 4-cloro-2-metiltio-5-pirimidinocarboxilato de etilo (0,40 g, 1,72 mmoles) se hizo reaccionar con 1-amino-2-etilbutano (0,175 g, 1,72 mmoles) y trietilamina (0,60 mL, 4,32 mmoles) a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y después se concentró para producir el compuesto del título (0,50 g, 98%).

Ejemplo 108B**ácido 4-[(2-etilbutil)amino]-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxílico**

El producto del Ejemplo 108A (0,50 g, 1,68 mmoles) en agua y etanol (1:2) se hizo reaccionar con hidróxido de sodio (0,22 g, 5,50 mmoles) a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se concentró a vacío para eliminar el etanol y se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso (1 M). El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó para producir el compuesto del título (0,41 g, 91%). EM (DCI/NH₃) m/z 270 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,88 (t, J=7,54 Hz, 6H), 1,31 (dt, J=14,25, 7,03 Hz, 4H), 1,53 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 3,46 (t, J=6,07 Hz, 2H), 8,50 (s, 1H), 13,22 (s, 1H).

Ejemplo 108C**1-(2-etilbutil)-7-(metiltio)-2H-pirimidof[4,5-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El producto del Ejemplo 108B (0,41 g, 1,52 mmoles) se hizo reaccionar con cloroformiato de etilo (0,445 mL, 4,65 mmoles) y piridina (0,405 mL, 5,56 mmoles) en tolueno (8 mL) a 90°C durante 24 horas. La reacción se concentró a vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo y se filtró. La concentración del producto filtrado produjo el compuesto del título (0,394 g, 88%).

Ejemplo 108D**6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-8-(2-etilbutil)-5-hidroxi-2-(metilsulfanil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 108C por el producto del Ejemplo 1B (0,153 g, 24%). EM (ESI-) m/z 472 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,87 (t, J=7,54 Hz, 6H), 1,28 (m, 4H), 1,87 (ddd, J=13,05, 6,80, 6,62 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 4,15 (d, J=7,35 Hz, 2H), 7,26 (d, J=8,46 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,56 (ddd, J=8,27, 7,17, 1,47 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=7,72, 1,47 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 15,52 (s, 1H).

Ejemplo 109**6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-8-(2-etilbutil)-5-hidroxipirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona**

El producto del Ejemplo 108D (0,15 g, 0,30 mmoles) se hizo reaccionar con un exceso de níquel Raney (suspensión en agua, 2 mL) en etanol (5 mL) y se calentó a 60°C durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de celite, se enjuagó con etanol, y el producto filtrado se concentró a vacío para producir el compuesto del título. EM (ESI-) m/z 448 (M-H)⁻; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,86 (t, J=7,35 Hz, 6H), 1,28 (m, 4H), 1,87 (m, 1H), 4,18 (d, J=7,35 Hz, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,57 (ddd, J=8,27, 7,17, 1,47 Hz, 1H), 7,68 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 15,43 (s, 1H).

Ejemplo 110**4-bencil-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona****Ejemplo 110A****2H-tieno[3,2-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de Fabis, y colaboradores como se describe en Tetrahedron, 1998, 54, 10789-10800. EM (DCI/NH₃) m/z 186,9 (M+NH₄)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,95 (d, J=6 Hz, 1 H) 8,25 (d, J=6 Hz, 1 H) 12,22 (s ancho, 1 H).

Ejemplo 110B**1-bencil-2H-tieno[3,2-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El producto del Ejemplo 110A (0,137 g, 0,81 mmoles) se hizo reaccionar con bromuro de bencilo (0,10 mL, 0,85 mmoles), y carbonato de potasio (0,134 g, 0,97 mmoles) en dimetilformamida (5 mL) a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, y se secó para producir el compuesto del título (0,165 g, 80%). EM (DCI/NH₃) m/z 277 (M+NH₄)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,21 (s, 2 H) 7,25 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,35 (m, 5 H) 8,28 (d, J=5,52 Hz, 1 H).

Ejemplo 110C**4-bencil-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 110B por el producto del Ejemplo 1B (0,137 g, 49%). EM (ESI-) m/z 438 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,26 (s, 2 H) 7,03 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,21 (m, 2 H) 7,28 (m, 5 H) 7,54 (ddd, J=8,27, 7,17, 1,47 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1 H) 7,73 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 15,89 (s, 1 H).

Ejemplo 111**4-butil-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona****Ejemplo 111 A****1-butil-2H-tieno[3,2-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 110B sustituyendo bromuro de n-butilo por bromuro de bencilo (0,059 g, 22%). EM (DCI) m/z 226 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,91 (t, J=7,17 Hz, 3 H) 1,36 (dt, J=22,70, 7,22 Hz, 2 H) 1,62 (m, 2 H) 3,94 (m, 2 H) 7,39 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 8,34 (d, J=5,15 Hz, 1 H).

Ejemplo 111B**4-butil-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 111A por el producto del Ejemplo 1B (0,050 g, 47%). EM (DCI/NH₃) m/z 404 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,93 (m, 3 H) 1,40 (td, J=14,98, 7,17 Hz, 2 H) 1,67 (m, 2 H) 4,27 (m, 2 H) 7,54 (m, 1 H) 7,60 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,77 (ddd, J=8,36, 7,08, 1,47 Hz, 1 H) 7,92 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,39 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 14,46 (s, 1 H) 14,90 (s, 1 H).

Ejemplo 112**6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-(4-piridinilmetil)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona****Ejemplo 112A****1-(piridin-4-ilmetil)-2H-tieno[3,2-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 110A por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo hidrobromuro de 4-bromometilpiridina por bromuro de n-butilo (0,205 g, 80%).

Ejemplo 112B**6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-(4-piridinilmetil)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 112A por el producto del Ejemplo 1B (0,155 g, 45%). EM (DCI/NH₃) m/z 439 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,78 (s, 2 H) 7,49 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,55 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=7,35 Hz, 1 H) 7,76 (m, 4 H) 7,93 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,38 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 8,75 (d, J=6,25 Hz, 1 H) 14,06 (s, 1 H).

Ejemplo 113

- 15 **1-(3-bromobencil)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-2(1H)-quinolinona**

Ejemplo 113A**5,6,7,8-tetrahidro-2H-3,1-benzoxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3B sustituyendo 2-aminociclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo por el producto del Ejemplo 3A (0,960 g, 97%). EM (ESI-) m/z 166 (M-H)⁺.

- 20 **Ejemplo 113B**

1-(3-bromobencil)-5,6,7,8-tetrahidro-2H-3,1-benzoxazino-2,4(1H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 113A por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo bromuro de 3-bromobencilo por bromuro de n-butilo (0,049 g, 46%).

- 25 EM (ESI-) m/z 334 (M-H)⁺.

Ejemplo 113C**1-(3-bromobencil)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-2(1H)-quinolinona**

- 30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 113B por el producto del Ejemplo 1B (0,021 g, 34%). EM (ESI-) m/z 514 (M-H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,68 (m, 4 H), 2,51 (m, 2 H), 2,67 (m, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 7,13 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,30 (t, J=7,91 Hz, 1 H), 7,51 (m, 3 H), 7,61 (d, J=8,09 Hz, 1 H), 7,73 (t, J=7,17 Hz, 1 H), 7,90 (d, J=8,46 Hz, 1 H), 14,40 (s, 1 H), 14,56 (s, 1 H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,59 (m, 4 H), 2,33 (t, J=5,70 Hz, 2 H), 2,41 (m, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 7,11 (d, J=8,09 Hz, 1 H), 7,18 (d, J=8,09 Hz, 1 H), 7,25 (m, 3 H), 7,41 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,50 (td, J=7,72, 1,47 Hz, 1 H), 7,62 (dd, J=7,72, 1,47 Hz, 1 H), 17,13 (s, 1 H).
- 35

Ejemplo 114**5-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-7-(4-piridinilmetil)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona****Ejemplo 114A****2H-tieno[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

- 40 El compuesto del título se preparó mediante el método de Fabis, y colaboradores en Tetrahedron 1998 54 10789-10800. EM (DCI/NH₃) m/z 187 (M+NH₄)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,17 (d, J=16,8 Hz, 1 H) 7,21 (d, J=16,8 Hz 1 H) 12,56 (s ancho, 1 H).

Ejemplo 114B**1-(piridin-4-ilmetil)-2H-tieno[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 114A por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo hidrobromuro de 4-bromometilpiridina por bromuro de n-butilo (0,22 g, 95%).

Ejemplo 114C**5-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-7-(4-piridinilmetil)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 114B por el producto del Ejemplo 1B (0,047 g, 13%). EM (DCI/NH₃) m/z 439 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 5,62 (s, 2 H) 7,48 (m, 2 H) 7,55 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=6,25 Hz, 1H) 7,76 (ddd, J=8,55, 7,26, 1,47 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 8,71 (d, J=6,62 Hz, 1 H) 13,87 (s, 1 H).

Ejemplo 115**6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-(3-piridinilmetil)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona****Ejemplo 115A****1-(piridin-3-ilmetil)-2H-tieno[3,2-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 110A por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo hidrobromuro de 3-bromometilpiridina por bromuro de n-butilo (0,28 g, 90%). EM (DCI/NH₃) m/z 261 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 5,24 (s, 2 H) 7,34 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,38 (m, 1 H) 7,81 (dt, J=8,00, 1,88 Hz, 1 H) 8,30 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 8,51 (dd, J=4,78, 1,47 Hz, 1 H) 8,67 (d, J=1,84 Hz, 1 H).

Ejemplo 115B**6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-(3-piridinilmetil)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 115A por el producto del Ejemplo 1B (0,237 g, 50%). EM (DCI/NH₃) m/z 439 (M+H)⁺. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,49 (s, 2 H) 7,34 (dd, J=7,91, 4,60 Hz, 1 H) 7,45 (m, 3 H) 7,68 (m, 2 H) 7,83 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,47 (d, J=3,68 Hz, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 14,83 (s ancho, 1 H).

Ejemplo 116**7-bencil-5-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxitieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona****Ejemplo 116A****1-bencil-2H-tieno[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 110B sustituyendo el producto del Ejemplo 114A por el producto del Ejemplo 110A (0,26g, 100%).

Ejemplo 116B**-bencil-5-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxitieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 116A por el producto del Ejemplo 1B (0,144 g, 38%). EM (ESI-) m/z 436 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI-) m/z 436 (M-H)⁻; δ RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,14 (s, 2 H) 6,90 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,20 (m, 2 H) 7,30 (m, 6 H) 7,54 (m, 1 H) 7,65 (dd, J=7,72, 1,47 Hz, 1 H) 16,25 (s, 1 H).

Ejemplo 117**4-(ciclopropilmetil)-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona****Ejemplo 117A****1-(ciclopropilmetil)-2H-tieno[3,2-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto

del Ejemplo 110A por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo bromometilciclopropano por bromuro de n-butilo (0,23g, 87%). EM (DCI/NH₃) m/z 241 (M+NH₄)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,47 (m, 4 H) 1,21 (m, 1 H) 3,89 (d, J=6,99 Hz, 2 H) 7,45 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=5,15 Hz, 1 H).

Ejemplo 117B

4-(ciclopropilmetil)-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 117A por el producto del Ejemplo 1B (0,252 g, 60%). EM (ESI-) m/z 400 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,41 (m, 4 H) 1,20 (m, 1 H) 3,92 (d, J=6,99 Hz, 2 H) 7,19 (m, 2 H) 7,26 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,53 (m, 1 H) 7,64 (d, J=6,62 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 15,97 (s, 1 H).

Ejemplo 118

5-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidrox-7-(3-metilbutil)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona

Ejemplo 118A

1-(3-metilbutil)-2H-tieno[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 114A por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo bromuro de isobutilo por bromuro de n-butilo (0,074 g, 35%).

Ejemplo 118B

5-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidrox-7-(3-metilbutil)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 118A por el producto del Ejemplo 1B (0,063 g, 49%). EM (ESI-) m/z 416 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,96 (s, 3 H) 0,98 (s, 3 H) 1,53 (m, 2 H) 1,66 (m, 1 H) 3,87 (m, 2 H) 6,95 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,19 (m, 2 H) 7,25 (m, 1 H) 7,52 (ddd, J=8,27, 7,17, 1,47 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J=7,72, 1,47 Hz, 1 H) 16,30 (s, 1 H).

Ejemplo 119

4-bencil-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidrox-2-feniltieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

Ejemplo 119A

6-fenil-2H-tieno[3,2-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

El 3-amino-5-feniltiofeno-2-carboxilato de metilo (0,25 g, 1,07 mmoles) en agua (6 mL) se hizo reaccionar con hidróxido de potasio (0,12 g, 2,14 mmoles) a 90°C durante 24 horas. La reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota fosgeno (1,9M en tolueno, 0,70 mL, 1,40 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, el sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua en exceso y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color tostado (0,175 g, 65%).

Ejemplo 119B

1-bencil-6-fenil-2H-tieno[3,2-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 119A por el producto del Ejemplo 1A (0,19g, 80%). EM (DCI/NH₃) m/z 353 (M+NH₄)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,26 (s, 2 H) 7,43 (m, 8 H) 7,82 (m, 3 H).

Ejemplo 119C

4-bencil-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidrox-2-feniltieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 119B por el producto del Ejemplo 1B (0,062 g, 22%). EM (ESI-) m/z 512 (M-H)⁺. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,34 (s, 2 H) 7,24 (m, 2 H) 7,33 (m, 5 H) 7,43 (m, 4 H) 7,56 (t, J=7,35 Hz, 1 H) 7,71 (m, 3 H) 15,82 (m, 1 H).

Ejemplo 120**4-bencil-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-3-metiltienof[3,2-b]piridin-5(4H)-ona****Ejemplo 120A****7-metil-2H-tienof[3,2-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 119A sustituyendo 3-amino-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo por 3-amino-5-feniltiofeno-2-carboxilato de metilo.

Ejemplo 120B**1-bencil-7-metil-2H-tienof[3,2-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 110B sustituyendo el producto del Ejemplo 120A por el producto del Ejemplo 110A (0,22g, 73%). EM (DCI/NH₃) m/z 291 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 120C**4-bencil-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-3-metiltienof[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 120B por el producto del Ejemplo 1B (0,110 g, 30%). EM (ESI-) m/z 450 (M-H)⁺. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,21 (s, 3 H) 5,47 (s, 2 H) 7,05 (m, 1 H) 7,25 (m, 6 H) 7,37 (d, J=0,74 Hz, 1 H) 7,54 (ddd, J=8,27, 7,17, 1,47 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1 H) 15,92 (s, 1 H).

Ejemplo 121**1-bencil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-2(1H)-quinolinona****Ejemplo 121A****1-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-3,1-benzoxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 113A por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo bromuro de bencilo por bromuro de n-butilo (0,620 g, 67%). EM (ESI-) m/z 256 (M-H)⁺.

Ejemplo 121B**1-bencil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-2(1H)-quinolinona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 121A por el producto del Ejemplo 1B (0,039 g, 37%). EM (ESI-) m/z 434 (M-H)⁺. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,54 (m, 4 H), 2,33 (t, J=5,88 Hz, 2 H), 2,42 (m, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 7,10 (d, J=6,99 Hz, 2 H), 7,20 (m, 3 H), 7,30 (t, J=7,35 Hz, 2 H), 7,50 (td, J=7,72, 1,47 Hz, 1 H), 7,61 (dd, J=7,72, 1,10 Hz, 1 H), 17,20 (s, 1 H).

Ejemplo 122**1-bencil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2(1H)-piridinona****Ejemplo 122A****2H-1,3-oxazino-2,6(3H)-diona**

El compuesto del título se preparó mediante el método descrito por Warren, y colaboradores en Journal of Organic Chemistry 1975 40(6) 743-746. EM (DCI/NM₃) m/z 131 (M+NH₄)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,61 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=7,35 Hz, 1 H) 11,55 (s, 1 H).

Ejemplo 122B**3-bencil-2H-1,3-oxazino-2,6(3H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 110B sustituyendo el producto del Ejemplo 122A por el producto del Ejemplo 110A (0,156 g, 25%). EM (DCI/NH₃) m/z 221 (M+NH₄)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,89 (s, 2 H) 5,78 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,37 (m, 5 H) 7,97 (d, J=8,09 Hz, 1 H).

Ejemplo 122C**1-bencil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2(1H)-piridinona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 122B por el producto del Ejemplo 1B (0,13 g, 5%). EM (ESI-) m/z 380 (M-H)⁻; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,89 (s, 2 H) 5,53 (d, J=7,35 Hz, 1 H) 7,11 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,28 (m, 6 H) 7,39 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,50 (m, 1 H) 7,61 (dd, J=7,72, 1,10 Hz, 1 H) 16,83 (s, 1 H).

Ejemplo 123**1-bencil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-5,6-dimetil-2(1H)-piridinona****Ejemplo 123A****10 4,5-dimetil-2H-1,3-oxazino-2,6(3H)-diona**

El compuesto del título se preparó mediante el método descrito por. Washburne, et. al. Tetrahedron Letters 1976 17(4) 243-246. EM (DCI/NH₃) m/z 204 (M+H)⁺.

Ejemplo 123B**3-bencil-4,5-dimetil-2H-1,3-oxazino-2,6(3H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 123A por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo bromuro de bencilo por bromuro de n-butilo (0,109 g, 27%). EM (DCI/NH₃) m/z 249 (M+NH₄)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,86 (s, 3 H) 2,14 (s, 3 H) 5,09 (s, 2 H) 7,32 (m, 5 H).

Ejemplo 123C**20 1-bencil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-5,6-dimetil-2(1H)-piridinona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 123B por el producto del Ejemplo 1B (0,070 g, 36%). EM (ESI-) m/z 408 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,88 (s, 3 H) 2,10 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 7,13 (m, 2 H) 7,21 (m, 2 H) 7,31 (m, J=7,17, 7,17 Hz, 3 H) 7,50 (m, 1 H) 7,62 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1 H) 17,28 (s, 1 H).

Ejemplo 124**7-bencil-5-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-3-metiltieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona****Ejemplo 124A****5-metil-2H-tieno[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de Fabis, y colaboradores como se describe en Tetrahedron, 1998, 54, 10789-10800. EM (ESI-) m/z 182 (M-H)⁻.

Ejemplo 124B**1-bencil-5-metil-2H-tieno[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 124A por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo bromuro de bencilo por bromuro de n-butilo (0,075 g, 50%). EM (DCI/NH₃) m/z 291 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 124C**7-bencil-5-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-3-metiltieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 124B por el producto del Ejemplo 1B (0,025 g, 23%). EM (ESI-) m/z 450 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,46 (s, 3 H), 5,12 (s, 2 H), 6,47 (d, J=1,10 Hz, 1 H), 7,28 (m, 7 H), 7,52 (td, J=7,72, 1,47 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J=7,72, 1,47 Hz, 1 H), 16,31 (s, 1 H).

Ejemplo 125**6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-(3-metilbutil)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona****Ejemplo 125A****1-(3-metilbutil)-2H-tieno[3,2-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 110A por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo 1-bromo-3-metilbutano por bromuro de n-butilo (0,246 g, 68%).

Ejemplo 125B**6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-(3-metilbutil)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 125A por el producto del Ejemplo 1B (0,223 g, 52%). EM (ESI-) m/z 416 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 0,96 (d, J=6,90 Hz, 6 H) 1,45 (m, 2 H) 1,67 (m, 1 H) 3,99 (m, 2 H) 7,09 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,26 (m, 1 H) 7,53 (ddd, J=8,55, 7,26, 1,47 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J=7,72, 1,47 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 15,95 (s, 1 H).

Ejemplo 126**6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-(2-etilbutil)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona****Ejemplo 126A****1-(2-etilbutil)-2H-tieno[3,2-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 110A por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo 1-bromo-2-etilbutano por bromuro de n-butilo (0,116 g, 31%). EM (DCI/NH₃) m/z 271 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 126B**6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-(2-etilbutil)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 126A por el producto del Ejemplo 1B (0,052 g, 26%).

EM (ESI-) m/z 430 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 0,87 (t, J=7,35 Hz, 6 H) 1,29 (m, 4 H) 1,73 (m, J=13,24, 6,99 Hz, 1 H) 3,91 (d, J=7,35 Hz, 2 H) 7,08 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,18 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,25 (m, J=7,54, 7,54 Hz, 1 H) 7,53 (ddd, J=8,55, 7,26, 1,47 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J=7,72, 1,47 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 15,99 (s, 1 H).

Ejemplo 127**1-bencil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-metil-5-fenil-2(1H)-piridinona****Ejemplo 127A****4-metil-5-fenil-2H-1,3-oxazino-2,6(3H)-diona**

- 35 Se calentaron, puros, 2-fenilacetoacetato de etilo (1,0 g, 4,85 mmoles) y uretano (0,43 g, 4,85 mmoles) con oxiclورو de fósforo (3 mL) a 90°C durante 3 horas. Los reactivos en exceso se eliminaron a vacío y el residuo resultante se trituro con benceno y se filtró. Este sólido se trituro con éter dietílico, se filtró, y se secó para producir 0,818 g (83%). EM (DCI/NH₃) m/z 204 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 1,98 (s, 3 H) 7,28 (m, 2 H) 7,39 (m, 3 H) 11,65 (s, 1 H).

Ejemplo 127B**3-bencil-4-metil-5-fenil-2H-1,3-oxazino-2,6(3H)-diona**

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 127A por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo bromuro de bencilo por bromuro de n-butilo (0,257 g, 71%). EM (DCI/NH₃) m/z 311 (M+NH₄)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 2,03 (s, 3 H) 5,16 (s, 2 H) 7,34 (m, 10 H).

Ejemplo 127C**1-bencil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-metil-5-fenil-2(1H)-piridinona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 127B por el producto del Ejemplo 1B (0,022 g, 5%). EM (ESI-) m/z 470 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d₆) δ 1,92 (s, 3 H) 5,24 (s, 2 H) 7,19 (m, 10 H) 7,33 (m, 2 H) 7,46 (ddd, J=8,27, 7,17, 1,47 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1 H) 16,97 (s, 1 H).

Ejemplo 128**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-5,6-dimetil-1-(3-metilbutil)-2(1H)-piridinona****Ejemplo 128A****4,5-dimetil-3-(3-metilbutil)-2H-1,3-oxazino-2,6(3H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 123A por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo 1-bromo-3-metilo butano por bromuro de n-butilo (0,224 g, 60%). EM (DCI/NH₃) m/z 255 (M+N:H₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d₆) δ 0,92 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,46 (m, 2 H) 1,59 (dt, J=13,14, 6,48 Hz, 1 H) 1,85 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 3,77 (m, 2 H).

Ejemplo 128B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-5,6-dimetil-1-(3-metilbutil)-2(1H)-piridinona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 128A por el producto del Ejemplo 1B (0,132 g, 32%). EM (ESI-) m/z 388 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,94 (d, J=2,5 Hz, 6H) 1,87 (s, 3H) 2,24 (s, 3H) 3,84 (m, 2H) 7,16 (m, 1H) 7,21 (m, 1H) 7,49 (m, 1H) 7,61 (m, 1H) 17,41 (s, 1H).

Ejemplo 129**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-(2-etilbutil)-4-hidroxi-5,6-dimetil-2(1H)-piridinona****Ejemplo 129A****3-(2-etilbutil)-4,5-dimetil-2H-1,3-oxazino-2,6(3H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 123A por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo 1-bromo-2-etil-butano por bromuro de n-butilo (0,181 g, 45%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d₆) δ 0,85 (t, J=7,35 Hz, 6 H) 1,29 (m, 4 H) 1,65 (m, 1 H) 1,86 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 3,73 (d, J=7,35 Hz, 2 H).

Ejemplo 129B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-(2-etilbutil)-4-hidroxi-5,6-dimetil-2(1H)-piridinona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 129A por el producto del Ejemplo 1B (0,027 g, 9%).

EM (ESI-) m/z 402 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d₆) δ 0,85 (t, J=7,35 Hz, 6 H) 1,25 (m, 4 H) 1,62 (m, 1 H) 1,88 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 3,82 (m, 2 H) 7,14 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,21 (m, 1 H) 7,48 (ddd, J=8,46, 7,17, 1,65 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1 H) 17,42 (s, 1 H).

Ejemplo 130**1-bencil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-fenil-2(1H)-piridinona****Ejemplo 130A****4-fenil-2H-1,3-oxazino-2,6(3H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 127A, sustituyendo benzoilacetato etilo por etilo 2-fenilacetatoacetato para producir el producto deseado (0,99 g, 47%). EM (DCI/NH₃) m/z 188 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d₆) δ 6,03 (s, 1 H) 7,56 (m, 3 H) 7,79 (m, 2 H) 11,80 (s, 1 H).

Ejemplo 130B**3-bencil-4-fenil-2H-1,3-oxazino-2,6(3H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 130A por el producto del Ejemplo 1A y bromuro de bencilo por bromuro de n-butilo (0,223 g, 78%).

5 **Ejemplo 130C****1-bencil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-fenil-2(1H)-piridinona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 130B por el producto del Ejemplo 1B (0,021 g, 6%). EM (ESI-) m/z 456 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 4,89 (s, 2 H) 5,44 (s, 1 H) 6,87 (d, J=6,99 Hz, 1 H) 7,20 (m, 9 H) 7,35 (m, 2 H) 7,52 (ddd, J=8,55, 7,26, 1,47 Hz, 1 H) 7,63 (dd, J=7,72, 1,47 Hz, 1 H) 16,78 (s, 1 H).

Ejemplo 131**5-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-7-(3-metil-2-butenil)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona****Ejemplo 131A**15 **1-(3-metilbut-2-enil)-2H-tieno[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 114A por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo 1-bromo-3-metil-but-2-eno por bromuro de n-butilo (0,23 g, 82%). EM (DCI/NH₃) m/z 255 (M+NH₄)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 1,72 (d, J=1,10 Hz, 3 H) 1,79 (d, J=0,74 Hz, 3 H) 4,50 (d, J=6,62 Hz, 2 H) 5,23 (m, 1 H) 7,28 (d, J=1,10 Hz, 2 H).

20 **Ejemplo 131B****5-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-7-(3-metil-2-butenil)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 131A por el producto del Ejemplo 1B (0,178 g, 44%). EM (ESI-) m/z 414 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 1,69 (s, 3 H) 1,82 (s, 3 H) 4,51 (d, J=6,62 Hz, 2 H) 5,13 (m, 1 H) 6,94 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,20 (m, 2 H) 7,25 (m, 1 H) 7,53 (ddd, J=8,27, 7,17, 1,47 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J=7,72, 1,47 Hz, 1 H) 16,30 (s, 1 H).

Ejemplo 132**1,5-dibencil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-metil-2(1H)-piridinona****Ejemplo 132A**30 **5-bencil-4-metil-2H-1,3-oxazino-2,6(3H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de en el Ejemplo 127A, sustituyendo éster etílico de ácido etil-2-bencil-3-oxo-butírico por 2-fenilacetoacetato de etilo para producir el producto deseado. EM (DCI/NH₃) m/z 218 (M+H)⁺.

Ejemplo 132B35 **3,5-dibencil-4-metil-2H-1,3-oxazino-2,6(3H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 132A por el producto del Ejemplo 1A y bromuro de bencilo por bromuro de n-butilo (0,215 g, 76%).

Ejemplo 132C**1,5-dibencil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-metil-2(1H)-piridinona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 132B por el producto del Ejemplo 1B (0,051 g, 15%). EM (ESI-) m/z 484 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 2,05 (s, 3 H) 3,84 (s, 2 H) 5,21 (s, 2 H) 7,21 (m, 12 H) 7,49 (m, 1 H) 7,62 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1 H) 17,10 (s, 1 H).

Ejemplo 133**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-(2-etilbutil)-4-hidroxi-6-metil-5-fenil-2(1H)-piridinona****Ejemplo 133A****3-(2-etilbutil)-4-metil-5-fenil-2H-1,3-oxazino-2,6(3H)-diona**

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 127A por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo 1-bromo-2-etilbutano por bromuro de n-butilo (0,145 g, 41%). EM (DCI/NH₃) m/z 288 (M+H)⁺.

Ejemplo 133B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-(2-etilbutil)-4-hidroxi-6-metil-5-fenil-2(1H)-piridinona**

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 133A por el producto del Ejemplo 1B (0,019 g, 8%). EM (ESI-) m/z 464 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 0,88 (t, J=7,35 Hz, 6 H) 1,30 (m, 4 H) 1,71 (m, 1 H) 2,03 (s, 3 H) 3,83 (m, 2 H) 7,10 (m, 3 H) 7,22 (m, 2 H) 7,34 (t, J=7,17 Hz, 2 H) 7,45 (ddd, J=8,27, 7,17, 1,47 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1 H) 17,10 (s, 1 H).

Ejemplo 134**6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-pentiltieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona****Ejemplo 134A****1-pentil-2H-tieno[3,2-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 110A por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo n-pentilo bromuro por bromuro de n-butilo (0,205 g, 72%).

Ejemplo 134B**6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-pentiltieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 134A por el producto del Ejemplo 1B (0,189 g, 53%). EM (ESI-) m/z 416 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 0,88 (m, 3 H) 1,33 (m, 4 H) 1,57 (m, 2 H) 3,97 (m, 2 H) 7,14 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,18 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,25 (m, 1 H) 7,53 (m, 1 H) 7,64 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 15,96 (s, 1 H).

Ejemplo 135

- 30 **5-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-3-metil-7-(3-metilbutil)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona**

Ejemplo 135A**5-metil-2H-tieno[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

- 35 El compuesto del título se preparó a partir de éster etílico de ácido 2-amino-4-metil-tiofeno-3-carboxílico de acuerdo con el procedimiento de Fabis, y colaboradores como se describe en Tetrahedron, 1998, 54, 10789-10800. EM (ESI) m/z 182 (M-H)⁻; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,30 (d, J=1,47 Hz, 3 H), 6,78 (s, 1 H), 12,51 (s, 1 H).

Ejemplo 135B**5-metil-1-(3-metilbutil)-2H-tieno[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

- 40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 135A por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo bromuro de isopentilo por bromuro de n-butilo (0,048 g, 30%). EM (DCI/NH₃) m/z 254 (M+H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,94 (d, J=6,25 Hz, 6 H), 1,61 (m, 3 H), 2,33 (d, J=1,10 Hz, 3 H), 3,83 (m, 2 H), 6,92 (d, J=1,10 Hz, 1 H).

Ejemplo 135C**5-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-3-metil-7-(3-metilbutil)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-ona**

- 45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 135B por el producto del Ejemplo 1B (0,043 g, 52%). EM (DCI/NH₃) m/z 430 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz,

DMSO- d_6) δ 0,98 (d, $J=6,25$ Hz, 6 H), 1,67 (m, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 4,13 (m, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 7,55 (t, $J=7,54$ Hz, 1 H), 7,68 (d, $J=8,46$ Hz, 1 H), 7,77 (t, $J=7,17$ Hz, 1 H), 7,92 (d, $J=7,35$ Hz, 1 H), 14,30 (s, 1 H), 15,22 (s, 1 H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,97 (d, $J=6,62$ Hz, 6 H), 1,56 (m, 3 H), 3,89 (m, 2 H), 7,53 (m, 5 H), 16,37 (s ancho, 1 H).

5 **Ejemplo 136**

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-(4-metilpentil)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

Ejemplo 136A

1-(4-metilpentil)-2H-tieno[3,2-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 110A por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo 1-bromo-4-metil-pentano por bromuro de n-butilo (0,110 g, 61%).

Ejemplo 136B

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-(4-metilpentil)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 136A por el producto del Ejemplo 1B (0,064 g, 34%).

EM (ESI-) m/z 430 (M-H) $^-$. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,86 (s, 3 H) 0,88 (s, 3 H) 1,24 (m, $J=15,81$, 6,99 Hz, 2 H) 1,56 (m, 3 H) 3,96 (d, $J=6,99$ Hz, 2 H) 7,16 (m, 1 H) 7,26 (t, $J=7,35$ Hz, 1 H) 7,53 (t, $J=7,72$ Hz, 1 H) 7,64 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 7,80 (d, $J=5,15$ Hz, 1 H) 15,96 (s, 1 H).

20 **Ejemplo 137**

4-(3-butenil)-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

Ejemplo 137A

1-but-3-enil-2H-tieno[3,2-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 110A por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo 4-bromo-but-1-eno por bromuro de n-butilo (0,09 g, 56%).

Ejemplo 137B

4-(3-butenil)-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 137A por el producto del Ejemplo 1B (0,062 g, 38%). EM (ESI-) m/z 399,9 (M-H) $^-$. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,34 (c, $J=7,23$ Hz, 2 H) 4,04 (m, 2 H) 5,05 (m, 2 H) 5,87 (m, 1 H) 7,18 (m, 2 H) 7,25 (t, $J=7,17$ Hz, 1 H) 7,53 (m, 1 H) 7,64 (d, $J=6,62$ Hz, 1 H) 7,79 (d, $J=5,52$ Hz, 1 H) 15,93 (s, 1 H).

Ejemplo 138

7-bencil-5-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-fenil-1,7-dihidro-6H-pirazol[3,4-b]piridin-6-ona

Ejemplo 138A

5-(bencilamino)-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo 5-amino-1-fenil-4-pirazol-carboxilato de etilo por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo bromuro de bencilo por bromuro de n-butilo (0,990 g, 83%). EM (ESI-) m/z 320(M-H) $^-$.

Ejemplo 138B

5-[bencil(3-etoxi-3-oxopropanoilo)amino]-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

45 El compuesto del título se preparó (rendimiento 51%) a partir del producto del Ejemplo 138A y cloruro de etilmalonilo de acuerdo con el procedimiento de Rowley, y colaboradores como se describe en J. Med. Chem., 1993, 36, 3386-3396. EM (ESI-) m/z 434 (M-H) $^+$.

Ejemplo 138C**7-bencil-4-hidroxi-6-oxo-1-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridino-5-carboxilato de metilo**

El compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 138B y metóxido de sodio de acuerdo con el procedimiento de Rowley, y colaboradores como se describe en J. Med. Chem., 1993, 36, 3386-3396. EM (ESI-) m/z 374 (M-H)⁻.

Ejemplo 138D**N-[2-(aminosulfonil)fenil]-7-bencil-4-hidroxi-6-oxo-1-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridino-5-carboxamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C sustituyendo el producto del Ejemplo 138C por el producto del Ejemplo 84B y 2-aminobencenosulfonamida por 2-amino-5-bromobencenosulfonamida (0,014 g, 61%). EM (ESI+) m/z 516 (M+H)⁺.

Ejemplo 138E**7-bencil-5-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-fenil-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84D sustituyendo el producto del Ejemplo 138D por el producto del Ejemplo 84C (0,061 g, 84%). EM (ESI-) m/z 496 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 4,92 (s, 2 H), 6,53 (m, 2 H), 7,21 (m, 9 H), 7,43 (t, J=7,35 Hz, 1 H), 7,54 (td, J=7,81, 1,65 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 16,05 (s, 1 H).

Ejemplo 139**4-bencil-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-2,7-dihidroxi[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-5(4H)-ona****Ejemplo 139A****4-(bencilamino)-2-(metiltio)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo éster metílico de ácido 4-amino-2-metiltio-5-tiazolocarboxílico por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo bromuro de bencilo por bromuro de n-butilo (0,411 g, 57%). EM (ESI+) m/z 295 (M+H)⁺.

Ejemplo 139B**4-[bencil(3-etoxi-3-oxopropanoil)amino]-2-(metiltio)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 138B sustituyendo el producto del Ejemplo 139A por el producto del Ejemplo 138A (0,147 g, 30%). EM (ESI+) m/z 409 (M+H)⁺.

Ejemplo 139C**4-bencil-7-hidroxi-2-(metiltio)-5-oxo-4,5-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridino-6-carboxilato de etilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 138C sustituyendo el producto del Ejemplo 139B por el producto del Ejemplo 138B (0,111 g, 82%). EM (ESI-) m/z 375 (M-H)⁻.

Ejemplo 139D**N-[2-(aminosulfonil)fenil]-4-bencil-7-hidroxi-2-(metiltio)-5-oxo-4,5-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridino-6-carboxamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C sustituyendo el producto del Ejemplo 139C por el producto del Ejemplo 84B y 2-aminobencenosulfonamida por 2-amino-5-bromobencenosulfonamida (0,114 g, 75%). EM (ESI-) m/z 501 (M-H)⁻.

Ejemplo 139E**4-bencil-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-2,7-dihidroxi[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-5(4H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84D sustituyendo el producto del Ejemplo 139D por el producto del Ejemplo 84C (0,108 g, 60%). EM (ESI-) m/z 453 (M-H)⁻. RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 5,37 (s, 2 H), 7,29 (m, 5 H), 7,44 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,50 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,67 (td, J=7,72, 1,47 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 14,01 (s, 1 H), 14,32 (s, 1 H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 5,13 (s, 2 H), 7,04 (d, J=8,09 Hz, 1 H),

7,20 (m, 6 H), 7,45 (t, $J=7,35$ Hz, 1 H), 7,56 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H), 17,25 (s, 1 H).

Ejemplo 140

4-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

Ejemplo 140A

1-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]-2H-tieno[3,2-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 104A por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo 2-cloro-5-bromometiltiazol por bromuro de n-butilo (0,341g, 75%). EM (DCI/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 5,35 (s, 2 H), 7,60 (d, $J=5,15$ Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,38 (d, $J=5,52$ Hz, 1 H).

Ejemplo 140B

4-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 140A por el producto del Ejemplo 1B (0,134 g, 40%). EM (ESI-) m/z 477 (M-H)⁻. RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 5,64 (s, 2 H), 7,55 (t, $J=7,17$ Hz, 1 H), 7,67 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H), 7,78 (t, $J=7,17$ Hz, 1 H), 7,86 (d, $J=5,52$ Hz, 1 H), 7,93 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,43 (d, $J=5,52$ Hz, 1 H), 14,10 (s, 1 H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D.

Ejemplo 141

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[(5-metil-3-piridinil)metil]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

Ejemplo 141A

1-[(5-metilpiridin-3-il)metil]-2H-tieno[3,2-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 110A por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo 3-metil-5-clorometilpiridina por bromuro de n-butilo (0,255 g, 38%). EM (DCI/NH₃) m/z 275 (M+H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 2,27 (s, 3 H), 5,21 (s, 2 H), 7,31 (d, $J=5,52$ Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 8,29 (d, $J=5,15$ Hz, 1 H), 8,34 (d, $J=1,47$ Hz, 1 H), 8,47 (d, $J=1,84$ Hz, 1 H).

Ejemplo 141B

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[(5-metil-3-piridinil)metil]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 141A por el producto del Ejemplo 1B (0,175 g, 43%). EM (ESI-) m/z 451 (M-H)⁻. RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 2,25 (s, 3 H), 5,54 (s, 2 H), 7,53 (m, 3 H), 7,64 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H), 7,75 (td, $J=7,72$, 1,47 Hz, 1 H), 7,92 (d, $J=7,35$ Hz, 1 H), 8,34 (d, $J=5,15$ Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,45 (d, $J=1,47$ Hz, 1 H), 14,30 (s, 1 H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D.

Ejemplo 142

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

Ejemplo 142A

1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]-2H-tieno[3,2-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 110A por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo 2-metil-5-clorometiltiazol por bromuro de n-butilo (0,308g, 55%). EM (DCI/NH₃) m/z 281 (M+H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 2,59 (s, 3 H), 5,34 (s, 2 H), 7,58 (d, $J=5,52$ Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 8,37 (d, $J=5,52$ Hz, 1 H).

Ejemplo 142B

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 142A por el producto del Ejemplo 1B (0,151 g, 40%).

EM (DCI/NH₃) m/z 459 (M+H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 2,56 (s, 3 H), 5,65 (s, 2 H), 7,56 (t, $J=7,17$ Hz, 1 H), 7,68 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H), 7,79 (m, 3 H), 7,93 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H), 8,42 (d, $J=5,52$ Hz, 1 H), 14,18 (s, 1 H). La sal de sodio

del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D.

Ejemplo 143

4-[(5-cloro-2-tienil)metil]-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

Ejemplo 143A

1-[(5-clorotien-2-il)metil]-2H-tieno[3,2-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 110A por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo 2-cloro-5-clorometiltiofeno por bromuro de n-butilo (0,601 g, 100%).

Ejemplo 143B

4-[(5-cloro-2-tienil)metil]-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 143A por el producto del Ejemplo 1B (0,115 g, 12%). EM (APCI) m/z 478 (M+H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-D₆) δ 5,59 (s, 2 H), 6,99 (d, J=3,68 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=4,04 Hz, 1 H), 7,56 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,68 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,78 (m, 1 H), 7,80 (d, J=5,88 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=8,09 Hz, 1 H), 8,41 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 14,18 (s, 1 H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D.

Ejemplo 144

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

Ejemplo 144A

1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2H-tieno[3,2-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 110A por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo hidrocloreuro de 2-metil-4-clorometiltiazol por bromuro de n-butilo (0,200 g, 36%).

Ejemplo 144B

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 144A por el producto del Ejemplo 1B (0,127 g, 38%). EM (ESI⁺) m/z 459 (M+H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 2,60 (s, 3 H), 5,55 (s, 2 H), 7,54 (t, J=6,99 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 7,65 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,76 (m, 1 H), 7,92 (d, J=6,62 Hz, 1 H), 8,34 (d, J=5,51 Hz, 1 H), 14,30 (s, 1 H).

Ejemplo 145

4-bencil-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-2-(metilsulfanil)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-5(4H)-ona

Ejemplo 145A

4-bencil-2-(metiltio)-5H-[1,3]tiazolo[4,5-d][1,3]oxazino-5,7(4H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3B sustituyendo el producto del Ejemplo 139A por el producto del Ejemplo 3A (0,048 g, 92%). EM (DCI/NH₃) m/z 324 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 145B

4-bencil-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-2-(metilsulfanil)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-5(4H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 145A por el producto del Ejemplo 1B (0,037 g, 51%). EM (ESI) m/z 485 (M+H)⁺. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 2,73 (s, 3 H), 5,31 (s, 2 H), 7,25 (m, 7 H), 7,53 (td, J=7,72, 1,47 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1 H), 15,52 (s, 1H).

Ejemplo 146

4-bencil-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-2-(metilsulfonil)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-5(4H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del producto del Ejemplo 145B y ácido 3-cloroperoxibenzoico de acuerdo con el procedimiento de Leysen, y colaboradores descrito en J. Heterocíclico

Chem., 1984, 21, 401-406. EM (ESI) m/z 515 (M-H)⁺; RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,59 (s, 3 H), 5,51 (s, 2 H), 7,32 (m, 5 H), 7,51 (m, 2 H), 7,69 (m, 1 H), 7,85 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H), 13,95 (s, 1 H).

Ejemplo 147

2-amino-4-bencil-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-5(4H)-ona

5 El producto del Ejemplo 146, (0,011 g, 0,02 mmoles) se hizo reaccionar con amoníaco (0,5 M en dioxano, 1,3 mL, 0,64 mmoles) en un tubo a presión a 70°C durante 17 horas. La reacción se enfrió y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,009 g, 100%). EM (ESI) m/z 452 (M-H)⁺; RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,43 (s, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,30 (m, 4 H), 7,52 (dd, $J=24,27$, 8,82 Hz, 2 H), 7,69 (t, $J=7,54$ Hz, 1 H), 7,85 (d, $J=8,82$ Hz, 1 H), 9,03 (s ancho, 1H), 14,57 (s ancho, 1 H).

Ejemplo 148

4-bencil-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-5(4H)-ona

15 El producto del Ejemplo 147 (0,0085 g, 0,019 mmoles) se hizo reaccionar con nitrito de *tert*-butilo (5 μ L, 0,037 mmoles) en DMF (0,3 mL) a 60°C durante 1 hora. La reacción se enfrió, y la mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con hexano y acetato de etilo (1:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,0045 g, 54%). EM (ESI) m/z 437 (M-H)⁺; RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,53 (s, 2 H), 7,25 (m, 1 H), 7,31 (m, 4 H), 7,43 (m, 2 H), 7,66 (m, 1 H), 7,80 (d, $J=8,46$ Hz, 1 H), 9,48 (s, 1 H), 14,56 (s ancho, 1 H).

759163 Ejemplo 149

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-fenilpropil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 149A

2-[(2-fenilpropil)amino]nicotinato de etilo

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3A sustituyendo ($\pm$)-beta-metilfenetilamina por 2-etil-butilamina (0,44 g, 58%). EM (DCI+) m/z 285 (M+H)⁺; RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,25 (m, 6H), 3,07 (m, 1H), 3,64 (m, 3H), 4,22 (c, $J=6,99$ Hz, 1H), 6,61 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,87 (t, $J=5,52$ Hz, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,29 (m, 1H).

Ejemplo 149B

1-(2-fenilpropil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3B sustituyendo el producto del Ejemplo 149A por el producto del Ejemplo 3A (0,44 g, 99%). EM (DCI+) m/z 283 (M+H)⁺; RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,26 (d, $J=6,99$ Hz, 3H), 3,37 (m, 1H), 4,21 (dd, $J=13,24$, 6,25 Hz, 1H), 4,36 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,38 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H), 8,39 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H), 8,77 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 149C

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-fenilpropil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 149B por el producto del Ejemplo 1B (0,045 g, 62%). EM (ESI-) m/z 459 (M-H)⁺; RMN H^1 (300 MHz, DMSO- D_6) δ 1,23 (d, $J=7,35$ Hz, 3H), 3,47 (m, 1H), 4,59 (dd, $J=12,50$, 6,62 Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,45 (dd, $J=7,91$, 4,60 Hz, 1H), 7,56 (t, $J=7,54$ Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,93 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 8,53 (dd, $J=8,09$, 1,84 Hz, 1H), 8,80 (dd, $J=4,60$, 1,65 Hz, 1H), 14,13 (s ancho, 1H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1d. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- D_6) δ 1,12 (d, $J=6,99$ Hz, 3H), 3,42 (m, 1H), 4,30 (dd, $J=12,50$, 5,52 Hz, 1H), 4,67 (dd, $J=12,32$, 9,74 Hz, 1H), 7,12 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,30 (m, 6H), 7,56 (m, 1H), 7,67 (d, $J=7,72$ Hz, 1H), 8,36 (dd, $J=7,54$, 2,02 Hz, 1H), 8,50 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1H), 15,92 (s, 1H).

Ejemplo 150

8-bencil-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-5-hidroxi-2-(metilsulfanil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

Ejemplo 150A

4-(bencilamino)-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 108A sustituyendo bencilamina

por 1-amino-2-etil-butano (0,97 g, 92%). EM (DCI/NH₃) m/z 304 (M+H)⁺ RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 1,32 (c, J=7,48 Hz, 3 H) 2,41 (s, 3 H) 4,30 (c, J=7,11 Hz, 2 H) 4,73 (d, J=5,88 Hz, 2 H) 7,30 (m, 5 H) 8,58 (s, 1H) 8,89 (t, J=5,70 Hz, 1 H)

Ejemplo 150B

ácido 4-(bencilamino)-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 108B sustituyendo el producto del Ejemplo 150A por el producto del Ejemplo 108A. (0,185 g, 78%).

Ejemplo 150C

1-bencil-7-(metiltio)-2H-pirimido[4,5-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 108C sustituyendo el producto del Ejemplo 150B por el producto del Ejemplo 108B (0,145 g, 72%). EM (DCI/NH₃) m/z 302 (M+H)⁺

Ejemplo 150D

8-bencil-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-5-hidroxi-2-(metilsulfanil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 150C por el producto del Ejemplo 1B (0,042 g, 18%). EM (ESI) m/z 478 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 2,48 (s, 3 H) 5,41 (s, 2 H) 7,26 (m, 7H) 7,57 (m, 1 H) 7,67 (dd, J=7,54, 0,92 Hz, 1 H) 8,91 (s, 1 H) 15,42 (s, 1 H).

Ejemplo 151

8-bencil-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-5-hidroxipirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 109 sustituyendo el producto del Ejemplo 151D por el producto del Ejemplo 108D (0,019 g, 58%). EM (ESI-) m/z 432 (M-H)⁻; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,44 (s, 2 H) 7,20 (m, 1 H) 7,30 (m, 7 H) 7,57 (m, 1 H) 7,68 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 9,12 (s, 1 H) 15,32 (s, 1 H).

Ejemplo 152

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-hidroxibutil)-2(1H)-quinolinona

25 Una solución del producto del Ejemplo 73 (0,12 g, 0,30 mmoles) en tetrahidrofurano (6 mL) se trató con bromuro de metilmagnesio 3,0 M (0,11 mL, 0,33 mmoles) a -50°C, después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se diluyó con HCl 1N y agua, después se filtró. El sólido resultante se trituroó con diclorometano y se filtró. El producto filtrado se concentró para producir el compuesto del título (0,050 g, 40%). EM (DCI/NH₃) m/z 415 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 1,14 (d, J=6,25 Hz, 3 H) 1,75 (dd, J=9,19, 5,52 Hz, 2 H) 3,78 (m, 1 H) 4,57 (m, 2 H) 7,54 (m, 2 H) 7,77 (m, 2 H) 7,94 (d, J=7,35 Hz, 1 H) 8,58 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 8,90 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1 H) 14,12 (s, 1H).

Ejemplo 153

1-bencil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxitieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona

Ejemplo 153A

4H-tieno[3,4-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 119A sustituyendo hidrocloreto de 3-aminotiofeno-5-carboxilato de etilo por 3-amino-5-feniltiofeno-carboxilato de metilo (0,86 g, 50%). EM (DCI/NH₃) m/z 187 (M+NH₄)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,90 (d, J=9,93 Hz, 1H) 8,65 (d, J=9,93 Hz, 1 H) 11,57 (s ancho, 1 H).

Ejemplo 153B

1-bencil-4H-tieno[3,4-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 153A por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo bromuro de bencilo por bromuro de n-butilo (0,33 g, 91%).

Ejemplo 153C**1-bencil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxitieno[3,4-b]piridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 153B por el producto del Ejemplo 1B (0,028 g, 5%). EM (ESI-) m/z 436 (M-H)⁻; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,13 (s, 2 H) 6,68 (d, J=3,31 Hz, 1 H) 7,21 (m, 2 H) 7,28 (m, 5 H) 7,54 (m, 1 H) 7,64 (m, 1 H) 7,99 (d, J=3,31 Hz, 1 H) 15,83 (s, 1 H).

Ejemplo 154**4-[5-bromo-2-tienil]metil]-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona****Ejemplo 154A****1-[5-bromotien-2-il]metil]-2H-tieno[3,2-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 110A por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo 2-bromo-5-bromometil-tiofeno por bromuro de n-butilo (0,25g, 82%).

Ejemplo 154B**4-[5-bromo-2-tienil]metil]-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 154A por el producto del Ejemplo 1B (0,219 g, 58%). EM (ESI-) m/z 521 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,28 (s, 2 H) 7,02 (d, J=3,68 Hz, 1 H) 7,09 (d, J=3,68 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,27 (m, 1 H) 7,37 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 7,54 (ddd, J=8,55, 7,26, 1,47 Hz, 1 H) 7,66 (dd, J=7,72, 1,47 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 15,80 (s, 1 H).

Ejemplo 155**1-butil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-2(1H)-piridinona****Ejemplo 155A****ácido 1-butil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxílico**

A una solución de ácido 2-hidroxi-nicotínico (0,50 g, 3,59 mmoles) e hidróxido de potasio (0,40 g, 7,13 mmoles) en metanol:agua 4:1 (6 mL) a temperatura ambiente, se le añadió 1-yodobutano (0,74 mL, 6,42 mmoles). Esta solución se calentó a 60°C durante 30 minutos, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y HCl 1N. El sólido resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título (0,27 g, 39%). EM (DCI/NH₃) m/z 196 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,91 (m, 3 H) 1,30 (m, 2 H) 1,69 (m, 2 H) 4,10 (m, 2 H) 6,73 (m, 1 H) 8,27 (dd, J=6,62, 1,84 Hz, 1 H) 8,38 (dd, J=7,35, 2,21 Hz, 1 H) 14,68 (s, 1H).

Ejemplo 155B**N-[2-(aminosulfonil)fenil]-1-butil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida**

Una solución del producto del Ejemplo 155A y 2-aminobencenosulfonamida (0,24 g, 1,39 mmoles) en tetrahidrofurano (8 mL) a temperatura ambiente y se trató con TBTU tetrafluoroborato de (O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) y trietilamina (0,58 mL, 4,15 mmoles). Después de 18 horas, la mezcla se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el producto filtrado se evaporó a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C₈ (40mm X 100mm, tamaño de partícula 7 μm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%:TFA acuoso al 0,1% a lo largo de 12 min (tiempo de proceso 15 min) a una velocidad de flujo de 70 mL/min para producir el compuesto del título.

Ejemplo 155C**1-butil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-2(1H)-piridinona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84D y se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C₈ (40 mm X 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%:TFA acuoso al 0,1% a lo largo de 12 min (tiempo de proceso 15 min) a una velocidad de flujo de 70 mL/min.

EM DCI/NH₃) m/z 332 (M+H)⁺. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,93 (t, J=7,35 Hz, 3 H) 1,34 (td, J=14,89, 7,35 Hz, 2 H) 1,73 (ddd, J=14,89, 7,72, 7,54 Hz, 2 H) 4,13 (m, 2 H) 6,73 (dd, J=7,35, 6,62 Hz, 1 H) 7,50 (m, 1 H) 7,59 (d, J=7,35 Hz, 1 H) 7,71

(m, 1 H) 7,85 (dd, $J=7,91$, 1,29 Hz, 1 H) 8,30 (dd, $J=6,43$, 2,02 Hz, 1 H) 8,62 (dd, $J=7,54$, 2,02 Hz, 1 H) 13,76 (s, 1 H).

Ejemplo 156

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1,8-naftiridino-2,4-diol

El producto del Ejemplo 73 (0,12 g, 0,30 mmoles) en tetrahidrofurano (6 mL) se hizo reaccionar con bromuro de metilmagnesio 3,0 M (0,11 mL, 0,33 mmoles) a -50°C , y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se diluyó con HCl 1N y se filtró. El sólido resultante se trituró con diclorometano y se filtró para proporcionar el producto. EM (DCI/ NH_3) m/z 343 ($\text{M}+\text{H}^+$); RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8 7,46 (dd, $J=7,91$, 4,60 Hz, 1 H) 7,57 (m, 1 H) 7,64 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 7,79 (ddd, $J=8,36$, 7,26, 1,29 Hz, 1 H) 7,94 (d, $J=7,35$ Hz, 1 H) 8,49 (dd, $J=8,09$, 1,84 Hz, 1H) 8,80 (dd, $J=4,60$, 1,65 Hz, 1 H) 12,92 (s, 1 H) 14,28 (s, 1 H).

Ejemplo 157

1-(benciloxi)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 157A

2-[(benciloxi)amino]nicotinato de etilo

El Éster etílico de ácido 2-cloro-nicotínico (4,55 g, 24,6 mmoles), hidrocloreto de O-bencilhidroxiamina (7,85 g, 49,2 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (6,36 g, 49,2 mmoles) en 10 mL de 1,4-dioxano se hicieron reaccionar en un tubo sellado a 120°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso al 5%. La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano y acetato de etilo (9:1) para proporcionar el compuesto del título (3,5 g, 53%). EM (DCI) m/z 273 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 157B

2-[(benciloxi)(3-etoxi-3-oxopropanoil)amino]nicotinato de etilo

Una solución del producto del Ejemplo 157A (1,2 g, 4,4 mmoles) y trietilamina (0,49 g, 4,8 mmoles) en diclorometano (25 mL) se trató gota a gota con cloromalonato de etilo (0,73 g, 4,8 mmoles), se agitó durante 2 hr y se repartió entre acetato de etilo y agua y las capas se separaron. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano y acetato de etilo (3: 1) para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 65%). EM (DCI) m/z 387 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 157C

1-(benciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridino-3-carboxilato de etilo

Una solución del producto del Ejemplo 157B (0,386 g, 1,0 mmoles) en etanol (5 mL) se trató con etóxido de sodio al 21% en etanol (0,324 g, 1,0 mmoles), se agitó durante 30 minutos y se repartió entre acetato de etilo y HCl acuoso al 5% y las capas se separaron. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,28 g, 82%). EM (DCI) m/z 341($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 157D

N-[2-(aminosulfonil)fenil]-1-(benciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridino-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C sustituyendo el producto del Ejemplo 157C por el producto del Ejemplo 84B y sustituyendo 2-aminosulfonamida por el producto del Ejemplo 84A (340 mg, rendimiento 89%). EM (DCI) m/z 467 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 157E

1-(benciloxi)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84D sustituyendo el producto del Ejemplo 157D por el producto del Ejemplo 84C (0,082 g, 87%). EM (ESI-) m/z 447 ($\text{M}-\text{H}^-$). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,12 (s, 2 H) 7,22 (dd, $J=7,72$, 4,7,8 Hz, 1 H) 7,30 (m, 2 H) 7,44 (m, 3 H) 7,57 (m, 1 H) 7,70 (m, 3 H) 8,41 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1 H) 8,61 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1 H) 15,70 (s, 1 H).

Ejemplo 158**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-isobutoxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 158A****2-(isobutoxi-amino)nicotinato de etilo**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 157A sustituyendo hidrocloreto de O-isobutilhidroxilamina por hidrocloreto de O-bencilhidroxilamina (0,372 g, 34%). EM (DCI) m/z 239 (M+H)⁺.

Ejemplo 158B**2-[(3-etoxi-3-oxopropanoil)(isobutoxi)amino]nicotinato de etilo**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 157B sustituyendo el producto del Ejemplo 158A por el producto del Ejemplo 157A (0,230 g, 42%). EM (DCI) m/z 353 (M+H)⁺.

Ejemplo 158C**4-hidroxi-1-isobutoxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridino-3-carboxilato de etilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 157C sustituyendo el producto del Ejemplo 158B por el producto de 157B (0,200 g, 99%).

15 EM (DCI) m/z 307 (M+H)⁺.

Ejemplo 158D**N-[2-(aminosulfonil)fenil]-4-hidroxi-1-isobutoxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridino-3-carboxamida**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C sustituyendo el producto del Ejemplo 158C por el producto del Ejemplo 84B y sustituyendo 2-aminosulfonamida por el producto del Ejemplo 84A (0,225 g, 86%). EM (DCI) m/z 433 (M+M)⁺.

Ejemplo 158E**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-isobutoxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84D sustituyendo el producto del Ejemplo 158D por el producto del Ejemplo 84C (0,200 g, 93%). EM (ESI-) m/z 413 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1d. RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d₆) δ 1,05 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 2,08 (m, 1 H) 3,88 (d, J=6,62 Hz, 2 H) 7,18 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1 H) 7,29 (m, 2 H) 7,55 (m, 1 H) 7,67 (d, J=7,72 Hz, 1H) 8,37 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 8,55 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1 H) 15,72 (s, 1 H).

Ejemplo 159**1-butil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 159A****2H-pirido[3,2-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

35 El compuesto del título se preparó en forma de un subproducto minoritario (0,50 g, 4%) a partir de anhídrido 2,3-piridinocarboxílico (11,4 g, 76 mmoles) y trimetilsililazida (11,0 mL, 80 mmoles) de acuerdo con el procedimiento de Le Count, D.J. y colaboradores descrito en *Synthesis*, 1982, 972-973, RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d₆) δ 7,56 (dd, J=8,46, 1,47 Hz, 1 H) 7,71 (dd, J=8,46, 4,41 Hz, 1 H) 8,51 (dd, J=4,41, 1,47 Hz, 1 H) 11,78 (s, 1 H).

Ejemplo 159B**1-butil-2H-pirido[3,2-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 159A por el producto del Ejemplo 1A (0,12 g, 35%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d₆) δ 0,92 (t, J=7,35 Hz, 3 H) 1,40 (m, J=15,26, 7,17 Hz, 2 H) 1,60 (m, 2 H) 3,98 (m, 2 H) 7,81 (dd, J=8,82, 4,41 Hz, 1 H) 7,97 (dd, J=8,64, 1,29 Hz, 1 H) 8,55 (dd, J=4,23, 1,29 Hz, 1 H).

Ejemplo 159C**1-butil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 159B por el producto del Ejemplo 1B (0,053 g, 25%). EM (ESI-) m/z 397 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 0,94 (t, J=7,17 Hz, 3 H) 1,39 (m, 2 H) 1,54 (m, 2 H) 4,07 (t, J=7,72 Hz, 2 H) 7,28 (m, 2 H) 7,56 (m, 2 H) 7,68 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 8,39 (d, J=4,04 Hz, 1 H) 16,15 (s, 1 H).

Ejemplo 160**1-bencil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 160A****1-bencil-2H-pirido[3,2-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 159A por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo bromuro de bencilo por bromuro de n-butilo (0,92 g, 60%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 5,28 (s, 2 H) 7,33 (m, 3 H) 7,43 (m, 2 H) 7,70 (m, 2 H) 8,54 (dd, J=3,86, 1,65 Hz, 1 H).

Ejemplo 160B**1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridino-3-carboxilato de etilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 89A sustituyendo el producto del Ejemplo 160A por el producto del Ejemplo 1B (0,110 g, 23%). EM (DCI) m/z 325 (M+H)⁺.

Ejemplo 160C**N-[2-(aminosulfonil)fenil]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridino-3-carboxamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 89B sustituyendo el producto del Ejemplo 160B por el producto del Ejemplo 89A y 2-aminobencenosulfonamida por 2-amino-4-clorobencenosulfonamida (0,12 g, 86%). EM (ESI-) m/z 449 (M-H)⁻.

Ejemplo 160D**1-bencil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C sustituyendo el producto del Ejemplo 160C por el producto del Ejemplo 84B (0,120 g, 99%). EM (ESI-) m/z 431 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 5,39 (s, 2 H) 7,25 (m, 7 H) 7,40 (dd, J=8,46, 4,41 Hz, 1 H) 7,57 (m, 2 H) 7,68 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=4,04 Hz, 1 H) 16,11 (s, 1 H).

Ejemplo 161**1-bencil-4-cloro-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 15B y cloruro de fosforilo de acuerdo con el procedimiento de Stadlbauer, W. y colaboradores descrito en Journal of Heterocyclic Chemistry, 35, 1998, 627-636 (2,07 g, 88%). EM (ESI-) m/z 449 (M-H)⁻; RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 5,68 (s, 2 H) 7,29 (m, 6 H) 7,57 (m, 2 H) 7,75 (m, 1 H) 7,92 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1 H) 8,56 (dd, J=8,09, 1,47 Hz, 1 H) 8,87 (dd, J=4,60, 1,65 Hz, 1 H) 12,73 (s, 1 H).

Ejemplo 162**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(1E)-fenilmetilen]amino-1,2(1H)-quinolinona****Ejemplo 162A****ácido 2-[(2E)-2-bencilidenhidrazino]benzoico**

El compuesto del título se preparó a partir de hidrocloreto de ácido 2-hidrazinobenzoico (1,89 g, 10,0 mmoles) y benzaldehído (1,06 g, 10,0 mmoles) de acuerdo con el procedimiento de Fischer, E. y colaboradores descrito en Chem. Ber., 35, 1902, 2318 (2,4 g, rendimiento cuantitativo). EM (DCI) m/z 241 (M+H)⁺.

Ejemplo 162B**1-[(1E)-fenilmetil]amino-2H-3,1-benzoxazino-2,4(1H)-diona**

Una solución del producto del Ejemplo 162A (1,2 g, 5,0 mmoles) e hidróxido de potasio (0,336 g, 6,0 mmoles) en 15 ml de agua a 0°C se trató gota a gota con fosgeno al 20% en tolueno (3,5 ml, 6,5 mmoles), se agitó durante 1 hora, se trató con NaOH 1M para alcanzar un pH de 10 y se extrajo 3 X 30 mL con acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0,32 g, 24%). EM (DCI) m/z 267 (M+H)⁺.

Ejemplo 162C**3-(11-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(1E)-fenilmetil]amino-2(1H)-quinolinona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 162B por el producto del Ejemplo 1B (0,110 g, 49%). EM (ESI-) m/z 443 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 7,16 (m, 1 H) 7,30 (m, 2 H) 7,54 (m, 6 H) 7,67 (dd, J=8,09, 1,47 Hz, 1 H) 7,99 (m, 2 H) 8,13 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1 H) 9,04 (s, 1 H) 16,09 (s, 1 H).

Ejemplo 163**1-amino-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2(1H)-quinolinona**

Una solución del producto del Ejemplo 162C (0,075 g, 0,17 mmoles) en hidróxido de potasio acuoso al 10% (5 mL) se sometió a reflujo durante 2 horas, se enfrió, se trató con HCl 12 M a pH 3 lo que produjo un precipitado. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó repetidamente con agua y se secó hasta una masa constante para producir el producto deseado (0,050 g, 83%). EM (ESI-) m/z 355 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,31 (s, 2 H) 7,05 (t, J=8,09 Hz, 1 H) 7,27 (m, 2 H) 7,53 (m, 2 H) 7,67 (m, 2 H) 8,07 (dd, J=8,09, 1,47 Hz, 1 H) 16,38 (s, 1 H).

Ejemplo 164**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-feniletil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 164A****2-[2-feniletil]amino]nicotinato de etilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3A sustituyendo fenetilamina por 2-etil-butilamina (1,98 g, 73%). EM (DCI) m/z 271 (M+H)⁺.

Ejemplos 164B**1-(2-feniletil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3B sustituyendo el producto de 164A por el producto del Ejemplo 3A (0,53 g, 99%). EM (DCI) m/z 269 (M+H)⁺.

Ejemplo 164C**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-feniletil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 164B por el producto del Ejemplo 1B (0,132 g, 59%). EM (ESI-) m/z 445 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 2,87 (m, 2 H) 4,47 (m, 2 H) 7,16 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1 H) 7,29 (m, 7 H) 7,57 (m, 1 H) 7,67 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,40 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 8,57 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1 H) 15,90 (s, 1 H).

Ejemplo 165**1-butil-4-cloro-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 161 sustituyendo el producto del Ejemplo 1D por el producto del Ejemplo 15B.

Ejemplo 166**4-amino-1-butil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

Una solución del producto del Ejemplo 165 (0,10 g, 0,24 mmoles) y amoníaco (2 ml de una solución 2 M en metanol, 4,0 mmoles) se agitó en un tubo sellado a 100°C durante 2 horas, se dejó enfriando a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con metanol (2 ml) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,019 g, 20%). EM (ESI-) m/z 396 (M-H)-; RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J=7,35 Hz, 3H), 1,38 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 4,44 (t, J=7,35 Hz, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,55 (d, J=8,09 Hz, 1H), 7,70 (t, J=8,46 Hz, 1H), 7,84 (dd, J=7,72, 1,10 Hz, 1H), 8,77 (d, J=8,09 Hz, 1H), 8,82 (dd, J=4,78, 1,47 Hz, 1H), 9,84 (s ancho, 1H).

Ejemplo 167**1-butil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-(metilamino)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 166 sustituyendo metilamina (solución 2 M en metanol) por amoníaco (solución 2 M en metanol) en forma de un sólido de color pardo (0,023 g, 23%). EM (ESI-) m/z 410 (M-H)-; RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 (t, J=7,17 Hz, 3H); 1,34 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 2,95 (d, J=5,15 Hz, 3H), 4,31 (m, J=7,36 Hz, 2H), 7,36 (dd, J=8,09, 4,78 Hz, 1H), 7,40 (d, J=8,46 Hz, 1H), 7,49 (t, J=8,09 Hz, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,85 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1H), 8,56 (dd, J=8,27, 1,29 Hz, 1H), 8,69 (dd, J=4,60, 1,29 Hz, 1H), 12,44 (s ancho, 1H).

Ejemplo 168**1-butil-4-(dimetilamino)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 166 sustituyendo dimetilamina (solución 2 M en metanol) por amoníaco (solución 2 M en metanol) en forma de un sólido de color pardo (0,015 g, 15%). EM (ESI-) m/z 424 (M-H)-; RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J=7,35 Hz, 3H), 1,36 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 2,99 (s, 6H), 4,36 (t, J=7,72 Hz, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,88 (dd, J=8,09, 1,47 Hz, 1H), 8,36 (dd, J=8,09, 1,47 Hz, 1H), 8,71 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 12,45 (s, 1H).

Ejemplo 169**1-butil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidrazino-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 166 sustituyendo hidrazina por amoníaco (solución 2 M en metanol) en forma de un sólido de color pardo (0,026 g, 26%). EM (ESI-) m/z 411 (M-H)-; RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J=7,35 Hz, 3H), 1,39 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 3,35 (s ancho, 3H), 4,41 (t, J=7,72 Hz, 2H), 7,04 (t, J=7,54 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,83 (dd, J=7,91, 1,65 Hz, 1H), 8,49 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H), 8,64 (d, J=8,46 Hz, 1H), 8,68 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H), 9,65 (s, 1H).

Ejemplo 170**4-azido-1-butil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

Una solución del producto del Ejemplo 165 (0,1 g, 0,24 mmoles) y azida de sodio (0,037 g, 0,571 mmoles) en dimetilformamida (2,5 ml) se agitó a 80°C durante 1,5 horas, se dejó enfriando a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante una columna de HPLC C_8 eluyendo con acetonitrilo en agua de 20% a 80% con ácido trifluoroacético al 1% para producir el compuesto del título (0,025 g, 26% después de la purificación en columna). EM (ESI-) m/z 422 (M-H)-; RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J=7,35 Hz, 3H), 1,38 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 4,42 (t, J=7,54 Hz, 2H), 7,41 (d, J=7,72 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=7,91, 4,60 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,91 (dd, J=8,09, 1,10 Hz, 1H), 8,41 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1H), 8,84 (dd, J=4,1, 1,84 Hz, 1H), 12,74 (s, 1H).

Ejemplo 171**1-butil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-[(2-hidroxi-etil)amino]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 166 sustituyendo etanolamina (0,25 g, 4,0 mmoles) y metanol anhidro (2 ml) por amoníaco (solución 2 M en metanol) (0,02 g, 19%). EM (ESI-) m/z 440 (M-H)-; RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J=7,35 Hz, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 4,32 (t, J=7,36 Hz, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,39 (d, J=6,99 Hz, 1H), 7,44 (t, J=7,72 Hz, 1H), 7,51 (s ancho, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,81 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1H), 8,66 (dd, J=8,09, 1,47 Hz, 1H), 8,69 (dd, J=4,78, 1,47 Hz, 1H).

Ejemplo 172**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-propoxiquinolin-2(1H)-ona****Ejemplo 172A****2-(hidroxiamino)benzoato de etilo**

5 El compuesto del título se prepara a partir de 2-nitrobenzoato de etilo de acuerdo con el procedimiento de Entwistle y Gilkerson descrito en Tetrahedron, 34, 1978, 213-215.

Ejemplo 172B**2-(propoxiamino)benzoato de etilo**

10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 172A por el producto del Ejemplo 1A y sustituyendo bromuro de n-propilo por bromuro de n-butilo.

Ejemplo 172C**2-[(3-etoxi-3-oxopropanoil)(propoxi)amino]benzoato de etilo**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 157B sustituyendo el producto del Ejemplo 172B por el producto del Ejemplo 157A.

Ejemplo 172D**4-hidroxi-2-oxo-1-propoxi-1,2-dihidroquinolino-3-carboxilato de etilo**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 157C sustituyendo el producto del Ejemplo 172C por el producto del Ejemplo 157B.

Ejemplo 172E**N-[2-(aminosulfonil)fenil]-4-hidroxi-2-oxo-1-propoxi-1,2-dihidroquinolino-3-carboxamida**

20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C sustituyendo el producto del Ejemplo 172D por el producto del Ejemplo 84B y sustituyendo 2-aminosulfonamida por el producto del Ejemplo 84A.

Ejemplo 172F**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-propoxiquinolin-2(1H)-ona**

25 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84D sustituyendo el producto del Ejemplo 172E por el producto del Ejemplo 84C. La sal de sodio del compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D.

Ejemplo 173**7-bencil-5-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-3-(hidroximetil)-7,7a-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6(3aH)-ona****Ejemplo 173A****2-amino-4-(hidroximetil)tiofeno-3-carboxilato de metilo**

35 Una solución de cianoacetato de metilo (1,18 mL, 13,28 mmoles) y nonahidrato de sulfuro de sodio (3,20 g, 13,28 mmoles) en metanol (25 mL) a 0°C se trató con 1-acetoxi-3-cloroacetona (2,0 g, 13,28 mmoles). El baño refrigerante se retiró y se añadió gota a gota trietilamina (1,86 mL, 13,28 mmoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas después se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,25 g, 51%). EM (DCI/NH₃) m/z 188 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d₆) δ 3,68 (s, 3 H) 4,45 (dd, J=5,52, 1,47 Hz, 2 H) 4,88 (t, J=5,70 Hz, 1 H) 6,12 (s, 1 H) 7,28 (s, 2 H)

Ejemplo 173B**2-amino-4-(1{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)tiofeno-3-carboxilato de metilo**

Una solución del producto del Ejemplo 173A (1,25g, 6,70 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,71 mL, 7,35 mmoles) en diclorometano a 0°C se trató con trifluorometanosulfonato de t-butildimetilsililo (0,85 mL, 6,70 mmoles). Después de agitar a 0°C durante 1 hora, la solución se vertió en agua, se extrajo en diclorometano, y se secó sobre

sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,87 g, 78%). EM (DCI/NH₃) m/z 302 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 0,00 (m, 6 H) 0,84 (s, 9 H) 3,62 (s, 3 H) 4,59 (d, J=1,47 Hz, 2 H) 6,03 (m, 1 H) 7,22 (s, 2 H).

Ejemplo 173C

2-(bencilamino)-4-({terc-butil(dimetil)silil}oxi)-metil)tiofeno-3-carboxilato de metilo

Una solución del producto del Ejemplo 173B (0,36 g, 1,20 mmoles) y carbonato de potasio (0,185 g, 1,30 mmoles) en acetonitrilo (5 mL) se trató con bromuro de bencilo (0,16 mL, 1,25 mmoles) a 45°C durante 24 horas. La solución se vertió en agua y se extrajo en acetato de etilo (2X). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron mediante cromatografía instantánea eluyendo con diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,17 g, 36%). EM (DCI/NH₃) m/z 392 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 0,00 (m, 6 H) 0,84 (s, 9 H) 3,67 (m, 3 H) 4,38 (d, J=5,88 Hz, 2 H) 4,62 (d, J=1,47 Hz, 2 H) 6,12 (s, 1 H) 7,28 (m, 5 H) 8,16 (t, J=6,07 Hz, 1 H).

Ejemplo 173D

1-bencil-5-({terc-butil(dimetil)silil}oxi)-metil)-2H-tieno[2,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3B sustituyendo el producto del Ejemplo 173C por el producto del Ejemplo 3A (0,015 g, 83%). EM (DCI/NH₃) m/z 404 (M+H)⁺.

Ejemplo 173E

7-bencil-5-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-3-(hidroximetil)-7,7A-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6(3AH)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 173D por el producto del Ejemplo 1B. (0,013 g, 8%). EM (DCI/NH₃) m/z 468 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 4,78 (s, 2 H) 5,42 (s, 2 H) 7,13 (s, 1 H) 7,32 (m, 5 H) 7,53 (t, J=7,17 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=9,93 Hz, 1 H) 7,75 (m, 1 H) 7,91 (d, J=6,99 Hz, 1 H).

Ejemplo 174

1-bencil-3-(6-cloro-1,1-dioxido-4H-tieno[3,2-e][1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 174A

3-amino-5-clorotiofeno-2-sulfonamida

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento de Hansen, J. y colaboradores como se describe en J. de Medicinal Chemistry 2002, 45, 4171-4187.

Ejemplo 174B

N-[2-(aminosulfonil)-5-clorotien-3-il]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridino-3-carboxamida

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C sustituyendo el producto del Ejemplo 174A por el producto del Ejemplo 84A y sustituyendo 3-amino-5-clorotiofeno-2-sulfonamida por 2-amino-5-bromobencenosulfonamida.

Ejemplo 174C

1-bencil-3-(6-cloro-1,1-dioxido-4H-tieno[3,2-e][1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84D sustituyendo el producto del Ejemplo 174B por el producto del Ejemplo 84C.

Ejemplo 175

1-bencil-3-(6-cloro-1,1-dioxido-4H-tieno[3,2-e][1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-quinolino-2(1H)-ona

Ejemplo 175A

N-[2-(aminosulfonil)-5-clorotien-3-il]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolino-3-carboxamida

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C sustituyendo el producto del Ejemplo 174A por el producto del Ejemplo 84A y sustituyendo el producto del Ejemplo 99A por el producto del Ejemplo 84B.

Ejemplo 175B**1-bencil-3-(6-cloro-1,1-dioxido-4H-tieno[3,2-e][1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84D sustituyendo el producto del Ejemplo 175A por el producto del Ejemplo 84C.

Ejemplo 176**5 3-[5-(aminometil)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-1-bencil-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 97 (91,6 mg, 0,2002 mmoles) y Níquel Raney (0,94 g) en tetrahidrofurano (92 mL) y trietilamina (4,5 mL) se hidrogenó a 4,22 kg/cm de presión de H₂ a 50° durante 2 días, añadiéndose Níquel Raney adicional (0,94 g) al cabo de 24 hrs. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y se concentró mediante evaporación rotatoria hasta un sólido de color amarillo verdoso. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C₈ (40mm X 100mm, tamaño de partícula 7 µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%:TFA acuoso al 0,1% a lo largo de 12 min (tiempo de proceso 15 min) a una velocidad de flujo de 70 mL/min para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (11 mg, 12%). EM (ESI-) m/z 460 (M-H)⁻; RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 4,31 (s, 2 H) 5,64 (s, 2 H) 7,28 (m, 6 H) 7,49 (m, 1 H) 7,74 (d, J=1,35 Hz, 1 H) 7,85 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,48 (m, 3 H) 8,68 (m, 1 H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 4,16 (s, 2 H) 5,54 (s, 2 H) 7,24 (m, 7 H) 7,65 (d, J=7,72 Hz, 2 H) 8,43 (dd, J=7,54, 1,65 Hz, 1 H) 8,50 (dd, J=4,41, 1,84 Hz, 1 H).

Ejemplo 177**8-bencil-3-cloro-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-5-hidroxipirido[2,3-c]piridazin-7(8H)-ona****Ejemplo 177A****20 ácido 3-(bencilamino)-6-cloropiridazino-4-carboxílico**

El 2,5-dicloro-piridizino-3-carboxilato (0,40 g, 2,07 mmoles) en tolueno (8 mL) se hizo reaccionar con trietilamina (0,72 mL, 5,20 mmoles) y bencilamina (0,23 mL, 2,07 mmoles) a 90°C durante 8 horas. La solución se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para producir el compuesto del título (0,257 g, 47%). EM (DCI/NH₃) m/z 264 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 177B**8-bencil-3-cloro-5H-piridazino[3,4-d][1,3]oxazino-5,7(8H)-diona**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 108C sustituyendo el producto del Ejemplo 177A por el producto del Ejemplo 108B.

Ejemplo 177C**30 8-bencil-3-cloro-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-5-hidroxipirido[2,3-c]piridazin-7(8H)-ona**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 177B por el producto del Ejemplo 1B.

Ejemplo 178**8-bencil-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-5-hidroxi-3-(metiltio)pirido[2,3-c]piridazin-7(8H)-ona**

El producto del Ejemplo 177 se hace reaccionar con metanotiol en tolueno a temperaturas elevadas, la reacción concentrada proporciona el compuesto del título.

Ejemplo 179**8-bencil-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-5-hidroxipirido[2,3-c]piridazin-7(8H)-ona**

El compuesto del título se produce mediante el procedimiento del Ejemplo 109 sustituyendo el producto del Ejemplo 178 por el producto del Ejemplo 108D.

Ejemplo 180**1-bencil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,6-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 180A****4-(bencilamino)nicotinato de metilo**

5 El compuesto del título se prepara a partir de 3-carbometoxi-4-cloropiridina y bencilamina de acuerdo con el procedimiento de Winn, et. al. como se describe en J. Med. Chem., 36, 1993,2676-2688.

Ejemplo 180B**1-bencil-2H-pirido[4,3-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3B sustituyendo el producto del Ejemplo 180A por el producto del Ejemplo 3A.

Ejemplo 180C**1-bencil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,6-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 180B por el producto del Ejemplo 1B.

Ejemplo 181**1-bencil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,7-naftiridin-2(1H)-ona****Ejemplo 181A****2H-pirido[3,4-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 110A a partir de ácido 3-aminoisonicotínico.

Ejemplo 181B**1-bencil-2H-pirido[3,4-d][1,3]oxazino-2,4(1H)-diona**

25 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 181A por el producto del Ejemplo 1A, sustituyendo DMF por DMA, y sustituyendo bromuro de bencilo por bromuro de n-butilo, respectivamente.

Ejemplo 181C**1-bencil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,7-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 181C por el producto del Ejemplo 1B.

Ejemplo 182**1-(bencilamino)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

35 Una suspensión del producto del Ejemplo 162 (0,133 g, 0,3 mmoles) y paladio sobre carbono al 10% (0,02 g, cantidad catalítica) en THF (25 mL) se hidrogenó en 1 atmósfera de hidrógeno durante 4 horas, se filtró a través de Celite y el producto filtrado se concentró. El residuo se suspendió en 1 mL DMSO/5 mL MeOH durante 15 minutos y el sólido se recogió mediante filtración y se secó a vacío para producir el compuesto del título (0,08 g, 60%). EM (ESI-) m/z 445 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 3,93 (s, 2 H) 6,09 (t, J=6,99 Hz, 1 H) 7,09 (t, J=7,35 Hz, 1 H) 7,35 (m, 5 H) 7,54 (m, 4 H) 7,69 (t, J=8,82 Hz, 2 H) 8,10 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1 H) 16,28 (s, 1 H).

Ejemplo 183A**2-amino-5-metoxibencenosulfonamida**

40 El compuesto del título se preparó a partir de 4-metoxianilina utilizando el procedimiento descrito en Journal of the Chemical Society, Perkin 1, 1979, 1043.

Ejemplo 183B**(7-Metoxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)acetato de metilo**

A una solución del producto del Ejemplo 183A (0,534 g, 2,64 mmoles) y trietilamina (0,44 mL, 3,17 mmoles) en diclorometano anhidro (8 mL) en nitrógeno a 0°C se le añadió gota a gota cloruro de etilmalonilo (0,39 mL, 3,04 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1 N (30 mL), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 X 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El producto filtrado se concentró y el sólido de color pardo resultante se recrystalizó en diclorometano/metanol para producir un sólido de color rosa (420 mg). El sólido se trató con carbonato de sodio anhidro (700 mg, 6,65 mmoles) en etanol anhidro (15 mL) y se calentó a reflujo durante 7 horas. El sólido se separó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (420 mg, rendimiento total para dos etapas 50%). EM (ESI) m/z 297 (M-H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (t, J=7,17 Hz, 3 H) 3,23 (s, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 4,07 (c, J=6,99 Hz, 2 H) 6,99 (m, 3 H).

Ejemplo 183C**4-hidroxi-3-(7-metoxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

A una solución del producto del Ejemplo 183B (0,5 g, 1,6 mmoles) y el producto del Ejemplo 12A (0,375 g, 1,6 mmoles) en THF anhidro (16 mL) en nitrógeno a 0°C se le añadió hidruro de sodio (95%, 0,162 g, 6,4 mmoles). La reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, se enfrió a 0°C, y se trató gota a gota con ácido acético glacial (3 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió a 25°, y se diluyó con agua con hielo (150 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se recrystalizó en dioxano/agua para producir el compuesto del título (566 mg, 80%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI-) m/z 441 (M-H)⁻. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,48 (m, 2 H) 1,64 (m, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 4,29 (m, 2 H) 7,16 (m, 4 H) 8,36 (dd, J=7,54, 2,02 Hz, 1 H) 8,52 (dd, J=4,60, 2,02 Hz, 1 H) 15,86 (s, 1 H).

Ejemplo 184**4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 183C (0,027 g, 0,061 mmoles) en diclorometano (0,6 mL) se hizo reaccionar con tribromuro de boro (1,0 M, 0,37 mL, 0,37 mmoles) en diclorometano a 25°C durante 18 horas. La reacción se sofocó con metanol y se agitó durante 30 minutos a 25°C. La reacción se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido (20,4 mg, 78%). La sal de disodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D utilizando dos equivalentes de hidróxido de sodio. EM (ESI-) m/z 427 (M-H)⁻. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,47 (m, 2 H) 1,64 (m, 1 H) 4,29 (m, 2 H) 6,51 (m, 2 H) 6,78 (m, 1 H) 7,09 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1 H) 8,34 (dd, J=7,35, 1,84 Hz, 1 H) 8,48 (dd, J=4,60, 2,02 Hz, 1 H) 15,23 (s ancho, 1 H).

Ejemplo 185**({3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}oxi)acetronitrilo**

El producto del Ejemplo 184 (0,050 g, 0,12 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se hizo reaccionar con 2-bromoacetronitrilo (14 µL, 0,2 mmoles), carbonato de potasio (0,029 g, 0,22 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (catalítico) a 25°C durante 30 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se aciduló a pH 5 con ácido acético concentrado. La reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con hexanos y diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (16,8 mg, 30%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. (ESI-) m/z 466 (M-H)⁻. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,47 (m, 2 H) 1,64 (m, 1 H) 4,29 (m, 2 H) 5,27 (s, 2 H) 7,13 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1 H) 7,31 (m, 3 H) 8,36 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 8,53 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1 H) 15,99 (s, 1 H).

Ejemplo 186**3-(1,1-dioxido-7-propoxi-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 184 (0,030 g, 0,07 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se hizo reaccionar con 1-bromopropano (0,025 mL, 0,28 mmoles), carbonato de potasio (60 mg, 0,42 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (catalítico) a 25°C durante 96 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se aciduló a pH 5 con ácido acético concentrado. La reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recrystalizó en diclorometano:hexanos para producir el compuesto del título (14 mg, 43%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ

ppm 0,96 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 0,99 (t, J=7,35 Hz, 3 H) 1,48 (m, 2 H) 1,75 (m, 3 H) 3,98 (t, J=6,43 Hz, 2 H) 4,29 (m, 2 H) 7,16 (m, 4 H) 8,36 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 8,52 (dd, J=4,60, 2,02 Hz, 1 H) 15,85 (s, 1 H). (ESI-) m/z 469 (M-H)⁺.

Ejemplo 187

4-hidroxi-3-[7-(metoximetoxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-1-(3-metilbutil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

5 El producto del Ejemplo 184 (30 mg, 0,07 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se hizo reaccionar con bromo(metoxi)metano (0,021 mL, 0,28 mmoles), carbonato de potasio (38 mg, 0,28 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (catalítico) a 25°C durante 96 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se aciduló a pH 5 con ácido acético concentrado. La reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida.

10 El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 3:1 hexanos/acetato de etilo para producir el compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,98 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,56 (m, 2 H) 1,70 (m, 1 H) 3,42 (s, 3 H) 4,47 (m, 2 H) 5,31 (s, 2 H) 7,44 (m, 3 H) 7,66 (m, 1 H) 8,54 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 8,85 (s, 1 H). (ESI-) m/z 471 (M-H)⁺. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D.

Ejemplo 188

4-Hidroxi-1-(3-metilbutil)-3-[7-[(2-metilprop-2-enil)oxil]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

15 El producto del Ejemplo 184 (30 mg, 0,07 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se hizo reaccionar con 3-bromo-2-metilprop-1-eno (8 µL, 0,077 mmoles), carbonato de potasio (60 mg, 0,42 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (catalítico) a 25°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se aciduló a pH 5 con ácido acético concentrado. La reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recrystalizó en diclorometano:hexanos para producir el compuesto del título (17,4 mg, 50%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,47 (m, 2 H) 1,64 (m, 1 H) 1,78 (s, 3 H) 4,29 (m, 2 H) 4,54 (s, 2 H) 4,98 (s, 1 H) 5,08 (s, 1 H) 7,12 (m, 2 H) 7,22 (m, 2 H) 8,36 (dd, J=7,54, 2,02 Hz, 1 H) 8,52 (dd, J=4,60, 2,02 Hz, 1 H) 15,86 (s, 1H). (ESI-) m/z 481 (M-H)⁺.

20

25

Ejemplo 189

[(3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]oxi)acetato de terc-butilo

30 El producto del Ejemplo 184 (30 mg, 0,07 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se hizo reaccionar con bromoacetato de terc-butilo (0,04 mL, 0,28 mmoles), carbonato de potasio (0,04 g, 0,28 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (catalítico) a 25°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se aciduló a pH 5 con ácido acético concentrado. La reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida.

35 El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo 3:1 para producir el compuesto del título (20 mg, 53%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,97 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,43 (s, 9 H) 1,51 (m, 2 H) 1,66 (m, 1 H) 4,35 (m, 2 H) 4,77 (s, 2 H) 7,33 (m, 4 H) 8,42 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 8,63 (s, 1 H). (ESI-) m/z 541 (M-H)⁺. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D.

Ejemplo 190

2-[(3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]oxi)acetamida

40 El producto del Ejemplo 184 (30 mg, 0,07 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se hizo reaccionar con 2-bromoacetamida (16 mg, 0,12 mmoles), carbonato de potasio 24 mg, 0,17 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (catalítico) a 25°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se aciduló a pH 5 con ácido acético concentrado. La reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con diclorometano:hexanos para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,48 (m, 2 H) 1,64 (m, 1 H) 4,29 (m, 2 H) 4,49 (s, 2 H) 7,13 (m, 2 H) 7,24 (m, 2 H) 7,40 (m, 1 H) 7,62 (m; 1 H) 8,36 (dd, J=7,54, 2,02 Hz, 1 H) 8,52 (dd, J=4,60, 2,02 Hz, 1 H) 15,89 (s, 1 H). (ESI-) m/z 484 (M-H)⁺.

45

50

Ejemplo 191

3-[7-(benciloxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El producto del Ejemplo 184 (30 mg, 0,07 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se hizo reaccionar con (bromometil)benceno (0,0138 mL, 0,11 mmoles), carbonato de cesio (50 mg, 0,15 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio

(catalítico) a 25°C durante 96 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se aciduló a pH 5 con ácido acético concentrado. La reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo para producir el compuesto del título (13 mg, 36%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,96 (d, J=6,25 Hz, 6 H) 1,48 (m, 2 H) 1,64 (m, 1 H) 4,29 (m, 2 H) 5,17 (s, 2 H) 7,12 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1 H) 7,23 (m, 3 H) 7,41 (m, 5 H) 8,36 (dd, J=7,35, 1,84 Hz, 1 H) 8,52 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1 H) 15,87 (s, 1 H). (ESI-) m/z 517 (M-H) $^-$.

Ejemplo 192

3-[1,1-dioxido-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El producto del Ejemplo 184 (30 mg, 0,07 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se hizo reaccionar con hidrocloreto de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (19 mg, 0,11 mmoles), carbonato de potasio (96 mg, 0,69 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (catalítico) a 25°C durante 72 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se aciduló a pH 5 con ácido acético concentrado. La reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 5%/diclorometano para producir el compuesto del título. La sal de potasio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo hidróxido de potasio por hidróxido de sodio. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,96 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,48 (m, 2 H) 1,64 (m, 1 H) 1,91 (m, 4 H) 3,16 (m, 4 H) 3,47 (m, 1 H) 4,30 (m, 4 H) 7,13 (dd, J=7,54, 4,60 Hz, 1 H) 7,24 (m, 3 H) 8,36 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 8,53 (dd, J=4,60, 2,02 Hz, 1 H) 15,90 (s, 1 H). (ESI-) m/z 524 (M-H) $^-$.

Ejemplo 193

3-[1,1-dioxido-7-(2-oxo-2-feniletoxi)-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El producto del Ejemplo 184 (30 mg, 0,07 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se hizo reaccionar con 2-bromo-1-feniletanona (30 mg, 0,15 mmoles), carbonato de potasio (60 mg, 0,42 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (catalítico) a 25°C durante 96 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se aciduló a pH 5 con ácido acético concentrado. La reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0,metanol al 2%/diclorometano para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,96 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,48 (m, 2 H) 1,65 (m, 1 H) 4,31 (m, 2 H) 5,70 (s, 2 H) 7,14 (m, 1 H) 7,24 (d, J=9,93 Hz, 3 H) 7,59 (t, J=7,35 Hz, 2 H) 7,71 (t, J=7,35 Hz, 1 H) 8,05 (m, 2 H) 8,38 (dd, J=7,91, 1,65 Hz, 1 H) 8,54 (m, 1 H) 15,85 (s, 1 H).

(ESI-) m/z 545 (M-H) $^-$.

Ejemplo 194

3-[7-(aliloxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El producto del Ejemplo 184 (30 mg, 0,07 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se hizo reaccionar con 3-yodoprop-1-eno (0,007 mL, 0,077 mmoles), carbonato de potasio 60 mg, 0,42 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (catalítico) a 25°C durante 96 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se aciduló a pH 5 con ácido acético concentrado. La reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con hexanos para producir el compuesto del título. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,98 (d, J=6,25 Hz, 6 H) 1,55 (m, 2 H) 1,68 (m, 1 H) 4,42 (m, 2 H) 4,69 (d, J=5,52 Hz, 2 H) 5,30 (dd, J=10,66, 1,47 Hz, 1 H) 5,43 (dd, J=17,28, 1,84 Hz, 1 H) 6,06 (m, 1 H) 7,29 (m, 3 H) 7,53 (m, 1 H) 8,49 (d, J=6,62 Hz, 1 H) 8,76 (m, 1 H) 15,29 (s ancho, 1H). (ESI-) m/z 467 (M-H) $^-$.

Ejemplo 195

4-Hidroxi-3-(7-isobutoxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El producto del Ejemplo 184 (30 mg, 0,07 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se hizo reaccionar con 1-bromo-2-metilpropano (0,034 mL, 0,3 mmoles), carbonato de potasio (60 mg, 0,42 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (catalítico) a 25°C durante 96 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se aciduló a pH 5 con ácido acético concentrado. La reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recristalizó en hexanos:diclorometano para producir el compuesto del título (10,5 mg, 31%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,96 (d, J=6,25 Hz, 6 H) 0,99 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,47 (m, 2 H) 1,64 (m, 1 H) 2,03 (m, 1 H) 3,80 (d, J=6,62 Hz,

2 H) 4,29 (m, 2 H) 7,15 (m, 4 H) 8,36 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 8,52 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1 H) 15,85 (s, 1 H). (ESI-) m/z 483 (M-H)⁺.

Ejemplo 196

4-({3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}oxi)butanonitrilo

El producto del Ejemplo 184 (30 mg, 0,07 mmoles) en N,N-dimetilformamida 1 mL se hizo reaccionar con 4-bromobutanonitrilo (0,0154 mL, 0,15 mmoles), carbonato de potasio (60 mg, 0,42 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (catalítico) a 25°C durante 96 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se aciduló a pH 5 con ácido acético concentrado. La reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recrystalizó con hexanos:diclorometano para producir el compuesto del título (21,8 mg, 62%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,47 (m, 2 H) 1,62 (m, 1 H) 2,04 (m, 2 H) 2,68 (t, J=7,17 Hz, 2 H) 4,10 (t, J=5,88 Hz, 2 H) 4,29 (m, 2 H) 7,17 (m, 4 H) 8,36 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1 H) 8,52 (dd, J=4,60, 1,65 Hz, 1 H) 15,88 (s, 1 H). (ESI-) m/z 494 (M-H)⁺.

Ejemplo 197

({3-[1-(3-metilbutil)-4-oxido-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}oxi)acetato

El producto del Ejemplo 189 (15 mg, 0,028 mmoles) en una mezcla de ácido trifluoroacético (0,8 mL) y diclorometano (0,2 mL) se agitó durante dos horas a 25°C. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para producir un sólido de color amarillo que se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 mL). La capa acuosa se aciduló a pH 2 con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (8 mg, 62%). La sal de disodio se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D utilizando dos equivalentes de hidróxido de sodio. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,99 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,58 (m, 2 H) 1,70 (m, 1 H) 3,17 (s, 1 H) 4,49 (m, 2 H) 4,88 (s, 2 H) 7,36 (m, 2 H) 7,49 (m, 1 H) 7,70 (d, J=9,56 Hz, 1 H) 8,56 (dd, J=7,91, 1,65 Hz, 1 H) 8,88 (d, J=2,94 Hz, 1 H). (ESI-) m/z 485 (M-H)⁺.

Ejemplo 198

3-[7-(2-aminoetoxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Una solución del producto del Ejemplo 185 (21,8 mg, 62%) en tetrahidrofurano anhidro (0,5 mL) se trató con LiBH₄ (10 mg, 0,46 mmoles), se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La suspensión se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (10,1 mg, 97%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,48 (m, 2 H) 1,64 (m, 1 H) 2,82 (m, 2 H) 4,13 (t, J=5,33 Hz, 2 H) 4,29 (m, 2 H) 5,40 (m, 2 H) 7,17 (m, 4 H) 8,36 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 8,52 (dd, J=4,60, 2,02 Hz, 1 H) 15,88 (s, 1 H). (ESI-) m/z 470 (M-H)⁺.

Ejemplo 199

2-({3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}oxi)-N-metilacetamida

Una mezcla del Ejemplo 197 (4,7 mg, 0,0097 mmoles), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,4 mg, 0,01 mmoles), metilamina en tetrahidrofurano (2,0 M, 10 µL, 0,02 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (1,4 mg, 0,01 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,2 mL) se agitó a 25°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 mL), se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente secante se eliminó mediante filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (4 mg, 83%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,47 (m, 2 H) 1,64 (m, 1 H) 2,67 (d, J=4,78 Hz, 3 H) 4,30 (m, 2 H) 4,53 (s, 2 H) 7,18 (m, 4 H) 8,11 (m, 1 H) 8,36 (dd, J=7,54, 2,02 Hz, 1 H) 8,52 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1 H) 15,90 (s, 1 H). (ESI-) m/z 498 (M-H)⁺.

Ejemplo 200**acetato de 3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-ilo**

Una mezcla del Ejemplo 184 (30 mg, 0,07 mmoles), trietilamina (12 μ L, 0,084 mmoles) y anhídrido acético (8 μ L, 0,084 mmoles) en diclorometano anhidro (1 mL) se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, se aciduló a pH 5 con ácido acético y se repartió. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (29,5 mg, 89%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,98 (d, J=6,25 Hz, 6 H) 1,56 (m, 2 H) 1,69 (m, 1 H) 2,30 (s, 3 H) 4,46 (m, 2 H) 7,44 (m, 1 H) 7,52 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,72 (m, 2 H) 8,53 (dd, J=7,72, 1,47 Hz, 1 H) 8,83 (s, 1 H). (ESI-) m/z 469 (M-H) $^-$.

Ejemplo 201**3-[1,1-dioxido-7-(piridin-2-iloxi)-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 184 (10 mg, 0,023 mmoles) se hizo reaccionar con 2-bromopiridina (2,4 μ L, 0,025 mmoles), carbonato de cesio (15 mg, 0,046 mmoles) y metal de cobre (40 mg) en dimetilsulfóxido (0,1 mL) a 110°C en un reactor de microondas durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 25°C, se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida dejando un sólido de color tostado. El sólido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo primero con cloruro de metileno, después metanol al 1% en cloruro de metileno produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (5 mg, 42%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,96 (s, 3 H) 0,98 (s, 3 H) 1,48 (m, 2 H) 1,65 (m, 1 H) 4,30 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 7,14 (m, 3 H) 7,35 (s, 3 H) 7,89 (m, 1 H) 8,17 (m, 1 H) 8,38 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1 H) 8,53 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1 H) 16,07 (s, 1 H). (ESI-) m/z 504 (M-H) $^-$.

Ejemplo 202**3-[1,1-dioxido-7-(pirimidin-2-iloxi)-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 184 (10 mg, 0,023 mmoles) se hizo reaccionar con 2-bromopirimidina (4,5 mg, 0,028 mmoles), carbonato de cesio (15 mg, 0,046 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (1 mg) en dimetilsulfóxido (0,1 mL) en un aparato de reacción de microondas a 110°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 25°C, se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida dejando un sólido de color tostado. El sólido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo primero con cloruro de metileno, seguido de metanol al 2% en cloruro de metileno, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6 mg, 51%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,96 (s, 3 H) 0,98 (s, 3 H) 1,48 (m, 2 H) 1,65 (m, 1 H) 4,30 (t, J=7,50 Hz, 2H) 7,14 (dd, J=7,54, 4,60 Hz, 1 H) 7,30 (t, J=4,78 Hz, 1 H) 7,42 (m, 3 H) 8,38 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 8,54 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 16,10 (s, 1 H). (ESI-) m/z 505 (M-H) $^-$.

Ejemplo 203**2-({3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}oxi)-N,N-dimetilacetamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 185 sustituyendo 2-cloro-N,N-dimetilacetamida por 2-bromoacetónitrilo. El compuesto se purificó mediante trituración con metanol. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,96 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,47 (m, 2 H) 1,64 (m, 1 H) 2,86 (s, 3 H) 3,01 (s, 3 H) 4,30 (m, 2 H) 4,90 (s, 2 H) 7,16 (m, 4 H) 8,36 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 8,52 (d, J=4,78 Hz, 1 H) 15,86 (s, 1 H). (ESI-) m/z 512 (M-H) $^-$.

Ejemplo 204**4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-3-(7-nitro-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 12B (0,229 g, 0,56 mmoles) a 0°C se hizo reaccionar con nitrato de amonio (0,058 g, 0,72 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (1,5 mL), se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo picado y el pH se ajustó a 9 con hidróxido de sodio acuoso. El sólido resultante se aisló mediante filtración para producir el compuesto del título (0,21 g, 81%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. (ESI-) m/z 456 (M-H) $^-$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,96 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,47 (m, 2 H) 1,64 (m, 1 H) 4,29 (m, 2 H) 7,14 (m, 1 H) 7,52 (m, 1 H) 8,40 (m, 3 H) 8,54 (m, 1 H) 16,77 (s, 1 H).

Ejemplo 205 RZ**3-(7-amino-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

Una mezcla del producto del Ejemplo 204 (0,198 g, 0,43 mmoles), polvo de hierro (0,121g, 2,16 mmoles), y NH₄Cl (0,031 g, 0,58 mmoles) en metanol:tetrahidrofurano:agua (3:3:1,7 mL) se agitó a reflujo durante nueve horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y el hierro se eliminó mediante filtración y se lavó con metanol. El producto filtrado se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,121 g, 66%). (ESI-) m/z 426 (M-H)⁻. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,98 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,58 (m, 2 H) 1,69 (m, 1 H) 4,46 (m, 2 H) 5,86 (s, 2 H) 6,96 (m, 2 H) 7,46 (m, 2 H) 8,52 (d, J=6,99 Hz, 1 H) 8,84 (m, 1 H) 13,90 (s, 1 H).

Ejemplo 206**{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}amino)acetonitrilo**

A la solución del producto del Ejemplo 205 (10 mg, 0,023 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,2 mL) se le añadió bromoacetonitrilo (2,5 µL, 0,035 mmoles) y carbonato de potasio (5 mg, 0,035 mmoles). La mezcla se agitó mientras se calentaba a 100°C en un reactor de microondas durante 1 h. Después de enfriar a 25°C, la solución de color naranja se diluyó con agua y el pH de la capa acuosa se ajustó a pH 5 con ácido acético. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 1%/diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6,0 mg, 55%). EM (ESI-) m/z 465 (M-H)⁻. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,99 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,58 (m, 2 H) 1,68 (m, 1 H) 4,46 (m, 4 H) 6,92 (m, 1 H) 7,16 (m, 2 H) 7,49 (m, 1 H) 7,61 (d, J=9,19 Hz, 1 H) 8,56 (dd, J=7,90,1,65 Hz, 1 H) 8,89 (m, 1 H) 14,00 (s ancho, 1 H) 15,39 (s ancho, 1 H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,48 (m, 2 H) 1,64 (m, 1 H) 4,31 (m, 4 H) 6,49 (t, J=6,62 Hz, 1 H) 6,99 (m, 2 H) 7,13 (m, 2 H) 8,35 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 8,51 (dd, J=4,41, 1,84 Hz, 1 H) 15,73 (s, 1 H).

Ejemplo 207**7-hidroxi-6-(7-metoxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-(3-metilbutil)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 125A por el producto del Ejemplo 1B y sustituyendo el producto del Ejemplo 183B por el producto del Ejemplo 1C. La sal de sodio se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,44 (m, 2 H) 1,66 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,99 (m, 2 H) 7,09 (m, 2 H) 7,16 (m, 2 H) 7,79 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 15,87 (s, 1 H). (ESI-) m/z 446 (M-H)⁻.

Ejemplo 208**4-bencil-7-hidroxi-6-(7-metoxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 110B por el producto del Ejemplo 1B y sustituyendo el producto del Ejemplo 183B por el producto del Ejemplo 1C. La sal de sodio se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,81 (s, 3 H) 5,26 (s, 2 H) 7,02 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 7,11 (m, 1 H) 7,17 (m, 2 H) 7,24 (m, 5 H) 7,71 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 15,80 (s, 1 H). (ESI-) m/z 466 (M-H)⁻.

Ejemplo 209A**2-amino-6-metoxi-3-metilbencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó a partir de 3-metoxi-6-metil-anilina utilizando el procedimiento descrito en JCS Perkin 1, 1979, 1043.

Ejemplo 209B**N-[2-(aminosulfonil)-3-metoxi-6-metilfenil]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridino-3-carboxamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C sustituyendo el producto del Ejemplo 209A por el producto del Ejemplo 84A para producir el compuesto del título (0,22 g, 100%).

Ejemplo 209C**1-bencil-3-(8-metoxi-5-metil-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84D sustituyendo el producto del Ejemplo 209B por el producto del Ejemplo 84C. La solución se aciduló después con HCl acuoso 6N (10 mL), se filtró y el sólido se lavó con metanol (10 mL) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, (0,12 g, rendimiento 56%). EM (ESI-) m/z 477 (M-H)⁺. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,37 (s, 3 H) 3,83 (s, 3H) 5,52 (s, 2 H) 6,76 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,16 (m, 2 H) 7,23 (m, 4 H) 7,37 (d, J=8,9 Hz, 1 H) 8,45 (m, 2H), 15,67 (s, 1H).

Ejemplo 210**1-bencil-3-(8-hidroxi-5-metil-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

Una mezcla del producto del Ejemplo 209C (20 mg, 0,042 mmoles) y tribromuro de boro (1,0M en diclorometano) (840 µL, 0,84 mmoles) en dicloroetano (5 mL) se agitó a 70°C durante 16 hrs. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C, se sofocó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica resultante se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,019 g, rendimiento 98%). EM (ESI-) m/z 463 (M-H)⁻. La sal de disodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D utilizando dos equivalentes de hidróxido de sodio. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,16 (s, 3 H) 5,52 (s, 2 H) 5,92 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 6,79 (d, J=8,8 Hz, 1H) 7,11 (dd, J=7,8,4,8 Hz, 1H) 7,17 (m, 1 H) 7,23 (m, 4 H) 8,42 (m, 2H), 14,77 (s, 1 H).

Ejemplo 211**{[3-(1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)-5-metil-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-8-il]oxi}acetronitrilo**

Una mezcla del producto del Ejemplo 210 (23 mg, 0,050 mmoles), bromoacetronitrilo (14 µL, 0,2 mmoles) y carbonato de potasio (15 mg, 0,11 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se agitó a 25°C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el aceite resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,003 g, rendimiento 12%). EM (ESI-) m/z 500 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,38 (s, 3 H) 5,25 (m, 2H) 5,54 (s, 2 H) 6,93 (m, 1 H) 7,18 (m, 2 H) 7,23 (m, 4 H) 7,37 (m, 1 H) 8,46 (m, 2H).

Ejemplo 212 A**2-amino-3-metoxibencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó a partir de 2-metoxianilina utilizando el procedimiento como se describe en Journal of the Chemical Society, Perkin 1, 1979, 1043.

Ejemplo 212B**(5-Metoxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)acetato de etilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1C sustituyendo el producto del Ejemplo 212A por 2-aminobencenosulfonamida. EM (DCI) m/z 299 (M+H)⁺.

Ejemplo 212C**1-Bencil-4-hidroxi-3-(5-metoxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 15A por el producto del Ejemplo 1B y sustituyendo el producto del Ejemplo 212B por el producto del Ejemplo 1C (187 mg, 41%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. (ESI-) m/z 461 (M-H)⁻. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,98 (s, 3 H) 5,52 (s, 2 H) 7,18 (m, 9 H) 8,42 (dd, J=7,54, 2,02 Hz, 1 H) 8,47 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1 H) 15,71 (s, 1 H).

Ejemplo 213**1-Bencil-4-hidroxi-3-(5-hidroxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 184 sustituyendo el producto del Ejemplo 212C por el producto del Ejemplo 183C. (ESI-) m/z 447 (M-H)⁻. La sal de disodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D utilizando dos equivalentes de hidróxido de sodio. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,53 (s, 2 H) 6,25 (m, 2 H) 6,76 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 7,17 (m, 6 H) 8,42 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1 H) 8,48 (dd, J=7,54, 2,02 Hz, 1 H).

Ejemplo 214A**{[3-(1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-5-il]oxi}acetonitrilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185 sustituyendo el producto del Ejemplo 213 por el producto del Ejemplo 184.

- 5 (ESI-) m/z 486 (M-H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,51 (s, 2 H) 5,72 (s, 2 H) 7,24 (m, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,31 (m, 5 H) 7,51 (dd, J=7,91, 4,60 Hz, 1 H) 7,61 (m, 1 H) 8,61 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 8,83 (m, 1 H) 14,52 (s, 1 H).

Ejemplo 214B**3-[5-(2-aminoetoxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-1-bencil-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 198 sustituyendo el producto del Ejemplo 214A por el producto del Ejemplo 185.

(ESI-) m/z 490 (M-H)⁺. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,06 (s, ancho, 2 H) 4,30 (t, J=4,78 Hz, 2 H) 5,54 (s, 2 H) 5,72 (s, ancho, 2 H) 7,20 (m, 9 H) 8,50 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1 H) 8,69 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1 H) 16,05 (s, 1 H).

Ejemplo 215

- 15 **2-{[3-(1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-5-il]oxi}acetamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 190 sustituyendo el producto del Ejemplo 213 por el producto del Ejemplo 184,

- 20 (ESI-) m/z 504 (M-H)⁺. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,64 (s, 2 H) 5,53 (s, 2 H) 7,22 (m, 9 H) 7,88 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,46 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 8,51 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1H) 16,15 (s, 1 H).

Ejemplo 216**1-bencil-4-hidroxi-3-{5-[(4-nitrobencil)oxi]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il}-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185 sustituyendo el producto del Ejemplo 213 por el producto del Ejemplo 184 y sustituyendo bromuro de para-nitrobencilo por 2-bromoacetonitrilo. (ESI-) m/z 582 (M-H)⁺. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,54 (s, 2 H) 5,55 (s, 2 H) 7,26 (m, 9 H) 8,08 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,48 (c, J=2,08 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 16,01 (s, 1 H).

Ejemplo 217A

- 30 **N-[2-(aminosulfonil)fenil]-1-bencil-6-cloro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridino-3-carboxamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C sustituyendo 1-bencil-6-cloro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridino-3-carboxilato de etilo por el producto del Ejemplo 84B y sustituyendo 2-amino-bencenosulfonamida por el producto del Ejemplo 84A. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,64 (s, 2 H) 7,25 (m, 5 H) 7,44 (t, J=7,72 Hz, 1 H) 7,52 (s, 2 H) 7,67 (m, 1 H) 7,93 (m, 2 H) 8,56 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 8,87 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 12,34 (s, 1 H) 16,76 (s, 1 H).

Ejemplo 217B**1-Bencil-6-cloro-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

- 40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84D sustituyendo el producto del Ejemplo 217A por el producto del Ejemplo 84C. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1D. EM (DCI/NH₃) m/z 465 (M+H)⁺, 483 (M+NH₃)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,49 (s, 2 H) 7,17 (m, 6 H) 7,48 (t, J=7,35 Hz, 1 H) 7,83 (dd, J=7,72, 1,47 Hz, 1 H) 8,32 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 8,46 (m, 2 H) 11,20 (s, 1 H).

Ejemplo 218A**N-[2-(aminosulfonil)fenil]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-6-fenil-1,2-dihidro-1,8-naftiridino-3-carboxamida**

- 45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84C sustituyendo 1-bencil-6-fenil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridino-3-carboxilato de etilo por el producto del Ejemplo 84B y sustituyendo 2-amino-bencenosulfonamida por el producto del Ejemplo 84A. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,72 (s, 2 H) 7,28 (m,

6 H) 7,44 (m, 2 H) 7,54 (m, 3 H) 7,67 (m, 1 H) 7,85 (d, $J=6,99$ Hz, 2 H) 7,92 (dd, $J=8,09$, 1,47 Hz, 1 H) 7,99 (d, $J=8,09$ Hz, 1 H) 8,70 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 9,17 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 12,41 (s, 1 H) 16,80 (s, 1 H).

Ejemplo 218B

1-bencil-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 84D sustituyendo el producto del Ejemplo 218A por el producto del Ejemplo 84C. EM (ESI-) m/z 507 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1D. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,53 (s, 2 H) 7,04 (m, 2 H) 7,26 (m, 7 H) 7,48 (t, $J=7,54$ Hz, 2 H) 7,58 (d, $J=8,09$ Hz, 1 H) 7,70 (d, $J=7,35$ Hz, 2 H) 8,51 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 8,65 (d, $J=2,57$ Hz, 1 H)

Ejemplo 219A

2-amino-4-metoxibencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Topliss et al, J. Med. Chem. 6,1963, 122.

Ejemplo 219B

(6-Metoxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)acetato de etilo

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1C sustituyendo el producto del Ejemplo 219A por 2-aminobencenosulfonamida. EM (DCI) m/z 299 (M+H)⁺.

Ejemplo 219C

1-bencil-4-hidroxi-3-(6-metoxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 15A por el producto del Ejemplo 1B y sustituyendo el producto del Ejemplo 219B por el producto del Ejemplo 1C. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI-) m/z 461 (M-H)⁻. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,90 (m, 3 H) 5,72 (s, 2 H) 7,08 (dd, $J=8,82$, 2,21 Hz, 1 H) 7,26 (m, 6 H) 7,51 (dd, $J=8,09$, 4,78 Hz, 1 H) 7,82 (d, $J=9,19$ Hz, 1 H) 8,61 (dd, $J=8,09$, 1,84 Hz, 1 H) 8,83 (dd, $J=4,60$, 2,02 Hz, 1 H) 13,97 (s, 1 H).

Ejemplo 220A

N-[3-amino-4-(aminosulfonil)fenil]acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Topliss et al, J. Med. Chem. 6, 1963, 122.

Ejemplo 220B

[6-(Acetilamino)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]acetato de etilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1C sustituyendo el producto del Ejemplo 220A por 2-aminobencenosulfonamida. MS(DCI) m/z 326 (M+H)⁺.

Ejemplo 220C

N-[3-(1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-6-il]acetamida

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 15A por el producto del Ejemplo 1B y sustituyendo el producto del Ejemplo 220B por el producto del Ejemplo 1C. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6,82 (d, $J=1,84$ Hz, 2 H) 6,95 (dd, $J=8,64$, 2,02 Hz, 2 H) 7,29 (d, $J=4,04$ Hz, 1 H) 7,44 (dd, $J=8,09$, 4,78 Hz, 2 H) 7,74 (m, 2 H) 8,47 (m, 1 H) 8,78 (m, 1 H) 10,81 (s, 1 H) 12,86 (s, 1 H) 14,06 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 447 (M-H)⁻.

Ejemplo 221

1-bencil-4-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

45 Una mezcla del producto del Ejemplo 219C (20 mg, 0,043 mmoles) y tribromuro de boro (1,0 M en diclorometano, 20 equivalentes) en 1,2 dicloroetano (5 mL) se agitó a reflujo durante 28 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C, se diluyó con tetrahidrofurano y HCl acuoso 1N, y se sometió a reflujo durante 2 horas. El sólido

resultante se recogió mediante filtración y se secó para producir el compuesto del título (11,3 mg). La sal de disodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D utilizando dos equivalentes de hidróxido de sodio. EM (ESI-) m/z 447 (M-H)⁻. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,82 (d, J=1,84 Hz, 2 H) 6,95 (dd, J=8,64, 2,02 Hz, 2 H) 7,29 (d, J=4,04 Hz, 1 H) 7,44 (dd, J=8,09, 4,78 Hz, 2 H) 7,74 (m, 2 H) 8,47 (m, 1 H) 8,78 (m, 1 H) 10,81 (s, 1 H) 12,86 (s, 1 H) 14,06 (s, 1 H).

Ejemplo 222A

2-amino-6-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Topliss et al, J. Med. Chem. 6,1963, 122.

Ejemplo 222B

(8-Metil-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)acetato de etilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1C sustituyendo el producto del Ejemplo 222A por 2-aminobencenosulfonamida.

Ejemplo 222C

1-bencil-4-hidroxi-3-(8-metil-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 15A por el producto del Ejemplo 1B y sustituyendo el producto del Ejemplo 222B por el producto del Ejemplo 1C. (35,8 mg, 10%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI-) m/z 446 (M-H)⁻. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,56 (s, 3 H) 5,52 (s, 2 H) 7,06 (dd, J=7,72, 3,31 Hz, 2 H) 7,13 (m, 2 H) 7,23 (m, 4 H) 7,41 (t, J=7,72 Hz, 2 H) 8,39 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 8,48 (dd, J=4,60, 2,02 Hz, 1 H) 15,70 (s, 1 H).

Ejemplo 223

4-hidroxi-3-(5-metoxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 12A por el producto del Ejemplo 1B y sustituyendo el producto del Ejemplo 212B por el producto del Ejemplo 1C. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI-) m/z 441 (M-H)⁻. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,95 (s, 3 H) 0,98 (s, 3 H) 1,47 (m, 2 H) 1,64 (m, 1 H) 3,98 (s, 3 H) 4,29 (t, J = 7,50 Hz, 2 H) 7,11 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1 H) 7,23 (m, 3 H) 8,38 (dd, J=7,35, 1,84 Hz, 1 H) 8,51 (dd, J=4,41, 1,84 Hz, 1 H) 15,80 (s, 1 H).

Ejemplo 224

7-hidroxi-6-(5-metoxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-(3-metilbutil)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 125A por el producto del Ejemplo 1B y sustituyendo el producto del Ejemplo 212B por el producto del Ejemplo 1C. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1D. (ESI-) m/z 446 (M-H)⁻. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,95 (s, 3 H) 0,97 (s, 3 H) 1,44 (m, 2 H) 1,67 (m, 1 H) 3,99 (m, 5 H) 7,08 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,19 (m, 3 H) 7,79 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 15,75 (s, 1 H).

Ejemplo 225

4-Bencil-7-hidroxi-6-(5-metoxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 110B por el producto del Ejemplo 1B y sustituyendo el producto del Ejemplo 212B por el producto del Ejemplo 1C. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,97 (s, 3 H) 5,26 (s, 2 H) 7,01 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,25 (m, 8 H) 7,70 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 15,69 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 466 (M-H)⁻.

Ejemplo 226A

2-[2-bencilidenhidrazino]benzoato de metilo

El ácido 2-(N'-benciliden-hidrazino)-benzoico (5,0 g, 20,81 mmoles) en tetrahidrofurano y metanol 1:1 (50 mL) se hizo reaccionar con una solución de trimetilsilildiazometano en hexanos (2,0M, 12 mL, 25,0 mmoles) a 0°C durante 1 hora después se agitó a 25°C durante 48 horas. El disolvente se eliminó a vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido (6,00 g, 100%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,87 (s, 3 H) 6,84 (td, J=7,54, 1,10 Hz, 1 H)

7,41 (m, 3 H) 7,54 (m, 1 H) 7,74 (m, 3 H) 7,86 (dd, J=8,09, 1,47 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 11,02 (s, 1 H).

Ejemplo 226B

2-[2-benciliden-1-(3-etoxi-3-oxopropanoil)hidrazino]benzoato de metilo

El producto del Ejemplo 226A (5,29 g, 20,81 mmoles) en tolueno (80 mL) se hizo reaccionar con cloromalonato de etilo (2,68 mL, 25,0 mmoles) a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo se trituró con éter dietílico y hexanos (3:1) para producir el compuesto del título (5,17 g, 70%). EM (DCI) m/z 355 (M+H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,32 (s, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 3,73 (s, 3 H) 7,16 (s, 1 H) 7,32 (dd, J=7,72, 1,10 Hz, 1 H) 7,40 (m, 3 H) 7,63 (m, 2 H) 7,70 (td, J=7,63, 1,29 Hz, 1 H) 7,85 (td, J=7,72, 1,47 Hz, 1 H) 8,10 (dd, J=7,72, 1,47 Hz, 1 H).

Ejemplo 226C

4-Hidroxi-2-oxo-1-[[fenilmetil]amino]-1,2-dihidroquinolino-3-carboxilato de etilo

El producto del Ejemplo 226B (5,17 g, 14,59 mmoles) en etanol (100 mL) se hizo reaccionar con etóxido de sodio (21% en peso en etanol, 5,50 mL, 14,60 mmoles) a 25°C después se calentó a 50°C durante 1 hora. Después de enfriar a 25°C, la mezcla de reacción se vertió en agua, se aciduló a pH 4 con ácido clorhídrico 1M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío para producir el compuesto del título (4,51 g, 96%). EM (DCI) m/z 323 (M+H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,73 (s, 3 H) 7,21 (m, 1 H) 7,56 (m, 5 H) 7,95 (m, 2 H) 8,03 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 9,08 (s, 1 H).

767087 Ejemplo 226D PKD

1-amino-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

El producto del Ejemplo 226C (4,51 g, 14,00 mmoles) se hizo reaccionar con 2-aminobencenosulfonamida (2,41 g, 14,00 mmoles) en tolueno (65 mL) a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar a 25°C, el sólido (5,52 g) se recogió mediante filtración y se hizo reaccionar adicionalmente con hidróxido de potasio acuoso al 10% (100 mL) durante 8 horas a 130°C. Después de enfriar a 25°C, la reacción se vertió sobre hielo y se aciduló a pH 2 con ácido clorhídrico 1M. El sólido resultante se aisló mediante filtración y se secó para producir el compuesto del título (3,50 g, 71%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,31 (s, 2 H) 7,05 (t, J=8,09 Hz, 1 H) 7,27 (m, 2 H) 7,53 (m, 2 H) 7,67 (m, 2 H) 8,07 (dd, J=8,09, 1,47 Hz, 1 H) 16,38 (s, 1 H).

Ejemplo 227A

3-(1,1-Dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(1-propilbutiliden)amino]quinolin-2(1H)-ona

El producto del Ejemplo 226D (0,080 g, 0,22 mmoles) se hizo reaccionar con 4-heptanona (0,63 mL, 4,49 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 45 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido (0,032 g, 32%). EM (ESI-) m/z 453 (M-H)⁻.

Ejemplo 227B

1-(1-propil-butilamino)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

El producto del Ejemplo 227A (0,032 g, 0,07 mmoles) en tetrahidrofurano (2 mL) y metanol (0,010 mL, 0,14 mmoles) a 0°C se trató con gota a gota mediante la adición de una solución 2,0M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,055 mL, 0,11 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (10 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se suspendió en tetrahidrofurano (2 mL) y se adsorbió sobre aproximadamente 0,5 g de gel de sílice y se evaporó. Una suspensión del producto bruto y sílice en diclorometano se cargó sobre 2 g de Sep-pack Alltech y se hizo eluir con diclorometano. El producto que contenía las fracciones se combinaron y se concentraron a vacío para producir el compuesto del título (0,013 g, 40%). EM

(ESI-) m/z 453 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,85 (m, 6 H) 1,33 (m, 8 H) 3,13 (m, 1 H) 5,66 (d, J=4,04 Hz, 1 H) 7,05 (m, 1 H) 7,28 (m, 2 H) 7,51 (m, 2 H) 7,68 (m, 2 H) 8,06 (dd, J=7,72, 1,47 Hz, 1 H) 16,32 (s, 1 H).

Ejemplo 228A

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[[2-metilpropiliden]amino]quinolin-2(1H)-ona

El producto del Ejemplo 226D (0,178 g, 0,50 mmoles) se hizo reaccionar con 2-metilpropanal (0,9 mL, 10,0 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (3 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 45 minutos en un reactor de microondas.

La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituro con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 228B

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(isobutilamino)quinolin-2(1H)-ona

5 El producto del Ejemplo 228A (0,132 g, 0,32 mmoles) en tetrahidrofurano (6 mL) y metanol (0,026 mL, 0,64 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,24 mL, 0,48 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (12 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se trituro con acetato de etilo:hexano 1:1 (10 ml) y se filtró para producir el
10 compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,03 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,86 (m, 1 H) 2,73 (m, 2 H) 5,94 (t, J=7,35 Hz, 1 H) 7,07 (t, J=7,35 Hz, 1 H) 7,27 (m, 2 H) 7,54 (m, 2 H) 7,60 (d, J=6,99 Hz, 1 H) 7,66 (d, J=6,99 Hz, 1 H) 8,08 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 16,27 (s, 1 H). EM (ESI-) (M-H) $^-$ m/z 411.

Ejemplo 229A

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-[(1-etilpropiliden)amino]-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

15 El producto del Ejemplo 226D (0,178 g, 0,5 mmoles) se hizo reaccionar con pentan-3-ona (0,53 mL, 5,0 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (4 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 60 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituro con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 229B

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-[(1-etilpropil)amino]-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

25 El producto del Ejemplo 229A (0,122 g, 0,287 mmoles) en tetrahidrofurano (8 mL) y metanol (0,023 mL, 0,57 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,215 mL, 0,43 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 2 horas, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (15 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol 98:2 para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,83 (s, 3 H) 0,98 (s, 3 H) 1,31 (m, 2 H) 1,48 (m, 2 H) 2,99 (m, 1 H) 5,70 (d, J=4,04 Hz, 1 H) 7,05 (t, J=7,17 Hz, 1 H) 7,28 (m, 2 H) 7,51 (m, 2 H) 7,66 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,72 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 8,06 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 16,32 (s, 1 H). EM (ESI-) (M-H) $^-$ m/z 425.
30

Ejemplo 230A

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[pentilidenamino]quinolin-2(1H)-ona

35 El producto del Ejemplo 226D (0,05 g, 0,14 mmoles) se hizo reaccionar con pentanal (0,015 mL, 1,4 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (2 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 45 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituro con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 230B

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(pentilamino)quinolin-2(1H)-ona

40 El producto del Ejemplo 230A (0,034 g, 0,08 mmoles) en tetrahidrofurano (2 mL) y metanol (0,0064 mL, 0,16 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,06 mL, 0,12 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (5 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol 98:2 para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,90 (t, J=6,99 Hz, 3 H) 1,37 (m, 4 H) 1,55 (m, 2 H) 2,73 (m, 2 H) 5,90 (t, J=6,80 Hz, 1 H) 7,07 (t, J=7,72 Hz, 1 H) 7,26 (m, 2 H) 7,52 (m, 2 H) 7,60 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,66 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 8,09 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 16,27 (s, 1 H). EM (ESI-) (M-H) $^-$ m/z 425.
45

Ejemplo 231A

1-(ciclohexilidenamino)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

50 El producto del Ejemplo 226D (0,155 g, 0,60 mmoles) se hizo reaccionar con ciclohexanona (20 equivalentes en moles) en N,N-dimetilacetamida (2 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 60 minutos en un reactor de microondas.

La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituro con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 231B

1-(ciclohexilamino)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

5 El producto del Ejemplo 231A (0,087 g, 0,2 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (0,016 mL, 0,4 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,15 mL, 0,3 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (5 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (m, 6 H) 1,58 (m, 2 H) 1,75 (m, 2 H) 2,97 (m, 1 H) 5,68 (d, J=3,68 Hz, 1 H) 7,05 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,27 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,30 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,49 (t, J=7,72 Hz, 1 H) 7,55 (t, J=7,72 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 8,06 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 16,30 (s, 1 H). EM (ESI-) (M-H) $^-$ m/z 437.

Ejemplo 232A

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metilen]amino}quinolin-2(1H)-ona

15 El producto del Ejemplo 226D (0,119 g, 0,33 mmoles) se hizo reaccionar con 2-metil-1,3-tiazol-4-carbaldehído 5 equivalentes en moles) en N,N-dimetilacetamida (3 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 60 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituro con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 232B

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]amino}quinolin-2(1H)-ona

25 El producto del Ejemplo 232A (0,097 g, 0,208 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) y metanol (0,016 mL, 0,40 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,15 mL, 0,3 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 3 horas, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (10 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía en una columna de fase inversa C-18 eluyendo con agua: acetonitrilo 90:10 - 0:100 para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,68 (s, 3 H) 3,24 (m, 2 H) 6,33 (m, 1 H) 7,10 (m, 1 H) 7,31 (m, 2 H) 7,43 (s, 1 H) 7,61 (m, 4 H) 8,08 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 16,24 (s, 1 H). EM (ESI-) (M-H) $^-$ m/z 466.

Ejemplo 233A

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(1-metiletiliden)amino]quinolin-2(1H)-ona

35 El producto del Ejemplo 226D (0,080 g, 0,22 mmoles) se hizo reaccionar con acetona (0,34 mL, 4,50 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,0 mL) en un tubo sellado a 125°C durante 25 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituro con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 233B

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(isopropilamino)quinolin-2(1H)-ona

40 El producto del Ejemplo 233A (0,044 g, 0,11 mmoles) en tetrahidrofurano (2,0 mL) y metanol (0,010 mL, 0,28 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,085 mL, 0,17 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,99 (m, 6 H) 3,94 (m, 1 H) 5,65 (d, J=4,41 Hz, 1 H) 7,04 (t, J=7,35 Hz, 1 H) 7,28 (m, 2 H) 7,51 (m, 2 H) 7,66 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,75 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 8,06 (dd, J=8,09, 1,47 Hz, 1 H) 16,28 (s, 1 H). (ESI-) m/z 397 (M-H) $^-$.

Ejemplo 234A

1-(ciclobutilidenamino)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

50 El producto del Ejemplo 226D (0,080 g, 0,22 mmoles) se hizo reaccionar con ciclobutanona (0,50 mL, 7,10 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (0,50 mL) en un tubo sellado a 125°C durante 40 minutos en un reactor de

microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 234B

1-(ciclobutilamino)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

5 El producto del Ejemplo 234A (0,032 g, 0,078 mmoles) en tetrahidrofurano (2,0 mL) y metanol (0,010 mL, 0,28 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,025 mL, 0,050 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (m, 1 H) 1,98 (m, 4 H) 3,61 (m, 2 H) 6,09 (d, J=6,25 Hz, 1 H) 7,06 (td, J=7,35, 1,10 Hz, 1 H) 7,27 (m, 2 H) 7,53 (m, 2 H) 7,65 (m, 2 H) 8,06 (dd, J=7,91, 1,65 Hz, 1 H) 16,28 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 409 (M-H)⁺.

Ejemplo 235A

1-(ciclopentilidenamino)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

15 El producto del Ejemplo 226D (0,079 g, 0,22 mmoles) se hizo reaccionar con ciclopentanona (0,195 mL, 2,22 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,50 mL) en un tubo sellado a 130°C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplos 235B

1-(ciclopentilamino)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

20 El producto del Ejemplo 235A (0,030 g, 0,071 mmoles) en tetrahidrofurano (2,0 mL) y metanol (0,010 mL, 0,28 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,060 mL, 0,12 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,61 (m, 8 H) 3,70 (m, 1 H) 5,68 (d, J=4,41 Hz, 1 H) 7,05 (t, J=7,35 Hz, 1 H) 7,28 (t, J=8,27 Hz, 2 H) 7,54 (m, 2 H) 7,69 (dd, J=15,81, 8,09 Hz, 2 H) 8,06 (dd, J=8,09, 1,47 Hz, 1 H) 16,28 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 423 (M-H)⁺.

Ejemplo 236A

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[[3-metilciclopentiliden]amino]quinolin-2(1H)-ona

30 El producto del Ejemplo 226D (0,080 g, 0,22 mmoles) se hizo reaccionar con 3-metilciclopentanona (0,50 mL, 5,09 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,0 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 40 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 236B

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[[3-metilciclopentil]amino]quinolin-2(1H)-ona

35 El producto del Ejemplo 236A (0,068 g, 0,16 mmoles) en tetrahidrofurano (2,0 mL) y metanol (0,010 mL, 0,28 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,100 mL, 0,20 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,03 (m, 3 H) 1:35 (m, 1 H) 1,78 (m, 4 H) 2,56 (m, J=5,52 Hz, 2 H) 3,69 (m, 1 H) 5,78 (m, 1 H) 7,05 (m, 1 H) 7,27 (m, 2 H) 7,52 (m, 2 H) 7,69 (m, 2 H) 8,06 (dd, J=7,72, 1,47 Hz, 1 H) 16,28 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 437 (M-H)⁺.

Ejemplo 237A

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(tetrahidro-4H-piran-4-ilidenamino)quinolin-2(1H)-ona

50 El producto del Ejemplo 226D (0,080 g, 0,22 mmoles) se hizo reaccionar con tetrahidro-4H-piran-4-ona (0,215 mL, 2,33 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,0 mL) en un tubo sellado a 130°C durante 35 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 237B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 237A (0,082g, 0,19 mmoles) en tetrahidrofurano (2,0 mL) y metanol (0,015 mL), 0,42 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,140 mL, 0,28 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,86 (m, 1 H) 1,24 (m, 2 H) 1,48 (m, 2 H) 3,20 (m, J=18,02, 10,66 Hz, 2 H) 3,81 (m, 2 H) 5,82 (d, J=4,04 Hz, 1 H) 7,04 (m, J=7,72 Hz, 1 H) 7,27 (m, J=8,46, 8,46 Hz, 2 H) 7,52 (m, 2 H) 7,66 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 8,04 (d, J=1,47 Hz, 1 H). EM (ESI-) m/z 439 (M-H)⁻.

Ejemplo 238A**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-[[1-etilbutiliden]amino]-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 226D (0,085 g, 0,24 mmoles) se hizo reaccionar con hexan-3-ona (0,55 mL, 4,48 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,0 mL) en un tubo sellado a 140°C durante 60 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 238B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-[[1-etilbutil]amino]-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 238A (0,049 g, 0,11 mmoles) en tetrahidrofurano (2,0 mL) y metanol (0,015 mL, 0,42 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,152 mL, 0,30 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó para producir el compuesto del título. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,88 (m, 6 H) 1,37 (m, 6 H) 3,05 (m, 1 H) 5,68 (m, 1 H) 7,05 (m, 1 H) 7,28 (m, 2 H) 7,52 (m, 2 H) 7,66 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,71 (m, 1 H) 8,06 (dd, J=7,72, 1,47 Hz, 1 H) 16,32 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 439 (M-H)⁻.

Ejemplo 239A**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(3R)-3-metilciclohexiliden]amino}quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 226D (0,080 g, 0,22 mmoles) se hizo reaccionar con (3R)-3-metilciclohexanona 0,275 mL, 2,25 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,0 mL) en un tubo sellado a 130°C durante 35 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 239B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-hidroxi-1-[(3R)-3-metilciclohexil]amino}quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 239A (0,045 g, 0,10 mmoles) en tetrahidrofurano (2,0 mL) y metanol (0,010 mL, 0,28 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,075 mL, 0,15 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó para producir el compuesto del título. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,83 (m, 3 H) 1,22 (m, 3 H) 1,73 (m, 3 H) 2,99 (m, 1 H) 5,67 (d, J=4,04 Hz, 1 H) 7,04 (t, J=6,99 Hz, 1 H) 7,28 (t, J=8,27 Hz, 2 H) 7,53 (m, 2 H) 7,66 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 8,06 (m, 1 H). EM (ESI-) m/z 451 (M-H)⁻.

Ejemplo 240A**ácido 2-(2-cicloheptilidenehidrazino)benzoico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 162A, sustituyendo cicloheptanona por benzaldehído.

Ejemplo 240B**1-(cicloheptilidenamino)-2H-3,1-benzoxazino-2,4(1H)-diona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 162B, sustituyendo el producto del Ejemplo 240A por el producto del Ejemplo 162A.

Ejemplo 240C**1-(cicloheptilidenamino)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1D, sustituyendo el producto del Ejemplo 240B por el producto del Ejemplo 1B.

Ejemplo 240D**1-(cicloheptilamino)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 240C (0,099 g, 0,22 mmoles) en tetrahidrofurano (4,0 mL) (0,099 g, 0,22 mmoles) en tetrahidrofurano (4,0 mL) y metanol (0,020 mL, 0,49 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,16 mL, 0,32 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,43 (m, 11 H) 1,87 (m, 1 H) 3,25 (m, 1 H) 5,53 (d, J=3,68 Hz, 1 H) 7,04 (m, 1 H) 7,28 (m, 2 H) 7,51 (m, 2 H) 7,66 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,73 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 8,05 (dd, J=7,72, 1,47 Hz, 1 H) 16,30 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 451 (M-H)⁺.

Ejemplo 241A**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-[[3-etilciclopentiliden]amino]-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 226D (0,080 g, 0,22 mmoles) se hizo reaccionar con 3-etilciclopentanona (0,380 mL, 3,30 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,0 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 35 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 241B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-[[3-etilciclopentil]amino]-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 241A (0,031 g, 0,068 mmoles) en tetrahidrofurano (2,0 mL) y metanol (0,010 mL, 0,25 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,055 mL, 0,11 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,85 (m, 3 H) 1,56 (m, 8 H) 3,65 (m, 2 H) 5,75 (m, 1 H) 7,05 (t, J=6,99 Hz, 1 H) 7,28 (m, 2 H) 7,52 (m, 2 H) 7,69 (m, 2 H) 8,06 (dd, J=7,90, 1,65 Hz, 1 H) 16,28 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 451 (M-H)⁺.

Ejemplo 242A**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[[1-isopropilbutiliden]amino]quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 226D (0,080 g, 0,22 mmoles) se hizo reaccionar con 2-metilhexan-3-ona (0,620 mL, 4,48 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,0 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 60 min después a 145°C durante 60 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 242B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[[1-isopropilbutil]amino]quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 242A (0,049 g, 0,11 mmoles) en tetrahidrofurano (2,0 mL) y metanol (0,010 mL, 0,25 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,085 mL, 0,17 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,68 (m, 1 H) 1,18 (m, 9 H) 2,49 (m, 4 H) 3,00 (m, J=4,4,49 Hz, 1 H) 5,73 (d, J=20,22 Hz, 1 H) 7,04 (m, 1 H) 7,27 (m, 2 H) 7,52 (m, 2 H) 7,71 (m, 2 H) 8,06 (dd, J=8,09, 1,47 Hz, 1 H) 16,33 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z

453 (M-H)⁺.

Ejemplo 243A

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-([1-feniletilden]amino)quinolin-2(1H)-ona

5 El producto del Ejemplo 226D (0,080 g, 0,22 mmoles) se hizo reaccionar con 1-feniletanona (0,49 mL, 4,20 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,0 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 40 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 243B

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-([1-feniletil]amino)quinolin-2(1H)-ona

10 El producto del Ejemplo 243A (0,093 g, 0,20 mmoles) en tetrahidrofurano (2,0 mL) y metanol (0,015 mL, 0,42 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,152 mL, 0,30 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano para producir el compuesto del
15 título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,31 (m, 3 H) 4,41 (d, J=68,76 Hz, 1 H) 5,85 (m, 1 H) 7,28 (m, J=7,54, 7,54 Hz, 7 H) 7,59 (m, 4 H) 8,07 (m, 2 H) 16,30 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 459 (M-H)⁺.

Ejemplo 244A

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-([1-tien-3-iletiliden]amino)quinolin-2(1H)-ona

20 El producto del Ejemplo 226D (0,080 g, 0,22 mmoles) se hizo reaccionar con 1-tien-3-iletanona (0,14 g, 1,11 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (0,50 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 45 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 244B

3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-([1-tien-3-iletil]amino)quinolin-2(1H)-ona

25 El producto del Ejemplo 244A (0,070 g, 0,15 mmoles) en tetrahidrofurano (2,0 mL) y metanol (0,015 mL, 0,42 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,090 mL, 0,18 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se
30 secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,26 (m, 3 H) 4,58 (m, 1 H) 5,74 (s, 1 H) 7,07 (m, 1 H) 7,18 (m, 1 H) 7,28 (m, 3 H) 7,37 (s, 1 H) 7,55 (m, 2 H) 7,66 (m, 1 H) 7,96 (d, J=6,62 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 16,30 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 465 (M-H)⁺.

Ejemplo 245A

1-([3,5-dimetilciclohexiliden]amino)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

35 El producto del Ejemplo 226D (0,080 g, 0,22 mmoles) se hizo reaccionar con 3,5-dimetilciclohexanona (0,57 g, 4,52 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,0 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 40 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 245B

1-([3,5-dimetilciclohexil]amino)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

40 El producto del Ejemplo 245A (0,064 g, 0,14 mmoles) en tetrahidrofurano (2,0 mL) y metanol (0,010 mL, 0,25 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,100 mL, 0,20 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se
45 secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,55 (m, 2 H) 0,87 (m, 6 H) 1,67 (m, 6 H) 3,05 (m, 1 H) 5,66 (dd, J=5,70, 3,86 Hz, 1 H) 7,05 (m, 1 H) 7,28 (t, J=8,27 Hz, 2 H) 7,51 (m, 2 H) 7,66 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,73 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 8,06 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1 H). M (ESI-) m/z 465 (M-H)⁺.

50

Ejemplo 246A**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(4-isopropilciclohexiliden)amino]quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 226D (0,080 g, 0,22 mmoles) se hizo reaccionar con 4-isopropilciclohexanona (0,63 mL, 4,11 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,0 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 45 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 246B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(4-isopropilciclohexil)amino]quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 246A (0,095 g, 0,20 mmoles) en tetrahidrofurano (2,0 mL) y metanol (0,015 mL, 0,42 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,150 mL, 0,30 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,86 (m, 6 H) 1,43 (m, 7 H) 1,87 (m, 1 H) 2,94 (m, 1 H) 3,14 (m, 1 H) 5,71 (m, 1 H) 7,04 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,28 (t, J=8,46 Hz, 2 H) 7,50 (m, 2 H) 7,70 (m, 2 H) 8,06 (m, 1 H) 16,30 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 479 (M-H) $^-$.

Ejemplo 247A**1-[3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ilidenamino]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 226D (0,080 g, 0,22 mmoles) se hizo reaccionar con 3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona (0,60 mL, 4,54 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,0 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 45 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 247B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino]quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 247A (0,070 g, 0,14 mmoles) en tetrahidrofurano (2,0 mL) y metanol (0,010 mL, 0,25 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,110 mL, 0,22 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,73 (s, 2 H) 3,27 (d, J=12,50 Hz, 4 H) 5,93 (d, J=3,68 Hz, 1 H) 7,07 (m, 6 H) 7,28 (t, J=7,54 Hz, 3 H) 7,55 (m, 2 H) 7,66 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,07 (dd, J=7,72, 1,47 Hz, 1 H) 16,28 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 485 (M-H) $^-$.

Ejemplo 248A**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(3-(trifluorometil)ciclohexiliden)amino]quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 226D (0,080 g, 0,22 mmoles) se hizo reaccionar con 3-(trifluorometil)ciclohexanona (0,75 mL, 4,54 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,0 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 40 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 248B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(3-(trifluorometil)ciclohexil)amino]quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 248A (0,103 g, 0,20 mmoles) en tetrahidrofurano (2,0 mL) y metanol (0,015 mL, 0,42 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,15 mL, 0,30 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,21 (m, 4 H) 1,76 (m, 2 H) 2,31 (m, 1H) 3,11 (m, 2 H) 3,97 (m, 1 H) 5,81 (d, J=19,85 Hz, 1 H) 7,05 (m, 1H) 7,28 (m, 2 H) 7,53 (m, 2 H) 7,66 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,75 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,06 (dd, J=8,09, 1,47 Hz, 1 H). EM (ESI-) m/z 505 (M-H) $^-$.

Ejemplo 249A**1-[butilidenamino]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 226D (0,060 g, 0,168 mmoles), se hizo reaccionar con butiraldehído (0,135 mL, 1,50 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,0 mL) en un tubo sellado a 110°C durante 35 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 249B**1-(butilamino)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 249A (0,040 g, 0,097 mmoles) en tetrahidrofurano (2,0 mL) y metanol (0,008 mL, 0,194 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,074 mL, 0,148 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (5,0 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua (2x5,0 mL) y se secó. El producto bruto se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,93 (t, J=7,17 Hz, 3 H) 1,48 (m, 4 H) 2,77 (m, 2 H) 5,90 (t, J=6,99 Hz, 1 H) 7,07 (m, 1 H) 7,27 (m, 2 H) 7,58 (m, 3 H) 7,66 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 8,08 (dd, J=8,09, 1,47 Hz, 1 H) 16,28 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 411 (M-H) $^+$.

Ejemplo 250A**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(3-metilbutiliden)amino]quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 226D (0,060 g, 0,168 mmoles) se hizo reaccionar con 3-metilbutanal (0,161 mL, 1,50 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,0 mL) en un tubo sellado a 110°C durante 35 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 250B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(3-metil)amino]quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 250A (0,041 g, 0,097 mmoles) en tetrahidrofurano (2,0 mL) y metanol (0,008 mL, 0,194 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,074 mL, 0,148 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (5,0 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,92 (s, 3 H) 0,94 (s, 3 H) 1,45 (c, J=7,11 Hz, 2 H) 1,73 (m, 1 H) 2,79 (m, 2 H) 5,87 (t, J=6,80 Hz, 1 H) 7,07 (t, J=7,35 Hz, 1 H) 7,28 (t, J=8,46 Hz, 2 H) 7,55 (m, 3 H) 7,66 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,08 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1 H) 16,28 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 425 (M-H) $^+$.

Ejemplo 251A**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-[(3-furilmetil)amino]-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 226D (0,070 g, 0,196 mmoles) se hizo reaccionar con 3-furaldehído (0,147 mL, 1,78 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,2 mL) en un tubo sellado a 110°C durante 35 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 251B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-[(3-furilmetil)amino]-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 251A (0,028 g, 0,064 mmoles) en tetrahidrofurano (1,3 mL) y metanol (0,005 mL, 0,128 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,050 mL, 0,100 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (6,0 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,79 (m, 2 H) 6,03 (t, J=6,80 Hz, 1 H) 6,65 (s, 1 H) 7,08 (t, J=7,35 Hz, 1 H) 7,27 (m, 3 H) 7,54 (m, 2 H) 7,68 (m, 3 H) 8,08 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 16,26 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 435 (M-H) $^+$.

Ejemplo 252A**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-[(2-furilmetil)amino]-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 226D (0,070 g, 0,196 mmoles) se hizo reaccionar con 2-furaldehído (0,147 mL, 1,78 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,2 mL) en un tubo sellado a 110°C durante 35 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 252B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-[(2-furilmetil)amino]-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 252A (0,058 g, 0,134 mmoles) en tetrahidrofurano (3,0 mL) y metanol (0,010 mL, 0,268 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,105 mL, 0,210 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (6,0 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,03 (s, 2 H) 6,20 (t, J=6,07 Hz, 1H) 6,35 (m, 1 H) 7,05 (t, J=7,72 Hz, 1 H) 7,29 (t, J=7,72 Hz, 3 H) 7,46 (t, J=7,72 Hz, 1 H) 7,56 (m, 2 H) 7,67 (d, J=7,72 Hz, 2 H) 8,06 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 16,24 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 435 (M-H)⁻.

Ejemplo 253A**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(2-tien-2-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 226D (0,070 g, 0,196 mmoles) se hizo reaccionar con tiofeno-2-carbaldehído (0,166 mL, 1,78 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,2 mL) en un tubo sellado a 110°C durante 35 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 253B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(2-tien-2-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 253A (0,025 g, 0,055 mmoles) en tetrahidrofurano (1,2 mL) y metanol (0,005 mL, 0,110 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,044 mL, 0,088 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (5,0 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,18 (s, 2 H) 6,16 (t, J=6,62 Hz, 1 H) 7,01 (dd, J=5,15, 3,31 Hz, 1 H) 7,07 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,12 (m, 1 H) 7,29 (t, J=7,54 Hz, 2 H) 7,53 (m, 3 H) 7,67 (d, J=7,72 Hz, 2 H) 8,08 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 16,24 (s; 1 H). EM (ESI-) m/z 451 (M-H)⁻.

Ejemplo 254A**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(1,3-tiazol-2-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 226D (0,060 g, 0,168 mmoles) se hizo reaccionar con 1,3-tiazol-2-carbaldehído (0,132 mL, 1,5 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,0 mL) en un tubo sellado a 110°C durante 35 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 254B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(1,3-tiazol-2-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 254A (0,030 g, 0,066 mmoles) en tetrahidrofurano (1,3 mL) y metanol (0,005 mL, 0,132 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,050 mL, 0,100 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (5,0 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,36 (m, 2H) 6,57 (t, J=6,62 Hz, 1 H) 7,09 (dd, J=13,60, 6,62 Hz, 2 H) 7,29 (t, J=7,54 Hz, 2 H) 7,56 (m, 2 H) 7,68 (in, 2 H) 7,97 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 8,08 (d, J=7,35 Hz, 1 H) 16,20 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 452 (M-H)⁻.

Ejemplo 255A**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-[[2-etil-3-metilbutiliden]amino]-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 226D (0,070 g, 0,196 mmoles) se hizo reaccionar con 2-etil-3-metilbutanal (0,110 mL, 0,733 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,2 mL) en un tubo sellado a 110°C durante 35 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 255B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-[[2-etil-3-metilbutil]amino]-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 255A (0,031 g, 0,069 mmoles) en tetrahidrofurano (1,5 mL) y metanol (0,006 mL, 0,138 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,054 mL, 0,108 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (5,0 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30%/hexano para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,94 (m, 18 H) 1,36 (dd, J=11,58, 5,33 Hz, 2 H) 1,47 (m, 4 H) 1,91 (s, 2 H) 3,32 (s, 4 H) 5,87 (t, J=7,54 Hz, 2 H) 6,98 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,08 (m, 2 H) 7,26 (m, 4 H) 7,38 (t, J=8,27 Hz, 1 H) 7,56 (m, 4 H) 7,66 (m, 2 H). EM (ESI-) m/z 453 (M-H) $^+$.

Ejemplo 256A**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[[4-metilfenil]metilen]amino]quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 226D (0,070 g, 0,196 mmoles) se hizo reaccionar con 4-metilbenzaldehído (0,210 mL, 1,78 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,2 mL) en un tubo sellado a 110°C durante 35 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 256B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[[4-metilbencil]amino]quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 256A (0,065 g, 0,142 mmoles) en tetrahidrofurano (3,0 mL) y metanol (0,012 mL, 0,284 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,111 mL, 0,222 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (8,0 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se trituró con diclorometano/éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 3,87 (s, 2 H) 6,03 (s, 1 H) 7,10 (m, 1 H) 7,21 (d, J=7,72 Hz, 2 H) 7,30 (t, J=7,17 Hz, 2 H) 7,42 (d, J=7,72 Hz, 2 H) 7,56 (t, J=8,64 Hz, 2 H) 7,70 (t, J=9,38 Hz, 2 H) 8,10 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 16,28 (m, 1 H). EM (ESI-) m/z 459 (M-H) $^+$.

Ejemplo 257A**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[[3-metilfenil]metilen]amino]quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 226D (0,070 g, 0,196 mmoles) se hizo reaccionar con 3-metilbenzaldehído (0,210 mL, 1,78 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,2 mL) en un tubo sellado a 110°C durante 35 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 257B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-[[3-metilbencil]amino]quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 257A (0,038 g, 0,083 mmoles) en tetrahidrofurano (1,7 mL) y metanol (0,007 mL, 0,166 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,065 mL, 0,130 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (5,0 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se trituró con diclorometano/éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 3,87 (s, 2 H) 6,05 (t, J=6,62 Hz, 1 H) 7,12 (m, 2 H) 7,31 (m, 5 H) 7,56 (t, J=7,54 Hz, 2 H) 7,70 (dd, J=11,95, 7,91 Hz, 2 H) 8,10 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 16,28 (s, 1H). EM (ESI-) m/z 459 (M-H) $^+$.

Ejemplo 258A**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(2-metilfenil)metil]amino}quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 226D (0,070 g, 0,196 mmoles) se hizo reaccionar con 2-metilbenzaldehído (0,206 mL, 1,78 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,2 mL) en un tubo sellado a 110°C, durante 35 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 258B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(2-metilbencil)amino]quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 258A (0,026 g, 0,057 mmoles) en tetrahidrofurano (1,2 mL) y metanol (0,005 mL, 0,114 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,045 mL, 0,090 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (5,0 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó. El producto bruto se trituró con diclorometano/éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,29 (s, 3 H) 3,97 (s, 2 H) 6,02 (t, J=6,62 Hz, 1 H) 7,08 (t, J=7,35 Hz, 1 H) 7,23 (s, 3 H) 7,29 (t, J=7,54 Hz, 2 H) 7,47 (m, 1 H) 7,55 (d, J=7,72 Hz, 2 H) 7,67 (m, 2 H) 8,10 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 16,31 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 459 (M-H)⁻.

Ejemplo 259A**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(3-metiltien-2-il)metil]amino}quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 226D (0,060 g, 0,168 mmoles) se hizo reaccionar con 3-metiltiofeno-2-carbaldehído (0,180 mL, 1,50 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,0 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 45 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 259B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(3-metiltien-2-il)metil]amino}quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 259A (0,020 g, 0,043 mmoles) en tetrahidrofurano (1,0 mL) y metanol (0,004 mL, 0,086 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,033 mL, 0,065 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (5,0 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se trituró con diclorometano/éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,42 (s, 3 H) 4,10 (s ancho, 2 H) 7,09 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 7,19 (s ancho, 1 H) 7,37 (m, 3 H) 7,58 (m, 2 H) 7,72 (m, 2 H) 8,04 (m, 1 H) 8,14 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 16,10 (s ancho, 1 H). EM (ESI-) m/z 465 (M-H)⁻.

Ejemplo 260A**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(4-metoxifenil)metil]amino}quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 226D (0,070 g, 0,196 mmoles) se hizo reaccionar con 4-metoxibenzaldehído (0,217 mL, 1,78 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,2 mL) en un tubo sellado a 110°C durante 35 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 260B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(4-metoxibencil)amino]quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 260A (0,045 g, 0,095 mmoles) en tetrahidrofurano (2,0 mL) y metanol (0,008 mL, 0,19 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,074 mL, 0,148 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (5,0 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se trituró con metanol/éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,77 (s, 3 H) 3,82 (s, 2 H) 5,98 (s, 1 H) 6,95 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 7,10 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,30 (m, 2 H) 7,45 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 7,56 (s, 2 H) 7,70 (t, J=9,38 Hz, 2 H) 8,10 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 16,29 (m, 1 H). EM (ESI-) m/z 475 (M-H)⁻.

Ejemplo 261A**1-[[5-clorotien-2-il]metil]amino]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 226D (0,060 g, 0,168 mmoles) se hizo reaccionar con 5-clorotiofeno-2-carbaldehído (0,160 mL, 1,50 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,0 mL) en un tubo sellado a 110°C durante 35 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 261B**1-[[5-clorotien-2-il]metil]amino]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 261A (0,048 g, 0,099 mmoles) en tetrahidrofurano (2,0 mL) y metanol (0,008 mL, 0,198 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,074 mL, 0,149 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (6,0 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se trituró con diclorometano/éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,10 (s, 2 H) 6,24 (t, J=6,43 Hz, 1 H) 7,19 (m, 1 H) 7,30 (m, 3 H) 7,43 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,56 (m, 3 H) 7,67 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 15,95 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 485 (M-H) $^-$.

Ejemplo 262A**1-[[2-cloro-1,3-tiazol-5-il]metil]amino]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 226D (0,070 g, 0,196 mmoles) se hizo reaccionar con 2-cloro-1,3-tiazol-5-carbaldehído (0,157 mL, 1,06 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,2 mL) en un tubo sellado a 110°C durante 35 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 262B**1-[[2-cloro-1,3-tiazol-5-il]metil]amino]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 262A (0,040 g, 0,082 mmoles) en tetrahidrofurano (1,7 mL) y metanol (0,007 mL, 0,164 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,064 mL, 0,128 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (5,0 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se trituró con diclorometano/éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,22 (m, 2 H) 6,38 (t, J=6,25 Hz, 1 H) 7,07 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,28 (t, J=8,09 Hz, 2 H) 7,59 (m, 5 H) 8,08 (dd, J=8,09, 1,47 Hz, 1 H) 16,19 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 486 (M-H) $^-$.

Ejemplo 263A**1-[[3-bromofenil]metil]amino]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 226D (0,059 g, 0,165 mmoles) se hizo reaccionar con 3-bromobenzaldehído (0,175 mL, 1,5 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,0 mL) en un tubo sellado a 110°C durante 35 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 263B**1-[[3-bromobencil]amino]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 263A (0,048 g, 0,091 mmoles) en tetrahidrofurano (2,0 mL) y metanol (0,008 mL, 0,182 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,130 mL, 0,260 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (8,0 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se trituró con diclorometano/éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,93 (s ancho, 2 H) 6,17 (t, J=6,99 Hz, 1 H) 7,09 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,28 (d, J=8,09 Hz, 2 H) 7,37 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,54 (m, 4 H) 7,68 (m, 2 H) 7,74 (t, J=1,65 Hz, 1 H) 8,09 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1 H) 16,26 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 524 (M-H) $^-$.

Ejemplo 264A**1-[[4-bromofenil]metilen]amino]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 226D (0,060 g, 0,168 mmoles) se hizo reaccionar con 4-bromobenzaldehído (0,278 mL, 1,50 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,0 mL) en un tubo sellado a 110°C durante 35 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 264B**1-[(4-bromobencil)amino]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 264A (0,049 g, 0,094 mmoles) en tetrahidrofurano (2,0 mL) y metanol (0,008 mL, 0,188 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,134 mL, 0,268 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (6,0 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se trituró con diclorometano/éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,92 (s ancho, 2H) 7,09 (t, J=6,99 Hz, 1 H) 7,28 (m, 3 H) 7,54 (m, 5 H) 7,68 (d, J=8,09 Hz, 2 H) 8,09 (dd, J=8,09, 1,47 Hz, 1 H) 16,25 (s ancho, 1 H). EM (ESI-) m/z 524 (M-H) $^-$.

Ejemplo 265A**1-[[2-bromofenil]metilen]amino]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 226D (0,060 g, 0,168 mmoles) se hizo reaccionar con 2-bromobenzaldehído (0,175 mL, 1,50 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,0 mL) en un tubo sellado a 110°C durante 35 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 265B**1-[(2-bromobencil)amino]-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 265A (0,068 g, 0,129 mmoles) en tetrahidrofurano (3,0 mL) y metanol (0,011 mL, 0,258 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,184 mL, 0,368 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (8,0 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se trituró con diclorometano/éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,11 (s ancho, 2 H) 6,24 (t, J=6,80 Hz, 1 H) 7,06 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,28 (m, 3 H) 7,56 (m, 3 H) 7,67 (m, 4 H) 8,08 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1 H) 16,27 (s, 1 H). (ESI-) m/z 524 (M-H) $^-$.

Ejemplo 266A**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[[piridin-3-ilmetilen]amino]quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 226D (0,070 g, 0,196 mmoles) se hizo reaccionar con nicotinaldehído (0,168 mL, 1,78 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,2 mL) en un tubo sellado a 110°C durante 35 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 266B**3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-[(piridin-3-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 266A (0,062 g, 0,14 mmoles) en tetrahidrofurano (2,5 mL) y metanol (0,012 mL, 0,280 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,105 mL, 0,210 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (8,0 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se trituró con metanol/éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,99 (s, 2 H) 6,22 (t, J=6,62 Hz, 1 H) 7,08 (t, J=7,35 Hz, 1 H) 7,27 (m, 2 H) 7,40 (dd, J=7,54, 4,96 Hz, 1 H) 7,54 (m, 2 H) 7,68 (d, J=8,09 Hz, 2 H) 7,93 (m, 1 H) 8,08 (dd, J=7,72, 1,47 Hz, 1 H) 8,51 (dd, J=4,78, 1,47 Hz). (ESI-) m/z 446 (M-H) $^-$.

Ejemplo 267A**3-([3-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-4-hidroxi-2-oxoquinolin-1(2H)-il)imino}metil)benzonitrilo**

El producto del Ejemplo 226D (0,070 g, 0,196 mmoles) se hizo reaccionar con 3-formilbenzonitrilo (0,080 mL, 0,610 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,2 mL) en un tubo sellado a 110°C durante 35 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 267B**3-([3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-oxoquinolin-1(2H)-il]amino}metil)benzonitrilo**

El producto del Ejemplo 267A (0,055 g, 0,117 mmoles) en tetrahidrofurano (2,0 mL) y metanol (0,010 mL, 0,234 mmoles) a 0°C se trató por medio de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,088 mL, 0,176 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (6,0 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se trituró con diclorometano/éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,01 (s, 2 H) 6,25 (t, J=6,80 Hz, 1 H) 7,08 (t, J=7,35 Hz, 1 H) 7,28 (m, 2 H) 7,56 (m, 3 H) 7,68 (dd, J=8,09, 2,21 Hz, 2 H) 7,79 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,86 (d, J=7,72 Hz, 1H) 7,99 (s, 1 H) 8,09 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1 H). (ESI-) m/z 470 (M-H)⁺.

Ejemplo 268A**3-[2(E)-2-bencilidenhidrazino]tiofeno-2-carboxilato de metilo**

Una solución de 3-hidrazinotiofeno-2-carboxilato de metilo (calidad técnica Maybridge, 2,0 g, 0,11 moles) en etanol (250 mL) a 25°C se hizo reaccionar con una solución de benzaldehído (12,32 g, 0,11 moles) en etanol (100 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 1,5 horas y se concentró para producir 30 g de un sólido de color blanco. HPLC/EM muestra un único pico con un tiempo de retención de 2,35 min. y un pico M+1 de 261. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,85 (s, 3 H) 7,35 (m, 4 H) 7,64 (dd, J=8,09, 1,47 Hz, 2 H) 7,77 (s, 1 H) 10,10 (s, 1 H).

Ejemplo 268B**3-[2-Benciliden-1-(3-etoxi-3-oxopropanoil)hidrazino]tiofeno-2-carboxilato de metilo**

El producto del Ejemplo 185A (26,4g, 0,101 moles) se hizo reaccionar con cloromalonato de etilo (18,3 g, 0,121 moles) en tolueno (400 mL), se agitó a reflujo durante 4 horas, dejando que burbujeara gas HCl fuera del condensador. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 3:1 hexanos/acetato de etilo para producir el compuesto del título (37,1 g, 98%).

Ejemplo 268C**7-Hidroxi-5-oxo-4-([fenilmetilen]amino)-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridino-6-carboxilato de etilo**

Una solución del producto del Ejemplo 268B (37,8 g, 0,101 moles) en etanol (0,5 L) en nitrógeno se hizo reaccionar con etóxido de sodio en etanol (21% en peso, 32,8 g, 0,104 moles) a temperatura ambiente. La mezcla se templó lentamente a 50°C y se agitó durante 1 hora a 40-50°C, se enfrió a 25°C, se repartió entre acetato de etilo y agua, y se aciduló a pH 4 con ácido clorhídrico 1M. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró para producir el compuesto del título (12,0 g, 35%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,47 (t, J=7,17 Hz, 3 H) 4,52 (c, J=7,23 Hz, 2 H) 7,33 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 7,50 (m, 3 H) 7,75 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,88 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 2 H) 9,44 (s, 1 H) 14,16 (s, 1 H).

Ejemplo 268D**4-amino-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El producto del Ejemplo 268C (2,29 g, 6,69 mmoles) se hizo reaccionar con 2-aminobencenosulfonamida (1,15 g, 6,69 mmoles) en tolueno (60 mL), y se agitó a reflujo durante 5 horas. La reacción se enfrió a 25°C y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó (1,95 g, 62%). El sólido resultante (1,95 g, 4,2 mmoles) se hizo reaccionar con KOH acuoso al 10% (60 mL) a reflujo durante 24 horas, se enfrió a 25°C y se aciduló con ácido clorhídrico concentrado a pH 2. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó repetidamente con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 98%) (¿Se forma alguna sal de sodio?) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,12 (s, 2 H) 7,49 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,57 (m, 2 H) 7,79 (t, J=7,17 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,34 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 14,33 (s, 1 H) 14,68 (s, 1 H).

Ejemplo 269A**6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[(2-metilpropiliden]amino}tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El producto del Ejemplo 268D (0,10 g, 0,27 mmoles) se hizo reaccionar con 2-metil-propionaldehído (0,20 g, 2,77 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (3 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 40 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con una mezcla de acetato de etilo al 25% en hexanos y se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido (0,073 g, 65%). EM (APCI+) m/z 417 (M+H)⁺.

Ejemplo 269B**6-(1,1-Dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-(isobutilamino)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El producto del Ejemplo 269A (0,073 g, 0,18 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (0,020 mL, 0,5 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,20 mL, 0,40 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (10 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se suspendió en tetrahidrofurano (10 mL) y se adsorbió sobre aproximadamente 5 g de gel de sílice y se evaporó. El producto se hizo eluir con metanol en cloroformo. El producto que contenía las fracciones se combinó y se evaporó a vacío para producir el compuesto del título (0,032 g, 42%). EM (ESI-) m/z 417 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,01 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,88 (m, 1 H) 2,83 (s, 2 H) 6,60 (s, 1 H) 7,41 (d, J=4,04 Hz, 1 H) 7,55 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,77 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=4,78 Hz, 1 H) 14,21 (s, 1 H) 14,82 (s, 1 H).

Ejemplo 270A**6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[(3S)-3-metilciclopentiliden]amino}tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El producto del Ejemplo 268D (0,065 g, 0,18 mmoles) se hizo reaccionar con (3S)-3-metilciclopentanona (0,54 g, 5,6 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (2 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 90 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo/hexano (2:1) y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 270B**6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[(3S)-3-metilciclopentil]amino}tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El producto del Ejemplo 269A (0,060 g, 0,14 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (0,012 mL, 0,3 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,12 mL, 0,24 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 2 horas, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (20 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano a diclorometano/metanol (99:1). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,01 (m, 3 H) 1,69 (m, 7 H) 3,76 (m, 1 H) 5,75 (s, 1 H) 7,19 (m, 3 H) 7,54 (m, 1 H) 7,65 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=6,25 Hz, 1 H) 15,91 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 443 (M-H)⁻.

Ejemplo 271A**4-[(1-ciclopropiletiliden]amino}-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El producto del Ejemplo 268D (0,065 g, 0,18 mmoles) se hizo reaccionar con 1-ciclopropiletanona (0,54 g, 6,4 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (2 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 120 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo/hexano (2:1) y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 271B**4-[(1-ciclopropiletil]amino}-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El producto del Ejemplo 269A (0,058 g, 0,14 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (0,012 mL, 0,3 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,12 mL, 0,24 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 2 horas, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (20 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano a diclorometano/metanol (99:1) para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,05 (m, 8 H) 2,44 (m, 1 H) 5,81 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,23 (m, 3 H) 7,53 (m, 1

H) 7,64 (d, 1=7,72 Hz, 1 H) 7,74 (s, ancho, 1 H) 15,95 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 429 (M-H)⁻.

Ejemplo 272A

4-[(butilidenamino)-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

5 El producto del Ejemplo 268D (0,10 g, 0,27 mmoles) se hizo reaccionar con butiraldehído (0,5 g, 6,9 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (3 mL) en un tubo sellado a 130°C durante 40 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título (0,075g, 65%).

Ejemplos 272B

4-(butilamino)-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

10 El producto del Ejemplo 269A (0,075 g, 0,18 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (0,029 mL, 0,5 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,150 mL, 0,3 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (15 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 2% en cloroformo para producir el compuesto del título. La
15 sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,90 (t, J=7,17 Hz, 3 H) 1,39 (dd, J=15,08, 7,35 Hz, 2 H) 1,50 (m, 2 H) 3,02 (t, J=6,43 Hz, 2 H) 6,65 (s, 1 H) 7,43 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 7,55 (t, J=7,72 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,77 (t, J=7,72 Hz, 1 H) 7,92 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 8,34 (d, J=5,15 Hz, 1H) 14,21 (s, 1H) 14,83 (s, 1 H). EM (ESI-)m/z 417 (M-H)⁻.

Ejemplo 273A

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-[(2-etilbutiliden)amino]-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

20 El producto del Ejemplo 268D (0,10 g, 0,27 mmoles) se hizo reaccionar con 2-etilbutanal (0,5 g, 5,2 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (3 mL) en un tubo sellado a 130°C durante 40 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título (0,082 g, 68%).

Ejemplo 273B

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-[(2-etilbutil)amino]-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

30 El producto del Ejemplo 269A (0,82 g, 0,18 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (0,020 mL, 0,5 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,150 mL, 0,3 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (15 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 2% en cloroformo para producir el compuesto del título. La
35 sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,90 (t, J=7,17 Hz, 6 H) 1,45 (m, 5 H) 2,94 (m, J=4,78 Hz, 2 H) 6,53 (s, 1 H) 7,38 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,55 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,77 (t, J=8,46 Hz, 1 H) 7,92 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,36 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 14,19 (s, 1 H) 14,83 (s, 1H). EM (ESI-) m/z 445(M-H)⁻.

Ejemplo 274A

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[pentilidenamino]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

40 El producto del Ejemplo 268D (0,10 g, 0,27 mmoles) se hizo reaccionar con pentanal (0,5 g, 5,0 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (3 mL) en un tubo sellado a 130°C durante 40 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título (0,081 g, 70%).

Ejemplo 274B

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-(pentilmamino)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

45 El producto del Ejemplo 269A (0,081 g, 0,19 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (0,020 mL, 0,5 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,150 mL, 0,3 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (15 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 1% en cloroformo para producir el compuesto del título. La
50 sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,88 (t, J=6,99 Hz, 3 H) 1,34, (m, 4 H) 1,53 (m, 2 H) 3,01 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 6,64 (s, 1 H) 7,43 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 7,55 (t, J=7,72 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,78 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 8,35

(d, J=5,52 Hz, 1 H) 14,21 (s, 1 H) 14,81 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 431 (M-H)⁻.

Ejemplo 275A

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[(3-metilbutiliden)amino]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

5 El producto del Ejemplo 268D (0,10 g, 0,27 mmoles) se hizo reaccionar con 3-metilbutanal (0,5 g, 5,8 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (3 mL) en un tubo sellado a 130°C durante 40 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título (0,083g, 71%).

Ejemplo 275B

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[(3-metilbutil)amino]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

10 El producto del Ejemplo 269A (0,083 g, 0,19 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (0,020 mL, 0,5 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,150 mL, 0,3 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (15 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 1% en cloroformo para producir el compuesto del título. La
15 sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,90 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,44 (c, J=7,11 Hz, 2 H) 1,70 (m, 1 H) 3,03 (t, J=6,99 Hz, 2 H) 6,61 (s, 1 H) 7,43 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 7,55 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,77 (t, J=7,72 Hz, 1 H) 7,92 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 14,20 (s, 1 H) 14,81 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 431 (M-M)⁻.

Ejemplo 276A

4-[(3,3-dimetilbutiliden)amino]-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

20 El producto del Ejemplo 268D (0,10 g, 0,27 mmoles) se hizo reaccionar con 3,3-dimetilbutanal (0,5 g, 5,0 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (3 mL) en un tubo sellado a 130°C durante 40 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título (0,072 g, 77%).

Ejemplo 276B

4-[(3,3-dimetilbutil)amino]-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

30 El producto del Ejemplo 269A (0,072 g, 0,21 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (0,020 mL, 0,5 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,150 mL, 0,3 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (15 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 2% en cloroformo para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,89 (s, 9 H) 1,49 (dd, J=9,56, 6,99 Hz, 2 H) 3,03 (m, 2 H) 6,61 (s, 1 H) 7,43 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,55 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,66 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,77 (m, 1 H) 7,92 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 14,19 (s, 1 H)
35 14,83 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 445 (M-H)⁻.

Ejemplo 277A

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[(3-metilfenil)metilen]amino]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

40 El producto del Ejemplo 268D (0,10 g, 0,27 mmoles) se hizo reaccionar con 3-metilbenzaldehído (0,5 g, 4,2 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (3 mL) en un tubo sellado a 130°C durante 40 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título (0,092, 73%).

Ejemplo 277B

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[(3-metilbencil)amino]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

45 El producto del Ejemplo 269A (0,090 g, 0,2 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (0,015 mL, 0,4 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,150 mL, 0,3 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (15 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 2% en cloroformo para producir el compuesto del título. La
50 sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 4,15 (s, 2 H) 6,94 (s, 1 H) 7,22 (m, 4 H) 7,30 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 7,56 (t, J=7,72 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,79 (t, J=6,99 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,24 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 14,26 (s, 1 H) 14,84

(s, 1 H). EM (ESI-) m/z 465(M-H)⁻.

Ejemplo 278A

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[(2-metilfenil)metilen]amino}tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

5 El producto del Ejemplo 268D (0,10 g, 0,27 mmoles) se hizo reaccionar con 2-metilbenzaldehído (0,5 g, 4,2 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (3 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 60 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título (0,072g, 57%).

Ejemplo 278B

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[(2-metilbencil)amino]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

10 El producto del Ejemplo 269A (0,072 g, 0,15 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (0,020 mL, 0,5 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,150 mL, 0,3 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (15 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 2% en cloroformo para producir el compuesto del título. La
15 sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,45 (s, 3 H) 4,21 (s, 2 H) 6,92 (s, 1 H) 7,15 (m, 5 H) 7,56 (t, J=7,72 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,79 (t, J=7,72 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 14,22 (s, 1 H) 14,82 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 465 (M-H)⁻.

Ejemplo 279A

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[(4-metilfenil)metilen]amino}tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

20 El producto del Ejemplo 268D (0,10 g, 0,27 mmoles) se hizo reaccionar con 4-metilbenzaldehído (0,5 g, 4,2 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (3 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 60 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título (0,10 g, 81%).

Ejemplo 279B

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[(4-metilbencil)amino]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

30 El producto del Ejemplo 269A (0,10 g, 0,22 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (0,020 mL, 0,5 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,150 mL, 0,3 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (15 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 2% en cloroformo para producir el compuesto del título. La
35 sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 4,14 (s, 2 H) 6,92 (s, 1 H) 7,13 (d, J=8,09 Hz, 2 H) 7,28 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,30 (d, J=5,88 Hz, 2 H) 7,56 (t, J=7,72 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,79 (t, J=7,72 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,22 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 14,21 (s, 1 H) 14,82 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 465 (M-H)⁻.

Ejemplo 280A

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-hidroxi-4-[(3-metilbut-2-eniliden)amino]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

40 El producto del Ejemplo 268D (0,10 g, 0,27 mmoles) se hizo reaccionar con 3-metilbut-2-enal (0,5 g, 5,9 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (3 mL) en un tubo sellado a 130°C durante 40 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título (0,093 g, 80%).

Ejemplo 280B

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[(3-metilbut-2-enil)amino]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

45 El producto del Ejemplo 269A (0,093 g, 0,22 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (0,020 mL, 0,5 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,150 mL, 0,3 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (15 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 2% en cloroformo para producir el compuesto del título. La
50 sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,51 (s, 3 H) 1,61 (s, 3 H) 3,64 (d, J=6,99 Hz, 2 H) 5,32 (t, J=8,09 Hz, 1 H) 6,65 (s, 1 H) 7,43 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,55 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,78 (t, J=7,17 Hz, 1 H) 7,92 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,32 (m, 1 H)

14,21 (s, 1 H) 14,82 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 429 (M-H)⁻.

Ejemplo 281A

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[propilidenamino]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

5 El producto del Ejemplo 268D (0,10 g, 0,27 mmoles) se hizo reaccionar con propionaldehído (0,5 g, 8,6 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (3 mL) en un tubo sellado a 120°C durante 90 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título (0,073g, 67%).

Ejemplo 281B

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-(propilamino)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

10 El producto del Ejemplo 269A (0,073 g, 0,18 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (0,020 mL, 0,5 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,150 mL, 0,3 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (15 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 2% en cloroformo para producir el compuesto del título. La
15 sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,95 (t, J=7,35 Hz, 3 H) 1,54 (m, 2 H) 2,99 (t, J=6,99 Hz, 2 H) 6,66 (s, 1 H) 7,44 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 7,55 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,78 (t, J=7,17 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 14,20 (s, 1 H) 14,81 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 403 (M-H)⁻.

Ejemplo 282A

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[[piridin-4-ilmetilen]amino]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

20 El producto del Ejemplo 268D (0,10 g, 0,27 mmoles) se hizo reaccionar con isonicotinaldehído (0,5 g, 4,7 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (3 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 60 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título (0,093 g, 76%).

Ejemplo 282B

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[(piridin-4-ilmetil)amino]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

30 El producto del Ejemplo 269A (0,093 g, 0,21 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (0,020 mL, 0,5 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,150 mL, 0,3 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (15 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 2% en cloroformo para producir el compuesto del título. La
35 sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,39 (s, 2 H) 7,34 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,56 (t, J=7,72 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,79 (m, J=7,72, 7,72 Hz, 3 H) 7,94 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 8,52 (d, J=6,62 Hz, 2 H) 14,15 (s, 1 H) 14,87 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 452 (M-H)⁻.

Ejemplo 283A

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[[piridin-3-ilmetilen]amino]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

40 El producto del Ejemplo 268D (0,10 g, 0,27 mmoles) se hizo reaccionar con nicotinaldehído (0,5 g, 4,7 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (3 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 60 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título (0,102g, 84%).

Ejemplo 283B

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[(piridin-3-ilmetil)amino]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

45 El producto del Ejemplo 269A (0,102 g, 0,23 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (0,020 mL, 0,5 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,150 mL, 0,3 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (15 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 2% en cloroformo para producir el compuesto del título. La
50 sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,33 (s, 2 H) 7,28 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,61 (m, 3 H) 7,79 (t, J=7,17 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=11,03 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=5,51 Hz, 1 H) 8,49 (d, J=5,51 Hz, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 14,14 (s, 1 H)

14,83 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 452 (M-H)⁻.

Ejemplo 284A

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[[piridin-2-ilmetilen]amino]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

5 El producto del Ejemplo 268D (0,10 g, 0,27 mmoles) se hizo reaccionar con 2-piridincarboxaldehído (0,5 g, 4,7 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (3 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 60 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título (0,071g, 58%).

Ejemplo 284B

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

10 El producto del Ejemplo 269A (0,071 g, 0,16 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (0,020 mL, 0,5 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,150 mL, 0,3 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (15 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 5% en cloroformo para producir el compuesto del título. La
15 sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D: RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,65 (s, 2 H) 7,25 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,59 (m, 3 H) 7,78 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=7,72 Hz, 2 H) 8,16 (t, J=7,72 Hz, 1 m) 8,24 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 8,72 (d, J=5,51 Hz, 1 H) 14,10 (s, 1 H) 14,87 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 452(M-H)⁻.

Ejemplo 285A

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[[3-(metoxifenil)metilen]amino]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

20 El producto del Ejemplo 268D (0,10 g, 0,27 mmoles) se hizo reaccionar con 3-metoxibenzaldehído (0,5 g, 3,7 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (3 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 60 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para
25 producir el compuesto del título (0,093 g 72%).

Ejemplo 285B

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[(3-metoxibencil)amino]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

30 El producto del Ejemplo 269A (0,093 g, 0,19 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (0,020 mL, 0,5 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,150 mL, 0,3 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (15 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 1% en cloroformo para producir el compuesto del título. La
35 sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,73 (s, 3 H) 4,17 (s, 2 H) 6,84 (m, 1 H) 6,98 (m, 3 H) 7,22 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,26 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 7,56 (t, J=7,17 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,79 (t, J=8,46 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,22 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 14,21 (s, 1 H) 14,84 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 481 (M-H)⁻.

Ejemplo 286A

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-[[3-furilmetilen]amino]-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

40 El producto del Ejemplo 268D (0,10 g, 0,27 mmoles) se hizo reaccionar con 3-furaldehído (0,5 g, 5,2 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (3 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 60 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título (0,103 g, 87%).

Ejemplo 286B

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-[(3-furilmetil)amino]-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

45 El producto de Ejemplos 269A (0,103 g, 0,23 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (0,030 mL, 0,8 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,200 mL, 0,4 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (15 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 2% en cloroformo para producir el compuesto del título. La
50 sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,08 (s, 2 H) 6,59 (s, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 7,32 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 7,58 (m, 3 H) 7,66 (d, J=8,09 Hz, 1 H)

7,79 (t, J=8,46 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,24 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 14,21 (s, 1 H) 14,83 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 441 (M-H)⁻.

Ejemplo 287A

3-([6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-5-oxotienof3,2-b]piridin-4(5H)-il]imino)metil)benzonitrilo

5 El producto del Ejemplo 268D (0,100 g, 0,27 mmoles) se hizo reaccionar con 3-formilbenzonitrilo (0,362 g, 2,75 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (3 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 60 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título (0,088 g, 69%).

Ejemplo 287B

3-([6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-5-oxotienof3,2-b]piridin-4(5H)-il]amino)metil)benzonitrilo

10 El producto del Ejemplo 269A (0,088 g, 0,19 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (0,020 mL, 0,5 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,150 mL, 0,3 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (15 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 1% en cloroformo para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,26 (s, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,29 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 7,55 (m, 2 H) 7,65 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,78 (m, 3 H) 7,94 (m, 2 H) 8,22 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 14,19 (s, 1 H) 14,83 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 476(M-H)⁻.

Ejemplo 288A

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-([tien-3-ilmetilen]amino)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

20 El producto del Ejemplo 268D (0,10 g, 0,27 mmoles) se hizo reaccionar con tiofeno-3-carbaldehído (0,5 g, 4,5 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (3 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 60 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título (0,077g, 63%).

Ejemplo 288B

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-([tien-3-ilmetil]amino)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

25 El producto del Ejemplo 269A (0,077 g, 0,17 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (0,020 mL, 0,5 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,150 mL, 0,3 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (25 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 2% en cloroformo para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,22 (s, 2 H) 7,01 (s, 1 H) 7,20 (dd, J=4,96, 1,29 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,40 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,48 (dd, J=4,78, 2,94 Hz, 1 H) 7,56 (t, J=7,17 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,79 (t, J=7,72 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,21 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 14,21 (s, 1 H) 14,82 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 457 (M-H)⁻.

Ejemplo 289A

4-(ciclobutilidenamino)-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

40 El producto del Ejemplo 268D (0,10 g, 0,27 mmoles) se hizo reaccionar con ciclobutanona (1,0 g, 14,3 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (2 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 60 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título (0,086 g 77%).

Ejemplo 289B

4-(ciclobutilamino)-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

45 El producto del Ejemplo 269A (0,077 g, 0,21 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (0,030 mL, 0,8 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,200 mL, 0,4 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (15 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 1% en cloroformo para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,81 (m, 6 H) 3,85 (m, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 7,49 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 7,55 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,78 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 8,33 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 14,21 (s, 1 H) 14,82 (s, 1 H).

EM (ESI-) m/z 415 (M-H)⁻.

Ejemplo 290A

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[[fenilmetil]amino]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

5 El producto del Ejemplo 268D (0,115 g, 0,30 mmoles) se hizo reaccionar con benzaldehído (0,32 g, 3,0 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (2 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 50 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con 0,1 M HCl (20 mL) y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 290B

4-(bencilamino)-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

10 El producto del Ejemplo 269A (0,116 g, 0,257 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) y metanol (0,021 mL, 0,514 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,19 mL, 0,386 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 2 horas, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (20 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,97 (d, J=5,54 Hz, 2 H) 6,17 (t, J=6,43 Hz, 1 H) 7,08 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,21 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,33 (m, 4 H) 7,47 (d, J=6,62 Hz, 2 H) 7,55 (t, J=6,99 Hz, 1 H) 7,66 (d, J=7,35 Hz, 1 H) 7,73 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 15,92 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 451 (M-H)⁻.

Ejemplo 291A

4-[[ciclohexilmetil]amino]-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

20 El producto del Ejemplo 268D (0,115 g, 0,30 mmoles) se hizo reaccionar con ciclohexanocarbaldehído (0,336 g, 3,0 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (3 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 60 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con 0,1 M HCl (20 mL) y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 291B

4-[[ciclohexilmetil]amino]-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

25 El producto del Ejemplo 269A (0,12 g, 0,26 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) y metanol (0,021 mL, 0,52 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,195 mL, 0,39 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (15 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 97:3 diclorometano/metanol para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,04 (m, 2 H) 1,23 (m, 3 H) 1,52 (m, 1 H) 1,68 (m, 3 H) 1,87 (m, 2 H) 2,69 (m, 2 H) 5,95 (t, J=7,17 Hz, 1 H) 7,07 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,26 (t, J=7,72 Hz, 1 H) 7,53 (t, J=7,17 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=6,99 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 15,91 (s, 1 H). EM (APCI⁺) m/z 459 (M+H)⁺.

Ejemplo 292A

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetil]amino]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

35 El producto del Ejemplo 268D (0,115 g, 0,30 mmoles) se hizo reaccionar con 1,3-tiazol-5-carbaldehído (0,35 g, 3,0 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (3 mL) en un tubo sellado a 140°C durante 80 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con 0,1 M HCl (20 mL) y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 292B

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetil]amino]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

45 El producto del Ejemplo 269A (0,137 g, 0,30 mmoles) en tetrahidrofurano (7 mL) y metanol (0,025 mL, 0,6 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,225 mL, 0,45 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 2 horas, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (20 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol 95:5 para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,34 (m, 2 H) 6,45 (t, J=5,52 Hz, 1 H) 6,97 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,27 (t, J=5,54 Hz, 1 H) 7,54 (t, J=7,17 Hz, 1 H) 7,66 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,70 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 9,02 (s, 1 H) 15,87 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 458 (M-H)⁻.

Ejemplo 293A**4-[(3-bromofenil)metilen]amino]-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El producto del Ejemplo 268D (0,115 g, 0,30 mmoles) se hizo reaccionar con 3-bromobenzaldehído (0,555 g, 3,0 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (2 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituro con acetato de etilo (3 mL) y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 293B**4-[(3-bromobencil)amino]-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El producto del Ejemplo 269A (0,13 g, 0,245 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (0,015 mL, 0,36 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,15 mL, 0,30 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 2 horas, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (15 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,02 (m, 2 H) 6,27 (t, J=6,25 Hz, 1 H) 7,08 (d, J=5,15 Hz, 1H) 7,20 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,28 (t, J=7,72 Hz, 1 H) 7,32 (t, J=6,99 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,54 (m, 2 H) 7,67 (m, 2 H) 7,73 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 15,90 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 529/531 (M-H) $^-$.

Ejemplo 294A**4-(ciclohexilidenamino)-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El producto del Ejemplo 268D (0,054 g, 0,15 mmoles) se hizo reaccionar con ciclohexanona (0,44 g, 4,5 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 45 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituro con éter dietílico (3 mL) y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 294B**4-(ciclohexilamino)-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El producto del Ejemplo 269A (0,051 g, 0,115 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) y metanol (0,01 mL, 0,23 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,090 mL, 0,175 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (10 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 97:3 diclorometano/metanol para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,16 (m, 5 H) 1,59 (m, 5 H) 3,01 (m, 1 H) 5,75 (d, J=3,31 Hz, 1 H) 7,15 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,26 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,54 (m, 1 H) 7,65 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,72 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 15,93 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 443 (M-H) $^-$.

Ejemplo 295A**4-(ciclopentilidenamino)-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El producto del Ejemplo 268D (0,054 g, 0,15 mmoles) se hizo reaccionar con ciclopentanona (0,95 g, 11,3 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 60 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituro con éter dietílico (3 mL) y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 295B**4-(ciclopentilamino)-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El producto del Ejemplo 269A (0,040 g, 0,09 mmoles) en tetrahidrofurano (3 mL) y metanol (0,008 mL, 0,19 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,07 mL, 0,14 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (10 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol 98:2 para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,54 (m, 6 H) 1,74 (m, 2 H) 3,75 (m, 1 H) 5,77 (d, J=3,68 Hz, 1 H) 7,12 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,26 (t, J=7,17 Hz, 1 H) 7,54 (m, 1 H) 7,64 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 15,91 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 429 (M-H) $^-$.

Ejemplo 296A**4-(cicloheptilidenamino)-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El producto del Ejemplo 268D (0,054 g, 0,15 mmoles) se hizo reaccionar con cicloheptanona (0,84 g, 7,5 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 45 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico (3 mL) y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 296B**4-(cicloheptilamino)-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El producto del Ejemplo 269A (0,06 g, 0,13 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (0,011 mL, 0,26 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,10 mL, 0,2 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (10 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol 98:2 para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (m, 4 H) 1,50 (m, 4 H) 1,64 (m, 3 H) 1,86 (m, 1 H) 2,56 (m, 1 H) 5,62 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,12 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,26 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,53 (m, 1 H) 7,64 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,72 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 15,92 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 457 (M-H)⁺.

Ejemplo 297A**6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[[3-metilciclohexiliden]amino]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El producto del Ejemplo 268D (0,054 g, 0,15 mmoles) se hizo reaccionar con 3-metilciclohexanona (1,26 g, 11,25 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 45 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico (3 mL) y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 297B**6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[[3-metilciclohexil]amino]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El producto del Ejemplo 269A (0,060 g, 0,13 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (0,011 mL, 0,26 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,1 mL, 0,20 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (10 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol 98:2 para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,86 (m, 4 H) 1,08 (m, 1 H) 1,29 (m, 3 H) 1,60 (m, 3 H) 1,93 (m, 1 H) 3,04 (m, 1 H) 5,76 (d, J=3,31 Hz, 1 H) 7,14 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,26 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,52 (dt, J=8,46, 1,47 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,73 (t, J=5,15 Hz, 1 H) 15,93 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 457 (M-H)⁺.

Ejemplo 298A**6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[[3(R)-3-metilciclohexiliden]amino]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El producto del Ejemplo 268D (0,073 g, 0,2 mmoles) se hizo reaccionar con (3R)-3-metilciclohexanona (1,12 g, 10,0 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (2 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 45 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico (3 mL) y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 298B**6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[[3(R)-3-metilciclohexil]amino]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El producto del Ejemplo 269A (0,06 g, 0,13 mmoles) en tetrahidrofurano (6 mL) y metanol (0,011 mL, 0,26 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,1 mL, 0,2 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (10 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol 98:2 para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,86 (m, 4 H) 1,08 (m, 1 H) 1,29 (m, 3 H) 1,60 (m, 3 H) 1,93 (m, 1 H) 3,04 (m, 1 H) 5,76 (d, J=3,31 Hz, 1 H) 7,14 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,26 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,52 (dt, J=8,46, 1,47 Hz, 1 H) 7,65 ((d,

J=8,09 Hz, 1 H) 7,73 (t, J=5,15 Hz, 1 H) 15,93 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 457 (M-H)⁻.

Ejemplo 299A

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-[(1-etilpropiliden)amino]-7 hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

5 El producto del Ejemplo 268D (0,073 g, 0,2 mmoles) se hizo reaccionar con pentan-3-ona (0,86 g, 10,0 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (2 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 40 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico (3 mL) y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 299B

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-[(1-etilpropil)amino]-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

10 El producto del Ejemplo 269A (0,08 g, 0,18 mmoles) en tetrahidrofurano (7 mL) y metanol (0,015 mL, 0,36 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,135 mL, 0,27 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (10 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol 98:2 para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,87 (m, 6 H) 1,29 (m, 4 H) 3,03 (m, 1 H) 5,76 (d, J=3,68 Hz, 1 H) 7,12 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,26 (t, J=6,99 Hz, 1 H) 7,54 (m, 1 H) 7,65 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 15,95 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 431 (M-H)⁻.

Ejemplo 300A

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[[1-feniletilden]amino]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

20 El producto del Ejemplo 268D (0,073 g, 0,2 mmoles) se hizo reaccionar con 1-feniletanona (1,2 g, 10,0 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (2 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 75 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico (3 mL) y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 300B

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[[1-feniletil]amino]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

30 El producto del Ejemplo 269A (0,046 g, 0,10 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) y metanol (0,005 mL, 0,12 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,06 mL, 0,12 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 3 horas, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (10 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol 99:1 para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,26 (m, 3 H) 4,49 (m, 1 H) 5,90 (m, 1 H) 7,20 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,27 (t, J=8,46 Hz, 2 H) 7,30 (m, 5 H) 7,54 (m, 2 H) 7,66 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 15,93 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 465 (M-H)⁻.

Ejemplo 301A

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[[1-metilbutiliden]amino]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

40 El producto del Ejemplo 268D (0,073 g, 0,2 mmoles) se hizo reaccionar con pentan-2-ona (0,9 g, 10,4 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (2 mL) en un tubo sellado a 135°C durante 60 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico (3 mL) y se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 301B

6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxi-4-[[1-metilbutil]amino]tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

45 El producto del Ejemplo 269A (0,070 g, 0,16 mmoles) en tetrahidrofurano (mL) y metanol (0,013 mL, 0,32 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,12 mL, 0,24 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (10 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol 99:1 para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,87 (m, 6 H) 1,30 (m, 4 H) 3,25 (m, 1 H) 5,74 (d, J=3,68 Hz, 1 H) 7,13 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,26 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J=8,09, 1,47 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,73 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 15,94 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 431 (M-H)⁻.

Ejemplo 303A**4-[(ciclopropilmetil)amino]-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitienof[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El producto del Ejemplo 268D (0,15 g, 0,41 mmoles) se hizo reaccionar con ciclopropanocarbaldehído (1,0 g, 14 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (3 mL) en un tubo sellado a 120°C, durante 90 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título (0,104 g, 60%).

Ejemplo 303B**4-[(ciclopropilmetil)amino]-6-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-7-hidroxitienof[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El producto del Ejemplo 269A (0,104 g, 0,25 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (0,020 mL, 0,5 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,200 mL, 0,4 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1M a pH de aproximadamente 2-4, se diluyó con agua (20 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 1% en cloroformo para producir el compuesto del título. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,06 (m, 2 H) 0,36 (m, 2 H) 0,96 (m, 1 H) 2,92 (d, J=6,99 Hz, 2 H) 6,75 (s, 1 H) 7,53 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,55 (m, 1 H) 7,63 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,77 (m, 1 H) 7,92 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,33 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 14,19 (s, 1 H) 14,82 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 415 (M-H) $^-$.

Ejemplo 304A**4-(benciloxi)-2-fluoro-1-nitrobenceno**

El 3-fluoro-4-nitro-fenol (10 g, 0,064 moles) se hizo reaccionar con bromuro de bencilo (8,3 mL; 0,070 moles), carbonato de cesio (22,7 g, 0,07 moles), y yoduro de tetrabutilamonio (0,05 g) en N,N-dimetilformamida (100 mL) a 25°C durante 18 hr. La mezcla de reacción se vertió en agua destilada (500 mL) y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 X 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (15 g). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,27 (s, 2 H) 7,06 (dd, J=9,56, 2,57 Hz, 1 H) 7,29 (dd, J=13,60 2,57 Hz, 1 H) 7,44 (m, 5 H) 8,17 (t, J=9,19 Hz, 1 H). ESI m/z (M+H) $^+$: 248.

Ejemplo 304B**4-(benciloxi)-2-(benciltio)-1-nitrobenceno**

Una suspensión del producto del Ejemplo 304A (15g, 0,061 moles) en etanol (100 mL), se trató con carbonato de sodio (6,41 g, 0,061 moles) y bencilmercaptano (7,5 mL, 0,058 moles) en agua (50 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 horas, se enfrió a 25°C y se vertió en de agua destilada (800 mL). La suspensión resultante se agitó durante 1 hora a 25°C y se filtró. El sólido de color amarillo resultante se lavó con agua y se secó en un horno de vacío a 50°C para producir el compuesto del título (20,53 g). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,35 (s, 2 H) 5,27 (s, 2 H) 7,02 (dd, J=9,19, 2,57 Hz, 1 H) 7,16 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,40 (m, 10 H) 8,24 (d, J=9,19 Hz, 1 H). ESI m/z (M+H) $^+$: 352.

Ejemplo 304C**5-(benciloxi)-2-nitrobencenosulfonamida**

Se hizo burbujear gas cloro en una suspensión del producto del Ejemplo 304B (5 g, 0,014 moles) en ácido acético glacial (50 mL) y agua (5,5 mL) a 0°C durante 10 minutos, y se agitó durante 30-45 minutos adicionales. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (200 g), se agitó durante 30 minutos, y se extrajo con diclorometano (2 X 100 mL). Los extractos en diclorometano combinados se enfriaron en un baño de hielo a aproximadamente 5°C y se añadió lentamente hidróxido de amonio acuoso concentrado (40 mL) dando como resultado formación de espuma y burbujeo a medida que se añadía el amoníaco. Al cabo de 30 minutos, remitió el burbujeo, y la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido fosfórico 1N (50 mL), salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,85 g). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,28 (s, 2 H) 7,44 (m, 6 H) 7,63 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,79 (s, 2 H) 8,01 (d, J=8,82 Hz, 1 H). ESI m/z (M+H) $^+$ 309.

Ejemplo 304D**2-amino-5-(benciloxi)bencenosulfonamida**

El producto del Ejemplo 304C (3,85 g, 0,0125 moles) se trató con polvo de hierro (4,3 g, 0,077 moles, 6,15

equivalentes) y cloruro de amonio (4,4 g, 0,082 moles) en metanol (100 mL) y agua (50 mL), y se agitó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción caliente se filtró a través de papel de filtro acanalado y se lavó con metanol caliente. El producto filtrado se concentró a presión reducida hasta un semisólido de color blanco que se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (2,5 g). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,98 (s, 2 H) 5,46 (s, 2 H) 6,76 (d, $J=8,82$ Hz, 1 H) 7,01 (dd, $J=8,82$, 2,94 Hz, 1 H) 7,21 (d, $J=2,94$ Hz, 1 H) 7,23 (s, 2 H) 7,37 (m, 5 H). ESI m/z (M+H) $^+$ 279, ESI m/z (M-H) $^-$ 277.

Ejemplo 304E

1-amino-N-[2-(aminosulfonil)-4-(benciloxi)fenil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolino-3-carboxamida

Los productos del Ejemplo 304D (4,0g, 14,37 mmoles) y Ejemplo 226C (2,42 g, 7,20 mmoles) en tolueno (50 mL) se hicieron reaccionar a 118°C durante 4 horas. La mezcla se filtró mientras todavía estaba caliente y el sólido se secó para producir el compuesto del título (3,13 g, 90%). EM (ESI-) m/z-479 (M-H) $^-$. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,20 (s, 2 H) 5,76 (s, 2 H) 7,40 (m, 10 H) 7,84 (m, 2 H) 8,02 (d, $J=8,46$ Hz, 1 H) 8,10 (dd, $J=8,09$, 1,47 Hz, 1 H) 12,31 (s, 1 H) 16,41 (s, 1 H).

Ejemplo 304F

1-amino-3-[7-(benciloxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

El producto del Ejemplo 304E (3,13 g, 6,51 mmoles) se suspendió en una solución de hidróxido de potasio al 10% (50 mL), se calentó a 125°C durante 24 horas después a 140°C durante 24 horas. La mezcla se vertió sobre hielo y ácido clorhídrico 1 M, se filtró, y se secó para producir el compuesto del título (2,03 g, 67%). EM (ESI-) m/z 461 (M-H) $^-$. RMN H^1 (300 MHz; DMSO- d_6) δ ppm 5,18 (s, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 7,06 (m, 1 H) 7,25 (m, 3 H) 7,43, (m, 6 H) 7,69 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 8,06 (d, $J=8,09$ Hz, 1 H) 16,31 (s, 1 H).

Ejemplo 304G

3-[7-(benciloxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-1-(ciclobutilidenamino)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

El producto del Ejemplo 304F (0,285 g, 0,62 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,5 mL) se hizo reaccionar con ciclobutanona (0,85 mL, 10,9 mmoles) en un tubo sellado en un reactor de microondas a 130°C durante 45 minutos. La reacción se enfrió a 25°C, se concentró en una corriente de nitrógeno calentada a través de un colector calentado a 165°C y el residuo resultante se trituró con éter dietílico para producir el compuesto del título (0,178g, 56%).

Ejemplo 304H

3-[7-(benciloxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-1-(ciclobutilamino)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

El producto del Ejemplo 304G (0,178 g, 0,35 mmoles) en tetrahidrofurano (3 mL) a 0°C se trató con metanol (0,025 mL, 0,70 mmoles), seguido de adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,260 mL, 0,52 mmoles), se agitó a 25°C durante una hora, y se diluyó con HCl 1 N. El precipitado resultante se filtró y se secó. El sólido se disolvió en tetrahidrofurano y se absorbió sobre gel de sílice evaporando hasta sequedad. La sílice resultante se cargó en 2 g de sep pack Alltech y se hizo eluir con diclorometano para producir el compuesto del título (0,059 g, 33%). EM (ESI-) m/z 515 (M-H) $^-$. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,55 (m, 1 H) 1,71 (m, 1 H) 2,04 (m, 4 H) 3,77 (m, 1 H) 5,26 (s, 2 H) 6,57 (d, $J=5,15$ Hz, 1 H) 7,45 (m, 8 H) 7,64 (d, $J=9,56$ Hz, 1 H) 7,88 (m, 1 H) 8,05 (d, $J=8,46$ Hz, 1 H) 8,17 (m, 1 H).

Ejemplo 304I

1-(ciclobutilamino)-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)quinolin-2(1H)-ona

El producto del Ejemplo 304H (0,059 g, 0,11 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) se hizo reaccionar con óxido de platino (50 mg) en una atmósfera de hidrógeno a 25°C durante 20 horas. El catalizador se separó mediante filtración y el producto filtrado se evaporó para producir el compuesto del título (0,048 g, 100%). EM (ESI-) m/z 425 (M-H) $^-$.

Ejemplo 304J

2-({3-[1-(ciclobutilamino)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}oxi)acetamida

El producto del Ejemplo 304I (0,048 g, 0,11 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se hizo reaccionar con carbonato de cesio (0,15 g, 0,45 mmoles), bromoacetamida (0,026 mL, 0,18 mmoles), y una cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamonio a 25°C durante 3 horas. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno calentada a través un colector calentado a 165°C y el residuo resultante se trituró con agua, se filtró y se secó. El sólido resultante se trituró en acetato de etilo caliente, se filtró, y se secó para producir el compuesto del título (0,020 g, 37%). EM (ESI-) m/z 482 (M-H) $^-$. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,59 (m, 2 H) 1,99 (m, 4 H) 3,60 (m, 1 H) 4,49 (s, 2 H) 6,08 (d,

J=6,62 Hz, 1 H) 7,05 (t, J=7,17 Hz, 1 H) 7,20 (m, 3 H) 7,40 (s, 1 H) 7,50 (m, 1 H) 7,65 (m, 2 H) 8,05 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 16,25 (s, 1 H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,59 (m, 1 H) 1,99 (m, 4 H) 3,61 (m, 2 H) 4,49 (s, 2 H) 6,08 (d, J=6,62 Hz, 1 H) 7,05 (m, 1 H) 7,21 (m, 2 H) 7,40 (s, 2 H) 7,50 (m, 1 H) 7,64 (m, 2 H) 8,06 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H).

5 **Ejemplo 305A**

3-[7-(benciloxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-1-(ciclopentilidenamino)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

10 El producto del Ejemplo 304F (0,284 g, 0,61 mmoles) y ciclopentanona (0,80 mL, 9,04 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (2 mL) se hicieron reaccionar a 130°C durante 40 minutos en un reactor de microondas en un tubo sellado. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno calentada a través de un colector calentado a 165°C. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título (0,210 g, 65%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,72 (m, 2 H) 1,87 (m, 2 H) 2,16 (m, 2 H) 2,71 (m, 2 H) 5,18 (s, 2 H) 7,31 (m, 11 H) 8,10 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 16,22 (s, 1 H).

Ejemplo 305B

3-[7-(benciloxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-1-(ciclopentilamino)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

15 El producto del Ejemplo 305A (0,21 g, 0,40 mmoles) en tetrahidrofurano (3 mL) y metanol (0,030 mL) a 0°C se hizo reaccionar con borohidruro de litio (solución 2,0 M en tetrahidrofurano, 0,30 mL, 0,60 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora después se diluyó con ácido clorhídrico acuoso 1 M y se filtró. El producto se purificó mediante disolución en tetrahidrofurano, absorción sobre gel de sílice, carga en 2 g de Sep-pack Alltech y elución con diclorometano. El producto filtrado se evaporó hasta sequedad a presión reducida para producir el compuesto del título (0,124 g, 59%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,54 (m, 4 H) 1,79 (m, 2 H) 2,55 (m, 2 H) 3,94 (m, 1 H) 5,26 (s, 2 H) 6,23 (m, J=6,99,4,04 Hz, 1 H) 7,43 (m, 8 H) 7,69 (d, J=6,99 Hz, 1 H) 7,87 (m, 1 H) 8,09 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 8,16 (d, J=6,62 Hz, 1 H) 14,08 (s, 1 H) 15,18 (s, 1 H).

Ejemplo 305C

1-(ciclopentilamino)-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)quinolin-2(1H)-ona

25 El producto del Ejemplo 305B (0,122 g, 0,23 mmoles) en tetrahidrofurano (15 mL) se hizo reaccionar con una cantidad catalítica de hidróxido de paladio sobre carbono, una cantidad catalítica de paladio sobre carbono al 5%, y formiato de amonio (0,080 g, 1,27 mmoles) a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción caliente se filtró a través de celite y el producto filtrado se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título (0,10 g, 100%). EM (ESI-) m/z 439 (M-H) $^-$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,54 (m, 4 H) 1,78 (m, J=2,94 Hz, 2 H) 2,58 (m, 2 H) 3,91 (m, 1 H) 6,25 (m, 1 H) 7,13 (m, 2 H) 7,45 (m, 1 H) 7,54 (d, J=9,19 Hz, 1 H) 7,85 (m, 1 H) 8,12 (m, 2 H) 10,45 (s, 1 H) 14,00 (s, 1 H) 15,25 (s, 1 H).

Ejemplo 305D

2-({3-[1-(ciclopentilamino)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}oxi)acetamida

35 El producto del Ejemplo 305C (0,10 g, 0,23 mmoles) se hizo reaccionar con carbonato de cesio (0,30 g, 0,92 mmoles), 2-bromoacetamida (0,050 g, 0,37 mmoles) y una cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamonio en N,N-dimetilformamida (5 mL) a 25°C durante 2 horas. La reacción se concentró hasta la mitad de su volumen en una corriente de nitrógeno calentada a través de un colector calentado a 165°C. La solución resultante se diluyó con agua y el precipitado se recogió mediante filtración y se secó para producir el compuesto del título (0,095 g, 85%). EM (ESI-) m/z 496 (M-H) $^-$. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,52 (m; 6 H) 1,76 (m, 2 H) 3,70 (m, 1 H) 4,47 (s, 2 H) 5,68 (d, J=4,88 Hz, 1 H) 7,03 (t, J=7,63 Hz, 1 H) 7,20 (m, 5 H) 7,46 (t, J=7,32 Hz, 1 H) 7,70 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,06 (d, J=7,32 Hz, 1 H) 16,15 (s, 1 H).

Ejemplo 306A

3-[7-(benciloxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-1-(ciclohexilidenamino)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 304G, sustituyendo ciclohexanona por ciclobutanona.

Ejemplo 306B

3-[7-(benciloxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-1-(ciclohexilamino)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 304H, sustituyendo el producto del Ejemplo 306A por el producto del Ejemplo 304G (0,11 g, 78%).

Ejemplo 306C**1-(ciclohexilamino)-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)quinolin-2(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 305C sustituyendo el producto del Ejemplo 306B por el producto del Ejemplo 305B (39 mg, 42%).

Ejemplo 306D**2-({3-[1-(ciclohexilamino)4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}oxi)acetamida**

El producto del Ejemplo 306C (13 mg, 0,028 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se hizo reaccionar con carbonato de cesio (0,0137g, 0,114 moles) y 2-bromoacetamida (0,008 g, 0,058 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 304J para producir el compuesto del título. La sal de sodio se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D (7 mg, 48%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (m, 10 H) 2,96 (s ancho, 1 H) 4,49 (s, 2 H) 5,67 (d, J=4,04 Hz, 1 H) 7,04 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,20 (m, 3 H) 7,40 (s, 1 H) 7,47 (m, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,74 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 8,05 (d, J=6,62 Hz, 1 H) 16,26 (s, 1 H). (ESI-) m/z 510 (M-H) $^-$, m/z 532 (M+Na-H) $^-$.

Ejemplo 307**4-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]-7-hidroxi-6-(7-hidroxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona****Ejemplo 307A****Etil[7-(benciloxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]acetato**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1C sustituyendo el producto del Ejemplo 304D por 2-amino-bencenosulfonamida.

Ejemplo -307B**Etilo (7-hidroxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)acetato**

El producto del Ejemplo 307A (1,42 g, 3,79 mmoles) en tetrahidrofurano (60 mL) se hizo reaccionar con paladio sobre carbono al 10% (0,2 g) en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas a 25°C. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida hasta un aceite. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,8 g).

Ejemplo 307C**{1,1-Dioxido-7-[(triisopropilsilil)oxi]4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il}acetato de etilo**

El producto del Ejemplo 307B (0,1 g, 0,352 mmoles) se hizo reaccionar con 2,6-lutidina (0,045 mL, 0,387 mmoles) y trifluorometanosulfonato de triisopropilo (0,1 mL, 0,387 mmoles) en diclorometano (10 mL) a 5°C durante 3 horas. La reacción se diluyó con diclorometano y se extrajo con ácido fosfórico acuoso 1N. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,13 g, 84%).

Ejemplo 307D**4-[(2-Cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]-6-{1,1-dioxido-7-[(triisopropilsilil)oxi]-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il}-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo el producto del Ejemplo 140A por el producto del Ejemplo 1B y sustituyendo el producto del Ejemplo 307C por el producto del Ejemplo 1C (0,29 g, 66%). EM (ESI-) m/z 649 (M-H) $^-$. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,09 (d, J=7,35 Hz, 18 H) 1,28 (m, 3 H) 5,63 (s, 2 H) 7,22 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,31 (dd, J=8,82, 2,94 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,86 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,42 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 14,05 (s, 1 H) 14,96 (s, 1 H).

Ejemplo 307E**4-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]-7-hidroxi-6-(7-hidroxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona**

El producto del Ejemplo 307D (0,235 g 0,36 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) se hizo reaccionar con fluoruro de tetrabutylamonio en tetrahidrofurano (1M, 0,43 mL) a 25°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se ajustó a pH 2 con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (0,15 g, 84%). EM (ESI-) m/z 493 (M-H) $^-$. La sal de sodio del

compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,63 (s, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 7,20 (d, $J=2,57$ Hz, 1 H) 7,57 (d, $J=8,82$ Hz, 1 H) 7,85 (d, $J=5,52$ Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,42 (d, $J=5,15$ Hz, 1 H) 10,42 (s, 1 H) 13,95 (s, 1 H) 15,10 (s, 1 H).

Ejemplo 308

2-[3-{4-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]-7-hidroxi-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*b*]piridin-6-il}-1,1-dioxido-4*H*-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)oxi]acetamida

El producto del Ejemplo 307E (0,065 g, 0,13 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se hizo reaccionar con carbonato de cesio (0,171 g, 0,53 mmoles) y 2-bromoacetamida (0,036 g, 0,26 mmoles) a 25°C durante 24 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración para producir el compuesto del título (0,036 g, 50%). EM (ESI-) m/z 550 (M-H) $^-$. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,60 (s, 2 H) 5,63 (s, 2 H) 7,38 (t, $J=2,21$ Hz, 1 H) 7,42 (d, $J=2,94$ Hz, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,69 (d, $J=8,46$ Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,85 (d, $J=5,52$ Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,42 (d, $J=5,52$ Hz, 1 H) 14,04 (s, 1 H) 14,99 (s, 1 H).

Ejemplo 309A

1-Bencil-4-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en D. R. Buckle, B. C. Cantello, H. Smith, B. A. Spicer, Journal of Medicinal Chemistry, 18, 726-732 (1975).

Ejemplo 309B

1-Bencil-3-(bis-metilsulfanil-metilen)-1*H*-quinolino-2,4-diona

Una suspensión de hidruro de sodio (0,75 g, 16 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) a 0°C se añadió a una solución del producto del Ejemplo 309A (2 g, 7,97 mmoles) en N,N-dimetilformamida (30 mL) a lo largo de 30 minutos. La mezcla de color rojo-naranja se templó a 25°C y se agitó durante 30 minutos a medida que se desarrollaba color violeta. La reacción se calentó después a 50°C durante 2 horas y se enfrió a 25°C a lo largo de 30 minutos. Se añadió a la mezcla disulfuro de carbono (1,13 mL, 16 mmoles). La mezcla se calentó a 50°C durante 2 hrs (se desarrolló color rojo-pardo) y se enfrió a 25°C. Se añadió yoduro de metilo (1,2 mL, 16 mmoles) y la reacción se agitó a 25°C durante 30 minutos. La reacción se sofocó con tampón fosfato (10 mL, pH = 7) y la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con tampón fosfato de pH 7 y acetato de etilo/hexanos (1:1), los sólidos de color naranja resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron con hexanos y se secaron a presión reducida para producir el compuesto del título (1,76 g, 62%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,65 (s, 6 H) 5,43 (s, 2 H) 7,06 (d, $J=8,46$ Hz, 1 H) 7,14 (m, 1 H) 7,28 (m, 5 H) 7,43 (m, 1 H) 8,24 (dd, $J=7,72, 1,47$ Hz, 1 H).

Ejemplo 309C

4-(benciltio)-5-nitrotiofeno-3-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por Stanetty, P. et. al., en Journal of Heterocyclic Chemistry, 36, 761-765 (1999).

Ejemplo 309D

[4-(benciltio)-5-nitrotien-3-il]metanol

El producto del Ejemplo 309C (5g, 16,2 mmoles) en diclorometano (150 mL) a -40°C se hizo reaccionar con hidruro de diisobutilaluminio (1 M en diclorometano, 36 mL, 2,2 equivalentes) añadido gota a gota. La reacción se agitó durante 15 minutos después de la adición completa, se sofocó con una solución acuosa de tartrato de potasio al 10% y se agitó a 25°C durante 1 hora. La capa orgánica se separó, se filtró a través de celite® (tierra de diatomeas) y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice con una columna Biotage 40s eluyendo con metanol/diclorometano 2:98 para producir el compuesto del título en forma de un aceite, (4,32 g, 95%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 4,21 (s, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 7,11 (m, 3 H), 7,23 (m, 2 H) 7,40 (s, 1 H).

Ejemplo 309E

3-(benciltio)-4-[(metoximetoxi)metil]-2-nitrotiofeno

El producto del Ejemplo 309D (3,9 g, 13,9 mmoles) en diclorometano (8 mL) se hizo reaccionar con diisopropiletilamina (7,42 mL, 3 equivalentes) y cloruro de metoximetilo (2,38 mL, 2,25 equivalentes) a 25°C 16 horas. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando una columna Biotage 40m eluyendo con diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillento, (4,32 g, 94%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,36 (s, 3 H), 4,20 (s, 2 H), 4,34 (s, 2 H), 4,62 (s,

2 H), 7,13 (m, 3 H), 7,21 (m, 2 H), 7,40 (s, 1 H).

Ejemplo 309F

4-[(metoximetoxi)metil]-2-nitrotiofeno-3-sulfonamida

El producto del Ejemplo 309E (4 g, 12,3 mmoles) en diclorometano (70 mL) y ácido clorhídrico acuoso 1 N (35 mL) a 0°C se hizo reaccionar haciendo burbujear gas cloro lentamente a lo largo de un período de 0,5 horas, después se agitó durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno para eliminar el cloro en exceso y se trató con bisulfito sódico sólido (11 g) añadido lentamente a la mezcla agitando durante 5 minutos. Se añadieron diclorometano (15 mL) y agua (15 mL), la capa orgánica se separó y se hizo eluir a través de 40 g de una mezcla 50:50 de MgSO₄/Na₂SO₄. El producto filtrado se concentró a presión reducida. Se hizo burbujear gas amoníaco en una solución del producto concentrado (4,7 g) en diclorometano (100 mL) a -40°C a lo largo de un período de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos adicionales, se purgó con gas nitrógeno para disipar el exceso de amoníaco y se concentró a presión reducida. El producto concentrado se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando una columna Biotage 40s eluyendo con metanol/diclorometano 5:95 para producir el compuesto del título en forma de un aceite (2,3 g, 66%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,31 (m, 3 H), 4,70 (s, 2 H), 4,73 (s, 2 H), 7,85 (m, 2 H), 7,88 (s, 1 H).

Ejemplo 309G

2-amino-4-[(metoximetoxi)metil]tiofeno-3-sulfonamida

El producto del Ejemplo 309F (1,8 g, 6,4 mmoles) se hizo reaccionar con polvo de hierro (1,43 g, 4 equivalentes) en ácido acético (70 mL) a 50°C durante 7,5 horas después se concentró a presión reducida. Una suspensión del residuo en metanol al 5%/diclorometano (60 mL) y agua (6 mL) se filtró a través de gel de sílice (20 g) y adicionalmente se enjuagó con metanol al 5%/diclorometano (300 mL). El producto filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando una columna Biotage-12s eluyendo con metanol:diclorometano 2,5:97,5 para producir el compuesto del título (1 g, 62%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,30 (s, 3 H), 4,53 (s, 2 H), 4,66 (s, 2 H), 6,28 (s, 1 H), 6,61 (s, 2 H), 6,94 (s, 2 H).

Ejemplo 309H

1-Bencil-4-hidroxi-3-{7-[(metoximetoxi)metil]-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-3-il}quinolin-2(1H)-ona

El producto del Ejemplo 309G (35 mg, 0,14 mmoles) y el producto del Ejemplo 309B (50 mg, 0,14 mmoles) se hicieron reaccionar en tolueno (3 mL) a 100°C durante 3 horas. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con tolueno y éter dietílico para producir el compuesto del título (52 mg, 73,3%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,26 (s, 3 H), 4,65 (s, 2 H), 4,72 (s, 2 H), 5,62 (s, 2 H), 7,28 (m, 7 H), 7,43 (s, 2 H), 7,51 (d, J=8,09 Hz, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 8,22 (d, J=8,09 Hz, 1 H).

Ejemplo 310

1-Bencil-4-hidroxi-3-[7-(hidroximetil)-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-3-il]quinolin-2(1H)-ona

Una suspensión del producto del Ejemplo 309H (46 mg, 0,09 mmoles) en ácido clorhídrico acuoso 6N (2,5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL) se calentó a 70°C durante 4 horas, se enfrió a 25°C y se dejó estar durante 18 horas a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua y éter dietílico para producir el compuesto del título (39 mg, 92,8%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,63 (s, 2 H), 5,62 (s, 2 H), 7,31 (m, 6 H), 7,41 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,53 (d, J=8,46 Hz, 1 H), 7,76 (t, J=7,91 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J=8,09, 1,47 Hz, 1 H).

Ejemplo 311A

N-(terc-butil)-5-clorotiofeno-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Unterhalt, B, Moghaddam, S. Pharmazie, 1994, 49, 115-117.

Ejemplo 311B

3-azido-N-(terc-butil)-5-clorotiofeno-2-sulfonamida

Una solución del Ejemplo 311A (1,01 g, 3,99 mmoles) en tetrahidrofurano (32 mL) a -78°C se trató por medio de la adición gota a gota de sec-BuLi (1,4 M en hexano, 2,1 equivalentes). La reacción se templó a -20°C y se agitó durante 30 minutos, se trató con una solución de tosilazida (1,1 equivalente) en tetrahidrofurano (7 mL) a -20°C, se agitó a 25°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano al 30% en hexano a diclorometano al 100% para producir aproximadamente una mezcla 2:1 de la sustancia de partida para el compuesto del título.

Ejemplo 311C

3-Amino-5-cloro-N-isopropiltiofeno-2-sulfonamida

Una solución del producto del Ejemplo 311B (0,739 g) en tolueno (20 mL) y bromuro de hexadeciltributylfosfonio (0,128 g, 0,25 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución de borohidruro de sodio (0,109 g, 2,9 mmoles) en agua (0,80 mL). La reacción se agitó a 25°C durante 18 horas y a 5°C durante 72 horas. La reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio acuoso 1N, agua, y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexanos/diclorometano 1:1 a diclorometano al 100% para producir el compuesto del título (0,252 g, 23%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,36 (s, 1 H) 4,93 (s ancho, 2 H) 4,60 (s ancho, 1 H) 1,30 (s, 9 H).

Ejemplo 311D

3-Amino-5-cloro-N-isopropiltiofeno-2-sulfonamida, sal trifluoroacetato

El producto del Ejemplo 311C (0,0998 g) en ácido trifluoroacético (3,9 mL) se agitó a 25°C durante 18 horas. La reacción se concentró a presión reducida y se formó el azeotropo tres veces con acetato de etilo para producir el compuesto del título en forma de una sal trifluoroacetato (0,160 g). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,41 (s, 1 H) 5,22 (s ancho, 2 H) 4,84 (s ancho, 2 H).

Ejemplo 311E

1-Bencil-3-(6-cloro-1,1-dioxido-4H-tieno[3,2-e][1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 309H, sustituyendo el producto del Ejemplo 311D por el producto del Ejemplo 309G, en presencia de diisopropiletilamina (3 equivalentes). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 16,97 (s, 1 H) 8,11 (d, $J=8,09$ Hz, 1 H) 7,20 (m, 9 H) 5,40 (s, 2 H).

Ejemplo 312A

5-Bromo-4-nitro-1H-imidazol

4-Bromo-1H-imidazol (2,0 g, 13,6 mmoles) se hizo reaccionar con ácido nítrico concentrado (0,947 mL, 14,96 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (20 mL) a 110°C durante 1 hora. La reacción se enfrió a 25°C y se vertió en 200 mL de agua con hielo. El precipitado de color blanco resultante formado se recogió mediante filtración para producir el compuesto del título (2,3 g, 87%). EM (ESI-) m/z 191 (M-H)-. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,99 (s, 1H).

Ejemplo 312B

1-Bencil-5-bromo-4-nitro-1H-imidazol

Una solución del producto del Ejemplo 312A (2,3 g, 11,98 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (40 mL) a 25°C se hizo reaccionar con bicarbonato de sodio (2,0 g, 24 mmoles) y adición gota a gota de bromuro de bencilo (1,58 mL, 13,17 mmoles). La reacción se agitó durante 12 horas adicionales a 25°C. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa en una columna C_{18} , eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua conteniendo ácido trifluoroacético al 0,1% (5:95 a 100) para producir el compuesto del título (1,63 g, 48%). EM (ESI+) m/z 284 (M+H) $^+$. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 5,38 (s, 2H), 7,24-7,42 (m, 5H), 8,28 (s, 1H).

Ejemplo 312C

1-bencil-4-nitro-1H-imidazol-5-tiolato de amonio

Se hizo burbujear gas sulfuro hidrógeno en una solución del producto del Ejemplo 312B en hidróxido de amonio 5N (16 mL) y dioxano (10 mL) a 35°C durante 15 minutos. El matraz de reacción se selló después y se continuó agitando durante 1 hora. La reacción se purgó con gas nitrógeno durante 10 minutos y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título.

Ejemplo 312D

cloruro 1-bencil-4-nitro-1H-imidazol-5-sulfonilo

Se hizo burbujear gas cloro en una solución del producto del Ejemplo 312C en HCl 1N (20 mL) y dioxano (10

mL) a 30°C durante 15 minutos. El matraz de reacción se selló y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La adición de cloro se repitió como antes y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora adicional. La reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadió agua fría a la reacción y el precipitado resultante se recogió mediante filtración para producir el compuesto del título (1,51 g, 87% para 2 etapas). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,57 (s, 2H), 7,27-7,40 (m, 5H), 7,74 (s, 1H).

Ejemplo 312E

1-bencil-4-nitro-1H-imidazol-5-sulfonamida

Se hizo burbujear gas amoníaco en una solución del producto del Ejemplo 312D (1,5 g, 4,97 mmoles) en dioxano (25 mL) a 25°C durante 10 minutos. El matraz de reacción se selló y la mezcla de reacción se agitó 30 minutos adicionales. Se repitió este procedimiento anterior. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con agua fría varias veces para producir el compuesto del título (1,27 g, 90%). EM (ESI-) m/z 281 (M-H) $^-$. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,61 (s, 2H), 7,26-7,42 (m, 5H), 8,17 (s, 1H).

Ejemplo 312F

4-amino-1-bencil-1H-imidazol-5-sulfonamida

Una solución del producto del Ejemplo 312E (434 mg, 1,54 mmoles) en ácido acético (4,3 mL) y dioxano (4,3 mL) se hizo reaccionar con polvo de hierro (343 mg, 6,15 mmoles) a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C, se filtró a través de un lecho de celite® (tierra de diatomeas) y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente de metanol en diclorometano (0-5%) para producir el compuesto del título (180 mg, 46%). EM (ESI+) m/z 253 (M+H) $^+$. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,24 (s, 2H), 7,22-7,39 (m, 5H), 7,43 (s, 1H).

Ejemplo 312G

1-bencil-3-(7-bencil-1,1-dioxido-4,7-dihidroimidazo[4,5-e][1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

El producto del Ejemplo 312F (152 mg, 0,602 mmoles) se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 309B (214 mg, 0,602 mmoles) en tolueno (8 mL) a 100°C durante 3 horas. La reacción se dejó enfriando a 25°C y se diluyó con hexanos. El precipitado resultante se recogió mediante filtración. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-2% en diclorometano para producir el compuesto del título (155 mg, 50%). EM (ESI+) m/z 512 (M+H) $^+$. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,42 (s, 2H), 5,63 (s, 2H), 7,22-7,44 (m, 11H), 7,53-7,56 (m, 1H), 7,74-7,79 (m, 1H), 8,20-8,23 (dd, J=8,1,1,5 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H).

Ejemplo 313

1-bencil-3-(1,1-dioxido-4,7-dihidroimidazo[4,5-e][1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

El producto del Ejemplo 312 (19,35 mg, 0,0378 mmoles) en dimetilsulfóxido anhidro (2,5 mL) se hizo reaccionar con una solución de t-butoxido de potasio en tetrahidrofurano (1M, 0,265 mL, 0,265 mmoles) a 25°C durante 12 horas. La reacción se sofocó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano. La capa acuosa se alcalinizó con una solución de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de fase inversa C₁₈ eluyendo con acetonitrilo al 5%-100% en agua conteniendo ácido trifluoroacético al 0,1% para producir el compuesto del título (17 mg, 81%). EM (ESI-) m/z 420 (M-H) $^-$. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6)/CF₃COOD δ ppm 5,6 (s, 2H), 7,17-7,27 (m, 5H), 7,35-7,40 (t, J=7,64 Hz, 1H), 7,51-7,63 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,69-7,73 (t, J=8,8 Hz, 1H), 8,0-8,01 (m, 1H), 8,18-8,20 (dd, J=8,3, 1,2 Hz, 1H).

Ejemplo 314

N²-[3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]glicinamida

Una solución del producto del Ejemplo 206 (10,8 mg, 0,023 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (0,6 mL) se trató con una lenta adición de agua (0,1 mL) y la solución de color amarillo se agitó a 25°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo, el pH se ajustó a pH 9 con NaOH al 50% y una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (9,1 mg, 83%). EM (ESI-) m/z 483 (M-H) $^-$. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,96 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,49 (m, 2 H) 1,64 (m, 1 H) 3,63 (d, J=5,52 Hz, 2 H) 4,30 (m, 2 H) 6,23 (s ancho, 1H) 6,69 (s, 1 H) 6,87 (d, J=7,35 Hz, 1 H). 7,12 (s, 3H) 7,42 (s, 1 H) 8,36 (d, J=7,35 Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 15,62 (s ancho, 1 H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo

1D. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,96 (d, $J=6,62$ Hz, 6 H) 1,48 (m, 2 H) 1,64 (m, 1 H) 3,62 (d, $J=5,88$ Hz, 2 H) 4,29 (m, 2 H) 6,20 (m, 1 H) 6,68 (d, $J=2,57$ Hz, 1 H) 6,86 (m, 1 H) 7,41 (m, 3H) 8,35 (dd, $J=7,72$, 1,8Hz, 1 H) 8,50 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1H) 15,63 (s, 1H).

Ejemplo 315A

1-butil-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Una suspensión del producto del Ejemplo 89A (3,24 g, 11,16 mmoles) en hidróxido de sodio 2 N (100 mL) se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió a 10°C y se trató gota a gota con ácido clorhídrico concentrado hasta un pH constante de 3. El sólido de color blanco resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título (2,47 g, cuantitativo). EM (APCI+) m/z 219 (M+H) $^+$. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,90 (t, $J=7,35$ Hz, 3 H) 1,32 (m, 2 H) 1,57 (m, 2 H) 4,31 (m, 2H) 5,89 (s, 1H) 7,27 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1 H) 8,23 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1H) 8,64 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1 H) 11,61 (s, 1 H).

Ejemplo 315B

3-[bis(metil)metilen]-1-butil-1,8-naftiridino-2,4(1H,3H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 309B sustituyendo el producto del Ejemplo 315A por el producto del Ejemplo 309A. RMN H^1 (300 MHz, CDCl $_3$) δ ppm 0,97 (t, $J=7,35$ Hz, 3 H) 1,44 (dd, $J=15,44$, 7,35 Hz, 2 H) 1,69 (m, 2 H) 2,64 (s, 6 H) 4,39 (m, 2 H) 7,10 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1 H) 8,45 (dd, $J=7,72$, 1,84 Hz, 1 H) 8,56 (dd, $J=4,60$, 2,02 Hz, 1 H).

Ejemplo 315C

1-butil-4-hidroxi-3-[7-[(metoximetoxi)metil]-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-3-il]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El producto del Ejemplo 309G (110 mg, 0,43 mmoles) y el producto del Ejemplo 315B (140,6 mg, 0,43 mmoles) se hicieron reaccionar en tolueno (5 mL) a 100°C durante 3 horas. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando una columna Biotage-12m eluyendo con metanol:diclorometano 1:99 para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (114 mg, 54,6%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H^1 (300 MHz, CDCl $_3$) δ ppm 1,00 (t, $J=7,35$ Hz, 3 H), 1,46 (m, 2 H), 1,74 (m, 2 H), 3,45 (s, 3 H), 4,56 (m, 2 H), 4,80 (s, 2 H), 4,84 (s, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,36 (dd, $J=8,09$, 4,41 Hz, 1 H), 8,57 (dd, $J=8,09$, 1,84 Hz, 1 H), 8,81 (dd, $J=4,78$, 1,84 Hz, 1 H), 15,06 (s, 1 H), 15,11 (s, 1H).

Ejemplo 316

1-butil-4-hidroxi-3-[7-(hidroximetil)-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-3-il]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El producto del Ejemplo 315C (92 mg, 0,19 mmoles) se hizo reaccionar con ácido clorhídrico acuoso 6N (4 mL) y tetrahidrofurano (8 mL) a 70°C durante 3 horas. La reacción se concentró a presión reducida para eliminar el tetrahidrofurano, y se trató con metanol (5 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua y éter dietílico para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (65 mg, 77,8%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H^1 (300 MHz, CDCl $_3$) δ ppm 1,00 (t, $J=7,35$ Hz, 3 H), 1,47 (dd, $J=15,26$, 7,54 Hz, 2 H), 1,73 (m, 2 H) 4,57 (m, 2 H), 4,86 (s, 2 H), 7,07 (s, 1 H), 7,37 (dd, $J=8,09$, 4,78 Hz, 1H), 8,58 (dd, $J=8,09$, 1,84 Hz, 1 H), 8,82 (dd, $J=4,60$, 2,02 Hz, 1H), 14,94 (s, 1 H), 15,24 (s, 1H).

Ejemplo 317A

4-(aminosulfonil)-5-nitrotiofeno-3-carboxilato de metilo

Se hizo burbujear gas cloro en una solución del producto del Ejemplo 309A (2 g, 6,5 mmoles) en diclorometano (38 mL) y ácido clorhídrico acuoso 1,5 N (21 mL) a 0°C a lo largo de 30 minutos. El matraz de reacción se selló y se agitó durante 1 hora adicional. Se hizo burbujear gas nitrógeno a través de la reacción para disipar el cloro, seguido de la adición de bisufito sódico sólido (5,12 g) agitando durante 5 minutos. Se añadieron a la reacción diclorometano (10 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se separó y se hizo eluir a través de 20 g de una mezcla 1:1 de sulfato de magnesio y sulfato de sodio. El producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se trituró con hexanos para producir el cloruro de sulfonilo en forma de un sólido de color blanco (1,8 g, 97%). Se hizo burbujear gas amoníaco en una solución del cloruro de sulfonilo bruto (1,5 g) en diclorometano (15 mL) a -40°C a lo largo de un período de 5 minutos. El matraz de reacción se selló y se agitó durante otros 15 minutos. Se hizo burbujear gas nitrógeno en la mezcla de reacción para disipar el amoníaco. La reacción se concentró a presión reducida mientras se mantenía la temperatura por debajo 0°C. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando una columna Biotage 40s eluyendo con metanol:diclorometano 5:95 para producir un aceite. Este aceite se trituró con una mezcla de metanol al 5%:diclorometano (20 mL) y hexanos (20 mL), para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,75 g, 54%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,81 (s, 3 H), 7,88 (s, 2 H), 8,31 (s, 1 H).

5-amino-4-(aminosulfonil)tiofeno-3-carboxilato de metilo

El producto del Ejemplo 317A (0,75 g, 2,86 mmoles) se hizo reaccionar con polvo de hierro (0,64 g, 4 equivalentes) en ácido acético (30 mL) a 50°C durante 7,5 horas. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en metanol al 5%:diclorometano (20 mL) y agua (2 mL) y se filtró a través de una columna corta de gel de sílice (20 g) que se lavó con metanol al 5%:diclorometano (200 mL). El producto filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando una columna Biotage-12s eluyendo con acetato de etilo/hexano 1:1 para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,527 g, 78%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,77 (s, 3 H), 6,84 (s, 2 H), 6,88 (s, 2 H), 7,28 (s, 1 H).

Ejemplo 317C**1,1-dioxido de 3-(1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazino-7-carboxilato de metilo**

El producto del Ejemplo 317B (180 mg, 0,76 mmoles) y el producto del Ejemplo 309B (270 mg, 0,76 mmoles) se hicieron reaccionar en tolueno (15 mL) a 100°C durante 3 horas. La reacción se enfrió a 25°C y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con tolueno y éter dietílico para producir el compuesto del título (302 mg, 80%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,85 (s, 3 H), 5,61 (s, 2 H), 7,29 (m, 5 H), 7,40 (m, 1 H), 7,52 (m, 1 H), 7,74 (m, 1 H), 8,21 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H), 8,26 (s, 1H).

Ejemplo 318**1,1-dioxido de ácido 3-(1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazino-7-carboxílico**

El producto del Ejemplo 317C (90 mg, 0,09 mmoles) se hizo reaccionar con una solución de hidróxido de sodio acuoso 1N (0,8 mL, 4,4 equivalentes) en etanol (2 mL) a 70°C durante 1,5 horas. La reacción se filtró y el producto filtrado se aciduló con ácido clorhídrico acuoso 1N (0,8 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua, metanol, y éter dietílico para producir el compuesto del título (80 mg, 91,5%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,62 (s, 2 H), 7,29 (m, 5 H), 7,42 (t, $J=7,54$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J=8,82$ Hz, 1 H), 7,76 (t, $J=7,17$ Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,22 (dd, $J=8,09,1,47$ Hz, 1 H). La sal de disodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D sustituyendo dos equivalentes de hidróxido de sodio por un equivalente de hidróxido de sodio.

Ejemplo 319**1,1-dioxido de 3-(1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazino-7-carboxamida**

El producto del Ejemplo 317C (25 mg, 0,05 mmoles) se suspendió en hidróxido de amonio (1 mL) y se calentó a 40°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C, se concentró a presión reducida para eliminar el exceso de amoníaco, y se añadió a la mezcla de reacción una solución de HCl 1N (0,8 mL), MeOH (1 mL), y agua (3 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua, metanol, y éter dietílico para producir el compuesto del título (19 mg, 78,4%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,62 (s, 2H), 7,30 (m, 7 H), 7,41 (t, $J=7,54$ Hz, 1 H), 7,53 (m, 2 H), 7,76 (m, 2 H), 7,98 (s, 1 H), 8,22 (m, 1 H). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D.

Ejemplo 320A**3-[7-(benciloxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 304F (0,800 g, 1,73 mmoles) y ciclopropanocarboxaldehído (1,60 mL, 20,76 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (2 mL) se hicieron reaccionar a 120°C durante 60 minutos en un reactor de microondas en un tubo sellado. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno calentada a través de un colector calentado a 165°C. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título (0,750 g, 84%).

Ejemplo 320B**3-[7-(benciloxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 320A (0,75 g, 1,46 mmoles) en tetrahidrofurano (8 mL) y metanol (0,100 mL) a 0°C se hizo reaccionar con borohidruro de litio (solución 2,0 M en tetrahidrofurano, 1,0 mL, 2,0 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora después se diluyó con ácido clorhídrico acuoso 1 M y se filtró. El producto se purificó mediante trituración con metilsulfóxido, se filtró y se secó para producir el compuesto del título (0,296 g, 40%).

Ejemplo 320C**1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 320B (0,296 g, 0,57 mmoles) en tetrahidrofurano (15 mL) se hizo reaccionar con una cantidad catalítica de hidróxido de paladio sobre carbono, una cantidad catalítica de paladio sobre carbono al 5%, y formiato de amonio (0,180 g, 2,85 mmoles) a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción caliente se filtró a través de celite® (tierra de diatomeas) y el producto filtrado se diluyó con éter dietílico y el precipitado se filtró y se secó para producir el compuesto del título (0,127 g, 53%).

Ejemplo 320 D**2-[(3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)oxilacetamida**

El producto del Ejemplo 320C (0,125 g, 0,29 mmoles) se hizo reaccionar con carbonato de cesio (0,38 g, 1,17 mmoles), 2-bromoacetamida (0,060 g, 0,43 mmoles) y una cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamonio en N,N-dimetilformamida (3 mL) a 25°C durante 2 horas. La reacción se concentró hasta la mitad de su volumen en una corriente de nitrógeno calentada a través de un colector calentado a 165°C. La solución resultante se diluyó con agua y el precipitado se recogió mediante filtración y se secó para producir el compuesto del título (0,134 g, 95%). EM (ESI-) m/z 482 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,21 (m, J=3,86, 2,39 Hz, 2 H) 0,46 (m, 2 H) 0,99 (m, 1H) 2,55 (m, 2 H) 4,49 (s, 2 H) 5,96 (t, J=6,43 Hz, 1H) 7,06 (m, 1 H) 7,21 (m, 2H) 7,40 (m, 2 H) 7,53 (m, 1 H) 7,62 (m, J=1,84 Hz, 1H) 7,67 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 8,07 (dd, J=8,09, 1,47 Hz, 1 H) 16,25 (s, 1H).

Ejemplo 321A**3-[7-(benciloxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1-[(2-metilpropiliden)amino]quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 304F (0,150 g, 0,32 mmoles) e isobutiraldehído (0,44 mL, 4,84 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,5 mL) se hicieron reaccionar a 125°C durante 40 minutos en un reactor de microondas en un tubo sellado. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno calentada a través de un colector calentado a 165°C. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título (0,140 g, 84%).

Ejemplo 321B**3-[7-(benciloxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1-(isobutilamino)quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 321A (0,140 g, 0,27 mmoles) en tetrahidrofurano (3 mL) y metanol (0,020 mL) a 0°C se hizo reaccionar con borohidruro de litio (solución 2,0 M en tetrahidrofurano, 0,20 mL, 0,40 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora después se diluyó con ácido clorhídrico acuoso 1 M y se filtró. El producto se purificó mediante disolución en tetrahidrofurano, absorción sobre gel de sílice, carga en una columna de gel de sílice y elución con diclorometano. El producto filtrado se evaporó hasta sequedad a presión reducida para producir el compuesto del título (0,081 g, 58%).

Ejemplo 321C**4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-(isobutilamino)quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 321B (0,081 g, 0,16 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) se hizo reaccionar con una cantidad catalítica de hidróxido de paladio sobre carbono, una cantidad catalítica de paladio sobre carbono al 5%, y formiato de amonio (0,040 g, 0,64 mmoles) a 60°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción caliente se filtró a través de celite® (tierra de diatomeas) y el producto filtrado se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título (0,048 g, 72%).

Ejemplo 321D**2-[(3-[4-hidroxi-1-(isobutilamino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)oxi]acetamida**

El producto del Ejemplo 321C (0,048 g, 0,11 mmoles) se hizo reaccionar con carbonato de cesio (0,11 g, 0,34 mmoles), 2-bromoacetamida (0,023 g, 0,17 mmoles) y una cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamonio en N,N-dimetilformamida (3 mL) a 25°C durante 2 horas. La reacción se concentró hasta la mitad de su volumen en una corriente de nitrógeno calentada a través de un colector calentado a 165°C. La solución resultante se diluyó con agua y el precipitado se recogió mediante filtración y se secó para producir el compuesto del título (0,042 g, 77%). EM (ESI-) m/z 484 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,03 (m, 6H) 1,86 (m, 1H) 3,25 (m, 2 H) 4,50 (m, 2 H) 5,94 (t, J=7,35 Hz, 1 H) 7,07 (t, J=7,72 Hz, 1 H) 7,21 (m, 2 H) 7,40 (s, 1 H) 7,58 (m, 2 H) 8,07 (dd, J=7,72, 1,47 Hz, 1 H) 16,23 (s, 1 H).

Ejemplo 322A**3-[7-(benciloxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-1-[butilidenamino]-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 304F (0,150 g, 0,32 mmoles) y butiraldehído (0,29 mL, 3,24 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,5 mL) se hicieron reaccionar a 120°C durante 25 minutos en un reactor de microondas en un tubo sellado. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno calentada a través de un colector calentado a 165°C. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título (0,134 g, 80%).

Ejemplo 322B**3-[7-(benciloxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-1-(butilamino)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 322A (0,134 g, 0,26 mmoles) en tetrahidrofurano (3 mL) y metanol (0,020 mL) a 0°C se hizo reaccionar con borohidruro de litio (solución 2,0 M en tetrahidrofurano, 0,195 mL, 0,39 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora después se diluyó con ácido clorhídrico acuoso 1M y se filtró. El producto se purificó mediante disolución en tetrahidrofurano, absorción sobre gel de sílice, carga en una columna de gel de sílice y elución con diclorometano. El producto filtrado se evaporó hasta sequedad a presión reducida para producir el compuesto del título (0,045 g, 33%).

Ejemplo 322C**1-(butilamino)-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 322B (0,045 g, 0,087 mmoles) en tetrahidrofurano (8 mL) se hizo reaccionar con una cantidad catalítica de hidróxido de paladio sobre carbono, una cantidad catalítica de paladio sobre carbono al 5%, y formiato de amonio (0,03 g, 0,48 mmoles) a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción caliente se filtró a través de celite® (tierra de diatomeas) y el producto filtrado se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título (0,038 g, 100%).

Ejemplo 322D**2-({3-[1-(butilamino)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}oxi)acetamida**

El producto del Ejemplo 322C (0,038 g, 0,089 mmoles) se hizo reaccionar con carbonato de cesio (0,087 g, 0,27 mmoles), 2-bromoacetamida (0,018 g, 0,13 mmoles) y una cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamonio en N,N-dimetilformamida (3 mL) a 25°C durante 2 horas. La reacción se concentró hasta la mitad de su volumen en una corriente de nitrógeno calentada a través de un colector calentado a 165°C. La solución resultante se diluyó con agua y el precipitado se recogió mediante filtración y se secó para producir el compuesto del título (0,041 g, 95%). EM (ESI-) m/z 484 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo ID. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,93 (t, J=7,17 Hz, 3 H) 1,48 (m, 4 H) 2,76 (m, 2 H) 4,49 (s, 2 H) 5,90 (t, J=6,80 Hz, 1 H) 7,06 (t, J=6,99 Hz, 1 H) 7,21 (m, 2 H) 7,40 (m, 1 H) 7,54 (m, 2 H) 8,07 (dd, J=8,09, 1,10 Hz, 1 H) 16,24 (s, 1 H).

Ejemplo 323A**3-[7-(benciloxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1-[(1E)-3-metilbutiliden]amino]quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 304F (0,220 g, 0,48 mmoles) e isovaleraldehído (0,77 mL, 7,18 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,5 mL) se hicieron reaccionar a 130°C durante 35 minutos en un reactor de microondas en un tubo sellado. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno calentada a través de un colector calentado a 165°C. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título (0,181 g, 72%).

Ejemplo 323B**3-[7-(benciloxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1-[(3-metilbutil)amino]quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 323A (0,061 g, 0,11 mmoles) en tetrahidrofurano (3 mL) y metanol (0,010 mL) a 0°C se hizo reaccionar con borohidruro de litio (solución 2,0 M en tetrahidrofurano, 0,09 mL, 0,18 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora después se diluyó con ácido clorhídrico acuoso 1 M y se filtró. El producto se purificó mediante disolución en tetrahidrofurano, absorción sobre gel de sílice, carga en 2 g de Sep-pack Alltech y elución con diclorometano. El producto filtrado se evaporó hasta sequedad a presión reducida para producir el compuesto del título (0,037 g, 62%).

Ejemplo 323C**4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-[(3-metilbutil)amino]quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 323B (0,037 g, 0,07 mmoles) en tetrahidrofurano (8 mL) se hizo reaccionar con una

cantidad catalítica de hidróxido de paladio sobre carbono, una cantidad catalítica de paladio sobre carbono al 5%, y formiato de amonio (0,018 g, 0,29 mmoles) a 60°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción caliente se filtró a través de celite® (tierra de diatomeas) y el producto filtrado se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título (0,025 g, 80%).

5 **Ejemplo 323D**

2-[(3-{4-hidroxi-1-[(3-metilbutil)amino]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)oxi]acetamida

El producto del Ejemplo 323C (0,025 g, 0,057 mmoles) se hizo reaccionar con carbonato de cesio (0,055 g, 0,17 mmoles), 2-bromoacetamida (0,012 g, 0,087 mmoles) y una cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamonio en N,N-dimetilformamida (3 mL) a 25°C durante 2 horas. La reacción se concentró hasta la mitad de su volumen en una corriente de nitrógeno calentada a través de un colector calentado a 165°C. La solución resultante se diluyó con agua y el precipitado se recogió mediante filtración y se secó para producir el compuesto del título (0,020 g, 72%). EM (ESI-) m/z 498 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,90 (m, 3H) 1,33 (m, 6 H) 1,54 (m, 2 H) 4,49 (s, 2 H) 5,90 (m, 1 H) 7,06 (m, 1 H) 7,21 (m, 2 H) 7,40 (m, 1H) 7,55 (m, 2 H) 8,07 (dd, J=8,27, 1,29 Hz, 1H) 16,23 (s, 1 H).

Ejemplo 324A

4-amino-N-[2-(aminosulfonil)-4-(benciloxi)fenil]-7-hidroxi-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridino-6-carboxamida y N-[2-(aminosulfonil)-4-(benciloxi)fenil]-7-hidroxi-5-oxo-4-[(1E)-fenilmetilen]amino-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridino-6-carboxamida

Los productos del Ejemplo 304D (1,55 g, 5,57 mmoles) y Ejemplo 268C (1,27 g, 3,71 mmoles) en tolueno (100 mL) se hicieron reaccionar a 118°C durante 5 horas. La suspensión enfriada se filtró, se lavó con 25 mL tolueno y se secó para producir los compuestos del título.

Ejemplo 324B

4-amino-6-[7-(benciloxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

El producto del Ejemplo 324A (1,95 g, 3,7 mmoles) se hizo reaccionar con hidróxido de potasio acuoso al 10% (100 mL) a reflujo durante 24 horas, se enfrió a 25°C y se aciduló con ácido clorhídrico concentrado a pH 2. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó repetidamente con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (2,05 g, 100%). EM (ESI-) m/z 467 (M-H)⁻.

Ejemplo 324C

6-[7-(benciloxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-4-(ciclohexilidenamino)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

El producto del Ejemplo 324B (0,20 g, 0,42 mmoles) y ciclohexanona (2,0 g, 20 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (4 mL) se hicieron reaccionar a 130°C durante 60 minutos en un reactor de microondas en un tubo sellado. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se trituró con éter dietílico (8 mL), se filtró y se secó para producir el compuesto del título (0,167 g 73%).

Ejemplo 324D

6-[7-(benciloxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-4-(ciclohexilamino)-7-hidroxitieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

El producto del Ejemplo 324C (0,167g, 30 mmoles) en tetrahidrofurano (6 mL) y metanol (0,030 mL, 0,8 mmoles) a 0°C se hizo reaccionar con borohidruro de litio (solución 2,0 M en tetrahidrofurano, 0,250 mL, 0,50 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1,5 horas, se aciduló a pH 2 con ácido clorhídrico acuoso 1 M y se diluyó con agua (25 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó hasta un peso constante para producir el compuesto del título (0,114 g, 69%). EM (APCI+) m/z 551 (M+H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (m, 10 H) 5,25 (s, 2 H) 6,50 (s, 1 H) 7,43 (m, 8 H) 7,69 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,29 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 14,10 (s, 1 H) 14,87 (s, 1 H).

45 **Ejemplo 324E**

4-(ciclohexilamino)-7-hidroxi-6-(7-hidroxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona

El producto del Ejemplo 324D (0,114g, 0,21 mmoles) en acetonitrilo seco (11 mL) a 25°C se hizo reaccionar con yodotrimetilsilano (0,29 mL, 2,1 mmoles) a 50°C durante 4 horas. La reacción se enfrió a 25°C y se diluyó con agua (50 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó a presión reducida para producir el compuesto del título (0,083 g, rendimiento 87%). EM (ESI-) m/z 459 (M-H)⁻. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 (m, 5 H) 1,66 (m, 5 H) 6,51 (s, 1 H) 7,18 (m, 2 H) 7,48 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=9,56 Hz, 1 H) 8,29 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 10,42 (s, 1

H) 14,04 (s, 1 H) 14,93 (s, 1 H).

Ejemplo 324F

2-((3-(4-(ciclohexilamino)-7-hidroxi-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridin-6-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)oxi)acetamida

5 El producto del Ejemplo 324E (0,209 g, 0,45 mmoles) se hizo reaccionar con carbonato de cesio (0,589 g, 1,81 mmoles), 2-bromoacetamida (0,125 g, 0,91 mmoles) y una cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamonio en N,N-dimetilformamida (8 mL) a 25°C durante 18 horas. La reacción se diluyó con 50 mL agua, se aciduló a pH 2 con ácido clorhídrico 1 M. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 5% en cloroformo para producir el compuesto del título (0,050 g, rendimiento 21%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI-) m/z 516 (M-H)⁻. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 (m, 10 H) 4,59 (s, 2 H) 6,50 (s, 1 H) 7,39 (m, 2 H) 7,44 (s, 1 H) 7,48 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,70 (d, J=9,56 Hz, 1 H) 8,28 (d, J=5,15 Hz, 1 H) 14,13 (s, 1 H) 14,89 (s, 1 H).

Ejemplo 325

1,1-dioxido de 3-(1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-N-(2-hidroxietyl)-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazino-7-carboxamida

15 Una solución del producto del Ejemplo 318 (20 mg, 0,042 mmoles), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (11,76 mg, 1,48 equivalentes), y 1-hidroxibenzotriazol (8,66 mg, 1,54 equivalentes) en N,N-dimetilformamida (0,4 mL) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió etanolamina (2,8 µL, 1,1 equivalentes) seguido de N-metilmorfolina (8 µL, 1,72 equivalentes) y la solución se agitó durante 16 horas. Una solución de ácido clorhídrico 1 N (4 mL) se añadió y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua, metanol y éter dietílico para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (18,7mg, 85,8%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,34 (m, 2 H), 3,51 (m, 2 H), 5,61 (m, 2 H), 7,29 (m, 5 H), 7,42 (m, 1 H), 7,52 (m, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,23 (m, 1 H), 8,37 (m, 1 H). EM (DCI⁺) m/z 525 (M+H)⁺.

796523 Ejemplo 326

1,1-dioxido de 3-(1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(aminocarbonil)etyl]-4H-tieno [2,3-e][1,2,4]tiadiazino-7-carboxamida

30 Una solución del producto del Ejemplo 318 (20 mg, 0,042 mmoles), hidrocloreuro 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (11,76 mg, 1,48 equivalentes), y 1-hidroxibenzotriazol (8,66 mg, 1,54 equivalentes) en N,N-dimetilformamida (0,4 mL) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió hidrocloreuro de L-serinamida (6,5 mg, 1,1 equivalentes) seguido de N-metilmorfolina (12,6 µL, 2,72 equivalentes) y la solución se agitó durante 16 horas. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 1 N (4 mL) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua, metanol y éter dietílico para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (17,1mg, 73%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,69 (dd, J=4,96, 3,13 Hz, 2 H), 4,40 (m, 1 H), 5,62 (s, 2 H), 7,27 (m, 5 H), 7,41 (m, 1 H), 7,53 (m, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,22 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 8,28 (d, J=7,72 Hz, 1 H). EM (DCI⁺) m/z 568 (M+H)⁺.

Ejemplo 327

1,1-dioxido de N-(2-amino-2-oxoetyl)-3-(1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-4H-tieno[2,3-e] [1,2,4]tiadiazino-7-carboxamida

40 Una solución del producto del Ejemplo 318 (20 mg, 0,042 mmoles), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (11,76 mg, 1,48 equivalentes), y 1-hidroxibenzotriazol (8,66 mg, 1,54 equivalentes) en N,N-dimetilformamida (0,4 mL) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió hidrocloreuro de glicinamida (5,1 mg, 1,1 equivalentes) seguido de N-metilmorfolina (14 µL, 3 equivalentes) y la solución se agitó durante 3 horas. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 1 N (4 mL) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua, metanol y éter dietílico para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (17 mg, 76%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,83 (d, J=5,52 Hz, 2 H), 5,61 (s, 2 H), 7,13 (s, 1 H), 7,32 (m, 6 H), 7,51 (d, J=8,09 Hz, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,21, (d, J=6,99 Hz, 1 H), 8,59 (t, J=5,88 Hz, 1 H). EM (DCI⁺) m/z 538 (M+H)⁺.

Ejemplo 328

1,1-dioxido de 3-(1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletyl]-4H-tieno[2,3-e] [1,2,4]tiadiazino-7-carboxamida

Una solución del producto del Ejemplo 318 (20 mg, 0,042 mmoles), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-

etilcarbodiimida (11,76 mg, 1,48 equivalentes), y 1-hidroxibenzotriazol (8,66 mg, 1,54 equivalentes) en N,N-dimetilformamida (0,4 mL) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió (S)-(+)-2-amino-1-propanol (3,6 µL, 1,1 equivalentes) seguido de N-metilmorfolina (8 µL, 1,72 equivalentes) y la solución se agitó durante 16 horas. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 1 N (4 mL) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua, metanol y éter dietílico para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (18,4 mg, 82%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,46 (m, 2 H), 3,95 (m, 1 H), 5,62 (s, 2 H), 7,30 (m, 5 H), 7,41 (t, $J=7,72$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J=8,82$ Hz, 1 H), 7,74 (d, $J=6,99$ Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,10 (d, $J=8,09$ Hz, 1 H), 8,22 (d, $J=6,99$ Hz, 1 H). EM (DCI $^+$) m/z 539 (M+H) $^+$.

Ejemplo 329

1,1-dioxido de 3-(1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-N,N-bis(2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil)-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazino-7-carboxamida

Una solución del producto del Ejemplo 318 (20 mg, 0,042 mmoles), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (11,76 mg, 1,48 equivalentes), y 1-hidroxibenzotriazol (8,66 mg, 1,54 equivalentes) en N,N-dimetilformamida (0,4 mL) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió dietanolamina (4,43 µL, 1,1 equivalentes) seguido de N-metilmorfolina (8 µL, 1,72 equivalentes) y la solución se agitó durante 16 horas. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 1 N (4 mL) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua, metanol y éter dietílico para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,85 mg, 29%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,53 (m, 4 H), 5,62 (s, 2 H), 7,30 (m, 6 H), 7,41 (t, $J=7,54$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J=8,46$ Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,76 (m, 1 H), 8,22 (d, $J=8,09$ Hz, 1 H); EM (ESI $^+$) m/z 569 (M+H) $^+$.

Ejemplo 330

1,1-dioxido de 3-(1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazino-7-carboxamida

Una solución del producto del Ejemplo 318 (20 mg, 0,042 mmoles), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (11,76 mg, 1,48 equivalentes), y 1-hidroxibenzotriazol (8,66 mg, 1,54 equivalentes) en N,N-dimetilformamida (0,4 mL) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió serinol (4,21 mg, 1,1 equivalentes) seguido de N-metilmorfolina (8 µL, 1,72 equivalentes) y la solución se agitó durante 16 horas. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 1 N (4 mL) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua, metanol y éter dietílico para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (18,2 mg, 79%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,51 (d, $J=5,52$ Hz, 4 H); 3,89 (m, $J=6,25$ Hz, 1 H), 5,63 (s, 2 H), 7,30 (m, 6 H), 7,42 (t, $J=7,54$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J=8,82$ Hz, 1 H), 7,75 (d, $J=8,46$ Hz, 1 H), 8,02 (m, 2 H), 8,22 (d, $J=8,09$ Hz, 1 H). EM (DCI $^+$) m/z 555 (M+H) $^+$.

Ejemplo 331

1-bencil-4-hidroxi-3-(7-[[3(R)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]carbonil]-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-3-il)quinolin-2(1H)-ona

Una solución del producto del Ejemplo 318 (20 mg, 0,042 mmoles), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (11,76 mg, 1,48 equivalentes), y 1-hidroxibenzotriazol (8,66 mg, 1,54 equivalentes) en N,N-dimetilformamida (0,4 mL) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió (R)-(+)-3-pirrolidinol (3,84 µL, 1,1 equivalentes) seguido de N-metilmorfolina (8 µL, 1,72 equivalentes) y la solución se agitó durante 16 horas. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 1 N (4 mL) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua, metanol y éter dietílico para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (19,8 mg, 87%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,89 (m, 2 H), 3,55 (m, 2 H), 4,31 (d, 1 H), 4,99 (s ancho, 1 H), 5,62 (s, 2 H), 7,31 (m, 6 H), 7,41 (t, $J=7,54$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J=8,82$ Hz, 1 H), 7,69 (d, $J=6,99$ Hz, 1 H), 7,76 (t, $J=7,35$ Hz, 1 H), 8,22 (d, $J=6,99$ Hz, 1 H). EM (ESI $^+$) m/z 551 (M+H) $^+$.

Ejemplo 332

1,1-dioxido de 3-(1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-N-(3-hidroxi-1-(hidroximetil)etil)-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazino-7-carboxamida

Una solución del producto del Ejemplo 318 (20 mg, 0,042 mmoles), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (11,76 mg, 1,48 equivalentes), y 1-hidroxibenzotriazol (8,66 mg, 1,54 equivalentes) en N,N-dimetilformamida (0,4 mL) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió 2-(metilamino)-etanol (2,8 µL, 1,1 equivalentes) seguido de N-metilmorfolina (8 µL, 1,72 equivalentes) y la solución se agitó durante 16 horas. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 1 N (4 mL) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua, metanol y éter dietílico para producir el compuesto del título en forma de un

sólido de color blanco (19,2 mg, 86%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,67 (m, 2 H), 3,28 (m, 2 H), 3,48 (t, $J=6,25$ Hz, 2 H), 5,61 (s, 2 H), 7,30 (m, 6 H), 7,41 (t, $J=7,54$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J=8,46$ Hz, 1 H), 7,75 (t, $J=6,99$ Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,21 (m, 1 H), 8,34 (t, $J=5,33$ Hz, 1H). EM (DCI $^+$) m/z 539 (M+H) $^+$.

5 **Ejemplo 333**

1,1-dioxido de 3-(1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-N-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-4H-tienof[2,3-e][1,2,4]tiadiazino-7-carboxamida

Una solución del producto del Ejemplo 318 (20 mg, 0,042 mmoles), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (11,76 mg, 1,48 equivalentes), y 1-hidroxibenzotriazol (8,66 mg, 1,54 equivalentes) en N,N-dimetilformamida (0,4 mL) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió (S)-(-)-3-amino-1,2-propanodiol (4,21 mg, 1,1 equivalentes) seguido de N-metilmorfolina (8 μL , 1,72 equivalentes) y la solución se agitó durante 16 horas. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 1 N (4 mL) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua, metanol y éter dietílico para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (18,4mg, 80%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,15 (m, 2 H), 3,60 (m, 2 H), 5,62 (s, 2 H), 7,30 (m, 6 H), 7,41 (t, $J=7,54$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J=8,46$ Hz, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,22 (d, $J=6,62$ Hz, 1 H), 8,32 (t, $J=5,88$ Hz, 1 H). EM (DCI $^+$) m/z 555 (M+H) $^+$.

Ejemplo 334

1,1-dioxido de 3-(1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-N-[(1S)-1-(hidroximetil)propil]-4H-tienof[2,3-e][1,2,4]tiadiazino-7-carboxamida

Una solución del producto del Ejemplo 318 (20 mg, 0,042 mmoles), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (11,76 mg, 1,48 equivalentes), y 1-hidroxibenzotriazol (8,66 mg, 1,54 equivalentes) en N,N-dimetilformamida (0,4 mL) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió (S)-(+)-2-amino-1-butanol (4,36 μL , 1,1 equivalentes) seguido de N-metilmorfolina (8 μL , 1,72 equivalentes) y la solución se agitó durante 16 horas. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 1 N (4 mL) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua, metanol y éter dietílico para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (16,5 mg, 72%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 (t, $J=7,35$ Hz, 3 H), 1,54 (m, 2 H), 3,45 (m, 2 H), 3,81 (m, 1 H), 5,62 (s, 2 H), 7,31 (m, 6 H), 7,41 (t, $J=7,72$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J=8,09$ Hz, 1 H), 7,76 (t, $J=7,91$ Hz, 1 H), 7,98 (m, 1 H), 8,01 (d, $J=8,46$ Hz, 1 H), 8,22 (d, $J=6,99$ Hz, 1H). EM (DCI $^+$) m/z 553 (M+H) $^+$.

Ejemplo 335

1,1-dioxido de 3-(1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-4H-tienof[2,3-e][1,2,4]tiadiazino-7-carboxamida

Una solución del producto del Ejemplo 318 (20 mg, 0,042 mmoles), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (11,76 mg, 1,48 equivalentes), y 1-hidroxibenzotriazol (8,66 mg, 1,54 equivalentes) en N,N-dimetilformamida (0,4 mL) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió (S)-(+)-2-amino-3-metil-1-butanol (5,15 μL , 1,1 equivalentes) seguido de N-metilmorfolina (8 μL , 1,72 equivalentes) y la solución se agitó durante 16 horas. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 1 N (4 mL) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua, metanol y éter dietílico para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (18,8 mg, 80%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (dd, $J=6,62$, 5,15 Hz, 6H), 1,95 (m, 1 H), 3,48 (d, $J=5,88$ Hz, 2 H), 3,80 (m, 1 H), 5,62 (s, 2 H), 7,30 (m, 6 H), 7,40 (t, $J=7,72$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J=8,46$ Hz, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 7,95 (d, $J=8,82$ Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,22 (d, $J=6,62$ Hz, 1 H). EM (DCI $^+$) m/z 567 (M+H) $^+$.

Ejemplo 336

1,1-dioxido de 3-(1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-N-[2-hidroxibutil]-4H-tienof[2,3-e][1,2,4]tiadiazino-7-carboxamida

Una solución del producto del Ejemplo 318 (20 mg, 0,042 mmoles), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (11,76 mg, 1,48 equivalentes), y 1-hidroxibenzotriazol (8,66 mg, 1,54 equivalentes) en N,N-dimetilformamida (0,4 mL) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió 1-amino-2-butanol (4,43 μL , 1,1 equivalentes) seguido de N-metilmorfolina (8 μL , 1,72 equivalentes) y la solución se agitó durante 16 horas. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 1 N (4 mL) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua, metanol y éter dietílico para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (19,97 mg, 87%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,90 (t, $J=7,35$ Hz, 3 H), 1,41 (m, 2 H), 3,14 (m, 2 H), 3,50 (m, 1 H), 5,62 (s, 2 H), 7,29 (m, 6 H), 7,41 (t, $J=7,72$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J=8,82$ Hz, 1 H), 7,74 (m, $J=8,09$ Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,21 (m, 1 H), 8,31 (t, $J=5,33$ Hz, 1 H). EM (DCI $^+$) m/z 553 (M+H) $^+$.

Ejemplo 337**1,1-dioxido de 3-(1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-N-[2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)etil]-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazino-7-carboxamida**

Una solución del producto del Ejemplo 318 (20 mg, 0,042 mmoles), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (11,76 mg, 1,48 equivalentes), y 1-hidroxibenzotriazol (8,66 mg, 1,54 equivalentes) en N,N-dimetilformamida (0,4 mL) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió hidrocloreto de octopamina (8,6 mg, 1,1 equivalentes) seguido de N-metilmorfolina (12,6 µL, 2,72 equivalentes) y la solución se agitó durante 16 horas. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 1 N (4 mL) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua, metanol y éter dietílico para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (13,58 mg, 53%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,63 (dd, $J=7,72, 4,41$ Hz, 1 H), 5,62 (s, 2 H), 6,72 (d, $J=8,46$ Hz, 2 H), 7,18 (d, $J=8,46$ Hz, 2 H), 7,31 (m, 6 H), 7,41 (t, $J=7,54$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J=8,82$ Hz, 1 H), 7,74 (t, $J=6,99$ Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,21 (m, 1 H), 8,42 (t, $J=5,52$ Hz, 1 H), 9,27 (s, 1 H). EM (ESI $^-$) m/z 615 (M-H) $^-$.

Ejemplo 338**1-bencil-3-[1,1-dioxido-7-(piperazin-1-ilcarbonil)-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-3-il]-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

Una solución del producto del Ejemplo 318 (20 mg, 0,042 mmoles), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (11,76 mg, 1,48 equivalentes), y 1-hidroxibenzotriazol (8,66 mg, 1,54 equivalentes) en N,N-dimetilformamida (0,4 mL) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió piperazina (4 mg, 1,1 equivalentes) seguido de N-metilmorfolina (8 µL, 1,72 equivalentes) y la solución se agitó durante 16 horas. Se añadió agua (5 mL) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua, metanol y éter dietílico para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (18,3 mg, 80,16%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,14 (s, 4 H), 3,65 (m, 4 H), 5,43 (s, 2 H), 7,26 (m, 8 H), 7,46 (m, 2 H), 8,11 (t, $J=7,72$ Hz, 1 H), 8,70 (s ancho, 1 H). EM (DCI $^+$) m/z 550 (M+H) $^+$.

Ejemplo 339**1,1-dioxido de N-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-3-(1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazino-7-carboxamida**

Una solución del producto del Ejemplo 318 (20 mg, 0,042 mmoles), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (11,76 mg, 1,48 equivalentes), y 1-hidroxibenzotriazol (8,66 mg, 1,54 equivalentes) en N,N-dimetilformamida (0,4 mL) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió 6-aminonicotinamida (6,33 mg, 1,1 equivalentes) seguido de N-metilmorfolina (8 µL, 1,72 equivalentes) y la solución se calentó a 70°C durante 16 horas. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 1 N (4 mL) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua, y éter dietílico. El sólido se disolvió en metanol al 5%/diclorometano con 2 gotas de trietilamina y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando una columna Biotage-12s eluyendo con metanol/diclorometano 10:90 para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,4 mg, 21,6%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,64 (s, 2 H), 7,30 (m, 6 H), 7,43 (t, $J=7,54$ Hz, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 7,54 (d, $J=8,46$ Hz, 1 H), 7,76 (m, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,24 (m, 2 H), 8,32 (m, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,88 (d, $J=1,84$ Hz, 1 H), 11,17 (s, 1 H). EM (DCT $^+$) m/z 601 (M+H) $^+$.

Ejemplo 340A**2-(isopentilamino)nicotinato de etilo**

Una mezcla de 2-cloronicotinato de etilo (3,71 g, 20 mmoles), isoamilamina (3,03 mL, 26 mmoles) y trietilamina (3,62 mL, 26 mmoles) se calentó en un tubo sellado a 140°C durante 8 horas, se enfrió a 25°C, se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua. La capa orgánica se extrajo con ácido clorhídrico acuoso 1N. La capa acuosa ácida se ajustó a pH 8,0 con una solución de bicarbonato de sodio saturado después se extrajo con acetato de etilo (2 porciones). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (3,58 g, 76%). EM (DCI/NH $_3$) m/z 237 (M+H) $^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,93 (d, $J=6,25$ Hz, 6 H) 1,31 (t, $J=6,99$ Hz, 3 H) 1,47 (c, $J=6,99$ Hz, 2 H) 1,64 (m, 1 H) 3,47 (m, 2 H) 4,28 (c, $J=6,99$ Hz, 2 H) 6,59 (dd, $J=7,72, 4,78$ Hz, 1 H) 7,90 (t, $J=5,15$ Hz, 1 H) 8,07 (dd, $J=7,91, 2,02$ Hz, 1 H) 8,28 (dd, $J=4,78, 1,84$ Hz, 1 H).

Ejemplo 340B**ácido 2-(isopentilamino)nicotínico**

Una mezcla del Ejemplo 340A (1,73 g, 7,31 mmoles), hidróxido de sodio acuoso 1N (14,6 mL), y metanol (7 mL) se agitó durante 18 horas y se diluyó con agua. La mezcla acuosa se lavó con acetato de etilo seguido de

diclorometano, y se ajustó a pH 7,5 con ácido clorhídrico acuoso 1N. El precipitado resultante se recogió mediante filtración a vacío, se lavó con agua y se secó con aire para producir el compuesto del título (424,4 mg, 28%). EM (DCI/NH₃) m/z 209 (M+H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,91 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,46 (c, J=6,99 Hz, 2 H) 1,63 (m, 1H) 3,45 (t, J=7,17 Hz, 2 H) 6,56 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H) 8,04 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H) 8,05 (m, 1 H) 8,25 (dd, J=4,78, 2,21 Hz, 1 H) 12,96 (s, 1 H).

Ejemplo 340C

4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Una mezcla del Ejemplo 340B (1 g, 4,81 mmoles), anhídrido acético (10 mL) y ácido acético glacial (10 mL) se calentó a 130°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 25°C y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente por etapas de hexano en acetato de etilo de 0-100% para producir el compuesto del título (100 mg, 9%). EM (DCI/NH₃) m/z 233 (M+H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,94 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,46 (m, 2 H) 1,60 (m, 1H) 4,33 (m, 2 H) 5,88 (s, 1 H) 7,27 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H) 8,22 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H) 8,65 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1 H). 11,61 (s, 1H).

Ejemplo 340D

3-[bis(metiltio)metilen]-1-butyl-1,8-naftiridino-2,4(1H,3H)-diona

Una solución del producto del Ejemplo 340C (0,2 g, 0,86 mmoles) en dimetilformamida (7 mL) se trató con hidruro de sodio (76 mg, 60% en aceite mineral, 2,2 equivalentes), se agitó durante 30 min a 25°C, se trató con disulfuro de carbono (0,14 g, 2,2 eq.), se calentó a 50°C durante 6 horas, se enfrió a 25°C, y se trató con yoduro de metilo (0,27 g, 2,2 eq.). La mezcla se agitó a 25°C durante 18 horas y se concentró. El residuo se trituró con agua y los sólidos resultantes se filtraron y se secaron a vacío para producir el compuesto del título (0,23 g, rendimiento bruto 80%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,00 (d, J=10 Hz, 6 H), 1,6 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 2,63 (s, 6H), 4,4 (m, 2H), 7,1 (dd, J=10 Hz, 7 Hz, 1H), 8,42 (dd, J=10 Hz, 3 Hz, 1H), 8,58 (dd, J=7 Hz, 3 Hz, 1H). EM (DCI⁺) m/z 337 (M+H)⁺.

Ejemplo 340E

4-hidroxi-3-{7-[(metoximetoxi)metil]-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-3-il} -1-(3-metilbutil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El producto del Ejemplo 309G (37,5 mg, 0,15 mmoles) y el producto del Ejemplo 340D (50 mg, 0,15 mmoles) se hicieron reaccionar en tolueno (5 mL) a 100°C durante 3 horas. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando una columna Biotage-12m eluyendo con metanol:diclorometano 2:98 para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (36 mg, 49%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,98 (d, J=6,99 Hz, 6 H), 1,57 (m, 2 H), 1,66 (m, 1H), 4,45 (d, J=7,35 Hz, 2 H), 4,64 (s, 3 H), 4,71 (s, 3 H), 7,43 (s, 1 H), 7,46 (m, 1H), 8,54 (d, J=6,99 Hz, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 14,45 (s ancho, 1 H). EM (DCI⁺) m/z 510 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 341

4-hidroxi-3-[7-(hidroximetil)-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-3-il]-1-(3-metilbutil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El producto del Ejemplo 340C (23 mg, 0,05 mmoles) se hizo reaccionar con ácido clorhídrico acuoso 6 N (1 mL) en tetrahidrofurano (2 mL) a 70°C durante 3 horas. La reacción se concentró a presión reducida para eliminar el tetrahidrofurano, y se trató con metanol (5 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua y éter dietílico para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (13 mg, 62%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-4) δ 0,98 (d, J=6,62 Hz, 6 H), 1,57 (m, 2 H), 1,67 (m, 1 H), 4,46 (m, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,47 (dd, J=8,09, 4,78 Hz, 1H), 8,54 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H), 8,86 (m, 1H), 14,39 (s ancho, 1 H). EM (DCI⁺) m/z 466 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 342

carbamato de [3-(1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-7-il]metilo

Una suspensión del producto del Ejemplo 310 (40 mg, 0,086 mmoles) en una solución de N,N-dimetilformamida (2 mL) y acetonitrilo (0,6 mL) a -20°C se trató con isocianato de clorosulfonilo (16,4 µL, 2,2 equivalentes). La mezcla se agitó 0,5 hora a 20°C y 2 horas a 0°C, se añadió ácido clorhídrico 6N (2 mL) y la mezcla se calentó 2,5 horas a 70°C. La mezcla se enfrió y se añadió agua (10 mL), el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua y éter dietílico. El sólido se disolvió en metanol al 5%/diclorometano con unas pocas gotas de trietilamina y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando una columna Biotage-12s eluyendo con metanol/diclorometano 6:94 para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (23 mg, 52,6%). La sal

de sodio de los compuestos del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo ID. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,08 (s, 2 H), 5,62 (s, 2 H), 6,72 (s, 2 H), 7,29 (m, 5 H), 7,42 (m, 2H), 7,53 (d, $J=8,82$ Hz, 1H), 7,77 (t, $J=7,35$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J=6,99$ Hz, 1 H). EM (DCI $^+$) m/z 528 (M+NH $_4$) $^+$.

Ejemplo 343

aminocarbonilcarbamato de [3-(1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1,1-dioxido-4H-tienof[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-7-il]metilo

Una suspensión del producto del Ejemplo 310 (40 mg, 0,086 mmoles) en una solución de N,N-dimetilformamida (2 mL) y acetonitrilo (0,6 mL) a -20°C se trató con isocianato de clorosulfonilo (16,4 μ L, 2,2 equivalentes). La mezcla se agitó 0,5 horas a -20°C y 2 horas a 0°C, se añadió ácido clorhídrico 6N (2 mL) y la mezcla se calentó 2,5 horas, a 70°C. La mezcla se enfrió y se añadió agua (10 mL), el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua y éter dietílico. El sólido se disolvió en metanol al 5%/diclorometano con unas pocas gotas de trietilamina y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando una columna Biotage-12s eluyendo con metanol/diclorometano 6:94 para producir el compuesto del título (6 mg, 12,7%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo ID. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,23 (s, 2H), 5,61 (s, 2 H), 7,28 (m, 4 H), 7,35 (m, 2 H), 7,51 (m, 1 H), 8,20 (m, 2 H), 10,01 (s, 1 H). EM (ESI $^-$) m/z 552 (M-H) $^-$.

Ejemplo 344

3-[7-(azidometil)-1,1-dioxido-4H-tienof[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-3-il]-1-bencil-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

A la solución del producto del Ejemplo 310 (156,4 mg, 0,33 mmoles) en diclorometano (3 mL) se le añadieron 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,37 mL, 2,47 mmoles) y difenilfosforilazida (0,54 mL, 2,50 mmoles) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con etanol y se añadió lentamente cloruro de hidrógeno acuoso (1 N, 2 mL) y aparecieron los precipitados. El sólido se filtró y se enjuagó con una solución de etanol/agua (2:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (124,47 mg, 76%). EM (ESI $^-$) m/z 491 (M-H) $^-$. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,59 (s, 2 H) 5,62 (s ancho, 2 H) 7,30 (m, 5 H) 7,41 (t, $J=7,54$ Hz, 1 H) 7,52 (d, $J=8,82$ Hz, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,76 (m, 1 H) 8,22 (dd, $J=8,09,1,47$ Hz, 1 H).

Ejemplo 345

3-[7-(aminometil)-1,1-dioxido-4H-tienof[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-3-il]-1-bencil-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

A la solución del producto del Ejemplo 344 (136,2 mg, 0,28 mmoles) en piridina (1,68 mL) e hidróxido de amonio concentrado (1,12 mL) se le añadió trifenilfosfina (145 mg, 0,55 mmoles) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con tolueno y el sólido se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (100,78 mg, 78%). EM (ESI $^+$) m/z 467 (M+H) $^+$. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,10 (s, 2 H) 5,41 (s ancho, 2 H) 7,07-7,32 (m, 8 H) 7,43 (m, 1 H) 8,10 (dd, $J=7,91, 1,65$ Hz, 1 H).

Ejemplo 346

N-{[3-(1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1,1-dioxido-4H-tienof[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-7-il]metil}metanosulfonamida

A una solución del producto del Ejemplo 345 (15mg, 0,032 mmoles) en tetrahidrofurano (0,4 mL) se le añadió trietilamina (0,018 mL, 0,129 mmoles) seguido de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,018 mL, 0,129 mmoles). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,003 mL, 0,032 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 2,5 horas y después se templó a 23°C y se agitó durante 2,5 horas. Se añadieron 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,010 mL 0,064 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (0,003 mL, 0,032 mmoles) adicionales y la mezcla se agitó a 23°C durante 15 horas. Se añadieron unas pocas gotas de N,N-dimetilformamida para aumentar la solubilidad. Se añadió cloruro de metanosulfonilo adicional (0,003 mL, 0,032 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 3 horas. Se añadieron unas pocas gotas de N,N-dimetilformamida y cloruro de metanosulfonilo (0,003 mL, 0,032 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 1 hora. Se añadió cloruro de metanosulfonilo adicional (0,006 mL, 0,064 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 72 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto concentrado se diluyó con éter dietílico y se añadió ácido clorhídrico 1 N hasta que no se observó precipitación adicional. El precipitado se lavó después con agua seguido de éter dietílico. El sólido se disolvió en trietilamina al 1%/diclorometano y se purificó cromatografía en capa fina preparativa eluyendo con (triethylamina al 5%/metanol) al 5%/ diclorometano. El gel de sílice se lavó con (triethylamina al 5%/metanol) al 10%/diclorometano para producir la sal de trietilamina del compuesto del título (4,7 mg, 23%). RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,16 (t, $J=6,7$ Hz, 9 H) 2,94 (s, 3 H) 3,08 (s ancho, 6 H) 4,26 (d, 2 H) 5,40 (s ancho, 2 H) 7,06 (m, 2 H) 7,12 (d, $J=8,54$ Hz, 1 H) 7,23 (m, 5 H) 7,40 (t, $J=7,32$ Hz, 1 H) 7,50 (t, $J=6,41$ Hz, 1 H) 8,10 (d, $J=6,10$ Hz, 1 H).

Ejemplo 347**N-{3-(1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-7-il}metil}nicotinamida**

A la solución del producto del Ejemplo 345 (0,015 g, 0,032 mmoles) en tetrahidrofurano (0,4 mL) se le añadió trietilamina (0,022 mL, 0,160 mmoles), y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,020 mL, 0,129 mmoles). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió hidrocloreto de cloruro de nicotinoilo (0,007 g, 0,035 mmoles). La mezcla se agitó durante 2,5 horas y después se templó a 23°C y se agitó durante 2,5 horas. Se añadieron 1,8 diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,010 mL, 0,068 mmoles) e hidrocloreto de cloruro de nicotinoilo (0,006 g, 0,032 mmoles) adicionales y la mezcla se agitó a 23°C durante 15 horas. Se añadió hidrocloreto de cloruro de nicotinoilo adicional (0,006 g, 0,032 mmoles) y se agitó a 23°C durante 6 horas. Se añadieron unas pocas gotas de N,N-dimetilformamida para aumentar la solubilidad. Se añadió hidrocloreto de cloruro de nicotinoilo adicional (0,006 g, 0,032 mmoles) y se agitó a 23°C durante 72 horas. Se añadió ácido clorhídrico (4 M en dioxano) (0,095 mL, 0,370 mmoles) y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó después con éter dietílico y agua. El sólido se disolvió en trietilamina al 1%/diclorometano y se purificó cromatografía en capa fina preparativa eluyendo con (trietilamina al 5%/ metanol) al 5%/ diclorometano. El gel de sílice se lavó con (trietilamina al 5%/ metanol) al 10%/diclorometano para producir la sal de trietilamina del compuesto del título (0,0068 g, 31%). RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,17 (t, $J=7,32$ Hz, 9 H) 3,09 (c, $J=7,32$ Hz, 6 H) 4,60 (d, $J=4,88$ Hz, 2 H) 5,44 (s ancho, 2 H) 7,00 (s ancho, 1 H) 7,12 (m, 1 H) 7,26 (m, 5 H) 7,46 (m, 1 H) 7,53 (dd, $J=7,63,4,58$ Hz, 1 H) 8,12 (d, $J=7,32$ Hz, 1 H) 8,26 (m, $J=7,93$ Hz, 1 H) 8,72 (d, $J=3,66$ Hz, 1H) 8,86 (s ancho, 1 H) 9,09 (s, 1 H) 9,16 (s ancho, 1 H).

Ejemplo 348**N-{3-(1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-7-il}metil} morfolina-4-carboxamida**

A la solución del producto del Ejemplo 345 (0,015 g, 0,032 mmoles) en tetrahidrofurano (0,4 mL) se le añadió trietilamina (0,009 mL, 0,064 mmoles). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de 4-morfolinocarbonilo (0,004 mL, 0,035 mmoles). La mezcla de reacción se templó a 23°C y se agitó durante 15 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 N (0,065 mL, 0,064 mmoles) y la mezcla se concentró después a presión reducida. El producto se lavó con éter dietílico y agua para producir el compuesto del título (7,5 mg, 40%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3,57 (t, 4 H) 4,38 (d, $J=4,88$ Hz, 2 H) 5,60 (s ancho, 2 H) 7,11 (m, 2 H) 7,27 (m, 6 H) 7,38 (m, $J=7,32$, 3,05 Hz, 1 H) 7,49 (m, $J=7,32$ Hz, 1 H) 7,73 (s ancho, 1H) 8,21 (d, $J=7,32$ Hz, 1 H).

Ejemplo 349**N-{3-(1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-7-il}metil}-2-hidroxiacetamida**

A la solución del producto del Ejemplo 345 (0,0226 g, 0,048 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,5 mL) se le añadió trietilamina (0,020 mL, 0,145 mmoles), 4-(dimetilamino)piridina (0,018 g, 0,145 mmoles), ácido glicólico (0,011 g, 0,145 mmoles), e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,028 g, 0,145 mmoles). La mezcla se agitó a 23°C durante 15 horas y después se calentó a 60°C y se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto concentrado se diluyó con diclorometano, se enfrió a 0°C, y se añadió ácido clorhídrico (4 M en dioxano) (0,037 mL, 0,145 mmoles). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 10% en ácido trifluoroacético al 0,1%/ agua a acetonitrilo al 95% en ácido trifluoroacético al 0,1%/agua para producir el compuesto del título (10,8 mg, 42%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,91 (s, 2 H) 4,44 (d, $J=5,88$ Hz, 2 H) 5,61 (s ancho, 2 H) 7,14 (s, 1 H) 7,29 (m, 5 H) 7,41 (t, $J=7,35$ Hz, 1 H) 7,52 (d, $J=9,19$ Hz, 1 H) 7,75 (t, 1 H) 8,21 (dd, 1H) 8,35 (t, 1 H).

Ejemplo 350A**1-amino-4-hidroquinolin-2(1H)-ona**

A una solución de 25% en peso de hidróxido de potasio acuoso (200 mL) y 1,4-dioxano (50 mL) calentada a 90-100°C se le añadió en porciones el producto del Ejemplo 226C (6,72 g, 20,0 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 minutos dejando que se produjera la destilación y se añadieron agua y dioxano adicionales (30 mL de cada) al recipiente de reacción hasta alcanzar el volumen original. La mezcla se sometió a reflujo durante 90 minutos adicionales con destilación, se enfrió, se lavó con 200 mL de éter dietílico/acetato de etilo 1:1, se aciduló con ácido clorhídrico concentrado a pH 2 y el sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó hasta una masa constante para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color tostado (3,22 g, rendimiento 91%). EM (DCI) m/z 177 (M+H) $^+$. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,56 (s, 2 H) 5,94 (s, 1 H) 7,20 (t, $J=7,54$ Hz, 1 H) 7,62 (m, 1 H) 7,85 (m, 2 H) 11,33 (s, 1 H).

Ejemplo 350B**2-(4-hidroxi-2-oxoquinolin-1(2H)-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona**

Una mezcla del producto del Ejemplo 350A (0,54 g, 3 mmoles), anhídrido ftálico (1,36 g, 2,2 eq.) y diisopropiletilamina (1,97 g, 5 eq.) en dioxano (20 mL) se calentó a 100°C durante 2 horas, se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo se trituró con agua y éter. Los sólidos resultante se filtraron y se secaron a vacío para producir el compuesto del título (0,6 g, rendimiento bruto 64%) que se utilizó directamente para la siguiente etapa. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,95 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,95-8,1 (m, 5H), 12,18 (s, 1H). EM (DCI $^+$) m/z 306 (M+H) $^+$.

Ejemplo 350C**3-[bis(metil)metilen]-1-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)quinolino-2,4(1H,3H)-diona**

Una solución del producto del Ejemplo 350B (0,6 g, 1,96 mmoles) en ácido acético:piridina (5:1, 15 mL) se trató con sulfato de tris(metil)metilmetilo (preparado utilizando los procedimientos de *Synthesis*, 22-25, 1988; M. Barbero, S. Cadamuro, I. Degani, R. Fochi, A. Gatti, V. Regondi) (1,6 g, 3 eq.) y se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con hielo, y los sólidos precipitados se filtraron y se secaron a vacío para producir 0,53 g (66%) del compuesto del título. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,63 (s, 6H), 7,34 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 8,08 (m, 5H). EM (DCI $^+$) m/z 411 (M+H) $^+$.

Ejemplo 350D**2-[4-hidroxi-3-{7-[(metoximetoxi)metil]-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-3-il}-2-oxoquinolin-1(2H)-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona**

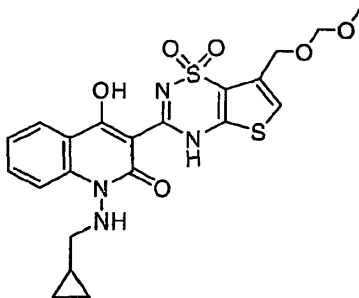
El producto del Ejemplo 309G (32,6 mg, 0,13 mmoles) y el producto del Ejemplo 350C (53 mg, 0,13 mmoles) se hicieron reaccionar en tolueno (3 mL) a 100°C durante 3 horas. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con metanol y éter dietílico para producir el compuesto del título (45 mg, 61,5%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,32 (s, 3 H), 4,61 (s, 2 H), 4,70 (s, 2 H), 7,28 (s, 1H), 7,42 (m, 1 H), 7,70 (d, $J=4,04$ Hz, 2 H), 8,06 (m, 2 H), 8,11 (m, 2 H), 8,22 (d, $J=8,09$ Hz, 1H). EM (ESI $^-$) m/z 565 (M-H) $^-$.

Ejemplo 350E**1-amino-4-hidroxi-3-{7-[(metoximetoxi)metil]-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-3-il}quinolin-2(1H)-ona**

Una solución del producto del Ejemplo 350D (185 mg, 0,326 mmoles), metilhidrazina (43,47 μL , 2,5 equivalentes), y trietilamina (0,126 mL, 3 equivalentes) en 1,4-dioxano (10 mL) se calentó a 102°C durante 3 horas. La reacción se concentró a presión reducida, y se trató con una solución de metanol (75 mL) y ácido clorhídrico 1N (100 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua y éter dietílico para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (94 mg, 66%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,65 (s, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 5,84 (s ancho, 1 H), 7,44 (m, 2 H), 7,88 (m, 1 H), 8,04 (d, 1H), 8,15 (d, 1 H), 14,73 (s ancho, 2 H). EM (ESI $^-$) m/z 435 (M-H) $^-$.

Ejemplo 350F**1-[[ciclopropilmetilen]amino]-4-hidroxi-3-{7-[(metoximetoxi)metil]-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-3-il}quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 350D (94 mg, 0,22 mmoles) se hizo reaccionar con ciclopropanocarbaldehído (0,162 mL, 2,2 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1 mL) en un tubo sellado a 120°C durante 90 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título (78,9 mg, 75%).



Ejemplo 350G**1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-3-[7-[(metoximetoxi)metil]-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-3-il]quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 350F (78,9 mg, 0,16 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (0,013 mL, 0,32 mmoles) a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,131 mL, 0,24 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, se aciduló con ácido clorhídrico 1N a aproximadamente pH 2-4, se diluyó con agua (20 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 2%/diclorometano para producir el compuesto del título (41,6 mg, 52,5%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,15 (d, $J=4,41$, Hz, 2 H), 0,42 (d, $J=8,09$ Hz, 2 H), 1,01 (m, 1 H), 2,84 (d, $J=6,62$ Hz, 2 H), 4,64 (s, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 6,36 (s ancho, 1 H), 7,41 (m, 2 H), 7,88 (t, $J=7,35$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J=8,46$ Hz, 1 H), 8,16 (d, $J=8,09$ Hz, 1 H). EM (ESI $^-$) m/z 489 (M-H) $^-$.

Ejemplo 351**1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-3-[7-(hidroximetil)-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-3-il]quinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 350G (35 mg, 0,07 mmoles) a 0°C se trató con una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 mL). La reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y a 25°C durante 3 horas, se alcalinizó con bicarbonato de sodio al 10% (3 mL) y se extrajo con metanol al 2%/diclorometano. El disolvente se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 7%/diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 62,7%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,15 (d, $J=4,04$ - Hz, 2 H), 0,42 (d, $J=8,09$ Hz, 2 H), 1,01 (m, 1 H), 2,81 (d, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 5,55 (s ancho, 1 H), 6,35 (s ancho, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 8,03 (m, 1 H), 8,15 (d, $J=7,35$ Hz, 1 H). EM (ESI $^-$) m/z 489 (M-H) $^-$.

Ejemplo 352A**3-[2-(aminosulfonil)-4-(benciloxi)fenil]amino]-3-oxopropanoato de etilo**

Una suspensión del producto del Ejemplo 304D (508,3 mg, 1,826 mmoles) y trietilamina (0,47 mL, 3,394 mmoles) en diclorometano anhidro (10 mL) se enfrió a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota cloruro de etilmalonilo (0,43 mL, 3,023 mmoles) y la solución de color dorado resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, después a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se diluyó con diclorometano (50 mL) y se lavó con agua (20 mL). El lavado acuoso se extrajo con diclorometano (25 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 1N (20 mL), agua (20 mL), y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El aceite de color amarillo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo de 12% a 15%/diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (340 mg, 47%). EM (ESI $^-$) m/z 391 (M-H) $^-$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,22 (t, $J=7,17$ Hz, 3 H) 3,56 (s, 2 H) 4,14 (c, $J=6,99$ Hz, 2 H) 5,15 (s, 2 H) 7,27 (dd, $J=9,01$, 3,13 Hz, 1H) 7,42 (m, 8 H) 7,75 (d, $J=8,82$ Hz, 1 H) 9,42 (s, 1 H).

Ejemplo 352B**[7-(benciloxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]acetato de etilo**

El producto del Ejemplo 352A (292 mg, 0,744 mmoles) y carbonato de sodio (394 mg, 3,722 mmoles) en etanol anhidro (12 mL) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 6,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 3%/diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (237 mg, 85%). EM (ESI $^-$) m/z 373 (M-H) $^-$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,21 (t, $J=6,99$ Hz, 3 H) 3,67 (s, 2 H) 4,16 (c, $J=6,99$ Hz, 2 H) 5,20 (s, 2 H) 7,39 (m, 8 H) 12,21 (s, 1 H).

Ejemplo 352C**(7-hidroxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)acetato de etilo**

El producto del Ejemplo 352B (277 mg, 0,7398 mmoles) en etanol (20 mL) se hidrogenó a una presión de 1 atmósfera de hidrógeno (balón) con paladio sobre carbono al 10% (28 mg, 10% en peso) durante 1,25 horas. La reacción se filtró a través de un filtro de membrana PTFE (0,45 μm) y el catalizador se lavó cuidadosamente con etanol (50 mL). El producto filtrado se concentró a presión reducida y el aceite resultante se trituró con diclorometano/hexanos (1:1 v/v) para producir el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (194 mg, 92%). EM (ESI $^-$) m/z 283 (M-H) $^-$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,21 (t, $J=7,17$ Hz, 3 H) 3,64 (s, 2 H) 4,15 (c, $J=7,23$ Hz, 2 H) 7,06 (d, $J=2,57$ Hz, 1 H) 7,11 (dd, $J=8,83$, 2,57 Hz, 1 H) 7,20 (d, $J=8,83$ Hz, 1 H) 10,21 (s, 1H) 12,11 (s, 1 H).

Ejemplo 352D**(7-hidroxi-8-nitro-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)acetato de etilo**

Una suspensión del producto del Ejemplo 352C (100 mg, 0,352 mmoles) en ácido acético glacial (3 mL) se trató a temperatura ambiente con una solución de ácido nítrico concentrado en ácido acético glacial (1,43 M, 0,305 mL, 0,436 mmoles) y se agitó a esta temperatura durante 19 horas. Se añadió ácido nítrico/ácido acético 1,43 M adicional (0,020 mL, 0,029 mmoles) y se dejó agitando durante 1,5 horas. La reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 8%/diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (47 mg, 41%). EM (ESI⁺) m/z 328 (M-H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, PYRIDINA-d₅) δ 0,98 (t, J=7,17 Hz, 3 H) 3,86 (s, 2 H) 4,01 (c, J=7,23 Hz, 2 H) 7,11 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,22 (d, J=8,82 Hz, 1 H).

Ejemplo 352E**(8-amino-7-hidroxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)acetato de etilo**

El producto del Ejemplo 352D (61 mg, 0,1852 mmoles) en metanol (5 mL) se hidrogenó a una presión de 1 atmósfera hidrógeno (balón) con paladio sobre carbono al 10% (9 mg, 15% en peso) durante 45 minutos. La reacción se filtró a través de un filtro de membrana PTFE (0,45 µm) y el catalizador se lavó cuidadosamente con metanol caliente (50 mL). El producto filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (55 mg, 99%). EM (ESI⁺) m/z 298 (M-H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,21 (t, J=7,17 Hz, 3 H) 3,61 (s, 2 H) 4,15 (c, J=6,99 Hz, 2 H) 5,22 (s, 2 H) 6,40 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 6,93 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 9,82 (s, 1 H) 11,86 (s, 1 H).

Ejemplo 352F**(8-metil-1,1-dioxido-4H-[1,3]oxazolo[5,4-h][1,2,4]benzotiadiazin-3-il)acetato metilo**

Una solución del producto del Ejemplo 352E (56,3 mg, 0,188 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (2 mL) se trató con ortoacetato de trimetilo (0,098 mL, 0,752 mmoles) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (1 mg) a temperatura ambiente durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 4%/diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (48 mg, 79%). EM (ESI⁺) m/z 322 (M-H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (t, J=7,17 Hz, 3 H) 2,69 (s, 3 H) 3,71 (s, 2 H) 4,17 (c, J=7,11 Hz, 2 H) 7,27 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,02 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 12,33 (s, 1 H).

Ejemplo 352G**4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-3-(8-metil-1,1-dioxido-4H-[1,3]oxazolo[5,4-h][1,2,4]benzotiadiazin-3-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona**

A una solución del producto del Ejemplo 12A (16,7 mg, 0,0714 mmoles) y el producto del Ejemplo 352F (23,1 mg, 0,0714 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (2 mL) a 0°C se le añadió hidruro de sodio (60%, 11,4 mg, 0,286 mmoles) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió a 0°C, y se trató con ácido acético glacial (0,165 mL). La solución de color amarillo resultante se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió a 0°C, se diluyó con agua (5 mL), y se aciduló con ácido clorhídrico acuoso 1N a pH 3. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (20 mg, 60%). EM (ESI⁺) m/z 466 (M-H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99 (d, J=6,25 Hz, 6 H) 1,58 (m, 2 H) 1,71 (m, 1 H) 2,73 (s, 3 H) 4,50 (m, 2 H) 7,50 (dd, J=7,72, 4,41 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,10 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,57 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 8,89 (dd, J=4,60, 2,02 Hz, 1 H) 14,18 (s, 1 H). Una suspensión del producto del Ejemplo 352G (14,6 mg, 0,0312 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (3 mL) y agua destilada (1 mL) se trató con hidróxido de sodio acuoso 0,998 N (0,0313 mL, 0,0312 mmoles) y la solución de color amarillo se mezcló durante 15 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se secó para proporcionar la sal de sodio del Ejemplo 352G (15 mg, 98%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,97 (d, J=6,25 Hz, 6 H) 1,48 (m, 2 H) 1,65 (m, 1 H) 2,67 (s, 3 H) 4,30 (m, J=8,82, 6,25 Hz, 2 H) 7,13 (dd, J=7,91, 4,60 Hz, 1 H) 7,21 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,86 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,38 (dd, J=8,09, 1,47 Hz, 1 H) 8,53 (m, J=2,94 Hz, 1 H) 16,09 (s, 1 H).

Ejemplo 353A**1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

A la suspensión del producto del Ejemplo 350A (1,033 g, 5,86 mmoles) en metanol (58 mL) se le añadió ácido acético (0,29 mL) y ciclopropilcarboxaldehído (482 µL, 6,45 mmoles) seguido de la adición de cianoborohidruro de sodio (744,6 mg, 11,85 mmoles) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se sofocó con salmuera semisaturada (100 mL) y bicarbonato de sodio (425 mg, 5,06 mmoles). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 mL) y la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera semisaturada (2 x 50 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano (2 x 100 mL). La solución orgánica combinada se secó con sulfato

de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se utilizó sin purificación alguna. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,09 (m, 2 H) 0,40 (m, 2 H) 0,95 (m, 1 H) 2,70 (t, $J=6,43$ Hz, 2 H) 5,91 (s, 1 H) 6,10 (t, $J=6,07$ Hz, 1 H) 7,21 (m, 1 H) 7,62 (t, $J=7,17$ Hz, 1 H) 7,87 (m, 2 H) 11,42 (s ancho, 1H).

Ejemplo 353B

3-[bis(metil)metilen]-1-[(ciclopropilmetil)amino]quinolino-2,4(1H,3H)-diona

A la suspensión del producto del Ejemplo 353A (984,4 mg, 4,28 mmoles) en 1,4-dioxano (40 mL) se le añadió piridina (2,8 mL, 34,6 mmoles) y sulfato de tris(metil)metilmetilo (preparado utilizando los procedimientos de Synthesis, 22-25, 1988; M. Barbero, S. Cadamuro, I. Degani, R. Fochi, A. Gatti, V. Regondi) (2,26 g, 8,55 mmoles) a temperatura ambiente. La suspensión se colocó en un baño de aceite precalentado a 55°C y se agitó durante 15 minutos. A la solución se le añadió otra porción de sulfato de tris(metil)metilmetilo (2,26 g, 8,55 mmoles) y la mezcla se agitó a 55°C durante 15 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se diluyó con diclorometano y se cargó en una columna de gel de sílice y se hizo eluir con diclorometano, acetato de etilo al 2%/diclorometano y después acetato de etilo al 5%/diclorometano para producir el compuesto del título (852,1 mg, 60%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,15 (m, 2 H) 0,42 (m, 2 H) 0,98 (m, 1 H) 2,61 (s, 6 H) 2,73 (t, $J=6,43$ Hz, 2 H) 6,05 (t, $J=5,88$ Hz, 1 H) 7,15 (m, 1 H) 7,64 (m, 1 H) 7,76 (d, $J=8,09$ Hz, 1 H) 7,98 (m, 1 H).

Ejemplo 353C

1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-3-{7-[(metoximetoxi)metil]-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-3-il}quinolin-2(1H)-ona

Una solución del producto del Ejemplo 353B (500,3,1,5 mmoles) y el producto del Ejemplo 309G (377,62 mg, 1,5 mmoles) en dioxano (15 mL) se agitó a reflujo durante 1,5 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo de 0% a 10%/diclorometano para producir el compuesto del título (384,7 mg, 52%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,15 (m, 2 H) 0,42 (m, 2 H) 1,01 (m, 1 H) 2,84 (d, $J=6,99$ Hz, 2 H) 4,64 (s, 2 H) 4,71 (s, 2 H) 6,36 (s ancho, 1 H) 7,42 (m, 2 H) 7,86 (m, 1H) 8,07 (d, $J=8,46$ Hz, 1H) 8,16 (m, 1H).

Ejemplo 353

3-[7-(azidometil)-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-3-il]-1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

Al producto del Ejemplo 353C (384,7 mg, 0,78 mmoles) se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4N, 7,8 mL) a 0°C. La solución se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 5,5 horas y se concentró a presión reducida. Este sólido se suspendió en diclorometano (7,8 mL) y a la suspensión se le añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,6 mL, 4,01 mmoles) y difenilfosforilazida (0,85 mL, 3,94 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con trietilamina al 1%/diclorometano para producir una sal de trietilamina del compuesto del título (357 mg, 79%). EM (ESI $^+$) m/z 470 (M-H) $^-$. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,22 (m, 2 H) 0,46 (d ancho, $J=7,35$ Hz, 2 H) 1,01 (m, 1 H) 4,52 (s, 2 H) 5,98 (t, $J=6,62$ Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,40 (m, 1H) 7,56 (m, 1H) 8,05 (m, 1 H).

Ejemplo 353E

3-[7-(aminometil)-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-3-il]-1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

A la solución del producto del Ejemplo 353D (357 mg, 0,62 mmoles) en piridina (4,6 mL) e hidróxido de amonio concentrado (3 mL) se le añadió trifetilfosfina (397 mg, 1,51 mmoles) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con 30% hexano/tolueno y el sólido se filtró para producir el compuesto del título (250 mg, 90%). EM (ESI $^+$) m/z 446 (M+H) $^+$. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,21 (m, 2 H) 0,46 (d ancho, $J=8,09$ Hz, 2 H) 1,00 (m, 1H) 4,12 (s, 2 H) 5,98 (t, $J=6,43$ Hz, 1 H) 7,12 (m, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,58 (m, 1 H) 7,72 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 8,04 (m, 1 H).

Ejemplo 353F

N-[3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-7-il)metil]metanosulfonamida

A la suspensión de la sal de trietilamina del producto del Ejemplo 353E (85,26 mg, 0,16 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,6 mL) se le añadió trietilamina (48 μ L, 0,34 mmoles) y después cloruro de metanosulfonilo (13,3 μ L, 0,17 mmoles) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo de 20% a 95%/ácido trifluoroacético al 0,1% en agua para producir el compuesto del título (39,86 mg, 49%). EM (ESI $^+$) m/z 524 (M+H) $^+$. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,15 (m, 2 H) 0,42 (m, 2 H) 1,01 (m, 1 H) 2,84 (d, $J=7,35$ Hz, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 4,29 (d, $J=6,25$ Hz, 2 H) 6,37 (s ancho, 1 H) 7,41 (m, 2 H) 7,75 (t, $J=6,25$ Hz, 1 H) 7,87 (m, 1 H) 8,08 (d, $J=8,09$ Hz, 1 H) 8,16 (m,

1 H) 14,46 (m, 1H).

Ejemplo 354

3-(8-amino-7-hidroxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(isobutilamino)quinolin-2(1H)-ona

Una solución del producto del Ejemplo 321C (0,26 g, 0,61 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (4 mL) a 0°C se trató con nitrato de amonio (55 mg, 0,69 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la solución se vertió en agua con hielo y el precipitado se filtró, se secó, y se trituro con acetato de etilo para producir un intermedio nitrado (0,23 g, 79%). Una solución de este sólido (0,23 g, 0,48 mmoles) en metanol:tetrahidrofurano:agua (3:3:1) (2,3 mL) se trató con hierro en polvo (0,12 g, 2,15 mmoles) y cloruro de amonio (0,031 g, 0,58 mmoles) a 60°C durante 1 hora. La solución calentada se filtró a través de tierra de diatomeas, se enjuagó con tetrahidrofurano. El producto filtrado se concentró y el sólido resultante se trituro con 1:1 diclorometano:acetato de etilo para producir el compuesto del título (0,088 g, 42%). EM (ESI⁺) m/z 442 (M-H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,92 (m, 1H) 2,76 (m, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 6,34 (m, 1 H) 6,66 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,00 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,44 (m, 1 H) 7,94 (m, 2 H) 8,17 (d, J=6,99 Hz, 1H) 10,12 (s, 1 H) 13,82 (s, 1 H) 15,19 (s, 1 H).

Ejemplo 355

3-(1,1-dioxido-4H-[1,3]oxazolo[5,4-h][1,2,4]benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(isobutilamino)quinolin-2(1H)-ona

Una solución del Ejemplo 354 (0,036 g, 0,081 mmoles) en dimetilformamida (2 mL) se trató con ortoformiato de trimetilo (1 mL) y una cantidad catalítica de ácido para-toluenosulfónico a temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno caliente y el residuo se trituro con 1:1 acetato de etilo:tetrahidrofurano, se filtró, y se secó para producir el compuesto del título (8 mg, 22%). EM (ESI⁺) m/z 452 (M-H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,05 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,93 (m, 1 H) 2,78 (m, 2 H) 6,33 (m, 1 H) 7,45 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,73 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,92 (t, J=7,72 Hz, 1 H) 8,00 (m, 1H) 8,21 (m, 2 H) 9,04 (s, 1H) 14,28 (s, 1 H).

Ejemplo 356

2-({8-amino-3-[4-hidroxi-1-(isobutilamino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}oxi)acetamida

Una solución del producto del Ejemplo 321C (0,49 g, 1,15 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (6 mL) a 0°C se trató con nitrato de amonio (100 mg, 1,25 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución se vertió en agua con hielo y el precipitado se filtró, se secó, y se trituro con acetato de etilo para producir un intermedio nitrado (0,27 g, 49%). Una solución del intermedio nitrado (75 mg, 0,16 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se trató con 2-bromoacetamida (33 mg, 0,24 mmoles) y carbonato de cesio (206 mg, 0,63 mmoles) en presencia de una cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamonio a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se eliminó con una corriente de nitrógeno caliente y el residuo se trituro con agua, se filtró, y se secó para producir la sustancia alquilada (76 mg, 90%). Una solución de esta sustancia material en una mezcla 3:3:1 de metanol:tetrahidrofurano:agua (2,3 mL) se trató con hierro en polvo (36 mg, 0,64 mmoles) y cloruro de amonio (9 mg, 0,17 mmoles) a 60°C durante 2 horas. La solución se filtró a través de tierra de diatomeas, y se enjuagó con tetrahidrofurano. El producto filtrado se concentró y se purificó mediante una columna instantánea, eluyendo con metanol al 1% en diclorometano para producir el compuesto del título (16 mg, 22%). La sal de sodio se preparó by el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI⁺) m/z 499 (M-H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,03 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,86 (m, 1H) 2,55 (m, 2 H) 4,39 (s, 2 H) 5,73 (s, 2 H) 5,93 (t, J=7,54 Hz, 1H) 6,37 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,04 (m, 2 H) 7,56 (m, 3 H) 7,84 (s, 1 H) 8,06 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 15,91 (s, 1H).

Ejemplo 357

3-[8-(clorometil)-1,1-dioxido-4H-[1,3]oxazolo[5,4-h][1,2,4]benzotiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1-(isobutilamino)quinolin-2(1H)-ona

Una solución del Ejemplo 354 (0,030 g, 0,067 mmoles) en dimetilformamida (3 mL) se trató con 2-cloro-1,1,1-trimetoxietano (0,50 mL) y una cantidad catalítica de para-toluenosulfónico ácido a 60°C durante 4 horas. El disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno caliente y el residuo resultante se trituro con agua y se filtró, después se trituro con metanol y se filtró para producir el compuesto del título (22 mg, 51%). La sal de sodio se elaboró mediante el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI⁺) m/z 500 (M-H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,87 (m, J=20,04, 13,42, 6,99 Hz, 1 H) 2,63 (m, 2 H) 5,13 (s, 2 H) 5,95 (t, J=6,99 Hz, 1 H) 7,08 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=9,19 Hz, 1 H) 7,57 (m, 2 H) 7,99 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,09 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1 H) 16,59 (s, 1 H).

Ejemplo 358A

3-[7-(benciloxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1-[propilidenamino]quinolin-2(1H)-ona

El producto del Ejemplo 304F (0,1 g, 0,22 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1mL) se hizo reaccionar con dietilacetal de propionaldehído (0,34 mL, 2,2 mmoles) en un tubo sellado en un reactor de microondas a 100°C durante 60 minutos. La reacción se enfrió a 25°C, se concentró en una corriente de nitrógeno calentada a través de un colector

calentado a 165°C y el residuo resultante se trituró con éter dietílico para producir el compuesto del título (0,045 g, 42%).

Ejemplo 358B

3-[7-(benciloxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1-(propilamino)quinolin-2(1H)-ona

5 El producto del Ejemplo 358A (0,045 g, 0,09 mmoles) en tetrahidrofurano (2 mL) a 0°C se trató con metanol (0,005 mL, 0,35 mmoles), seguido de adición gota a gota de una solución 2,0 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,07 mL, 0,13 mmoles), se agitó a 25°C durante una hora, y se diluyó con ácido clorhídrico 1 N. El precipitado resultante se filtró y se secó. El sólido se disolvió en tetrahidrofurano y se absorbió sobre gel de sílice evaporando hasta sequedad. La sílice resultante se cargó sobre 2 g de sep pack Alltech y se hizo eluir con diclorometano para producir el compuesto del título (0,020 g, 44%). EM (ESI⁺) m/z 503 (M-H)⁺.

Ejemplo 358C

4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-(propilamino)quinolin-2(1H)-ona

15 El producto del Ejemplo 358B (0,020 g, 0,04 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) se trató con formiato de amonio (13 mg, 0,19 mmoles), hidróxido de paladio (2 mg) y Pd/C al 10% (1 mg) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 hora. El catalizador se separó mediante filtración y el producto filtrado se evaporó para producir un sólido de color blanco. El residuo sólido se repartió entre acetato de etilo (100 mL) y agua (5 mL). Las capas se separaron y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título (0,016 g, 100%). EM (ESI⁺) m/z 413 (M-H)⁺.

Ejemplo 358D

2-({3-[4-hidroxi-2-oxo-1-(propilamino)-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}oxi)acetamida

25 El producto del Ejemplo 358C (0,016 g, 0,04 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se hizo reaccionar con carbonato de cesio (0,015 g, 0,045 mmoles), bromoacetamida (0,006 g, 0,18 mmoles), y una cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamonio a 25°C durante 3 horas. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno calentada a través de un colector calentado a 165°C y el residuo resultante se trituró con agua, se filtró y se secó. El sólido resultante se trituró en acetato de etilo caliente, se filtró, y se secó para producir el compuesto del título (0,008 g, 37%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI⁺) m/z 470 (M-H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99 (m, 3 H) 1,55 (t, 2 H) 2,73 (t, 2 H) 4,11 (d, 1 H) 4,41 (d, 1 H) 5,83 (d, 1 H) 7,05 (s, 3 H) 7,39 (s, 1H) 7,54 (s, 2 H) 7,98 (s, 1 H) 16,24 (s, 1 H).

Ejemplo 359

ácido 3-{3-[4-hidroxi-1-(isobutilamino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxido-4H-[1,3]oxazolo[5,4-h][1,2,4]benzotiadiazin-8-il}propanoico

35 Una solución del producto del Ejemplo 354 (15 mg, 0,033 mmoles) y anhídrido maleico (100 mg, 1,0 mmoles) en piridina (2 mL) se calentó a 160°C en un reactor de microondas durante 1 hora. La mezcla bruta se enfrió a 25°C y se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C₈ (25mm X 100mm, 7µm tamaño de partícula) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%:ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% para producir el compuesto del título (5,3 mg, 30%). La sal de disodio se elaboró mediante el procedimiento del Ejemplo 1D utilizando 2 equivalentes de hidróxido de sodio. EM

40 (ESI⁺) m/z 524 (M-H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,03 (d, J=6,25 Hz, 6 H) 1,86 (m, 1 H) 2,27 (m, 4 H) 2,66 (m, 2 H) 5,94 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 6,81 (m, 2 H) 7,05 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 7,53 (m, 2 H) 8,06 (d, J=6,62 Hz, 1 H) 15,74 (s, 1 H).

Ejemplo 360

3-(8-[(2-aminoetil)amino]metil)-1,1-dioxido-4H-[1,3]oxazolo[5,4-h][1,2,4]benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(isobutilamino)quinolin-2(1H)-ona

45 Una solución del producto del Ejemplo 357 (20 mg, 0,039 mmoles) y N-(2-aminoetil)carbamato de terc-butilo (7,7 mg, 0,046 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se trató con carbonato de cesio (39 mg, 0,117 mmoles) a 50°C durante 2 horas. El disolvente se eliminó con una corriente de nitrógeno caliente y el residuo resultante se trituró con agua, se filtró y se secó. Este sólido se suspendió en 1,4-dioxano (2 mL) y se trató con una solución 4M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución se concentró hasta la mitad, se filtró, y se secó para producir la sal dihidrocloruro del compuesto del título (5,8 mg, (24%). EM (ESI⁺) m/z 524 (M-H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, benceno-d₆) δ 1,05 (d, J=6,71 Hz, 6 H) 1,93 (m, 1 H) 2,60 (m, 2 H) 2,81 (d, J=6,10 Hz, 2 H) 3,61 (m, 2 H) 4,67 (s, 2 H) 6,17 (m, 1 H) 7,05 (d, J=9,16 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 7,44 (t, J=7,63 Hz, 1 H) 7,90, (m, 1 H) 7,99 (m, 2 H) 8,17 (d, J=7,93 Hz, 1 H) 8,24 (m, 2H) 13,76 (s, 1 H).

Ejemplo 361**2-((3-[4-hidroxi-1-(isobutilamino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)oxi)propanamida**

A una solución del producto del Ejemplo 321C (20 mg, 0,0467 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se le añadieron 2-bromopropionamida (10,6 mg, 0,070 mmoles), yoduro *tetra-n*-butilamonio (1,7 mg, 0,0047 mmoles) y carbonato de cesio (61 mg, 0,187 mmoles). La mezcla se agitó a 25°C durante 72 horas. A la solución se trató después con ácido clorhídrico acuoso 1N (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (18,4 mg, 79%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI⁺) m/z 498 (M-Na)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,03 (d, J = 6,6Hz, 6H), 1,45 (d, J = 6,6Hz, 3M, 1,86 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 4,65 (c, J = 6,6Hz, 1H), 5,94 (t, J = 7,3Hz, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 8,07 (d, J = 6,6Hz, 1H), 16,22 (s, 1H).

Ejemplo 362**2-((3-[4-hidroxi-1-(isobutilamino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)oxi)butanamida**

A una solución del producto del Ejemplo 321C (20 mg, 0,0467 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se le añadieron 2-clorobutiramida (8,5 mg, 0,070 mmoles), yoduro de *tetra-n*-butilamonio (1,7 mg, 0,0047 mmoles) y carbonato de cesio (61 mg, 0,187 mmoles). La mezcla se agitó a 25°C durante 18 horas, después se calentó a 80°C durante 3 horas. Después de enfriar a 25°C, se añadió ácido clorhídrico acuoso 1N (10 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica resultante se separó y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 100%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI⁺) m/z 512 (M-Na)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99 (t, J = 7,7Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,3Hz, 6H), 1,83 (m, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 5,94 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,8Hz, 1H), 16,23 (s ancho, 1H).

Ejemplo 363**{3-[4-hidroxi-1-(isobutilamino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxido-4H-[1,3]oxazolo[5,4-h][1,2,4]benzotiadiazin-8-il}acetato de metilo**

Una solución del producto del Ejemplo 354 (67,5 mg, 0,015 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se trató con monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (1 mg) y éster tetrametilico de ácido monoortomalónico (272 mg, 1,52 mmoles). La mezcla se calentó a 50°C en un baño de aceite en una atmósfera de nitrógeno y la solución de color amarillo resultante se agitó durante 3 hrs. En este momento, se añadió ortoéster adicional (272 mg, 1,52 mmoles) y se continuó calentando durante otras 5 hrs. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la solución se concentró mediante evaporación rotatoria a vacío. El residuo se secó adicionalmente en una bomba de vacío, después se disolvió en diclorometano (100 mL) y se lavó con agua (2 x 50 mL) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1%/diclorometano. La sustancia impura resultante se volvió a someter a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo de 5% a 7%/diclorometano para producir el compuesto del título (36 mg, 45%). EM (APCI⁺) m/z 526 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,05 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,91 (m, 1 H) 2,77 (br m, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 4,40 (s, 2H) 6,36 (br m, 1 H) 7,45 (t, J=7,35 Hz, 1H) 7,70 (d, J=9,19 Hz, 1H) 7,94 (m, 2 H) 8,20 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 14,25 (s ancho, 1 H). Una suspensión del producto del Ejemplo 363 (6,0 mg, 0,0114 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (3 mL) y agua destilada (1 mL) se trató con hidróxido de sodio acuoso 0,998 N (0,0114 mL, 0,0114 mmoles) y la solución de color amarillo se mezcló durante 15 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se secó en una bomba de vacío para proporcionar la sal de sodio del Ejemplo 363 (6,1 mg, 98%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 (d, J=5,15 Hz, 6 H) 1,88 (m, 1 H) 2,75 (m, 1 H) 3,72 (s, 3 H) 4,31 (s, 2 H) 5,95 (m, 1 H) 7,08 (m, 1 H) 7,30 (m, 1 H) 7,58 (m, 2 H) 7,95 (m, 1 H) 8,09 (m, 1 H) 16,55 (s, 1 H).

Ejemplo 364**4-hidroxi-3-(8-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-1,1-dioxido-4H-[1,3]oxazolo[5,4-h][1,2,4]benzotiadiazin-3-il)-1-(isobutilamino)quinolin-2(1H)-ona**

Una solución del producto del Ejemplo 357 (80 mg, 0,160 mmoles) y 3-hidroxipirrolidina (20 mg, 0,240 mmoles) en acetonitrilo (4 mL) se trató con diisopropiletilamina (0,115 mL, 0,640 mmoles) a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno caliente y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C₈ (25mm X 100mm, tamaño de partícula 7 µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%:ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% para producir el compuesto del título (16,2 mg, 18%). La sal de sodio se elaboró mediante el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI⁺) m/z 551 (M-H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,58 (m, 1 H) 1,88 (m, 1 H) 2,03 (m, 1 H) 2,60 (m, 2 H) 2,75 (m, 2 H) 2,88 (m, J=9,56, 6,25 Hz, 2 H) 3,97 (s, 2 H) 4,23 (m, 1 H) 4,76 (m, 1 H) 5,95 (t, J=7,35 Hz, 1 H) 7,08 (m, 1 H) 7,27 (d, J=8,82 Hz,

1 H) 7,56 (m, 2 H) 7,92 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,09 (d, J=6,62 Hz, 1 H) 16,51 (s, 1 H).

Ejemplo 365

3-[1,1-dioxido-8-(piridinio-1-ilmetil)-4H-[1,3]oxazolo[5,4-h][1,2,4]benzotiadiazin-3-il]-1-(isobutilamino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-olato

5 Una solución del producto del Ejemplo 357 (16,5 mg, 0,033 mmoles) en piridina (2 mL) se calentó a 45°C durante 20 horas. La piridina en exceso se eliminó con una corriente de nitrógeno caliente y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C₈ (25mm X 100mm, tamaño de partícula 7 µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%:ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% para producir el compuesto del título (6 mg, 34%). EM (ESI⁺) m/z 543 (M-H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,03 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,84 (m, J=13,42, 6,43 Hz, 1 H) 2,72 (m, 2 H) 5,93 (t, J=7,35 Hz, 1 H) 6,39 (s, 2 H) 7,07 (m, 1 H) 7,36 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,56 (m, 2 H) 8,00 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,08 (m, 1 H) 8,33 (m, 2 H) 8,78 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 9,30 (d, J=5,52 Hz, 2 H) 16,59 (s, 1 H).

Ejemplo 366

3-[1,1-dioxido-8-(pirrolidin-1-ilmetil)-4H-[1,3]oxazolo[5,4-h][1,2,4]benzotiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1-(isobutilamino)quinolin-2(1H)-ona

15 Una solución del producto del Ejemplo 357 (80 mg, 0,160 mmoles) y pirrolidina (17 mg, 0,240 mmoles) en acetonitrilo (4 mL) se trató con diisopropiletilamina (0,115 mL, 0,640 mmoles) a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno caliente y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C₈ (25mm X 100mm, tamaño de partícula 7 µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%:ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% para producir el compuesto del título (12,4 mg, 15%). La sal de sodio se elaboró mediante el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI⁺) m/z 535 (M-H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,73 (m, 4 H) 1,87 (m, 1 H) 2,63 (c, J=4,90 Hz, 4 H) 2,75 (m, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 5,95 (t, J=7,35 Hz, 1 H) 7,08 (m, 1 H) 7,27 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,56 (m, 2 H) 7,92 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,09 (dd, J=7,90, 1,29 Hz, 1 H) 16,50 (s, 1 H).

Ejemplo 367

metanosulfonato de 8-amino-3-[4-hidroxi-1-(isobutilamino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-ilo

30 Una solución del producto del Ejemplo 354 (44 mg, 0,099 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (0,010 mL, 0,011 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) se trató con diisopropiletilamina (0,075 mL, 0,040 mmoles) a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se vertió en agua. El precipitado resultante se filtró, se secó, y se purificó mediante una columna instantánea, eluyendo con metanol al 1% en diclorometano para producir el compuesto del título (14,2 mg, 28%). La sal de sodio se elaboró mediante el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI⁺) m/z 520 (M-H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,03 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,88 (m, 1 H) 2,71 (m, 2 H) 3,46 (s, 3 H) 5,94 (m, 1 H) 6,53 (m, 1 H) 7,16 (m, 1 H) 7,35 (m, 1 H) 7,64 (m, 2 H) 8,09 (d, J=7,35 Hz, 1 H) 16,23 (s, 1 H).

Ejemplo 368

3-[8-(3-aminofenil)-1,1-dioxido-4H-[1,3]oxazolo[5,4-h][1,2,4]benzotiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1-(isobutilamino)quinolin-2(1H)-ona

40 Una mezcla del producto del Ejemplo 354 (38 mg, 0,086 mmoles) y ácido 3-aminobenzoico (13 mg, 0,094 mmoles) en ácido polifosfórico (1 mL) se calentó a 190°C durante 1 hora. La solución se enfrió a 25°C, se trituró con agua y una solución al 10% de carbonato de sodio. El sólido se filtró, se secó, y se purificó mediante una columna instantánea, eluyendo con metanol al 2% en diclorometano para producir el compuesto del título (15mg, 38%). La sal de sodio se elaboró mediante el procedimiento del Ejemplo 1D. EM (ESI⁺) m/z 543 (M-H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,86 (m, 1 H) 2,56 (m, 2 H) 5,53 (s, 2 H) 5,96 (t, J=7,35 Hz, 1 H) 6,82 (ddd, J=8,09, 2,21, 1,10 Hz, 1 H) 7,08 (td, J=7,35, 1,47 Hz, 1 H) 7,27 (m, 2 H) 7,36 (dt, J=7,72, 1,29 Hz, 1 H) 7,57 (m, 3 H) 7,96 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,10 (dd, J=8,09, 1,47 Hz, 1H) 16,51 (s, 1 H).

Ejemplo 369

3-[8-(aminometil)-1,1-dioxido-4H-[1,3]oxazolo[5,4-h][1,2,4]benzotiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1-(isobutilamino)quinolin-2(1H)-ona

50 Una solución del producto del Ejemplo 357 (32 mg, 0,063 mmoles) en tetrahidrofurano (2 mL) se trató con amoníaco al 20% en metanol (1 mL) e hidróxido de amonio (1 mL) y una solución de hidróxido de sodio 1M (0,063 mL, 0,063 mmoles) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se secó purgando con nitrógeno caliente y el residuo resultante se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de diclorometano al 100% a metanol al 2% en diclorometano, para producir el compuesto del título (4 mg, 13%). EM (ESI⁺) m/z 481 (M-H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 (d,

J=6,62 Hz, 6 H) 1,91 (m, 1 H) 2,75 (m, 2 H) 4,55 (s, 2 H) 6,33 (m, 1 H) 6,98 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,16 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,44 (m, 1 H) 7,92 (m, 2 H) 8,17 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 13,65 (s, 1 H) 15,60 (s, 1 H).

Ejemplo 370

4-hidroxi-3-[8-(hidroximetil)-1,1-dioxido-4H-[1,3]oxazolo[5,4-h][1,2,4]benzotiadiazin-3-il]-1-(isobutilamino)quinolin-2(1H)-ona

Una solución del producto del Ejemplo 357 (32 mg, 0,063 mmoles) en tetrahidrofurano (2 mL) se trató con amoníaco al 20% en metanol (1 mL) e hidróxido de amonio (1 mL) y una solución de hidróxido de sodio 1M (0,063 mL, 0,063 mmoles) a temperatura ambiente de 16 horas. La mezcla se secó purgando con nitrógeno caliente y el residuo resultante se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico 1M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (5 mg, 16%). EM (ESI⁺) m/z 482 (M-H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,91 (m, 1 H) 2,76 (m, 2 H) 4,82 (s, 2 H) 6,34 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,31 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,43 (m, 2 H) 7,92 (m, 2 H) 8,18 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 9,04 (s, 1 H) 14,31 (s, 1 H).

Ejemplo 371

3-[8-((butilamino)metil)-1,1-dioxido-4H-[1,3]oxazolo[5,4-h][1,2,4]benzotiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1-(isobutilamino)quinolin-2(1H)-ona

Una solución del producto del Ejemplo 357 (15,5 mg, 0,031 mmoles) en piridina (2 mL) se trató con n-butilamina (0,030 mL, 0,31 mmoles) a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno caliente y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C₈ (25mm X 100mm, tamaño de partícula 7µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%:ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% para producir el compuesto del título (1,2 mg, 7,2%). EM (ESI⁺) m/z 537 (M-H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,91 (t, J=7,35 Hz, 3 H) 1,04 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,36 (m, 2 H) 1,64 (m, 2 H) 1,87 (m, 1 H) 2,66 (m, 2 H) 3,05 (m, 2 H) 4,62 (s, 2 H) 5,96 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,10 (t, J=80 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=9,19 Hz, 1 H) 7,59 (m, 2 H) 8,02 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,09 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 16,54 (s, 1 H).

Ejemplo 372 RZ

N-{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}acetamida

Al producto del Ejemplo 205 (0,020 g, 0,047 mmoles) en piridina (0,5 mL) se le añadió anhídrido acético (0,057 g, 0,0053 mL, 0,056 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 100°C durante 30 minutos. La reacción se vertió en 30 mL de agua. El sólido se recogió mediante filtración para producir el compuesto del título (15,8 mg, 72%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,98 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,57 (m, 2 H) 1,70 (m, 1H) 2,10 (s, 3 H) 4,48 (m, 2 H) 7,48 (dd, J=8,09, 4,78 Hz, 1 H) 7,66 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,78 (m, 1 H) 8,30 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 8,55 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 8,87 (dd, J=4,60, 1,65 Hz, 1 H) 10,39 (s, 1 H) 14,21 (s ancho, 1 H). EM (ESI⁺) m/z 468 (M-H)⁺.

Ejemplo 373

2,2,2-trifluoro-N-{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}acetamida

A una suspensión del producto del Ejemplo 205 (0,043 g, 0,1 mmoles) en 5 mL cloroformo se le añadió gota a gota, anhídrido trifluoroacético (0,074 g, 0,35 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (0,048 g, rendimiento 92%). EM (ESI⁺) m/z 522 (M-H)⁺. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,96 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,48 (m, 2 H) 1,65 (m, 1 H) 4,30 (m, 2 H) 7,14 (dd, J=7,54, 4,60 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,83 (dd, J=8,82, 2,57 Hz, 1 H) 8,07 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 8,37 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 8,54 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1 H) 11,43 (s, 1 H) 16,09 (s, 1 H).

Ejemplo 374

2,2,2-trifluoro-N-{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-8-nitro-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}acetamida

A una solución de ácido trifluoroacético (2,5 mL) y anhídrido trifluoroacético (2,5 mL) a 0°C se le añadió en porciones el producto del Ejemplo 205 (0,5 g, 1,17 mmoles). La solución de color rojo resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos, se enfrió a -20°C y se trató en porciones con nitrato de potasio (0,13 g, 1,3 mmoles). La mezcla se agitó a -20°C durante 1 hora, se vertió sobre hielo y el sólido de color tostado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó hasta una masa constante para producir el compuesto del título (0,628 g, rendimiento 94%). EM (ESI⁺) m/z 567 (M-H)⁺. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,96 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,49 (m, 2 H) 1,64 (m, 1 H) 4,30 (m, 2 H) 7,16 (dd, J=7,72,

4,78 Hz, 1 H) 7,67 (m, 2 H) 8,38 (dd, J=7,54, 2,02 Hz, 1 H) 8,57 (dd, J=4,41,1,84 Hz, 1 H) 11,61 (s, 1 H) 16,67 (s, 1 H).

Ejemplo 375

3-[1,1-dioxido-8-(trifluorometil)-4,7-dihidroimidazo[4,5-h][1,2,4]benzotiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

5 Una mezcla del producto del Ejemplo 374 (0,043 g, 0,075 mmoles) y polvo de hierro (0,025 g, 0,45 mmoles) en ácido acético (2 mL) se calentó a 80°C durante 1 hora, se enfrió, se diluyó con 20 mL de acetato de etilo y se filtró a través de un taco de Celite®. El producto filtrado con acetato de etilo se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (0,035 g, rendimiento 90%). EM (ESI⁺) m/z 519 (M-H)⁺. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,97 (d, J=6,25 Hz, 6H) 1,48 (m, 2 H) 1,66 (m, 1 H) 4,31 (m, 2 H) 7,14 (m, 1 H) 7,25 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=9,19 Hz, 1 H) 8,38 (d, J=6,99 Hz, 1 H) 8,54 (m, 1 H), 14,46 (s, 1 H) 16,33 (s, 1 H).

Ejemplo 376

3-(7-amino-8-nitro-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

15 Una mezcla del producto del Ejemplo 374 (0,500 g, 0,88 mmoles) y carbonato de potasio (1,4 g, 10,1 mmoles) en metanol (20 mL), tetrahidrofurano (8 mL) y agua (8 mL) se calentó a 60°C durante 4 horas, se enfrió y se concentró. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, se trató con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 1, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,4 g, rendimiento 96%). EM (ESI⁺) m/z 471 (M-H)⁺. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,96 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,45 (m, 2 H) 1,64 (m, 1 H) 4,28 (m, 2 H) 6,37 (s, 2 H) 7,13 (dd, J=7,17, 4,23 Hz, 1 H) 7,16 (d, J=9,19 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=9,19 Hz, 1 H) 8,35 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 8,53 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1 H) 16,02 (s, 1 H).

Ejemplo 377

3-(7,8-diamino-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

25 Una mezcla del producto del Ejemplo 376 (2,1 g, 4,45 mmoles), polvo de hierro (1,24 g, 22,25 mmoles) y cloruro de amonio (0,29 g, 5,3 mmoles) en metanol (50 mL), tetrahidrofurano (50 mL) y agua (20 mL) se calentó a 75°C durante 6 horas, se enfrió y se filtró a través de un taco de Celite®. El producto filtrado se trató con ácido clorhídrico 1M a un pH de aproximadamente 2 y la solución se concentró a vacío. El residuo resultante se agitó en 100 mL de agua durante 30 minutos y se filtró para recoger un sólido que después se trituró con 50 mL de éter dietílico, se filtró y se secó para producir el compuesto del título (1,72 g, rendimiento 87%). EM (ESI⁺) m/z 441 (M-H)⁺. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,96 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,49 (m, 2 H) 1,63 (m, 1 H) 4,28 (m, 2 H) 4,63 (s, 2 H) 5,20 (s, 2 H) 6,30 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 6,74 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,10 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1 H) 8,34 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 8,50 (dd, J=4,60,2,02 Hz, 1 H) 15,41 (s, 1 H).

Ejemplo 378

4-hidroxi-3-(8-hidroxi-1,1-dioxido-4,7-dihidroimidazo[4,5-h][1,2,4]benzotiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

40 Una mezcla del producto del Ejemplo 377 (0,022 g, 0,05 mmoles) y urea (0,012 g, 0,2 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (0,5 mL) en un tubo sellado se calentó mediante microondas a 180°C durante 60 minutos. La mezcla se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico 1 M. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo primero con diclorometano y después diclorometano/metanol 96:4 para producir el compuesto del título (0,022 g, rendimiento 90%). EM (ESI⁺) m/z 467 (M-H)⁺. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,97 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,49 (m, 2 H) 1,65 (m, 1 H) 4,29 (m, 2 H) 6,69 (br. s, 1 H) 7,00 (s ancho, 1 H) 7,12 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1 H) 8,36 (m, 1 H) 8,51 (dd, J=4,41, 1,84 Hz, 1 H) 10,66 (s, 1 H) 15,76 (s, 1 H).

Ejemplo 379

4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-3-(8-metil-1,1-dioxido-4,7-dihidroimidazo[4,5-h][1,2,4]benzotiadiazin-3-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

50 Una mezcla del producto del Ejemplo 377 (0,022 g, 0,05 mmoles) y ácido acético (1 mL) en un tubo sellado se calentó mediante microondas a 160°C durante 30 minutos, se enfrió y se filtró para recoger un sólido que se lavó repetidamente con éter dietílico y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color tostado (0,006 g; rendimiento 26%). EM (ESI⁺) m/z 465 (M-H)⁺. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,97 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,48 (m, 2 H) 1,64 (m, 1

H) 2,47 (s, 3 H) 4,31 (m, 2 H) 6,98 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,13 (dd, J=7,54, 4,96 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 8,38 (dd, J=7,54, 2,02 Hz, 1 H) 8,53 (dd, J=4,60, 1,65 Hz, 1 H) 12,57 (s, 1 H) 16,04 (s, 1H).

Ejemplo 380

3-[1,1-dioxido-8-(pentafluoroetil)-4,7-dihidroimidazo[4,5-h][1,2,4]benzotiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Una mezcla del producto del Ejemplo 377 (0,022 g, 0,05 mmoles) y ácido pentafluoropropionico (0,5 mL) en un tubo sellado se calentó mediante microondas a 130°C durante 30 minutos, se enfrió y se concentró a presión reducida. La sustancia bruta se sometió a cromatografía sobre sílice eluyendo primero con diclorometano y después diclorometano/metanol 99:1 para producir el compuesto del título (0,011 g, rendimiento 38%). EM (ESI⁺) m/z 569 (M-H)⁺. La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,98 (d, J=6,25 Hz, 6 H) 1,52 (m, 2 H) 1,69 (m, 1 H) 4,37 (m, 2 H) 7,30 (m, 2 H) 7,97 (m, 1 H) 8,54 (m, 2 H) 14,65 (m, 1 H).

Ejemplo 381

1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-8-nitro-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)quinolin-2(1H)-ona

Una solución del producto del Ejemplo 320C (47 mg, 0,11 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (2 mL) a 0°C se trató con nitrato de amonio (10 mg, 0,13 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 25 minutos, la solución se vertió en agua con hielo y el precipitado se filtró, se secó, y se purificó mediante cromatografía instantánea, eluyendo con metanol al 2% en diclorometano para producir el compuesto del título (10 mg, 19%).

EM (ESI⁺) m/z 470 (M-H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,14 (d, J=4,04 Hz, 2 H) 0,41 (m, 2 H) 1,01 (m, 1 H) 2,84 (d, J=6,99 Hz, 2 H) 7,44 (m, 2 H) 7,77 (d, J=9,56 Hz, 1 H) 7,88 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 8,08 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 8,16 (dd, J=8,09, 1,10 Hz, 1 H) 11,83 (s, 1 H).

Ejemplo 382

3-(7-{2-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-2-oxoetoxi}-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

A una mezcla del producto del Ejemplo 384, hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol en N,N-dimetilformamida se le añade éster terc-butílico de ácido pirrolidin-3(S)-il-carbámico. La mezcla se agitó durante 1 día. La solución se vertió en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera y se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se trituró con metanol/agua y se filtró. El sólido se añadió a ácido clorhídrico (1 M en dioxano, 2 mL) y se agitó durante la noche, se filtró y se lavó con acetato de etilo/hexano (1:1) para producir el compuesto del título.

Ejemplo 383

2-[(3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)oxi]-N-etilacetamida

Al producto del Ejemplo 384 (24 mg, 0,05 mmoles), hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (16 mg, 0,08 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (14 mg, 0,1 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se le añadió etilamina (100 µL, 2M en tetrahydrofurano, 0,2 mmoles). La mezcla se agitó durante 1 día. La solución se vertió en acetato de etilo (40 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua, salmuera y se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trituró con metanol/agua y se filtró para producir el compuesto del título (6 mg, 24%). RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,20 (m, 2 H) 0,45 (m, 2 H) 1,00 (m, 1 H) 1,07 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 2,70 (s, 2 H) 3,18 (m, 2 H) 4,49 (s, 2 H) 5,99 (s, ancho, 1 H) 7,08 (s, ancho, 1 H) 7,23 (s, ancho, 3 H) 7,52 (s, ancho, 1 H) 7,70 (s, ancho, 1 H) 7,88 (s, ancho, 1 H) 8,09 (d, J=7,81 Hz, 1 H). EM (ESI⁺) m/z 510 (M-H)⁺.

Ejemplo 384A

[(3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)oxi]acetato de terc-butilo

El producto del Ejemplo 320C (400 mg, 0,94 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se hizo reaccionar con bromoacetato de terc-butilo (0,555 mL, 3,76 mmoles), carbonato de potasio (1,225 g, 3,76 mmoles) y yoduro de tetrabutylamonio (catalítico) a 25°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se ajustó a pH 7 con ácido acético glacial. La reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexanos:acetato de etilo 3:1 a hexanos:acetato de etilo 1:1 para producir el compuesto del título (195 mg, 38%).

Ejemplo 384B**ácido [(3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)oxil]acético**

El producto del Ejemplo 384A (195 mg, 0,36 mmoles) en una mezcla de ácido trifluoroacético (5 mL) y diclorometano (5 mL) se agitó durante tres horas a 25°C. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se trituró con hexanos/acetato de etilo (1:1) y se filtró para producir el compuesto del título (114 mg, 65%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,14 (d, J=4,04 Hz, 2 H) 0,41 (d, J=7,35 Hz, 2 H) 1,02 (m, 1 H) 2,86 (d, J=6,25 Hz, 2 H) 4,88 (s, 2H) 6,44 (s, 1 H) 7,39 (m, 3 H) 7,67 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,89 (m, 1 H) 8,10 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 8,17 (dd, J=1,47 Hz, J=6,62 Hz, 1 H) 13,16 (s, 1 H) 14,07 (s, 1 H) 15,12 (s, 1 H). EM (ESI $^-$) m/z 483 (M-H) $^-$.

Ejemplo 385**3-{7-[2-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-oxoetoxi]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il}-1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

Al producto del Ejemplo 384B (24 mg, 0,05 mmoles), hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (16 mg, 0,08 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (14 mg, 0,1 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se le añadió éster terc-butílico de ácido pirrolidin-3-il-carbámico (19 mg, 0,1 mmoles). La mezcla se agitó durante 1 día. La solución se vertió en acetato de etilo (40 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua, y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con metanol/agua y se filtró. El sólido se trató con ácido clorhídrico (1 M en dioxano, 2 mL) y se agitó durante la noche, se filtró y se lavó con acetato de etilo/hexano (1:1) para producir el compuesto del título (15 mg, 51%).

RMN ^1H (500 MHz, BENCENO- d_6) δ 0,16 (m, 2 H) 0,43 (m, 2 H) 1,01 (m, 1 H) 2,14 (m, 2 H) 2,29 (m, 1 H) 2,89 (d, J=6,84 Hz, 2 H) 3,36 (m, 2 H) 3,81 (m, 2 H) 4,88 (m, 2 H) 7,42 (m, 3 H) 7,61 (m, 1 H) 7,88 (m, 1 H) 8,09 (d, J=8,30 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=8,30 Hz, 1 H) 8,28 (s, 3 H) 13,99 (s, 1 H). EM (ESI $^-$) m/z 551 (M-H) $^-$.

793695 Ejemplo 386 DL2**3-(8-amino-7-hidroxi-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

Una mezcla del producto del Ejemplo 381 (10 mg, 0,021 mmoles), polvo de hierro (5,9 mg, 0,105 mmoles), y cloruro de amonio (1,3 mg, 0,024 mmoles) en metanol:tetrahidrofurano:agua (2:2:1, 2 mL) se calentó a 60°C durante 1 hora. La solución se filtró a través de Celite® y se lavó con tetrahidrofurano. La solución se evaporó a presión reducida y el residuo se trituró con acetato de etilo, se filtró y se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título (5 mg, 53%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,13 (d, J=3,68 Hz, 2 H) 0,40 (d, J=7,72 Hz, 2 H) 1,02 (m, 1 H) 2,85 (d, J=5,52 Hz, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 6,46 (s, 1 H) 6,65 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,00 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,45 (t, J=7,35 Hz, 1 H) 7,89 (t, J=7,17 Hz, 1 H) 8,10 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 10,13 (s, 1 H) 13,82 (s, 1 H) 15,17 (s, 1 H). EM (ESI $^-$) m/z 440 (M-H) $^-$.

Ejemplo 387A**2-{[3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}-8-nitro-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)oxil]acetamida**

El producto del Ejemplo 381 (20 mg, 0,042 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se trató con 2-bromoacetamida (11,6 mg, 0,084 mmoles), carbonato de potasio (54,7 mg, 0,168 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (catalítico) a 25°C, se agitó a 25°C durante 18 horas. La solución se evaporó a presión reducida y el residuo se trituró con acetato de etilo, se filtró y se lavó con agua para producir el compuesto del título (12 mg, 54%).

Una mezcla del producto del Ejemplo 387A (12 mg, 0,023 mmoles), polvo de hierro (6,0 mg, 0,107 mmoles), y cloruro de amonio (1,4 mg, 0,026 mmoles) en metanol:tetrahidrofurano:agua (2:2:1,2mL) se calentó a 60°C durante 1 hora. La solución se filtró a través de Celite® y se lavó con tetrahidrofurano. La solución se evaporó a presión reducida y el residuo se trituró con acetato de etilo, se filtró y se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título (7 mg, 62%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,14 (d, J=3,31 Hz, 2 H) 0,41 (d, J=6,99 Hz, 2 H) 1,01 (m, 1 H) 2,85 (d, J=5,88 Hz, 2 H) 4,49 (s, 2 H) 5,98 (s, 2 H) 6,46 (s, 1 H) 6,73 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,17 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,44 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,89 (t, J=8,07, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,10 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 8,16 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 13,86 (s, 1 H) 15,07 (s, 1 H). EM (ESI $^-$) m/z 497 (M-H) $^-$.

Ejemplo 388A**[3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}-8-nitro-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)oxil]acetónitrilo**

El producto del Ejemplo 381 (20 mg, 0,042 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se hizo reaccionar con 2-bromoacetónitrilo (6 μL , 0,086 mmoles), carbonato de potasio (54,7 mg, 0,168 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio

(catalítico) a 25°C durante 18 horas. La solución se evaporó a presión reducida y el residuo se trituró con acetato de etilo, se filtró y se lavó con agua para producir el compuesto del título (13 mg, 60%).

Ejemplo 388B

1-[(8-amino-3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)oxilacetoni-

5

10

Una mezcla del producto del Ejemplo 388A (13 mg, 0,025 mmoles), polvo de hierro (6,0 mg, 0,107 mmoles), y cloruro de amonio (1,5 mg, 0,028 mmoles) en metanol:tetrahidrofurano:agua (2:2:1,2mL) se calentó a 60°C durante 1 hora. La solución se filtró a través de Celite® y se lavó con tetrahidrofurano. La solución se evaporó a presión reducida y el residuo se trituró con acetato de etilo, se filtró se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título (5 mg, 41%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,14 (d, J=1,11 Hz, 2 H) 0,41 (d, J=5,88 Hz, 2 H) 1,01 (m, 1 H) 2,85 (d, J=5,40 Hz, 2 H) 5,23 (s, 2 H) 5,80 (s, 2 H) 6,45 (s, 1 H) 6,83 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,44 (t, J=7,02 Hz, 1 H) 7,90 (t, J=7,02 Hz, 1 H) 8,10 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 8,16 (d, J=7,74 Hz, 1 H) 13,93 (s, 1 H) 14,94 (s, 1 H). EM (ESI $^-$) m/z 479 (M-H) $^-$.

Ejemplo 389

15

1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-3-[7-(2-hidroxietoxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]quinolin-2(1H)-ona

20

Al producto del Ejemplo 384 (10 mg, 0,021 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) se le añadió borano (0,8 mL, 1M en tetrahidrofurano, 0,8 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas. Después se vertió en agua con hielo (20 mL) y se aciduló a pH 2 con ácido clorhídrico 1N. El sólido se filtró y se lavó con agua para producir el compuesto del título (5 mg, 51%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,14 (d, J=4,41 Hz, 2 H) 0,41 (d, J=7,72 Hz, 2 H) 1,01 (m, 1 H) 2,86 (d, J=5,52 Hz, 2 H) 3,74 (t, J=4,78 Hz, 2 H) 4,13 (t, J=4,78 Hz, 2 H) 4,89 (s, 1 H) 6,44 (s, 1 H) 7,41 (m, 3 H) 7,65 (d, J=9,84 Hz, 1 H) 7,89 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 8,10 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=7,35 Hz, 1 H) 14,05 (s, 1 H) 15,14 (s, 1 H). EM (ESI $^-$) m/z 469 (M-H) $^-$.

Ejemplo 390A

25

3-[7-{(1-bencil-1H-imidazol-2-il)metoxi}-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

30

El producto del Ejemplo 320C (20 mg, 0,047 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se calentó con hidrocloreuro de 1-bencil-2-(clorometil)-1H-imidazol (23 mg, 0,095 mmoles), carbonato de potasio (0,061 g, 0,187 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (catalítico) a 120°C durante 2 horas en un reactor de microondas. La solución se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo se trituró con acetato de etilo, se filtró y se lavó con agua para producir el compuesto del título (21 mg, 75%).

Ejemplo 390B

1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-3-[7-(1H-imidazol-2-ilmetoxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]quinolin-2(1H)-ona

35

40

Al producto del Ejemplo 390A (16 mg, 0,027 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se le añadió 1,4-ciclodieno (25,5 μL , 0,27 mmoles) y negro de paladio (16 mg). La mezcla se calentó a 70°C durante 1 día. La mezcla se filtró con Celite® y se lavó con N,N-dimetilformamida. La solución se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (98:2) para producir el compuesto del título (6 mg, 44%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,16 (d, J=4,41 Hz, 2 H) 0,43 (d, J=7,35 Hz, 2 H) 0,99 (m, 1 H) 2,78 (s, ancho, 2 H) 5,25 (s, 2H) 6,27 (s, ancho, 1 H) 7,22 (s, 2 H) 7,31 (m, 1 H) 7,39 (dd, J=9,01, 2,76 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,54 (d, J=8,82 Hz, 1H) 7,77 (m, 1H) 7,95 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 8,13 (dd, J=8,09 Hz, 1,47 Hz, 1 H) 14,83 (s, ancho, 1 H). EM (ESI $^-$) m/z 505 (M-H) $^-$.

Ejemplo 391A

1,3-tiazol-2-ilmetanol

45

A tiazol-2-carbaldehído (113 mg, 1 mmoles) en metanol (10 mL) se le añadió borohidruro de sodio (41 mg, 1,2 mmoles) en porciones a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se aciduló a pH 3 con ácido clorhídrico 1M, y se extrajo con acetato de etilo (2 $\times$ 50 mL). Las capas orgánicas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título (69 mg, 60%).

Ejemplo 391B**2-(clorometil)-1,3-tiazol**

El producto del Ejemplo 391A (66 mg, 0,57 mmoles) se añadió gota a gota a cloruro de tionilo (0,2 mL, 2,7 mmoles) en diclorometano (9 mL) manteniendo la temperatura a 25°C. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. El disolvente se evaporó para producir el compuesto del título (rendimiento cuantitativo).

Ejemplo 391C**1-[(ciclopropilmetil)amino]-3-[1,1-dioxido-7-(1,3-tiazol-2-ilmetoxi)-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

El producto del Ejemplo 320C (15 mg, 0,035 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se calentó con Ejemplo 391B (19 mg, 0,142 mmoles), carbonato de potasio (68 g, 0,209 mmoles) y yoduro de tetra-butilamonio (catalítico) a 120°C durante 2 horas. La solución se evaporó a presión reducida y el residuo se trituró con acetato de etilo/hexano (1:1), se filtró y se lavó con agua para producir el compuesto del título (17 mg, 92%). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 0,21 (d, J=4,27 Hz, 2 H) 0,46 (d, J=7,32 Hz, 2 H) 0,99 (m, 1 H) 2,67 (s, ancho, 2 H) 5,49 (s, 2 H) 5,95 (t, J=6,71 Hz, 1H) 7,04 (m, 1 H) 7,26 (m, 3 H) 7,50 (m, 1 H) 7,66 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 7,75 (d, J=3,66 Hz, 1 H) 7,84 (d, J=3,05 Hz, 1 H) 8,07 (dd, J=7,93 Hz, 1,08 Hz, 1 H) 16,19 (s, 1 H). EM (ESI $^+$) m/z 522 (M-H).

Ejemplo 392A**[(3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)oxilacetónitrilo]**

El producto del Ejemplo 320C (0,050 g, 0,117 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se hizo reaccionar con 2-bromoacetónitrilo (16 μL , 0,230 mmoles), carbonato de potasio (0,15 g, 0,46 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (catalítico) a 25°C durante 1 día. La solución se evaporó a presión reducida y el residuo se trituró con acetato de etilo/hexano (1:1), se filtró y se lavó con agua para producir el compuesto del título (52 mg, 95%).

Ejemplo 392B**2-[(3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)oxi]etanimidoato de metilo**

Se hizo burbujear gas cloruro de hidrógeno en una solución del producto de Ejemplo 392A (50 mg, 0,11 mmoles) en metanol (10 mL) a 0°C hasta su saturación. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título (rendimiento cuantitativo).

Ejemplo 392C**1-[(ciclopropilmetil)amino]-3-[7-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

Al producto del Ejemplo de 392B (53 mg, 0,11 mmoles) en metanol (10 mL) se le añadió etano-1,2-diamina (0,2 mL, 3 mmoles) y se sometió a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 4:1 a diclorometano/metanol 3:2 para dar el compuesto del título (11 mg, 20%). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 0,18 (m, 2 H) 0,45 (m, 2 H) 1,00 (m, 1 H) 2,77 (d, J=6,71 Hz, 2 H) 3,91 (s, 4 H) 5,23 (s, 2 H) 6,11 (s, 1 H) 7,21 (m, 1 H) 7,42 (m, 3 H) 7,66 (m, 1 H) 7,85 (d, J=7,32 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=7,93 Hz, 1 H) 10,70 (s, 1 H) 15,29 (s, 1 H). EM (ESI $^+$) m/z 509 (M+H) $^+$.

Ejemplo 393A**2-(bromometil)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo**

A una solución de 2-metil-1-tiazol-4-carbonitrilo (248 mg, 2 mmoles) en benceno (20 mL) se le añadió N-bromosuccinimida (1,78 g, 10 mmoles) y peróxido de dibenzoilo (20 mg, 0,08 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. La solución se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:hexano 1:1 para producir el compuesto del título (190 mg, 47%).

Ejemplo 393B**2-[(3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)oxi]metil]-1,3-tiazol-4-carbonitrilo**

El producto del Ejemplo 320C (20 mg, 0,047 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se hizo reaccionar con Ejemplo 393A (20 mg, 0,099 mmoles), carbonato de potasio (0,070 g, 0,215 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (catalítico) a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se trituró

con acetato de etilo/hexano (1:1), se filtró y se lavó con agua para producir el compuesto del título (23 mg, 89%). RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6) δ 0,22 (m, 2 H) 0,46 (m, 2 H) 1,00 (m, 1 H) 2,69 (m, 2 H) 5,54 (s, 2 H) 5,96 (t, J=6,32 Hz, 1 H) 7,04 (m, 1 H) 7,28 (m, 3 H) 7,49 (m, 1 H) 7,67 (d, J=8,62 Hz, 1 H) 8,08 (dd, J=8,05 Hz, 1,70 Hz, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 16,15 (s, 1 H). EM (ESI $^+$) m/z 547 (M-H) $^+$.

5 **Ejemplo 394**

3-[7-(2-aminoetoxi)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

Una solución del producto de Ejemplo 392A (39 mg, 0,084 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (2 mL) se trató con $LiBH_4$ (1 mL, 2M en tetrahidrofurano, 0,2 mmoles), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron 18 μ l agua y se agitó durante la noche. La solución se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La suspensión se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título (38 mg, 97%). RMN H^1 (500 MHz, BENCENO- d_6) δ 0,20 (d, J=3,05 Hz, 2 H) 0,46 (d, J=7,32 Hz, 2 H) 1,01 (m, 1 H) 2,74 (s, ancho, 2 H) 2,86 (m, 2 H) 4,19 (t, J=4,90 Hz, 2 H) 5,21 (s, ancho, 2 H) 6,04 (s, ancho, 1 H) 7,15 (s, ancho, 1 H) 7,24 (s, ancho, 2 H) 7,32 (s, ancho, 1 H) 7,59 (s, ancho, 1 H) 7,78 (s, ancho, 1 H) 8,11 (d, J=7,32 Hz, 1 H) 15,65 (s, ancho, 1 H). EM (ESI $^+$) m/z 468 (M-H) $^+$.

Ejemplo 395

N-{2-[(3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)oxi]etil}metanosulfonamida

Al producto del Ejemplo 394 (15 mg, 0,032 mmoles) en piridina (1 mL) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (12 μ l, 0,156 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 120 minutos. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con agua (1 mL), se filtró, y se lavó con hexano:acetato de etilo 1:1. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 199:1 para producir el compuesto del título (5 mg, 29%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,14 (d, J=4,04 Hz, 2 H) 0,41 (d, J=7,72 Hz, 2 H) 1,01 (m, 1 H) 2,86 (d, J=5,52 Hz, 2 H) 2,97 (s, 3 H) 3,38 (t, J=5,33 Hz, 2 H) 4,18 (t, J=5,33 Hz, 2 H) 6,44 (s, 1 H) 7,32 (t, J=5,88 Hz, 1 H) 7,41 (m, 3 H) 7,67 (d, J=9,93 Hz, 1 H) 7,89 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 8,10 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 14,08 (s, 1 H) 15,11 (s, 1 H). EM (ESI $^+$) m/z 546 (M-H) $^+$.

Ejemplo 396

3-[9-(butilamino)-1,1-dioxido-4H,8H-[1,4]oxazino[2,3-h][1,2,4]benzotiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1-(isobutilamino)quinolin-2(1H)-ona

Una solución del producto del Ejemplo 357 (15,5 mg, 0,031 mmoles) en piridina (2 mL) se trató con n-butilamina (0,030 mL, 0,31 mmoles) a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno caliente y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C $_8$ (25mm X 100mm, tamaño de partícula 7 μ m) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%:ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% para producir el compuesto del título (3,3 mg, 20%). EM (ESI $^+$) m/z 537 (M-H) $^+$. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, J=7,35 Hz, 3 H) 1,04 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,36 (m, 2 H) 1,59 (m, 2 H) 1,90 (m, 1 H) 2,70 (m, 2 H) 3,41 (m, 2 H) 4,55 (s, 2 H) 6,32 (m, 1 H) 6,96 (m, 1 H) 7,15 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,45 (m, 1 H) 7,93 (m, 2 H) 8,17 (d, J=6,62 Hz, 1 H) 13,66 (s, 1 H) 15,69 (s, 1 H).

Ejemplo 397

3-[7-[(5-bromopiridin-2-il)oxi]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1-(isobutilamino)quinolin-2(1H)-ona

Una mezcla del producto del Ejemplo 321C (40,0 mg, 0,09 mmoles), carbonato de cesio (112 mg, 0,34 mmoles), y 2,5-dibromopiridina (40,0 mg, 0,17 mmoles) en dimetilsulfóxido (1,2 mL) se agitó mientras se calentaba a 110°C en un reactor de microondas durante 20 minutos. Después de enfriar a 25°C, la mezcla de color púrpura se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con una porción adicional de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente por etapas (0-100%) de diclorometano en hexanos para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (34,0 mg, 63%). EM (ESI $^+$) m/z 582 (M-H) $^+$. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,05 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,93 (m, 1 H) 2,73 (m, 2 H) 6,35 (m, 1 H) 7,19 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,45 (m, 1 H) 7,61 (dd, J=8,82, 2,57 Hz, 1 H) 7,77 (m, 2 H) 7,94 (m, 2 H) 8,13 (dd, J=8,82, 2,57 Hz, 1 H) 8,19 (m, 1 H) 8,31 (d, J=2,21 Hz, 1 H).

Ejemplo 398**4-hidroxi-1-(isobutilamino)-3-{7-[3-nitropiridin-2-il]oxi}-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il}quinolin-2(1H)-ona**

Una mezcla el producto del Ejemplo 321C (10,0 mg, 0,02 mmoles), carbonato de cesio (27,7 mg, 0,09 mmoles), y 2-bromo-3-nitropiridina (8,4 mg, 0,04 mmoles) en dimetilsulfóxido (0,3 mL) se agitó mientras se calentaba a 110°C en un reactor de microondas durante 20 minutos. Después de enfriar a 25°C, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con una porción adicional de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente por etapas de diclorometano en hexano de 0-100% para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (8,6 mg, 68%). EM (ESI⁺) m/z 549 (M-H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 1,13 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 2,00 (m, 1 H) 2,81 (m, 2 H) 5,73 (m, 1 H) 7,23 (m, 1 H) 7,40 (m, 2 H) 7,50 (dd, J=8,82, 2,57 Hz, 1 H) 7,82 (m, 2 H) 7,97 (m, 1 H) 8,27 (dd, J=8,09, 1,10 Hz, 1 H) 8,35 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1 H) 8,42 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1 H) 14,39 (s, 1 H) 15,02 (s, 1 H).

Ejemplo 399**N-{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}metanosulfonamida**

Al producto del Ejemplo 205 (0,020 g, 0,047 mmoles) en piridina (0,2 mL) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,0064 g, 0,0043 mL, 0,056 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 100°C durante 38 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo (40 mL), se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El producto filtrado se concentró a presión reducida para producir un sólido de color amarillo, que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 99:1 para producir el compuesto del título (8,3 mg, 35%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,98 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,57 (m, 2 H) 1,70 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 4,49 (m, 2 H) 7,50 (dd, J=7,91, 4,60 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J=8,82, 2,57 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,75 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,56 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1 H) 8,89 (dd, J=4,60, 1,65 Hz, 1 H) 10,29 (s, 1 H) 14,17 (s, 1 H). EM (ESI⁺) m/z 504 (M-H)⁺.

Ejemplo 400**N-{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}bencenosulfonamida**

Al producto del Ejemplo 205 (0,020 g, 0,047 mmoles) en piridina (0,2 mL) se le añadió cloruro de bencenosulfonilo (0,0099 g, 0,0072 mL, 0,056 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 100°C durante 35 minutos. La reacción se enfrió a 25°C, se diluyó con acetato de etilo (40 mL), se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 99:1 para producir el compuesto del título (18,6 mg, 69%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,97 (d, J=6,25 Hz, 6 H) 1,56 (m, 2 H) 1,68 (m, 1 H) 4,46 (m, 2 H) 7,47 (m, 3 H) 7,61 (m, 4 H) 7,80 (d, J=6,99 Hz, 2 H) 8,54 (dd, J=7,91, 1,65 Hz, 1 H) 8,87 (dd, J=4,23, 1,29 Hz, 1 H) 10,85 (s, 1 H) 14,08 (s ancho, 1 H). EM (ESI⁺) m/z 566 (M-H)⁺.

Ejemplo 401**N-{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}tiofeno-2-sulfonamida**

Al producto del Ejemplo 205 (21,5 mg, 0,05 mmoles) en piridina (1 mL) se le añadió cloruro de 2-tiofenosulfonilo (44 mg, 0,24 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 120 minutos. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con agua (1 mL), se filtró, y se lavó con hexano:acetato de etilo (1:1). El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 199:1 para producir el compuesto del título (10 mg, 35%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,97 (d, J=6,25 Hz, 6 H) 1,55 (m, 2 H) 1,66 (m, 1 H) 4,46 (t, J=7,84 Hz, 2 H) 7,16 (dd, J=5,13 Hz, 3,66 Hz, 1 H) 7,48 (m, 2 H) 7,53 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=2,55 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J=3,68, 1,47 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,96 (dd, J=5,13 Hz, 1,47 Hz, 1 H) 8,53 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1 H) 8,87 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1 H) 10,98 (s, 1 H) 14,10 (s, 1 H). EM (ESI⁺) m/z 572 (M-H)⁺.

Ejemplo 402**N-{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida**

Al producto del Ejemplo 205 (21,5 mg, 0,05 mmoles) en piridina (1 mL) se le añadió cloruro de 1-metilimidazolosulfonilo (44 mg, 0,24 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 120 minutos. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con agua (1

mL), se filtró, y se lavó con hexano:acetato de etilo 1:1 para producir el compuesto del título (21 mg, 73%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,98 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,56 (m, 2 H) 1,68 (m, 1 H) 3,66 (s, 3 H) 4,48 (m, 2 H) 7,58 (m, 5 H) 7,78 (d, J=1,11 Hz, 1 H) 7,92 (d, J=1,47 Hz, 1 H) 8,55 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1 H) 8,89 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1 H) 10,80 (s, 1 H) 13,99 (s, 1H). EM (ESI) m/z 570 (M-H) $^+$.

5 **Ejemplo 403**

4,5-dicloro-N-{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}tiofeno-2-sulfonamida

Al producto del Ejemplo 205 (0,020 g, 0,047 mmoles) en piridina (0,2 mL) se le añadió cloruro de 2,3-diclorotiofeno-5-sulfonilo (0,015 g, 0,056 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 100°C durante 15 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo (40 mL), se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 99:1 para producir el compuesto del título (14,8 mg, 50%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,98 (d, J=6,25 Hz, 6 H) 1,56 (m, 2 H) 1,69 (m, 1 H) 4,47 (m, 2 H) 7,50 (m, 2 H) 7,56 (s, 1 H) 7,71 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 8,55 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1 H) 8,88 (dd, J=4,60, 1,65 Hz, 1 H) 11,28 (s, 1H) 14,19 (s ancho, 1 H). EM (ESI) m/z 640 (M-H) $^+$.

Ejemplo 404

2,2,2-trifluoro-N-{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}etanosulfonamida

Al producto del Ejemplo 205 (21,5 mg, 0,05 mmoles) en piridina (1 mL) se le añadió cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo (28 μ l, 0,25 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 120 minutos. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con agua (1 mL), se filtró, y se lavó con hexano:acetato de etilo 1:1. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano 1:1 para producir el compuesto del título (5 mg, 17%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,97 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,49 (m, 2 H) 1,64 (m, 1 H) 4,31 (t, J=7,53 Hz, 2 H) 4,58 (c, J=9,93 Hz, 2 H) 7,17 (dd, J=7,35, 4,78 Hz, 1 H) 7,43 (m, 4 H) 8,38 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 8,57 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 10,63 (s, 1 H) 15,90 (s, 1 H). EM (ESI) m/z 572 (M-H) $^+$.

Ejemplo 405

[{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}amino)sulfonil]acetato de metilo

Al producto del ejemplo 205 (21,5 mg, 0,05 mmoles) en cloruro de metileno (1 mL) se le añadió éster metílico de ácido clorosulfonil-acético (35 mg, 0,2 mmoles) y trietilamina (30 μ l, 0,22 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 199:1. El producto se disolvió en diclorometano y se añadieron dos gotas de ácido acético, después se agitó a rt durante 10 min, se lavó con agua. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó a vacío para producir el compuesto del título (2 mg, 7%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,99 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,57 (m, 2 H) 1,70 (m, 1 H) 3,65 (s, 3 H) 4,40 (s, 2 H) 4,49 (m, 2 H) 7,50 (dd, J=7,91, 4,60 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J=8,82; 2,57 Hz, 1 H) 7,66 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,57 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1 H) 8,90 (dd, J=4,41, 1,84 Hz, 1 H) 10,73 (s, 1 H) 14,15 (s, 1 H). EM (ESI) m/z 562 (M-H) $^+$.

40 **Ejemplo 406**

N-{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}etanosulfonamida

Al producto del Ejemplo 205 (21,5g, 0,05 mmoles) en piridina (1 mL) se le añadió cloruro de etanosulfonilo (19 μ l, 0,2 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 120 minutos. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con agua (1 mL), se filtró, y se lavó con hexano:acetato de etilo 1:1. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 199:1 para producir el compuesto del título (3 mg, 11%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,98 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,22 (t, J=7,35 Hz, 3 H) 1,58 (m, 2 H) 1,70 (m, 1 H) 3,20 (c, J=7,35 Hz, 2 H) 4,49 (m, 2 H) 7,50 (dd, J=7,91, 4,60 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J=8,82, 2,57 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=9,19 Hz, 1 H) 8,56 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1 H) 8,89 (dd, J=4,60, 1,65 Hz, 1 H) 10,35 (s, 1 H) 14,15 (s, 1 H). EM (ESI) m/z 518 (M-H) $^+$.

Ejemplo 407

N-{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}propano-2-sulfonamida

Al producto del Ejemplo 205 (21,5g, 0,05 mmoles) en piridina (1 mL) se le añadió cloruro de isopropilsulfonilo

(22 µl, 0,2 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 120 minutos. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con agua (1 mL), se filtró, y se lavó con hexano:acetato de etilo 1:1. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 199:1 diclorometano:metanol para producir el compuesto del título (2 mg, 7%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,98 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,28 (d, J=6,99 Hz, 6 H) 1,57 (m, 2 H) 1,71 (m, 1 H) 3,29 (m, 1 H) 4,49 (m, 2 H) 7,50 (dd, J=7,91, 4,60 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J=8,82, 2,57 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=9,18 Hz, 1 H) 8,56 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1 H) 8,89 (dd, J=4,60, 1,65 Hz, 1 H) 10,33 (s, 1 H) 14,11 (s, 1 H). EM (ESI $^+$) m/z 532 (M-H) $^+$.

Ejemplo 408

N-[3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]-1-fenilmetanosulfonamida

Una solución del producto del Ejemplo 205 (21,5 g, 0,05 mmoles) en piridina (1 mL) se trató con cloruro de α -toluenosulfonilo (38 mg, 0,2 mmoles), se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 120 minutos, se enfrió a 25°C y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con agua (1 mL), se filtró, y se lavó con hexano:acetato de etilo (1:1). El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (399:1) para producir el compuesto del título (7 mg, 24%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,99 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,58 (m, 2 H) 1,69 (m, 1 H) 4,49 (m, 2 H) 4,59 (s, 2 H) 7,32 (m, 5 H) 7,51 (m, 2 H) 7,57 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,71 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,57 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1 H) 8,90 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1 H) 10,38 (s, 1 H) 14,08 (s, 1 H) 15,14 (s, 1 H) (ESI $^+$) m/z 580 (M-H) $^+$.

Ejemplo 409A

N-[3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]-2-nitrobencenosulfonamida

Al producto del Ejemplo 205 (21,5g, 0,05 mmoles) en piridina (1 mL) se le añadió cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo (44 mg, 0,2 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 120 minutos. La reacción se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con agua (1 mL), se filtró, y se lavó con de hexano:acetato de etilo (1:1). El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (399:1) para producir el compuesto del título (8 mg, 26%).

Ejemplo 409B

2-amino-N-[3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]bencenosulfonamida

Una mezcla del producto del Ejemplo 409A (8 mg, 0,013 mmoles), polvo de hierro (5,0 mg, 0,089 mmoles), y NH_4Cl (1 mg, 0,019 mmoles) en metanol:tetrahidrofurano:agua (2:2:1,10 mL) se calentó a 60°C durante 2 horas. La solución se filtró a través de Celite® y se lavó con THF. La solución se concentró y el residuo se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (7 mg, 92%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,97 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,54 (m, 2 H) 1,68 (m, 1 H) 4,46 (m, 2 H) 6,06 (s, 2 H) 6,59 (t, J=7,17 Hz, 1 H) 6,78 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,23 (m, 1 H) 7,46 (m, 4 H) 7,63 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,53 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1 H) 8,87 (dd, J=4,41, 1,84 Hz, 1 H) 10,79 (s, 1 H) 14,00 (s, 1 H). (ESI $^+$) m/z 581 (M-H) $^+$.

Ejemplo 410

3-[8-(clorometil)-1,1-dioxido-4,7-dihidroimidazo[4,5-h][1,2,4]benzotiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Una mezcla del producto del Ejemplo 377 (0,022 g, 0,05 mmoles) y ácido cloroacético (0,06 g, 0,63 mmoles) en un tubo sellado se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 30 minutos, se enfrió a 25°C y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano y después diclorometano:metanol 98:2 para producir el compuesto del título (0,010 g, 40% rendimiento). EM (APCI $^+$) m/z 501 (M+H) $^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,99 (d, J=6,25 Hz, 6 H) 1,60 (m, 2 H) 1,71 (m, 1 H) 4,50 (m, 2 H) 5,00 (m, 2 H) 7,47 (m, 2 H) 7,95 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 8,57 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1 H) 8,90 (dd, J=4,41, 1,47 Hz, 1H).

Ejemplo 411

3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4,7-dihidroimidazo[4,5-h][1,2,4]benzotiadiazin-8-il]acetónitrilo

Una mezcla del producto del Ejemplo 377 (0,044 g, 0,1 mmoles) y ácido cianoacético (0,085 g, 1,0 mmoles) en un tubo sellado se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 30 minutos, se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir un residuo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo primero con

diclorometano y después diclorometano/metanol 98:2 para producir el compuesto del título (0,007 g, 14% rendimiento). EM (ESI⁻) m/z 490 (M-H)⁻. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,57 (m, 2 H) 1,71 (m, 1 H) 4,49 (m, 4 H) 7,50 (m, 2 H) 7,96 (m, 1 H) 8,57 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 8,89 (dd, J=4,60, 1,29 Hz, 1 H).

Ejemplo 412

3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4,7-dihidroimidazo[4,5-h][1,2,4]benzotiadiazin-8-il]acetato de metilo

Una mezcla del producto del Ejemplo 377 (0,088 g, 0,2 mmoles), éster metílico de ácido 3,3,3-trimetoxi-propionico (0,360 g, 2,0 mmoles) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico catalítico en un tubo sellado se calentó en un reactor de microondas a 60°C durante 30 minutos, se enfrió a 25°C y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo primero con diclorometano y después diclorometano/metanol 97:3 para producir el compuesto del título (0,051 g, 49% rendimiento). EM

(ESI⁻) m/z 523 (M-H)⁻. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99 (d, J=6,25 Hz, 6 H) 1,58 (m, 2 H) 1,71 (m, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 4,10 (s, 2 H) 4,49 (m, 2 H) 7,45 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,51 (dd, J=7,91, 4,60 Hz, 1 H) 7,92 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,57 (dd, J=7,91, 1,65 Hz, 1 H) 8,90 (dd, J=4,60, 1,65 Hz, 1 H) 13,07 (s ancho, 1 H) 14,21 (s ancho, 1 H) 15,31 (s ancho, 1 H).

Ejemplo 413

3-(9,9-dioxido-6H[1,2,5]tiadiazolo[3,4-h][1,2,4]benzotiadiazin-7-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Una mezcla del producto del Ejemplo 377 (0,044 g, 0,1 mmoles) y sulfamida (0,048 g, 0,5 mmoles) en un tubo sellado se calentó en un reactor de microondas a 190°C durante 4 minutos, se enfrió a 25°C y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en un gradiente de fase inversa eluyendo con ácido trifluoroacético al 0,1% en agua/metanol (90/10) a trifluoroacético al 0,1% en agua/metanol (5/95) para producir el compuesto del título (0,005 g, rendimiento 11%). EM (ESI⁻) m/z 469 (M-H)⁻. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99 (d, J=6,25 Hz, 6 H) 1,59 (m, 2 H) 1,71 (m, 1 H) 4,49 (m, 2 H) 7,48 (dd, J=7,91, 4,60 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=9,56 Hz, 1 H) 8,39 (d, J=9,19 Hz, 1 H) 8,57 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 8,88 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1 H) 14,38 (s, 1 H).

Ejemplo 414A

4-amino-3-(aminosulfonil)fenilcarbamato de terc-butilo

Una mezcla de 2,5-diaminosulfonamida [preparada de acuerdo con el procedimiento de J. Amer. Chem. Soc., 1943, 65, 738] (0,168 g, 0,896 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (0,196 g, 0,896 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo 3:2, para proporcionar el compuesto del título (0,202 g, 78% rendimiento).

Ejemplo 414B

3-[1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]carbamato de terc-butilo

Una mezcla del producto del Ejemplo 414A (78,1 mg, 0,272 mmoles) y el producto del Ejemplo 353B (91,0 mg, 0,272 mmoles) en dioxano anhidro (2,7 mL) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió después a 25°C y se concentró a presión reducida para producir un sólido oleoso. El sólido se trituró con metanol para producir el compuesto del título (72,5 mg, 51%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,14 (d, J=4,04 Hz, 2 H) 0,42 (m, 2 H) 1,00 (m, 1 H) 1,51 (s, 9 H) 2,85 (d ancho, J=4,78 Hz, 2 H) 6,45 (s ancho, 1 H) 7,44 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,69 (dd, J=8,82, 2,20 Hz, 1 H) 7,89 (m, J=7,91, 7,91 Hz, 1 H) 8,10 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 8,17 (m, 2 H) 9,93 (s, 1 H) 14,08 (s, 1 H) 15,15 (d, J=4,78 Hz, 1 H). EM (ESI⁻) m/z 524,0 (M-H)⁻. La sal de sodio del compuesto se preparó haciendo reaccionar el ejemplo 414B (3,9 mg, 0,0074 mmoles) con una solución de hidróxido de sodio 1 N (0,0074 mL, 0,0074 mmoles) en 0,5 mL de agua y 0,5 mL de tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 1,2 h. La mezcla de reacción se evaporó después en una corriente de nitrógeno para proporcionar la sal de sodio (4,1 mg, 100% rendimiento). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,20 (m, J=5,52 Hz, 2 H) 0,46 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 1,00 (m, 1 H) 1,50 (s, 9 H) 3,30 (m, 2 H) 5,96 (t, J=6,25 Hz, 1 H) 7,06 (t, J=7,17 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=9,19 Hz, 1 H) 7,52 (m, 2 H) 7,67 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,06 (d, J=7,35 Hz, 1 H) 9,60 (s, 1 H) 16,22 (s, 1H). EM (ESI⁺) m/z 543,1 (M+H+H₂O-Na)⁺, 526,1 (M-Na)⁺, (ESI⁻) m/z 524,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 415

3-(7-amino-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

Una solución del producto del Ejemplo 414B (10,1 mg, 0,0192 mmoles) en ácido trifluoroacético (0,5 mL) y diclorometano (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El disolvente se evaporó después en una

corriente de nitrógeno para proporcionar el compuesto del título (10,4 mg, rendimiento cuantitativo.). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,13 (d, J =4,04 Hz, 2 H) 0,41 (d, J =6,99 Hz, 2 H) 1,01 (m, 1 H) 2,85 (d, J =6,99 Hz, 2 H) 6,98 (m, 2 H) 7,38 (d, J =8,46 Hz, 1 H) 7,44 (t, J =7,72 Hz, 1 H) 7,89 (m, 1 H) 8,10 (d, J =8,46 Hz, 1 H) 8,16 (d, J =6,99 Hz, 1 H) 13,87 (s, 1 H) 15,40 (s, 1 H). EM (ESI $^+$) m/z 426,0 (M+H) $^+$, 448,0 (M+Na) $^+$, (ESI $^-$) m/z 424,1 (M-H) $^-$.

5 **Ejemplo 416**

N-{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}-4-(metilsulfonil)bencenosulfonamida

10 Al producto del Ejemplo 205 (0,020 g, 0,047 mmoles) en piridina (0,2 mL) se le añadió cloruro de 4-metilsulfonilbencenosulfonilo (0,014 g, 0,056 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 100°C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a 25°C y se diluyó con acetato de etilo (40 mL), se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 99:1 para producir el compuesto del título (15 mg, 50%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,97 (d, J =6,25 Hz, 6 H) 1,56 (m, 2 H) 1,68 (m, 1 H) 3,28 (s, 3 H) 4,46 (m, 2 H) 7,48 (m, 3 H) 7,65 (d, J =8,82 Hz, 1 H) 8,04 (d, J =8,82 Hz, 2 H) 8,15 (d, J =8,46 Hz, 2 H) 8,54 (dd, J =8,09, 1,84 Hz, 1 H) 8,86 (dd, J =4,60, 1,65 Hz, 1 H) 11,11 (s, 1 H) 14,14 (s, 1 H). EM (ESI $^-$) m/z 644 (M-H) $^-$.

15 **Ejemplo 417**

3-[(3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)amino)sulfonil]tiofeno-2-carboxilato de metilo

20 Al producto del Ejemplo 205 (0,020 g, 0,047 mmoles) en piridina (0,2 mL) se le añadió cloruro de 2-(metoxilcarbonil)tiofeno-3-sulfonilo (0,014 g, 0,056 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 100°C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a 25°C, se diluyó con acetato de etilo (40mL), se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 99:1 para producir el compuesto del título (15 mg, 50%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,97 (d, J =6,25 Hz, 6 H) 1,56 (m, 2 H) 1,69 (m, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 4,46 (m, 2 H) 7,50 (m, 4 H) 7,65 (d, J =8,82 Hz, 1 H) 8,01 (d, J =5,15 Hz, 1 H) 8,54 (dd, J =7,91, 1,65 Hz, 1 H) 8,88 (dd, J =4,60, 1,65 Hz, 1 H) 10,74 (s, 1 H) 14,06 (s, 1 H). EM (ESI $^-$) m/z 630 (M-H) $^-$.

25 **Ejemplo 418**

3-(8-amino-1,1-dioxido-4,7-dihidroimidazo[4,5-h][1,2,4]benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

30 El producto del Ejemplo 377 (24 mg, 0,055 mmoles) se suspendió en agua (0,1 mL) y se enfrió a 0°C en un baño de hielo. A esta suspensión se le añadió una solución en acetonitrilo de bromuro de cianógeno (0,1 mL, 0,067 mmoles) y la mezcla se agitó durante 42 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (23,5 mg, 92%). El compuesto se convirtió en la sal de sodio como se describe en el ejemplo 1D. EM (ESI $^-$) m/z 466 (M-H) $^-$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,97 (d, J =6,62 Hz, 6 H) 1,49 (s, 2 H) 1,65 (s, 1 H) 4,29 (d, J =8,46 Hz, 2 H) 6,01 (s, 2 H) 6,49 (s, 1H) 6,78 (d, J =8,09 Hz, 1 H) 7,12 (dd, J =7,72, 4,41 Hz, 1 H) 7,30 (d, J =8,09 Hz, 1 H) 8,38 (m, 1 H) 8,51 (d, J =1,47 Hz, 1 H) 11,03 (s, 1 H).

35 **Ejemplo 419**

N-{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}propano-1-sulfonamida

40 Al producto del Ejemplo 205 (21,5 g, 0,05 mmoles) en piridina (1 mL) se le añadió cloruro de 1-propanosulfonilo (22,5 mL, 0,2 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 120 minutos. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con agua (1 mL), se filtró, y se lavó con hexano:acetato de etilo 1:1. El producto bruto se sometió a cromatografía de fase inversa HPLC eluyendo con ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%/metanol (90/10) a ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%/metanol (5/95) para producir el compuesto del título (3 mg, 11%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,97 (m, 9 H) 1,57 (m, 2 H) 1,69 (m, 3 H) 3,17 (t, J =7,74 Hz, 2 H) 4,49 (t, J =7,74 Hz, 2 H) 7,50 (dd, J =7,91, 4,60 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J =8,82, 2,57 Hz, 1 H) 7,64 (d, J =2,21 Hz, 1 H) 7,75 (d, J =8,82 Hz, 1 H) 8,56 (dd, J =7,72, 1,84 Hz, 1 H) 8,90 (dd, J =4,41, 1,84 Hz, 1 H) 10,35 (s, 1 H) 14,09 (s, 1 H). EM (ESI $^-$) m/z 532 (M-H) $^-$.

45 **Ejemplo 420**

2-cloro-N-{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}bencenosulfonamida

50 Al producto del Ejemplo 205 (21,5g, 0,05 mmoles) en piridina (1 mL) se le añadió cloruro de 2-clorobencenosulfonilo (27 mL, 0,2 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 120 minutos. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con agua (1

mL), se filtró, y se lavó con hexano:acetato de etilo 1:1. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 199:1 para producir el compuesto del título (14 mg, 46%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96 (d, J=6,25 Hz, 6 H) 1,54 (m, 2 H) 1,67 (m, 1 H) 4,44 (t, J=7,71 Hz, 2 H) 7,57 (m, 7 H) 8,11 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 8,52 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1 H) 8,86 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1 H) 11,24 (s, 1 H) 13,99 (s, 1 H). EM (ESI $^-$) m/z 600 (M-H) $^-$.

Ejemplo 421

1-cloro-N-{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}metanosulfonamida

Al producto del Ejemplo 205 (21,5g, 0,05 mmoles) en piridina (1 mL) se le añadió cloruro de clorometilsulfonilo (18 mL, 0,2 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 120 minutos. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con agua (1 mL), se filtró, y se lavó con de 1:1 hexano:acetato de etilo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en un gradiente de fase inversa eluyendo con ácido trifluoroacético al 0,1% en agua/metanol (90/10) a ácido trifluoroacético al 0,1% en agua/metanol (5/95) para producir el compuesto del título (6 mg, 22%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,99 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,57 (m, 2 H) 1,69 (m, 1 H) 4,49 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 5,18 (s, 2 H) 7,51 (dd, J=7,91, 4,60 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J=8,82, 2,57 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,56 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1 H) 8,90 (dd, J=4,41, 1,84 Hz, 1 H) 10,91 (s, 1 H) 14,10 (s, 1 H). EM (ESI $^-$) m/z 538 (M-H) $^-$.

Ejemplo 422

N-{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}butano-1-sulfonamida

Al producto del Ejemplo 205 (21,5g, 0,05 mmoles) en piridina (1 mL) se le añadió cloruro de 1-butanosulfonilo (26 mL, 0,2 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 120 minutos. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con agua (1 mL), se filtró, y se lavó con hexano:acetato de etilo 1:1. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 199:1 para producir el compuesto del título (8 mg, 29%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,84 (t, J=7,35 Hz, 3 H) 0,98 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,37 (m, 2 H) 1,56 (m, 2 H) 1,69 (m, 3 H) 3,19 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 4,48 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 7,50 (dd, J=7,91, 4,60 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J=9,01, 2,39 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,75 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,55 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1 H) 8,89 (dd, J=4,41, 1,84 Hz, 1 H) 10,35 (s, 1 H) 14,07 (s, 1 H) 15,13 (s, 1 H). EM (ESI $^+$) m/z 548 (M+H) $^+$.

Ejemplo 423

2,6-dicloro-N-{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}bencenosulfonamida

Al producto del Ejemplo 205 (21,5 g, 0,05 mmoles) en piridina (1 mL) se le añadió cloruro de 2,6-diclorobencenosulfonilo (49, 0,2 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 120 minutos. La reacción se enfrió a 25°C y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con agua (1 mL), se filtró, y se lavó con hexano:acetato de etilo 1:1. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 399:1 para producir el compuesto del título (5 mg, 16%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,97 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,54 (m, 2 H) 1,67 (m, 1 H) 4,46 (m, 2 H) 7,47 (m, 2 H) 7,58 (m, 2 H) 7,68 (m, 3 H) 8,54 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 8,88 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1 H) 11,43 (s, 1 H) 14,02 (s, 1 H). EM (ESI $^-$) m/z 634 (M-H) $^-$.

Ejemplo 424

2-cloro-6-{3-[4-hidroxi-1-(isobutilamino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}oxi)isonicotinato de metilo

Una mezcla del producto del Ejemplo 321C (40,0 mg, 0,138 mmoles), carbonato de potasio (19,1 mg, 0,138 mmoles), óxido de cobre (II) (18,4 mg, 0,23 mmoles) y 2,6-dicloroisonicotinato de metilo (28,4 mg, 0,138 mmoles) en piridina (0,2 mL) se agitó mientras se calentaba a 125°C en un reactor de microondas durante 100 minutos. Después de enfriar a 25°C, la mezcla se cargó directamente sobre gel de sílice y se hizo eluir con un gradiente por etapas de metanol en diclorometano al 0-5%. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron. El compuesto del título se aisló mediante recristalización del residuo utilizando acetato de etilo/hexano (4,3 mg, 68%). EM (ESI $^-$) m/z 596 (M-H) $^-$. RMN H^1 (300 MHz, CDCl $_3$) δ 1,13 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 2,00 (m, 1 H) 2,84 (br m, 2 H) 3,99 (s, 3 H) 5,73 (s ancho, 1 H) 7,43 (m, 4 H) 7,62 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,80 (m, 2 H) 7,96 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 8,28 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 14,37 (s, 1 H) 15,04 (s, 1 H).

Ejemplo 425A

4-(benciloxi)-1-(3-metilbutil)piridin-2(1H)-ona

Una solución de 4-benciloxi-1H-piridin-2-ona (1,0 g, 4,97 mmoles) y 1-bromo-3-metilbutano (0,715 mL, 5,96

mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se trató con 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (1,86 mL, 12,43 mmoles) a 65°C durante 5 días. La mezcla se enfrió a 25°C y se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1% en diclorometano para producir el compuesto del título (0,57 g, 42%). EM (DCI/NH₃) m/z 272 (M+H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (d, J=6,25 Hz, 6 H) 1,61 (m, 3 H) 3,89 (m, 2 H) 4,99 (s, 2 H) 5,98 (dd, J=7,54,2,76 Hz, 1 H) 6,06 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,14 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,39 (m, 5 H).

Ejemplo 425B

4-hidroxi-1-(3-metilbutil)piridin-2(1H)-ona

Una solución del producto del Ejemplo 425A (0,55 g, 2,03 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) se trató con formiato de amonio (0,37 g, 5,87 mmoles) y una cantidad catalítica de hidróxido de paladio sobre carbono al 20% a 60°C durante 3 horas. La solución se filtró a través de tierra de diatomeas y el producto filtrado se concentró para producir el compuesto del título (0,21 g, 57%). EM (DCI/NH₃) m/z 182 (M+H)⁺. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (d, J=6,25 Hz, 6 H) 1,60 (in, 3 H) 3,90 (m, 2 H) 6,09 (dd, J=7,35, 2,57 Hz, 1H) 6,15 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,17 (d, J=7,35 Hz, 1 H).

Ejemplo 425C

3-[bis(metiltio)metilen]-1-(3-metilbutil)piridino-2,4(1H,3H)-diona

Una solución del producto del Ejemplo 425B (0,038 g, 0,21 mmoles) en 1,4-dioxano (3 mL) se trató con piridina (0,135 mL, 1,68 mmoles) y sulfato de tris(metiltio)metilmetilo (preparado utilizando los procedimientos de Synthesis, 22-25, 1988; M. Barbero, S. Cadamuro, I. Degani, R. Fochi, A. Gatti, V. Regondi) (0,11 g, 0,42 mmoles) a 40°C durante 1 hora. Otra porción de sulfato tris(metiltio)metilmetilo (0,11 g, 0,42 mmoles) se le añadió y la solución se calentó a 85°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y el disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno caliente. El residuo se sometió a cromatografía en un cartucho sep-pack Alltech de 1 gramo eluyendo con diclorometano al 100% seguido de acetato de etilo al 30% en diclorometano para producir el compuesto del título (19 mg, 33%). RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ 0,96 (d, J=6,25 Hz, 6 H) 1,58 (m, 3 H) 2,66 (s, 6 H) 3,78 (m, 2 H) 5,99 (d, J=7,35 Hz, 1H) 7,06 (d, J=7,72 Hz, 1 H).

Ejemplo 425D

2-amino-5-[(metilsulfonil)amino]bencenosulfonamida

Una mezcla de 2,5-diamino-bencenosulfonamida (0,288 g, 0,0015 moles, 1 eq.), diclorometano (5 mL), y piridina (5 mL) se agitó a 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (119 µL, 0,0015 moles, 1 eq.) a lo largo de 3 minutos. La mezcla de reacción se templó a 25° y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente por etapas de metanol al 0-4% en diclorometano para producir el compuesto del título (rendimiento 68%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,87 (s, 3 H) 3,39 (s, 1 H) 5,80 (s, 1H) 6,78 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,13 (dd, J=8,64,2,39 Hz, 1 H) 7,29 (s, 2 H) 7,45 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 9,21 (m, 1 H). EM (ESI⁺) m/z=266 (M+H)⁺.

Ejemplo 425E

N-{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}metanosulfonamida

Una solución del producto del Ejemplo 425C (0,019 g, 0,067 mmoles) y el producto del Ejemplo 425D (0,018 g, 0,067 mmoles) en 1,4-dioxano se calentó a 100°C durante 1 hora. El disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno caliente y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C₈ (25mm X 100mm, tamaño de partícula 7 µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%:ácido trifluoroacético acuoso 0,1% para producir el compuesto del título (0,007 g, 23%). EM (ESI⁻) m/z 453 (M-H)⁻. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,93 (d, J=6,25 Hz, 6 H) 1,58 (m, 3 H) 3,08 (s, 3 H) 3,99 (m, 2 H) 6,33 (d, J=6,62 Hz, 1 H) 7,57 (m, 2 H) 7,67 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,07 (d, J=6,62 Hz, 1 H) 10,25 (s, 1 H) 13,84 (s, 1 H) 14,28 (s, 1 H).

Ejemplo 426A

1-bencil-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó mediante el método de Eschenhof, et. al., Tetrahedron, v 48, 30, págs. 6225-6230, 1992.

Ejemplo 426B

1-bencil-3-[bis(metiltio)metilen]piridino-2,4(1H,3H)-diona

Una solución del producto del Ejemplo 426A (0,124 g, 0,62 mmoles) en 1,4-dioxano (6 mL) se trató con piridina (0,400 mL, 4,96 mmoles) y sulfato de tris(metiltio)metilmetilo (preparado utilizando los procedimientos de Synthesis, 22-

25, 1988; M. Barbero, S. Cadamuro, I. Degani, R. Fochi, A. Gatti, V. Regondi) (0,32 g, 1,24 mmoles) a 40°C durante 15 minutos. Se añadió otra porción de sulfato de tris(metil)metilmetilo (0,32 g, 1,24 mmoles) y la solución se calentó a 90°C durante 1 hora. El disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno caliente y el residuo se purificó utilizando un cartucho sep-pack Alltech de 1 g eluyendo con diclorometano al 100% seguido de acetato de etilo al 30% en diclorometano para producir el compuesto del título (79 mg, 42%). RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ 2,68 (s, 6 H) 4,99 (s, 2 H) 6,11 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 7,17 (d, $J=8,09$ Hz, 1 H) 7,33 (m, 5 H).

Ejemplo 426C

N-[3-(1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]metanosulfonamida

Una solución del producto del Ejemplo 426B (0,028 g, 0,092 mmoles) y el producto del Ejemplo 425D (0,025 g, 0,092 mmoles) en 1,4-dioxano se calentó a 100°C durante 40 minutos. El disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno caliente y el residuo se trituró con agua y acetato de etilo. El precipitado en la capa orgánica se filtró y se secó para producir el compuesto del título (0,006 g, 12%). EM (ESI) m/z 473 (M-H) $^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-D₆) δ 3,06 (s, 3 H) 5,21 (s, 2 H) 6,38 (d, $J=4,88$ Hz, 1 H) 7,34 (m, 5 H) 7,55 (m, 3 H) 8,18 (d, $J=3,05$ Hz, 1 H) 10,25 (s, 1 H) 13,87 (s, 1 H) 14,05 (s, 1 H).

Ejemplo 427

N-[(3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-7-il)metil]etanosulfonamida

A una solución del producto del Ejemplo 353E (16,1 mg, 0,036 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,4 mL) se le añadió trietilamina (0,011 mL, 0,079 mmoles). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de etanosulfonilo (0,0036 mL, 0,038 mmoles). La mezcla se templó a 23°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 10% en ácido trifluoroacético al 0,1% en agua a acetonitrilo al 95%/ácido trifluoroacético al 0,1% en agua para producir el compuesto del título (7,7 mg, 40%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó añadiendo hidróxido de sodio 1 N (0,029 mL, 0,0029 mmoles) a una solución del compuesto del título (7,7 mg, 0,014 mmoles) en agua (0,4 mL) y agitando durante treinta minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,21 (s ancho, 2 H) 0,46 (d, 2 H) 0,99 (m, 1 H) 1,19 (t, 3 H) 3,01 (c, 2 H) 4,23 (s, 2 H) 5,85 (t, $J=6,62$ Hz, 1 H) 6,79 (s, 1 H) 6,93 (t, $J=7,54$ Hz, 1 H) 7,35 (t, $J=6,99$ Hz, 2 H) 7,59 (d, $J=8,09$ Hz, 1 H) 7,95 (d, $J=6,62$ Hz, 1 H).

Ejemplo 428

N-[(3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-7-il)metil]propano-1-sulfonamida

A una solución del producto del Ejemplo 353E (16,7 mg, 0,037 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,4 mL) se le añadió trietilamina (0,011 mL, 0,079 mmoles). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de 1-propanosulfonilo (0,005 mL, 0,041 mmoles). La mezcla se templó a 23°C y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 10%/ácido trifluoroacético al 0,1% en agua a acetonitrilo al 95%/ácido trifluoroacético al 0,1% en agua para producir el compuesto del título (9,9 mg, 48%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,15 (d, $J=4,04$ Hz, 2 H) 0,42 (d, $J=7,35$ Hz, 2 H) 0,99 (m, 4 H) 1,69 (m, 2 H) 2,84 (d, $J=7,35$ Hz, 2 H) 3,06 (m, 2 H) 4,27 (d, $J=6,25$ Hz, 2 H) 6,35 (s ancho, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,42 (t, $J=7,54$ Hz, 2 H) 7,75 (t, $J=6,07$ Hz, 1 H) 7,87 (t, $J=7,17$ Hz, 1 H) 8,07 (d, $J=8,46$ Hz, 1 H) 8,15 (dd, 1 H) 14,52 (s ancho, 1 H).

Ejemplo 429

N-[(3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-7-il)metil]propano-2-sulfonamida

A una solución del producto del Ejemplo 353E (16,2 mg, 0,036 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,4 mL) se le añadió trietilamina (0,011 mL, 0,079 mmoles). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de isopropilsulfonilo (0,0043 mL, 0,038 mmoles). La mezcla se templó a 23°C y se agitó durante 3 horas. Se añadió cloruro de isopropilsulfonilo adicional (0,006 mL, 0,055 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. Se añadieron trietilamina (0,040 mL, 0,287 mmoles) y cloruro de isopropilsulfonilo (0,010 mL, 0,091 mmoles) adicionales y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 10%/ácido trifluoroacético al 0,1% en agua a acetonitrilo al 95%/ácido trifluoroacético al 0,1% en agua para producir el compuesto del título (6,7 mg, 33%). La sal de sodio del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,21 (s ancho, 2 H) 0,48 (d, 2 H) 0,98 (m, 1 H) 1,24 (d, $J=6,99$ Hz, 6 H) 3,19 (m, 1 H) 4,25 (s, 2 H) 5,85 (t, 1 H) 6,76 (s, 1 H) 6,92 (t, 1 H) 7,34 (m, 2 H) 7,57 (d, 1 H) 7,96 (d, 1 H).

Ejemplo 430**N-[(3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-7-il)metil]bencenosulfonamida**

A una solución del producto del Ejemplo 353E (16,9 mg, 0,038 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,4 mL) se le añadió trietilamina (0,012 mL, 0,083 mmoles) y cloruro de bencenosulfonilo (0,006 mL, 0,042 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 0,75 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 10%/ácido trifluoroacético al 0,1% en agua para producir el compuesto del título (10,7 mg, 48%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,14 (d, $J=4,04$ Hz, 2 H) 0,41 (d, $J=7,72$ Hz, 2 H) 1,01 (m, $J=7,54$, 7,54 Hz, 1H) 2,83 (d, $J=6,99$ Hz, 2 H) 4,07 (d, $J=6,25$ Hz, 2 H) 6,38 (s ancho, 1 H) 7,30 (s, 1H) 7,41 (t, $J=7,54$ Hz, 1 H) 7,65 (m, 3 H) 7,86 (m, 3 H) 8,06 (d, $J=8,82$ Hz, 1H) 8,15 (d, $J=6,99$ Hz, 1 H) 8,42 (t, $J=6,25$ Hz, 1 H) 14,43 (s ancho, 1 H).

Ejemplo 431**N-[(3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-7-il)metil]-1-fenilmetanosulfonamida**

A una solución del producto del Ejemplo 353E (16,5 mg, 0,037 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,4 mL) se le añadió trietilamina (0,011 mL, 0,079 mmoles). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de α -toluenosulfonilo (0,008 g, 0,041 mmoles). La mezcla de reacción se templó a 23°C y se agitó durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se calentó después a 50°C y se agitó durante 1,75 horas. Se añadieron trietilamina (0,010 mL, 0,074 mmoles) y cloruro de α -toluenosulfonilo (0,007 g, 0,037 mmoles) adicionales y la mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 10%/ácido trifluoroacético al 0,1% en agua a acetonitrilo al 95%/ácido trifluoroacético al 0,1% en agua para producir el compuesto del título (7,7 mg, 35%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,15 (d, $J=4,04$ Hz, 2 H) 0,42 (d, $J=7,72$ Hz, 2 H) 1,00 (m, 1 H) 2,84 (d, $J=7,35$ Hz, 2 H) 4,23 (d, $J=5,52$ Hz, 2 H) 4,44 (s, 2 H) 6,37 (s ancho, 1H) 7,32 (s, 1 H) 7,42 (m, 6 H) 7,86 (m, 2 H) 8,07 (d, $J=8,46$ Hz, 1 H) 8,16 (dd, 1 H) 14,50 (s ancho, 1 H).

Ejemplo 432A**1-(ciclobutilamino)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

Una solución del producto del Ejemplo 350A (0,516 g, 2,9 mmoles) y ciclobutanona (1,05 g, 15,0 mmoles) en ácido acético (0,90 g, 15,0 mmoles) y metanol (20 mL) se trató en porciones con cianoborohidruro de sodio (0,94 g, 15,0 mmoles), se agitó durante 48 horas y se concentró. El residuo se trató con bicarbonato de sodio acuoso 0,5 M, se aciduló a pH 2 con ácido clorhídrico 1M y se extrajo con acetato de etilo. El acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 3:2 para producir el compuesto del título (0,400 g, 60%). EM (ESI $^+$) m/z 231 (M+H) $^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,52 (m, 1 H) 1,63 (m, 1 H) 1,96 (m, 4 H) 3,64 (m, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 6,26 (d, $J=6,62$ Hz, 1 H) 7,20 (t, $J=8,09$ Hz, 1H) 7,61 (m, 1H) 7,84 (m, 2 H) 11,42 (s, 1 H).

Ejemplo 432B**3-[bis(metil)metileno]-1-(ciclobutilamino)quinolino-2,4(1H,3H)-diona**

Una solución del producto del Ejemplo 432A (0,115 g, 0,5 mmoles) y sulfato de tris(metil)metilmetilo (preparado utilizando los procedimientos de Synthesis, 22-25, 1988; M. Barbero, S. Cadamuro, I. Degani, R. Fochi, A. Gatti, V. Regondi) (0,27 g, 1,0 mmoles) en piridina (0,316 g, 4,0 mmoles) y dioxano (5,0 mL) se calentó a 60°C durante 30 minutos. Se añadió sulfato de tris(metil)metilmetilo adicional (0,27 g, 1,0 mmoles) y se continuó calentando durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a 25°C y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 95/5 diclorometano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (0,146 g, 87% rendimiento). EM (ESI $^+$) m/z 335 (M+H) $^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,54 (m, 1 H) 1,66 (m, 1 H) 1,99 (m, 4 H) 2,61 (s, 6 H) 3,62 (m, 1 H) 6,18 (d, $J=6,25$ Hz, 1 H) 7,15 (t, $J=7,54$ Hz, 1 H) 7,63 (m, 1 H) 7,72 (d, $J=8,09$ Hz, 1H) 7,98 (dd, $J=7,91$, 1,29 Hz, 1H).

Ejemplo 432C**N-{3-[1-(ciclobutilamino)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}metanosulfonamida**

Una mezcla del producto del Ejemplo 425D (0,195 g, 0,585 mmoles, 1,5 eq.) y el producto del Ejemplo 432B (0,100 g, 0,390 mmoles, 1,5 eq.) en dioxano anhidro (10 mL) se calentó durante 1 hora a 120°C. Después de enfriar a 25°C, la mezcla de reacción se trató con metanol (20 mL) y éter dietílico (20 mL) y el producto precipitado se recogió mediante filtración a vacío para producir el compuesto del título (25 mg, 12% rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-

δ 1,69 (m, 2 H) 2,13 (m, 4 H) 3,10 (s, 3 H) 3,77 (m, 1 H) 6,57 (s, 1H) 7,44 (t, $J=7,35$ Hz, 1 H) 7,65 (m, 3 H) 7,89 (t, $J=7,35$ Hz, 1 H) 8,06 (d, $J=8,46$ Hz, 1 H) 8,16 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 10,31 (s, 1 H) 14,16 (s, 1 H) 15,03 (s, 1 H). EM (ESI⁺) $m/z=504$ (M+H)⁺.

Ejemplo 433

5 N-(3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)metanosulfonamida

Una solución del producto del Ejemplo 353B (0,090 g, 0,269 mmoles, 1 eq.), y el producto del Ejemplo 425D (0,071g, 0,269 mmoles), 1 eq.), en dioxano anhidro (5 mL) se calentó durante 1 hora a 120°C. Después de enfriar la mezcla de reacción a 25°C, se añadieron metanol (20 mL) y éter dietílico (20 mL) y el producto precipitado se recogió mediante filtración a vacío para producir el compuesto del título (21 mg, rendimiento 15,5%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,16 (m, 2 H) 0,41 (m, 2 H) 1,07 (m, 1 H) 2,85 (m, 2 H) 3,10 (s, 3 H) 6,44 (m, 1 H) 7,44 (t, $J=7,54$ Hz, 1 H) 7,62 (m, 2 H) 7,71 (m, 1 H) 7,90 (t, $J=7,91$ Hz, 1 H) 8,10 (d, $J=8,46$ Hz, 1 H) 8,17 (d, $J=6,99$ Hz, 1 H) 10,30 (m, 1 H) 14,15 (m, 1 H). EM (ESI⁺) $m/z=504$ (M+H)⁺.

Ejemplo 434

15 4-hidroxi-3-[8-(hidroximetil)-1,1-dioxido-4,9-dihidroimidazo[4,5-*h*][1,2,4]benzotiadiazin-3-il]-1-(3-metilbutil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

El producto del Ejemplo 377 (14 mg, 0,033 mmoles) se trató con HCl 4N (0,5 mL) y ácido glicólico (4 mg, 0,052 mmoles) y la mezcla resultante se calentó 24 horas a reflujo. La mezcla se concentró a presión reducida hasta un sólido pastoso de color blanco. El sólido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 95:5 para producir el compuesto del título (10 mg, 63%). El compuesto del título se convirtió en la sal de sodio como se describe en el Ejemplo 1D. EM (ESI⁺) m/z : 483, RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,97 (d, $J=6,25$ Hz, 6 H) 1,50 (s, 1H) 1,64 (d, $J=6,99$ Hz, 1 H) 3,87 (s, 1 H) 4,08 (d, $J=6,62$ Hz, 1 H) 4,30 (d, $J=6,99$ Hz, 1 H) 4,54 (s, 1 H) 4,66 (d, $J=6,62$ Hz, 1 H) 4,73 (s, 1 H) 5,33 (d, $J=6,62$ Hz, 1 H) 7,04 (d, $J=8,82$ Hz, 1 H) 7,14 (dd, $J=7,35$, 4,78 Hz, 1 H) 7,76 (d, $J=8,82$ Hz, 1 H) 8,39 (dd, $J=7,54$, 2,02 Hz, 1 H) 8,53 (m, 1 H) 12,49 (s, 1 H).

25 Ejemplo 435A

{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}amino)sulfonilcarbamato de 2-cloroetilo

Una solución de isocianato de clorosulfonilo (33 mg, 0,23 mmoles) en diclorometano (8 mL) se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota 2-cloroetanol (18,8 mg, 0,23 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 90 minutos seguido de la adición de una solución que contenía el producto del Ejemplo 205 (100 mg, 0,23 mmoles) y trietilamina (71 mg, 0,70 mmoles) en diclorometano (2 mL). La mezcla se agitó durante 24 hrs a 25°C después se repartió entre diclorometano (25 mL) y ácido clorhídrico acuoso 1N (20 mL). La capa orgánica resultante se separó y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (96 mg, 67%). EM (ESI⁺) m/z 611 (M-H)⁻. RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,98 (d, $J=6,62$ Hz, 6 H) 1,57 (m, 2 H) 1,69 (m, 1H) 3,78 (m, 2 H) 4,32 (m, 2 H) 4,49 (m, 2 H) 7,51 (m, 2 H) 7,63 (s, 1H) 7,77 (d, $J=9,19$ Hz, 1 H) 8,56 (dd, $J=7,72$, 1,10 Hz, 1 H) 8,90 (dd, $J=4,41$, 1,47 Hz, 1 H) 11,15 (s, 1 H) 12,26 (s, 1 H) 14,10 (s, 1 H).

Ejemplo 435B

N-{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}-2-oxo-1,3-oxazolidino-3-sulfonamida

A una solución del producto del Ejemplo 435A (90 mg, 0,147 mmoles) en diclorometano (10 mL) se le añadió trietilamina (1 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 6 horas. La reacción se trató con ácido clorhídrico acuoso 1N (10 mL) y se extrajo con diclorometano (20 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (70 mg, 82%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,98 (d, $J=6,62$ Hz, 6 H) 1,57 (m, 2 H) 1,69 (m, 1 H) 3,98 (m, 2 H) 4,36 (m, 2 H) 4,48 (m, 2 H) 7,49 (dd, $J=7,72$, 4,78 Hz, 1H) 7,60 (m, 1H) 7,62 (s, 1 H) 7,75 (d, $J=8,82$ Hz, 1H) 8,56 (m, 1H) 8,89 (m, 1H) 11,59 (s, 1H) 14,15 (s, 1 H).

Ejemplo 435C

N-[3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]-N'-(2-feniletil)sulfamida

Una mezcla del producto del Ejemplo 435B (28 mg, 0,05mmoles) y fenetilamina (6 mg, 0,05 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) y trietilamina (0,5 mL) se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C, se diluyó con acetato de etilo, se extrajo con 10 mL de HCl 1 N, seguido de 10 mL de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a vacío. El producto se aisló mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 25% en diclorometano para proporcionar 2 mg del

compuesto del título (10% rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,98 (d, $J=6,62$ Hz, 6 H) 1,57 (m, 2 H) 1,69 (m, 1H) 2,68 (m, 2 H) 3,09 (m, 2 H) 4,49 (m, 2 H) 7,20 (m, 5 H) 7,46 (m, 1 H) 7,51 (m, 1 H) 7,60 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 7,68 (d, $J=8,82$ Hz, 1 H) 7,97 (m, 1H) 8,56 (dd, $J=8,09$, 1,84 Hz, 1 H) 8,89 (m, 1H) 10,28 (s, 1 H) 14,13 (s, 1H) 15,23 (s, 1H).

Ejemplo 436

2,2-dioxido de 3-[3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]diazatiano-1-carboxilato de bencilo

Una solución de isocianato de clorosulfonilo (24,5 μL , 0,281 mmoles) en diclorometano (2 mL) se trató gota a gota con alcohol bencílico (29 μL , 0,281 mmoles) a 25°C, se agitó a 25°C durante 30 min, se trató con una solución del producto del Ejemplo 205 (100 mg, 0,234 mmoles) y trietilamina (130 μL , 0,936 mmoles) en diclorometano (3 mL) y se agitó durante 2 hrs a 25°C. La mezcla de reacción se trató con diclorometano (10 mL) y ácido clorhídrico acuoso 1N (10 mL). La capa orgánica resultante se separó y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (122 mg, 81%). EM (ESI $^-$) m/z 639 (M-H) $^-$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,59 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 4,49 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,32 (m, 5H), 7,48 (m, 2H), 7,65 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,57 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 8,90 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 11,17 (s, 1H), 12,19 (s ancho, 1H), 14,11 (s ancho, 1H).

Ejemplo 437

N-[3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]sulfamida

Una solución del producto del Ejemplo 436 (40 mg, 0,0625 mmoles) en metanol (5 mL) se trató con paladio sobre carbono al 10% (20 mg), y se agitó a 25°C durante 5 horas en una atmósfera de hidrógeno. La solución resultante se filtró después y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 78%). EM (ESI $^-$) m/z 505 (M-H) $^-$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,98 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 4,42 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,82 (s ancho, 1H), 9,99 (s ancho, 1H).

Ejemplo 438

3-[3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]-1-propildiazatiano-1-carboxilato de 2,2-dioxido de bencilo

Una solución de trifetilfosfina (1,5 eq) en diclorometano se trató gota a gota con azodicarboxilato de dietilo (1,5 eq) a 25°C. La solución se dejó agitando durante 10 min seguido de la adición gota a gota de una solución que contenía el producto del Ejemplo 436 (1 eq) y n-propanol (1,1 eq) en diclorometano. La solución resultante se agitó a 25°C durante 20 horas, seguido de la adición de diclorometano y ácido clorhídrico acuoso 1N. La capa orgánica resultante se separó y se secó sobre sulfato de magnesio, y se filtró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 439

N-[3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]-N'-propilsulfamida

Una solución del producto del Ejemplo 438 en metanol se trató con paladio sobre carbono al 10% y se agitó a 25°C durante 5 horas en una atmósfera de hidrógeno. La solución resultante se filtró después y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 440

2,2-dioxido de 3-[3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]diazatiano-1-carboxilato de metilo

A una solución agitada de isocianato de clorosulfonilo (4,9 μL , 0,0562 mmoles) en diclorometano (2 mL) se le añadió gota a gota metanol (2,3 μL , 0,0562 mmoles) a 25°C. Después de 30 minutos, se añadió una solución del producto del Ejemplo 205 (20 mg, 0,0468 mmoles) y trietilamina (26 μL , 0,187 mmoles) en diclorometano (2 mL) y se agitó durante 24 horas a 25°C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 mL) y ácido clorhídrico acuoso 1N (10 mL). La capa orgánica resultante se separó y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 39%) en forma de una sal de trietilamina. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,98 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,38 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 4,50 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,63 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,57 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 8,90 (dd, $J = 4,4, 1,8$ Hz, 1H), 11,15 (s, 1H), 12,10 (s, 1H), 14,10 (s, 1H). EM (ESI $^-$) m/z 563 (M-H) $^-$.

Ejemplo 441**2,2-dioxido de 3-[3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]-1-metildiazatiano-1-carboxilato de bencilo**

Una solución del producto del Ejemplo 436 (0,032 g, 0,05 mmoles) en tetrahidrofurano/metanol 1:1 (2 ml) a

- 5 -10°C se trató gota a gota con trimetilsilildiazometano (2,0 M en hexanos, 50 µL, 0,1 mmoles), después se agitó a 25°C durante 16 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 3% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 15% rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99 (d, J=6,25 Hz, 6 H) 1,58 (m, 2 H) 1,69 (m, 1 H) 3,21 (s, 3 H) 4,49 (m, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 7,32 (m, 5 H) 7,46 (m, 1 H) 7,51 (dd, J=7,91, 4,60 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,57 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1 H) 8,90 (dd, J=4,78, 1,47 Hz, 1H) 11,29 (s, 1 H) 14,09 (s, 1 H). EM (ESI⁺) m/z 653 (M-H)⁺.
- 10

Ejemplo 442**N-[3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]-N'-metilsulfamida**

- 15 Una solución del producto del Ejemplo 441 (14 mg, 0,0214 mmoles) en metanol (3 mL) se hizo reaccionar con paladio sobre carbono al 10% (10 mg) en una atmósfera de hidrógeno a 25°C agitando durante 2 horas. La solución se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 73%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,94 (d, J= 6,6 Hz, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 4,45 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 8,57 (m, 1H), 8,84 (m, 1H), 10,18 (s ancho, 1H). EM (ESI⁺) m/z 519 (M-H)⁺.

Ejemplo 443

- 20 **2,2-dioxido de 3-[3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]diazatiano-1-carboxilato de 2-aminoetilo**

- A una solución de isocianato de clorosulfonilo (7,3 µL, 0,0843 mmoles) en diclorometano (2 mL) se le añadió N-(2-hidroxi-etil)carbamato de t-butilo (13,6 mg, 0,0843 mmoles) a 25°C. Después de 30 minutos, la solución se trató con una solución del producto del Ejemplo 205 (30 mg, 0,0703 mmoles) y trietilamina (39 µL, 0,281 mmoles) en diclorometano (2 mL) y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 mL) y ácido clorhídrico acuoso 1N (10, mL). La capa orgánica resultante se separó y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters Symmetry C₈ (25mm x 100mm, tamaño de partícula 7 µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%/amonio acetato 10 mM en agua a lo largo de 8 minutos (tiempo de proceso 10 minutos) a una velocidad de flujo de 40 mL/min para proporcionar 8 mg de un sólido. Este sólido se trató con una solución de ácido trifluoroacético (1,6 mL) y diclorometano (0,4 mL) a 25°C durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 24%) en forma de una sal de ácido trifluoroacético RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,98 (d, J= 6,6 Hz, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 4,21 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,46 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (s ancho, 2H), 8,55 (dd, J= 7,7, 1,8 Hz, 1H), 8,86 (m, 1H). EM (ESI⁺) m/z 592 (M-H)⁺.
- 25
- 30
- 35

Ejemplo 444**N-ciclopentil-N'-[3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]sulfamida**

- 40 Al producto del Ejemplo 435B (0,029 g, 0,05 mmoles) en acetonitrilo (2 mL) se le añadió 1-aminociclopentano (0,0085 g, 0,0099 mL, 0,1 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 80°C durante 2 horas y se enfrió a aproximadamente 25°C. El disolvente se eliminó en una corriente de gas nitrógeno caliente, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters Symmetry C₈ (25mm x 100mm, 7µm tamaño de partícula) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%/acetato de amonio 10 mM en agua a lo largo de 8 minutos (tiempo de proceso 10 minutos) a una velocidad de flujo de 40 mL/min produjo el compuesto del título (11 mg, 38%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,97 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,51 (m, 11 H) 3,53 (m, "l H) 4,48 (m, 2 H) 7,49 (m, 2 H) 7,60 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,70 (d, J=9,19 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=7,35 Hz, 1 H) 8,55 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1H) 8,88 (dd, J=4,60, 1,65 Hz, 1 H) 10,19 (s, 1 H) 14,06 (s, 1 H). (ESI⁻) m/z 573 (M-H).
- 45

Ejemplo 445

- 50 **N-ciclobutil-N'-[3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]sulfamida**

Al producto del Ejemplo 435B (0,029 g, 0,05 mmoles) en acetonitrilo (2 mL) se le añadió 1-aminociclobutano

(0,0071 g, 0,0085 mL, 0,1 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 80°C durante 2 horas y se enfrió a aproximadamente 25°C. El disolvente se eliminó en una corriente de gas nitrógeno caliente, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters Symmetry C₈ (25mm x 100mm, tamaño de partícula 7 µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%/acetato de amonio 10 mM en agua a lo largo de 8 minutos (tiempo de proceso 10 minutos) a una velocidad de flujo de 40 mL/min para dar el compuesto del título (8 mg, 28%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,98 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,64 (m, 7 H) 2,05 (m, 2 H) 3,68 (m, 1 H) 4,49 (m, 2 H) 7,50 (m, 2 H) 7,59 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,73 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,16 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 8,56 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1H) 8,90 (dd, J=4,60, 1,65 Hz, 1 H) 10,17 (s, 1 H) 14,02 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 559 (M-H)⁻.

A-825309.1

Ejemplo 446A

4-[(3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)amino)sulfonil]amino]-1-piperidinocarboxilato de terc-butilo

Al producto del Ejemplo 435B (0,029 g, 0,05 mmoles) en acetonitrilo (2 mL) se le añadió N-1-Boc-4-amino piperidina (0,020 g, 0,1 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 80°C durante 2 horas y se enfrió a aproximadamente 25°C. El disolvente se eliminó en una corriente de gas nitrógeno caliente, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters Symmetry C₈ (25mm x 100mm, tamaño de partícula 7 µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%/acetato de amonio 10 mM en agua a lo largo de 8 minutos (tiempo de proceso 10 minutos) a una velocidad de flujo de 40mL/min para dar el compuesto del título (12 mg, 35%).

Ejemplo 446B

N-[3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]-N-(4-piperidinil)sulfamida

El producto del Ejemplo 446A (0,012 g, 0,017 mmoles) se disolvió en la solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 N, 3 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de su sal hidrocioruro (10 mg, 92%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 0,99 (d, J=6,25 Hz, 6 H) 1,70 (m, 7 H) 2,95 (m, 2 H) 3,16 (m, 3 H) 4,49 (m, 2 H) 7,50 (m, 2 H) 7,63 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,73 (d, J=9,19 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=7,35 Hz, 1 H) 8,52 (m, 1H) 8,56 (dd, J=7,91, 1,65 Hz, 1 H) 8,75 (m, 1 H) 8,90 (dd, J=4,60, 1,65 Hz, 1 H) 10,34 (s, 1 H) 14,08 (s, 1H). EM (ESI-) m/z 588 (M-H)⁻.

A-825311.0

Ejemplo 447 DL2

N-(2-hidroxi-etil)-N-[3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-12-dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]sulfamida

Al producto del Ejemplo 435 B (0,006 g, 0,0104 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió agua (0,1 ml) y etóxido de sodio en etanol (20% p/p, 1 ml). La mezcla se agitó durante 24 horas a 25°C. La reacción se concentró en una corriente de gas nitrógeno caliente, y el residuo se trató con ácido clorhídrico 1N (2 ml) agitando durante 10 min. El sólido resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título (4 mg, 70%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 0,99 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,58 (m, 2 H) 1,71 (m, 1H) 2,92 (m, 2 H) 3,39 (m, 2 H) 4,50 (m, 2 H) 7,51 (m, 2 H) 7,61 (d, J=2,21 Hz, 1H) 7,72 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,80 (t, J=5,88 Hz, 1H) 8,56 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1 H) 8,89 (dd, J=4,41, 1,47, 1 H) 10,21 (s, 1 H) 14,08 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 549 (M-H)⁻.

Ejemplo 448

3-[(3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)amino)sulfonil]amino]propanamida

Al producto del Ejemplo 435B (0,029 g, 0,05 mmoles) en acetonitrilo (2 mL) se le añadieron hidrocioruro de glicinamida (0,0125 g, 0,1 mmoles) y carbonato de potasio (0,4 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 80°C durante 2 horas y se enfrió a aproximadamente 25°C. El disolvente se eliminó en una corriente de gas nitrógeno caliente y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters Symmetry C₈ (25mm x 100mm, tamaño de partícula 7 µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%/acetato de amonio 10 mM en agua a lo largo de 8 minutos (tiempo de proceso 10 minutos) a una velocidad de flujo de 40 mL/min para dar el compuesto del título (3 mg, 10%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,59 (m, 2 H) 1,70 (m, 1 H) 2,25 (t, J=7,54 Hz, 2 H) 3,07 (m, 2 H) 4,49 (m, 2 H) 6,80 (s, 1 H) 7,30 (s, 1H) 7,50 (m, 2 H) 7,61 (d, J=2,21 Hz, 1H) 7,70 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,82 (t, J=5,70 Hz, 1 H) 8,56 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 8,89 (dd, J=4,41 Hz, 1,47 Hz, 1 H) 10,23 (s, 1 H) 14,13 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 576 (M-H)⁻.

A-832731.0

Ejemplo 449**N-[3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]-1-azetidinosulfonamida**

Al producto del Ejemplo 435B (0,029 g, 0,05 mmoles) en acetonitrilo (2 mL) se le añadió hidrocloreto de azetidina (0,0095 g, 0,1 mmoles) y carbonato de potasio (0,4 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 80°C durante 2 horas y se enfrió a aproximadamente 25°C. El disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno caliente, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters Symmetry C₈ (25mm x 100mm, tamaño de partícula 7µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%/acetato de amonio 10 mM en agua a lo largo de 8 minutos (tiempo de proceso 10 minutos) a una velocidad de flujo de 40 mL/min para dar el compuesto del título (2 mg, 7%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,58 (m, 2 H) 1,71 (m, 1 H) 2,15 (m, 2 H) 3,83 (t, J=7,54 Hz, 4 H) 4,49 (m, 2 H) 7,53 (m, 2 H) 7,63 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,72 (d, J=9,19 Hz, 1 H) 8,56 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1 H) 8,90 (dd, J=4,41, 1,84 Hz, 1H) 10,50 (s, 1 H) 14,11 (s, 1H). EM (ESI-) m/z 545 (M-H)⁺.

A-832735.0**Ejemplo 450 DL2****3-hidroxi-N-[3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]-1-azetidinosulfonamida**

Al producto del Ejemplo 435B (0,029 g, 0,05 mmoles) en acetonitrilo (2 mL) se le añadió hidrocloreto de 3-hidroxiazetidina (0,011 g, 0,1 mmoles) y carbonato de potasio (0,4 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 80°C durante 2 horas y se enfrió a aproximadamente 25°C. El disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno caliente, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters Symmetry C₈ (25mm x 100mm, tamaño de partícula 7µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%/acetato de amonio 10 mM en agua a lo largo de 8 minutos (tiempo de proceso 10 minutos) a una velocidad de flujo de 40 mL/min para dar el compuesto del título (3 mg, 13%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,58 (m, 2 H) 1,71 (m, 1 H) 3,66 (m, 2 H) 3,92 (m, 2 H) 4,38 (m, 1 H) 4,50 (m, 2 H) 7,55 (m, 3 H) 7,73 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,57 (dd, J=8,09 Hz, 1,08 Hz, 1 H) 8,90 (dd, J=4,41, 1,84 Hz, 1H) 10,55 (s, 1H) 14,08 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 561 (M-H)⁺.

Ejemplo 451A**1-([3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]amino)sulfonil)-3-pirrolidinilcarbamato de *terc*-butilo**

Al producto del Ejemplo 435B (0,029 g, 0,05 mmoles) en acetonitrilo (2 mL) se le añadió N-Boc-3-amino pirrolidina (0,0186 g, 0,1 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 80°C durante 2 horas y se enfrió a aproximadamente 25°C. El disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno caliente, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters Symmetry C₈ (25mm x 100mm, tamaño de partícula 7 µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%/acetato de amonio 10 mM en agua a lo largo de 8 minutos (tiempo de proceso 10 minutos) a una velocidad de flujo de 40 mL/min para dar el compuesto del título (23 mg, 68%).

Ejemplo 451B**3-amino-N-[3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]-1-pirrolidinosulfonamida**

El producto del Ejemplo 446A (0,012 g, 0,017 mmoles) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4N, 3 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante aproximadamente 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de su sal hidrocloreto (16 mg, 88%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-4) δ 0,98 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,54 (m, 2 H) 1,67 (m, 1 H) 1,91 (m, 1 H) 2,18 (m, 1 H) 3,26 (m, 2 H) 3,50 (m, 2 H) 3,79 (m, 1H) 4,43 (m, 2 H) 7,40 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1H) 7,58 (m, 3 H) 8,22 (s, 3 H) 8,50 (dd, J=7,71 Hz, 1,47 Hz, 1 H) 8,80 (d, J=3,31 Hz, 1 H) 10,52 (s, 1 H) 14,55 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 574 (M-H)⁺.

Ejemplo 452A**cloruro 1-piperidinosulfonilo**

Una solución de cloruro de sulfurilo (1N en diclorometano, 75 mL, 75 mmoles) a -20°C, se trató gota a gota con piperidina (12,6 g, 150 mmoles), se agitó a 0°C durante 2 horas, y se repartió entre diclorometano y agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con HCl acuoso 1N, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se destiló a presión reducida (1 mm Hg) a 105°C para producir el compuesto del título (5 gramos).

Ejemplo 452B**N-[3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]-1-piperidinosulfonamida**

Una mezcla del producto del Ejemplo 205 (2 mg, 0,1 ml), el producto del Ejemplo 451A (17 mg, 0,1 mmoles) y trietilamina (0,1 mL) en diclorometano (2 mL) se agitó durante 18 horas a 25°C, se diluyó con diclorometano (25 mL) y se lavó con HCl 1 N y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters Symmetry C₈ (25mm x 100mm, tamaño de partícula 7 µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%/acetato de amonio 10 mM en agua a lo largo de 8 minutos (tiempo de proceso 10 minutos) a una velocidad de flujo de 40 mL/min para proporcionar el compuesto del título (10 mg). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,98 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,43 (s, 6 H) 1,57 (m, 2 H) 1,69 (m, 1 H) 3,14 (s, 4 H) 4,49 (m, 2 H) 7,51 (m, 1H) 7,53 (s, 1 H) 7,60 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,72 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,56 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1H) 8,90 (dd, J=4,7 8, 1,84 Hz, 1 H) 10,47 (s, 1 H) 14,06 (s, 1 H) 15,05 (s, 1 H). EM (ESI⁺) m/z 573 (M-H)⁺.

A-805330.0**Ejemplo 453 DLM****N-bencil-N'-[3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]sulfamida**

Una mezcla del producto del Ejemplo 435B (28 mg, 0,05 mmoles), bencilamina (6 mg, 0,05 mmoles) y trietilamina (0,5 mL) en acetonitrilo (2 mL) se agitó a 70°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 25°C, se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 N (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters Symmetry C₈ (25mm x 100mm, tamaño de partícula 7 µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%/acetato de amonio 10 mM en agua a lo largo de 8 minutos (tiempo de proceso 10 minutos) a una velocidad de flujo de 40 mL/min para producir el compuesto del título (12 mg). RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 0,99 (d, J=6,25 Hz, 6 H) 1,65 (m, 3 H) 4,08 (d, J=6,25 Hz, 2 H) 4,49 (m, 2 H) 7,22 (m, 5 H) 7,45 (m, 1 H) 7,51 (dd, J=8,09, 4,78 Hz, 1 H) 7,61 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,69 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,41 (t, J=6,25 Hz, 1 H) 8,57 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1 H) 8,90 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1 H) 10,33 (s, 1 H) 14,08 (s, 1 H) 15,15 (s, 1 H). EM (ESI⁺) m/z 595 (M-H)⁺.

Ejemplo 454**3-[[[3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]amino}sulfonil]amino]benzoato de****etilo**

Una solución de éster etílico de ácido 3-amino-benzoico (0,165 g, 1,0 mmoles) en diclorometano (6 mL) a aproximadamente 0°C se añadió gota a gota a ácido clorosulfónico (0,128 g, 1,1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 h y después se añadió pentacloruro de fósforo (0,229 g, 1,1 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió después a aproximadamente 25°C y el disolvente se evaporó a presión reducida. Una solución del residuo en diclorometano (10 mL) se trató con el producto del Ejemplo 205 (0,214 g, 0,5 mmoles), seguido de trietilamina (0,152 g, 1,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 3 horas y después se vertió en 25 mL de ácido clorhídrico acuoso 1N. La mezcla de reacción se extrajo después con diclorometano (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-2%/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,166 g, 48% rendimiento). RMN H¹ (300 MHz, DMSO- d₆) δ 0,98 (d, J=6,25 Hz, 6 H) 1,30 (t, J=7,17 Hz, 3 H) 1,56 (m, 2 H) 1,68 (m, 1 H) 4,29 (c, J=6,99 Hz, 2 H) 4,48 (m, 2 H) 7,44 (m, 4 H) 7,57 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,62 (dt, J=7,36, 1,47 Hz, 1 H) 7,69 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 8,55 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1 H) 8,88 (dd, J=4,41, 1,84 Hz, 1 H) 10,80 (s, 1 H) 10,88 (s, 1 H) 14,11 (s, 1 H). EM (ESI⁺) m/z 655,1 (M+H)⁺, 672,2 (M+NH₄)⁺, 677,0 (M+Na)⁺, (ESI⁺) m/z 653,1 (M-H)⁺.

A-824028.0**Ejemplo 455****ácido 3-[[[3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-****dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]amino}sulfonil]amino]benzoico**

Una solución del producto del Ejemplo 454 (25,5 mg, 0,389 mmoles) en 1 mL de hidróxido de sodio acuoso 1N y 1 mL de metanol se agitó a 25°C durante 17 horas, y se concentró en una corriente de nitrógeno caliente. El residuo se trató con 2 mL de ácido clorhídrico acuoso 1N. El sólido resultante se aisló mediante filtración a vacío, se lavó con 10

mL de agua, y se secó para proporcionar el compuesto del título (21,4 mg, 88% rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,98 (d, $J=6,62$ Hz, 6 H) 1,56 (m, 2 H) 1,68 (m, 1 H) 4,48 (m, 2 H) 7,32-7,53 (m, 4 H) 7,59 (m, 2 H) 7,69 (d, $J=8,82$ Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 8,55 (dd, $J=8,09$, 1,84 Hz, 1 H) 8,88 (dd, $J=4,78$, 1,47 Hz, 1 H) 10,79 (s, 1H) 10,88 (s, 1 H) 13,01 (s ancho, 1 H) 14,12 (s ancho, 1 H). EM (ESI $^+$) m/z 627,1 (M+H) $^+$, 649,1 (M+Na) $^+$, (ESI $^-$) m/z 625,1 (M-H) $^-$.

5 **Ejemplo 456**

3-[(3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)amino)sulfonil]amino]benzamida

Una solución del producto del Ejemplo 454 (7,6 mg, 0,012 mmoles) en 1 mL de hidróxido de amonio se agitó a 25°C durante 17 horas. El disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno caliente para proporcionar el compuesto del título (7,4 mg). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96 (d, $J=6,62$ Hz, 6 H) 1,47 (m, 2 H) 1,64 (m, 1 H) 4,30 (m, 2 H) 7,14 (m, 1 H) 7,28 (m, 6 H) 7,43 (s, 1 H) 7,49 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,36 (dd, $J=7,54$, 1,65 Hz, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 10,45 (s ancho, 1 H) 10,51 (s ancho, 1 H) 15,89 (s ancho, 1 H).

Ejemplo 457^a

4-(benciloxi)-1-isopentil-2(1H)-piridinona

Una solución de 4-benciloxi-1H-piridin-2-ona (1,0 g, 4,97 mmoles) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (1,86 mL, 12,43 mmoles) y 1-bromo-3-metilo butano (0,715 mL, 5,96 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (20 mL) se calentó a 65°C durante 5 días. La solución se enfrió a aproximadamente 25°C y se repartió entre cloruro de amonio acuoso al 10% y diclorometano, la capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,569 g, 42%).

Ejemplo 457B

4-hidroxi-1-isopentil-2(1H)-piridinona

El producto del Ejemplo 457A (0,452 g, 1,67 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL) se trató con formiato de amonio (0,30 g, 5,01 mmoles) y una cantidad catalítica de hidróxido de paladio al 20% sobre carbono a 60°C durante 2 horas. La reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,30 g, 100%).

Ejemplo 457C

3-[bis(metilsulfanil)metilen]-1-isopentil-2,4(1H,3H)-piridinodiona

El producto del Ejemplo 457B (2,24 g, 12,37 mmoles) en piridina (8,0 mL, 98,96 mmoles) y dioxano (50 mL) a 90°C se trató con sulfato de tris(metililo)metilmetilo en exceso (preparado utilizando los procedimientos de Synthesis, 22-25, 1988; M. Barbero, S. Cadamuro, I. Degani, R. Fochi, A. Gatti, V. Regondi), se agitó a 90°C durante 1,5 horas y se enfrió a aproximadamente 25°C. La reacción solución se decantó de los sólidos resultantes y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en hexanos y se cargó en un lecho de gel de sílice (300 mL) y se hizo eluir con hexano seguido de diclorometano después acetato de etilo al 25% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (2,42 g, 75%).

Ejemplo 457D

3-(7-amino-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-isopentil-2(1H)-piridinona

El producto del Ejemplo 457C (2,08 g, 7,29 mmoles) se trató con el producto del Ejemplo 414A (2,00 g, 6,96 mmoles) en dioxano (20 mL) a 115°C durante 30 minutos, se enfrió a 25°C y se concentró a presión reducida. Una solución del residuo en 4M ácido clorhídrico en dioxano (20 mL) se agitó a 25°C durante 18 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con diclorometano y se filtró para producir el compuesto del título. El producto filtrado que contenía el intermedio protegido se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 1% en diclorometano. El producto protegido se volvió a someter a las condiciones de desprotección anteriores para proporcionar el compuesto del título en forma de su sal hidrocioruro (2,02 g, 96%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (s, 3 H) 0,94 (s, 3 H) 1,58 (m, 3 H) 3,99 (m, 2 H) 6,31 (d, $J=7,35$ Hz, 1 H) 6,96 (m, 2 H) 7,34 (d, $J=8,46$ Hz, 1 H) 8,04 (d, $J=7,35$ Hz, 1 H) 14,04 (s, 1 H) 14,19 (s, 1 H). EM (ESI $^-$) m/z 375 (M-H) $^-$.

Ejemplo 457E

2,2-dioxido de 3-[3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]diazatiano-1-carboxilato de bencilo

Una solución de isocianato de clorosulfonilo (61,8 mg, 0,436 mmoles) y alcohol bencílico (47,0 mg, 0,436 mmoles) en diclorometano (7,5 ml) se agitó a 25°C durante 1 hora seguido de la adición de una solución del producto

del Ejemplo 457D (150 mg, 0,363 mmoles) y trietilamina (183,7 mg, 1,82 mmoles) en diclorometano (14 mL), se agitó a 25°C durante 20 horas, y se repartió entre diclorometano (25 mL) y ácido clorhídrico acuoso 1N (25 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 93%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (s, 3 H) 0,95 (s, 3 H) 1,58 (m, 3 H) 4,00 (m, 2 H) 5,11 (s, 2 H) 6,35 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 7,32 (m, 5 H) 7,46 (dd, $J=9,01, 2,39$ Hz, 1 H) 7,61 (d, $J=2,57$ Hz, 1 H) 7,65 (d, $J=9,19$ Hz, 1 H) 8,09 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 11,10 (s, 1 H) 12,14 (s, 1 H) 13,87 (s, 1 H) 14,25 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 588 (M-H) $^-$.

Ejemplo 458N-[3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]sulfamida

Una solución del producto del Ejemplo 457E (40 mg, 0,068 mmoles) en metanol (5 mL) se agitó con paladio sobre carbono al 10% (22 mg) en una atmósfera de hidrógeno a 25°C durante 4 horas. La reacción se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 99%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (s, 3 H) 0,94 (s, 3 H) 1,58 (m, 3 H) 3,98 (m, 2 H) 6,32 (d, $J=4,41$ Hz, 1 H) 7,36 (s, 2 H) 7,47 (m, 1 H) 7,60 (m, 2 H) 8,06 (s, 1 H) 10,00 (s, 1 H) 13,97 (s, 1 H) 14,23 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 454 (M-H) $^-$.

Ejemplo 459 A

2-([3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]amino)sulfonil]amino]etilcarbamato de terc-butilo

Al producto del Ejemplo 435B (0,029 g, 0,05 mmoles) en acetonitrilo (2 mL) se le añadió N-(2-aminoetil)carbamato de terc-butilo (0,016 g, 0,016 mL, 0,1 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 80°C durante 2 horas y se enfrió a aproximadamente 25°C. El disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno caliente, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters Symmetry C₈ (25mm x 100mm, tamaño de partícula 7 μm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%/acetato de amonio 10 mM en agua a lo largo de 8 minutos (tiempo de proceso 10 minutos) a una velocidad de flujo de 40 mL/min para dar el compuesto del título (6,3 mg, 20%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,99 (d, $J=6,25$ Hz, 6 H) 1,34 (s, 9 H) 1,58 (m, 2 H) 1,68 (m, 1 H) 2,88 (m, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 4,50 (m, 2 H) 6,75 (s, 1 H) 7,50 (m, 2 H) 7,60 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 7,72 (d, $J=8,82$ Hz, 1 H) 7,87 (t, $J=5,70$ Hz, 1 H) 8,57 (dd, $J=8,09, 1,84$ Hz, 1 H) 8,90 (dd, $J=4,41, 1,84$ Hz, 1 H) 10,26 (s, 1 H) 14,09 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 648 (M-H) $^-$.

Ejemplo 459B

N-(2-aminoetil)-N'-[3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]sulfamida

Una solución del producto del Ejemplo 459A (0,0053 g, 0,0082 mmoles) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 N, 3 mL) y se agitó a 25°C y se agitó durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de la sal hidrocloreto (4 mg, 89%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,99 (d, $J=6,62$ Hz, 6 H) 1,56 (m, 2 H) 1,68 (m, 1 H) 2,89 (m, 2 H) 3,10 (m, 2 H) 4,49 (m, 2 H) 7,51 (m, 2 H) 7,62 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 7,74 (d, $J=8,82$ Hz, 1 H) 7,79 (s, 2 H) 8,03 (t, $J=5,70$ Hz, 1 H) 8,56 (dd, $J=7,72, 1,84$ Hz, 1 H) 8,89 (dd, $J=4,41, 1,84$ Hz, 1 H) 10,37 (s, 1 H) 14,16 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 548 (M-H) $^-$.

Ejemplo 460

1-([3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]amino)sulfonil]-3-piperidinocarboxilato de etilo

Al producto del Ejemplo 435B (0,029 g, 0,05 mmoles) en acetonitrilo (2 mL) se le añadió nipecotato de etilo (0,016 g, 0,016 mL, 0,1 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 80°C durante 2 horas, y se enfrió a aproximadamente 25°C. El disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno caliente, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters Symmetry C₈ (25mm x 100mm, tamaño de partícula 7 μm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%/acetato de amonio 10 mM en agua a lo largo de 8 minutos (tiempo de proceso 10 minutos) a una velocidad de flujo de 40 mL/min para dar el compuesto del título (20,3 mg, 63%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,98 (d, $J=6,62$ Hz, 6 H) 1,15 (t, $J=7,17$ Hz, 3 H) 1,45 (m, 2 H) 1,56 (m, 2 H) 1,68 (m, 2 H) 1,82 (m, 1 H) 2,88 (m, 1 H) 3,04 (m, 1 H) 3,63 (m, 1 H) 4,02 (m, 2 H) 4,49 (m, 2 H) 7,51 (dd, $J=9,01, 2,39$ Hz, 2 H) 7,57 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 7,70 (d, $J=8,46$ Hz, 1 H) 8,56 (dd, $J=8,09, 1,84$ Hz, 1 H) 8,88 (d, $J=3,68$ Hz, 1 H) 10,52 (s, 1 H) 14,13 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 645 (M-H) $^-$.

Ejemplo 461A

(2S)-1-(clorosulfonil)-2-pirrolidinocarboxilato de metilo

Una solución de hidrocloreto de éster metílico de L-prolina (0,33 g, 0,002 moles) en tolueno (5 mL), diclorometano (2 mL) y trietilamina (0,6 mL, 0,004 moles) se añadió gota a gota a lo largo de un período de 3 minutos a una solución fría (-20°C) de cloruro de sulfúrico (0,32 mL, 0,0039 moles) en tolueno. La mezcla se agitó durante 45

minutos adicionales a -20°C. La reacción se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título (0,40 g). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,13 (m, 2 H) 2,32 (m, 2 H) 3,58 (m, 1 H) 3,75 (m, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 4,40 (dd, J=8,82, 4,04 Hz, 1 H).

Ejemplo 461B

5 (2S)-1-((3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)amino)sulfonil)-2-pirrolidinocarboxilato de metilo

El producto del Ejemplo 205 (0,030 g, 0,0703 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) se trató con el producto del Ejemplo 461A (0,018 g, 0,077 mmoles) y trietilamina (0,011 ml, 0,077 mmoles), se agitó a 60°C durante 20 horas y se enfrió a aproximadamente 25°C. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters Symmetry C₈ (25mm x 100mm, tamaño de partícula 7 µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%/acetato de amonio 10 mM en agua a lo largo de 8 minutos (tiempo de proceso 10 minutos) a una velocidad de flujo de 40 mL/min para dar el compuesto del título (7 mg, 16%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99 (d, J=6,25 Hz, 6 H) 1,59 (m, 2 H) 1,67 (m, 2 H) 1,87 (m, 4 H) 2,09 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 3,60 (s, 3 H) 4,26 (dd, J=8,64, 3,86 Hz, 1 H) 4,50 (m, 2 H) 7,55 (m, 4 H) 7,73 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,57 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1 H) 8,90 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1 H) 10,53 (s, 1 H) 14,07 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 617 (M-H)⁻.

Ejemplo 462

N-[3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]-1-pirrolidinosulfonamida

El producto del Ejemplo 435B (0,029 g, 0,05 mmoles) en acetonitrilo (2 mL) se trató con pirrolidina (0,0076 g, 0,009 mL, 0,1 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 80°C durante 2 horas y se enfrió a aproximadamente 25°C. El disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno caliente, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters Symmetry C₈ (25mm x 100mm, tamaño de partícula 7 µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%/acetato de amonio 10 mM en agua a lo largo de 8 minutos (tiempo de proceso 10 minutos) a una velocidad de flujo de 40 mL/min para dar el compuesto del título (2,6 mg, 9%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,98 (d, J=6,25 Hz, 6 H) 1,23 (s, 1 H) 1,55 (s, 1 H) 1,75 (m, 1 H) 2,51 (m, 4 H) 3,21 (t, J=6,62 Hz, 4 H) 4,48 (s, 2 H) 7,60 (s, 6 H) 8,53 (s, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 559 (M-H)⁻.

Ejemplo 463

3-hidroxi-N-[3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]-1-piperidinosulfonamida

El producto del Ejemplo 435B (0,029 g, 0,05 mmoles) en acetonitrilo (2 mL) se trató con hidrocloreto de 3-hidroxipiperidina (0,0079 g, 0,1 mmoles) y trietilamina (0,00796 ml, 0,057 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 80°C durante 2 horas y se enfrió a aproximadamente 25°C. El disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno caliente, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters Symmetry C₈ (25mm x 100mm, tamaño de partícula 7 µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%/acetato de amonio 10 mM en agua a lo largo de 8 minutos (tiempo de proceso 10 minutos) a una velocidad de flujo de 40 mL/min para dar el compuesto del título (4,8 mg, 18%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 1,18 (s, 1 H) 1,35 (s, 1 H) 1,59 (m, 2 H) 1,67 (d, J=34,56 Hz, 2 H) 2,71 (s, 4 H) 3,51 (s, 4 H) 4,50 (m, 2 H) 7,51 (m, 2 H) 7,58 (m, 1 H) 7,72 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,57 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1 H) 8,90 (dd, J=4,60, 1,65 Hz, 1 H) 10,46 (s, 1 H) 14,08 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 589 (M-H)⁻.

Ejemplo 464A

3-[1-(ciclobutilamino)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-ilcarbamato de terc-butilo

Una mezcla del producto del Ejemplo 432B (1,25 g, 3,74 mmoles) y el producto del Ejemplo 414A (1,06 g, 3,7 mmoles) en dioxano anhidro (50 mL) se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió a 25°C, y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró en hexano/acetato de etilo caliente 3:1 (30 mL), se enfrió, y el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 76% rendimiento).

Ejemplo 464B

3-(7-amino-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-1-(ciclobutilamino)-4-hidroxi-2(1H)-quinolinona

Una suspensión del producto del Ejemplo 464A (1,5 g, 2,85 mmoles) en diclorometano (10 mL) a 0°C se trató gota a gota con 6 mL de ácido trifluoroacético, se agitó a 25°C durante 2 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso al 10% (3 x 50 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 91% rendimiento).

Ejemplo 464C**N-{3-[1-(ciclobutilamino)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}etanosulfonamida**

Una solución del producto del Ejemplo 464B (0,0425 g, 0,1 mmoles) en piridina (300 µL) se trató gota a gota con cloruro de etanosulfonilo (0,026 mg, 0,2 mmoles), se agitó durante 1 hora a 25°C y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C₈ (25mm X 100mm, tamaño de partícula 7 µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%:TFA acuoso al 0,1% a lo largo de 8 min (tiempo de proceso 10min) a una velocidad de flujo de 40 mL/minuto para proporcionar el compuesto del título (0,020 g, 39% rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (t, J=7,17 Hz, 3 H) 1,56 (m, 1 H) 1,70 (m, 1 H) 2,05 (m, 4 H) 3,19 (c, J=7,35 Hz, 2 H) 3,77 (m, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 7,44 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,67 (m, 2 H) 7,89 (m, 1 H) 8,06 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=8,09 Hz, 1H) 10,33 (s, 1 H) 14,16 (s, 1 H) 15,03 (s ancho, 1 H). EM (ESI⁻) m/z 516 (M-H)⁻.

Ejemplo 465**3-{3-[1-(ciclobutilamino)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}diazatiano-1-carboxilato de 2,2-dioxido de bencilo**

Una solución de isocianato de clorosulfonilo (0,051 g, 0,36 mmoles) en diclorometano (2 mL) se trató gota a gota con alcohol bencílico (0,039 g, 0,36 mmoles) a 0°C, se agitó a 25°C durante 30 minutos y se trató con una solución del producto del Ejemplo 464B (0,127 g, 0,03 mmoles) y trietilamina (0,12 g, 1,2 mmoles) en diclorometano (4 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 25°C y se repartió entre diclorometano (10 mL) y ácido clorhídrico acuoso 1N (10 mL). La capa orgánica resultante se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 3% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,127 g, 66% rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,57 (m, 1 H) 1,70 (m, 1 H) 2,04 (m, 4 H) 3,78 (m, 1 H) 5,12 (s, 2 H) 6,57 (s, 1 H) 7,30 (m, 5 H) 7,44 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,50 (m, 1 H) 7,66 (m, 2 H) 7,89 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 8,07 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 11,13 (s, 1 H) 12,16 (s, 1 H) 14,15 (s, 1 H) 15,06 (s, 1 H). EM (ESI⁻) m/z 637 (M-H)⁻.

Ejemplo 466A**2,2-dioxido de 3-{3-[1-(ciclobutilamino)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}-1-metildiazatiano-1-carboxilato de bencilo**

Una solución del producto del Ejemplo 465 (0,045 g, 0,07 mmoles) en tetrahidrofurano/metanol 1:1 (2 mL) a -10°C se trató gota a gota con trimetilsilildiazometano (2,0 M en hexanos, 70 µL, 0,14 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,045 g, 98% rendimiento).

Ejemplo 466B**N-{3-[1-(ciclobutilamino)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}-N'-metilsulfamida**

Una solución del producto del Ejemplo 466A (0,045 g, 0,069 mmoles) en tetrahidrofurano (8 mL) y metanol (2 mL) se trató con paladio sobre carbono al 10% (20 mg) y se agitó durante 24 horas a 25°C en una atmósfera de hidrógeno. La solución resultante se filtró a través de Celite® (tierra de diatomeas) y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C₈ (25mm X 100mm, tamaño de partícula 7 µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%:TFA acuoso al 0,1% a lo largo de 8 min (tiempo de proceso 10 min) a una velocidad de flujo de 40 mL/minuto para proporcionar el compuesto del título (0,006 g, 17% rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,55 (m, 1 H) 1,69 (m, 1 H) 2,03 (m, 4 H) 3,78 (m, 1 H) 6,55 (s, 1 H) 7,40 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,45 (m, 1 H) 7,52 (dd, J=8,82, 2,57 Hz, 1 H) 7,65 (m, 2 H) 7,88 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 8,07 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 8,16 (d, J=6,99 Hz, 1 H) 10,24 (s, 1 H) 14,11 (s, 1 H) 15,11 (s, 1 H). EM (ESI⁻) m/z 517 (M-H)⁻.

Ejemplo 467**N-{3-[1-(ciclobutilamino)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}sulfamida**

Una solución del producto del Ejemplo 465 (0,790 g, 1,2 mmoles) en tetrahidrofurano (80 mL) y metanol (20 mL) se trató con paladio sobre carbono al 10% (200 mg) y se agitó durante 24 horas a 25°C en una atmósfera de hidrógeno. La reacción se filtró a través de Celite® (tierra de diatomeas) y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,500 g, rendimiento 83%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,58 (m, 1 H) 1,67 (m, 1 H) 2,03 (m, 4 H) 3,78 (m, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 7,39 (s, 2 H) 7,44 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,52 (m, 1 H) 7,64 (m, 2 H) 7,89 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 8,07 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 10,06 (s, 1 H) 14,09 (s, 1 H) 15,14 (s, 1 H). EM (ESI⁻) m/z 503 (M-H)⁻.

Ejemplo 468A**4-(benciloxi)-1-(ciclobutilmetil)-2(1H)-piridinona**

Una solución de 4-benciloxi-1H-piridin-2-ona (0,60 g, 2,98 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (10 mL) a 0°C se trató con hidruro de sodio (0,086 g, 3,58 mmoles) durante 30 min, después se añadió bromometilciclobutano (0,40 mL, 3,58 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 48 horas. La solución se repartió entre una solución acuosa de cloruro de amonio al 10% y diclorometano, la capa orgánica se separó, se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,426 g, 53%).

Ejemplo 468B**1-(ciclobutilmetil)-4-hidroxi-2(1H)-piridinona**

Una solución del producto del Ejemplo 468A (0,426 g, 1,58 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL) se trató con formiato de amonio (0,38 g, 6,03 mmoles) y una cantidad catalítica de hidróxido de paladio al 20% sobre carbono a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 25°C, se filtró a través de tierra de diatomeas y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,244 g, 86%).

Ejemplo 468C**3-[bis(metilsulfanil)metilen]-1-(ciclobutilmetil)-2,4(1H,3H)-piridinodiona**

Una solución del producto del Ejemplo 468B (0,244 g, 1,36 mmoles) y piridina (0,88 mL, 10,89 mmoles) en dioxano (6 mL) se trató con sulfato de tris(metiltio)metilmetilo (preparado utilizando los procedimientos de Synthesis, 22-25, 1988; M. Barbero, S. Cadamuro, I. Degani, R. Fochi, A. Gatti, V. Regondi) en exceso, se agitó a 90°C durante 1,5 horas, y se enfrió a aproximadamente 25°C. La solución de reacción se decantó de los sólidos resultantes y el disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno caliente. El residuo se disolvió en hexanos y se cargó sobre 2 g de Seppack Alltech y se hizo eluir con hexanos seguido de diclorometano seguido de acetato de etilo al 25% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,192 g, 50%).

Ejemplo 468D**N-{3-[1-(ciclobutilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}metanosulfonamida**

Una solución del producto del Ejemplo 468C (0,050 g, 0,176 mmoles) en dioxano (5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 425D (0,030 g, 0,113 mmoles), se agitó a 110°C durante 1 hora, y se enfrió a 25°C. El precipitado sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (0,018 g, 35%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,88 (m, 6 H) 2,74 (dt, J=15,17, 7,68 Hz, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 4,03 (d, J=7,35 Hz, 2 H) 6,32 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J=8,82, 2,57 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,66 (m, 1 H) 8,06 (d, J=7,35 Hz, 1 H) 10,24 (s, 1 H) 13,83 (s, 1 H) 14,28 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 451 (M-H) $^-$.

Ejemplo 469**N-{3-[5-bromo-1-(ciclobutilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il}metanosulfonamida**

Una solución del producto del Ejemplo 468D (0,030 g, 0,066 mmoles) en tetrahidrofurano (2 mL) se trató con 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (0,015 g, 0,052 mmoles) a 25°C durante 18 horas. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno caliente y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C₈ (25mm X 100mm, tamaño de partícula 7 μm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%:TFA acuoso al 0,1% a lo largo de 8 min (tiempo de proceso 10 min) a una velocidad de flujo de 40 mL/min para proporcionar el compuesto del título (0,008 g, 23%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,83 (m, 4 H) 1,95 (m, 2 H) 2,75 (m, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 4,03 (d, J=6,99 Hz, 2 H) 7,56 (dd, J=9,01, 2,39 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 10,24 (s, 1 H) 14,35 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 530 (M-H) $^-$.

Ejemplo 470A**N-[3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]metanosulfonamida**

Una solución del producto del Ejemplo 457C (0,195 g, 0,68 mmoles) en dioxano (10 mL) se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 425D (0,17 g, 0,64 mmoles) a 115°C durante 1 hora. Después de enfriar a aproximadamente 25°C, el precipitado sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (0,258 g, 89%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,93 (d, J=6,25 Hz, 6 H) 1,58 (m, 3 H) 3,08 (s, 3 H) 3,99 (m, 2 H) 6,33 (d, J=6,62 Hz, 1 H) 7,57 (m, 2 H) 7,67 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,07 (d, J=6,62 Hz, 1 H) 10,25 (s, 1 H) 13,84 (s, 1 H) 14,28 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 453 (M-H) $^-$.

Ejemplo 470B**N-[3-(5-bromo-4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]metanosulfonamida**

Una solución del producto del Ejemplo 470A (0,258 g, 0,57 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) se trató con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,24 g, 0,84 mmoles) a 25°C durante 18 horas. El disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno caliente y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,13 g, 43%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (d, J=6,25 Hz, 6 H) 1,61 (m, 3 H) 3,08 (s, 3 H) 4,00 (m, 2 H) 7,56 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,70 (m, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 10,26 (s, 1 H) 14,29 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 532 (M-H) $^-$.

Ejemplo 470C**N-[3-(4-hidroxi-1-isopentil-2-oxo-5-vinil-1,2-dihidro-3-piridinil)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]metanosulfonamida**

El producto del Ejemplo 470B (0,027 g, 0,051 mmoles) y tributil(vinil)estaño (0,015 mL, 0,051 mmoles) en tetrahidrofurano y una cantidad catalítica de diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) se hicieron reaccionar a 75°C durante 20 horas. La solución se enfrió a aproximadamente 25°C y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C₈ (25mm X 100mm, tamaño de partícula 7 μm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%:TFA acuoso al 0,1% a lo largo de 8 min (tiempo de proceso 10 min) a una velocidad de flujo de 40 mL/min para proporcionar el compuesto del título (0,005 g, 21%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (d, J=5,88 Hz, 6 H) 1,61 (m, 3 H) 3,08 (s, 3 H) 4,05 (m, 2 H) 5,32 (d, J=11,03 Hz, 1 H) 5,87 (d, J=18,02 Hz, 1 H) 6,64 (m, 1 H) 7,64 (m, 3 H) 8,42 (s, 1 H) 10,26 (s, 1 H) 14,42 (s, 1 H) 14,67 (s, 1 H). (ESI-) m/z 479 (M-H) $^-$.

Ejemplo 471**2,2-dioxido de N-(2-furilmetil)-3-[3-(4-hidroxi-1-****isopentil-2-oxo-1,2-dihidro[1,8]naftiridin-3-il)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il]diazatiano-1-carboxamida**

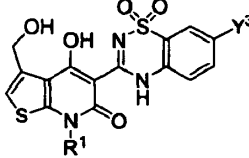
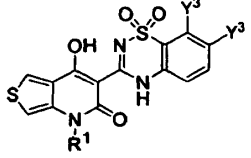
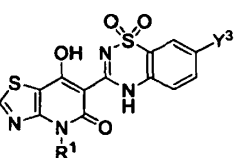
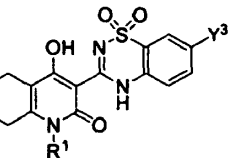
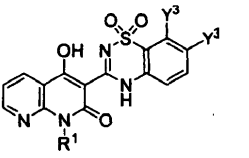
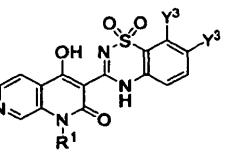
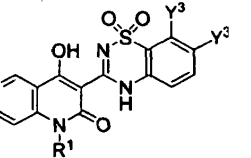
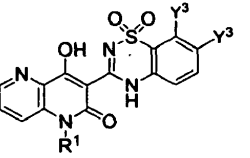
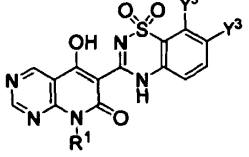
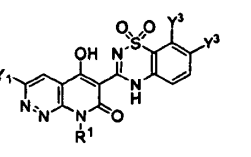
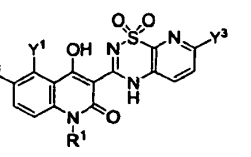
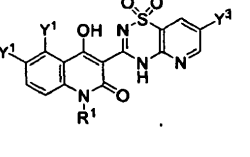
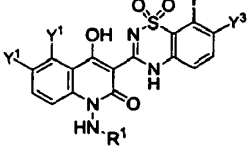
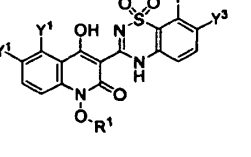
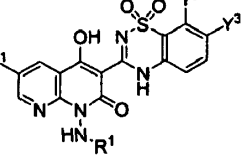
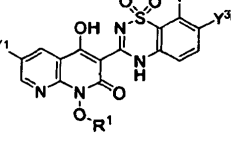
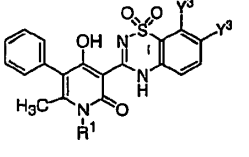
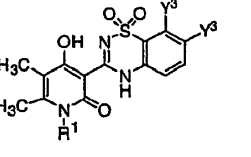
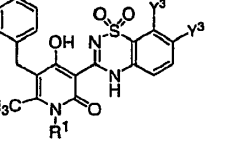
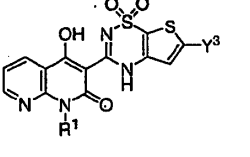
Una solución de isocianato de clorosulfonilo (4,9 μL , 0,0562 mmoles) en diclorometano (2 mL) se trató gota a gota con furfurilamina (5 μL , 0,0562 mmoles) a 25°C, se agitó a 25°C durante 30 min, se trató con una solución del producto del Ejemplo 205 (20 mg, 0,0468 mmoles) y trietilamina (26 μL , 0,187 mmoles) en diclorometano (2 mL) y se agitó durante 24 horas a 25°C. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (10 mL) y ácido clorhídrico acuoso 1N (10 mL). La capa orgánica resultante se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (15%). EM m/z 630 (M+H) $^+$.

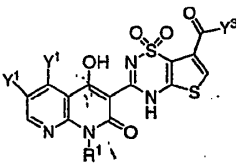
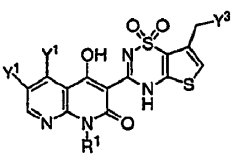
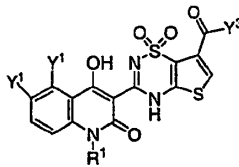
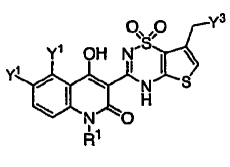
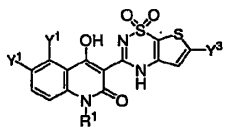
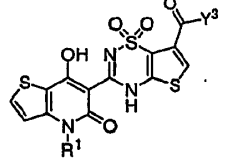
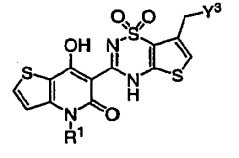
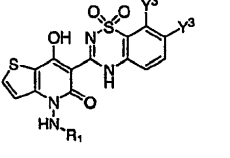
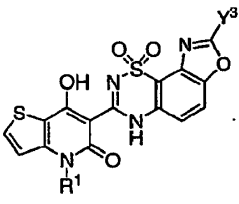
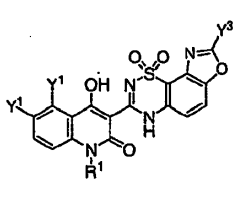
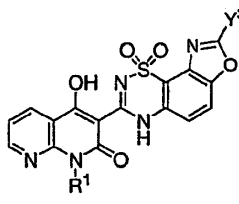
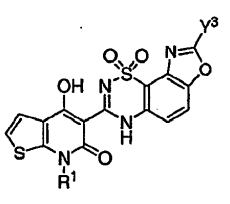
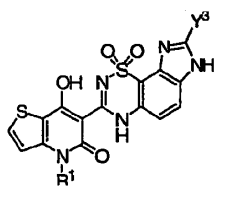
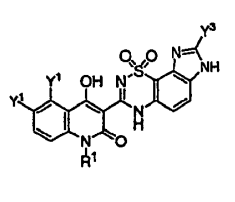
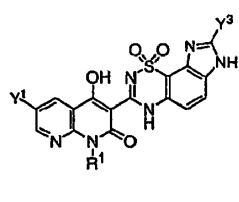
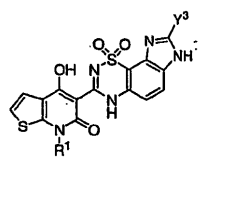
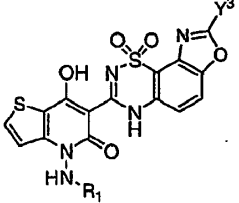
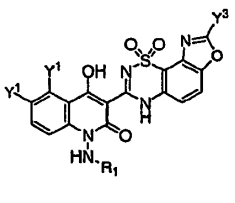
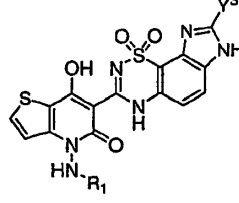
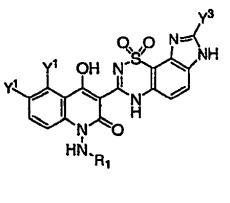
Los siguientes compuestos adicionales de la presente invención, pueden ser preparados por un experto en la técnica utilizando metodología sintética conocida o utilizando la metodología sintética descrita en los Esquemas y los Ejemplos contenidos en la presente memoria. Los compuestos adicionales abarcados por las siguientes tablas se pueden describir tomando un núcleo de la Tabla 1, un sustituyente R¹ de la Tabla 2 (donde X₁ representa La Estructura Anular Núcleo), uno o dos sustituyentes Y³ de la Tabla 4, y cuando se necesite los sustituyentes Y₁ y/o Y₂ de la Tabla 3.

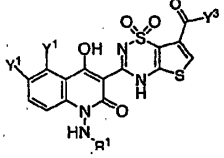
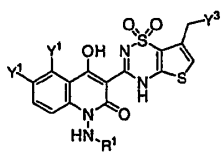
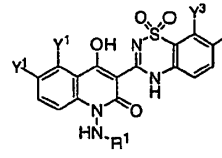
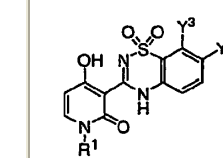
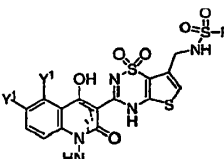
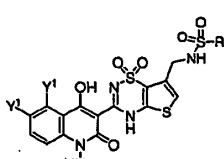
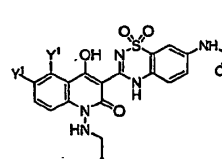
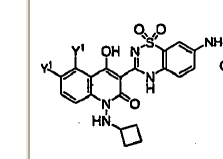
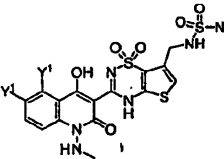
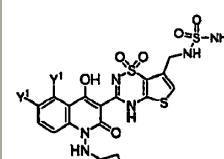
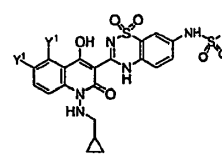
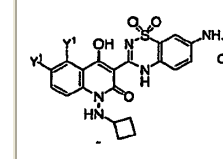
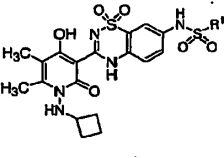
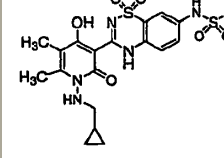
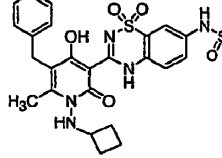
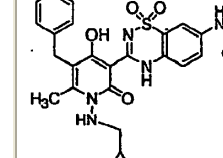
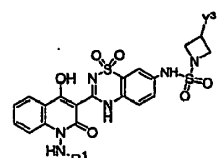
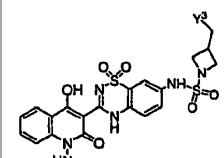
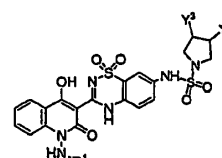
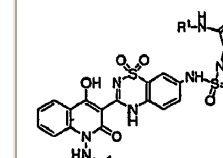
En las siguientes tablas, los núcleos 1-25, 27, 29-45, 47, 48, 51, 52, 55-69 y 79-97 de la Tabla 1 y los sustituyentes Y³ 1-72 y 114-116 de la Tabla 4 son comparativos.

Tabla 1: Ejemplos de Estructuras Anulares Núcleo

1	2	3	4

			
5	6	7	8
			
9	10	11	12
			
13	14	15	16
			
17	18	19	20
			
21	22	23	24

			
25	26	27	28
			
29	30	31	32
			
33	34	35	36
			
37	38	39	40
			
41	42	43	44

			
45	46	47	48
			
49	50	51	52
			
53	54	55	56
			
57	58	59	60
			
61	62	63	64

65	66	67	68
69	70	71	72
73	74	75	76
77	78	79	80
81	82	83	84

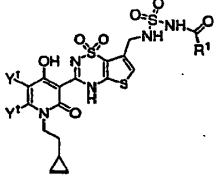
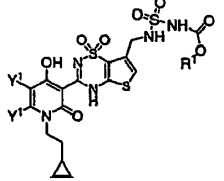
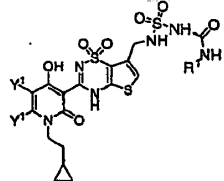
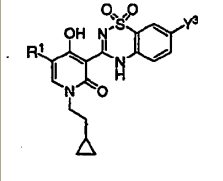
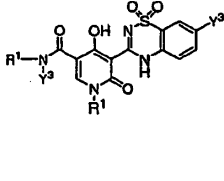
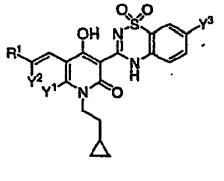
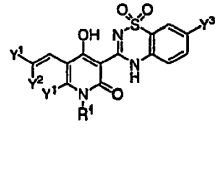
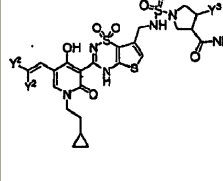
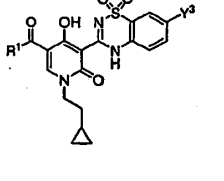
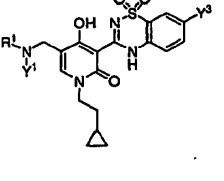
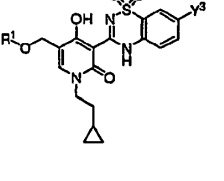
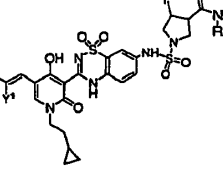
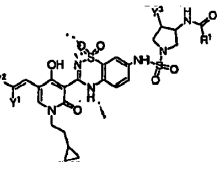
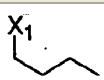
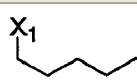
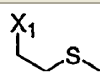
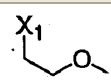
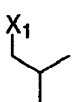
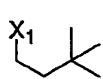
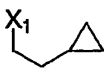
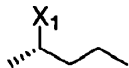
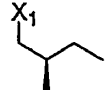
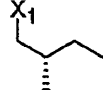
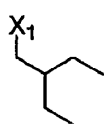
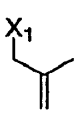
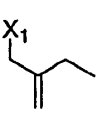
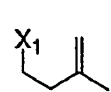
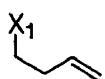
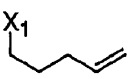
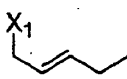
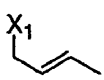
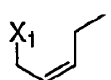
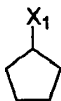
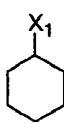
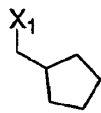
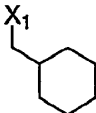
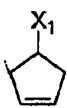
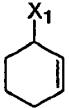
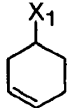
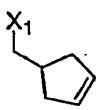
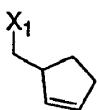
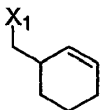
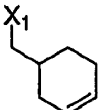
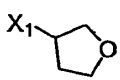
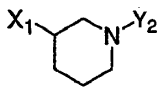
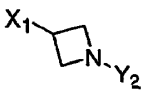
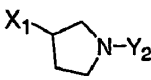
			
85	86	87	88
			
89	90	91	92
			
93	94	95	96
			
97	98	99	100

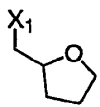
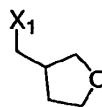
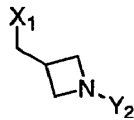
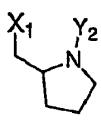
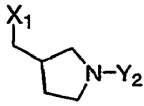
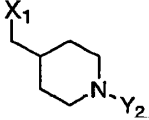
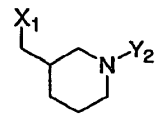
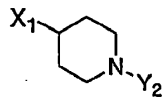
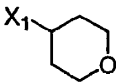
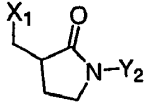
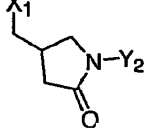
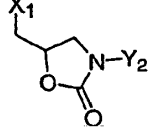
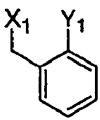
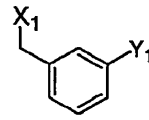
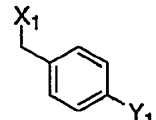
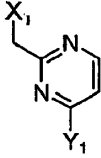
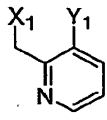
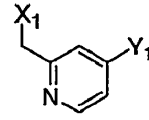
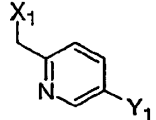
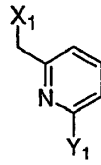
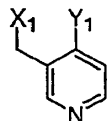
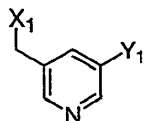
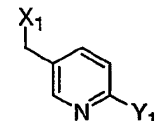
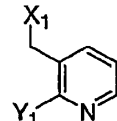
Tabla 2: Ejemplos de los Sustituyentes R¹

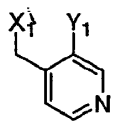
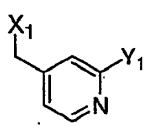
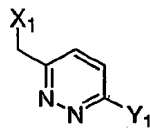
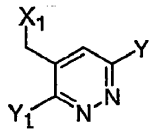
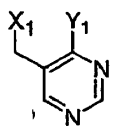
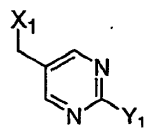
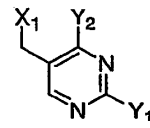
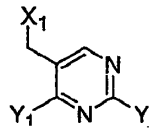
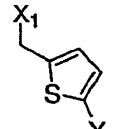
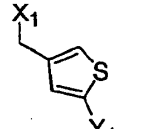
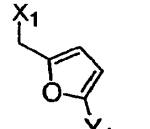
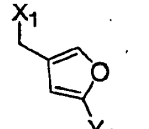
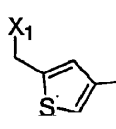
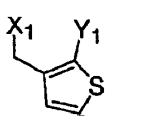
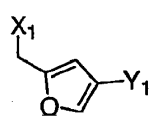
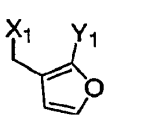
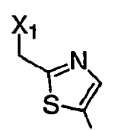
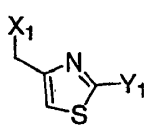
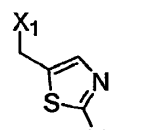
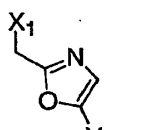
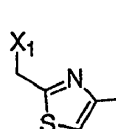
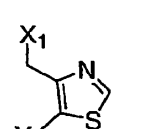
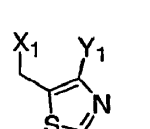
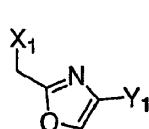
X ₁ -H	X ₁ -CH ₃		
1	2	3	4

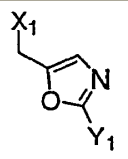
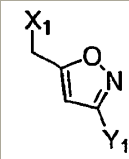
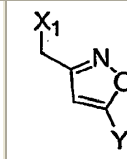
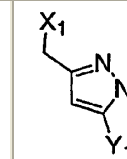
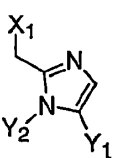
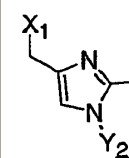
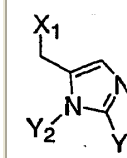
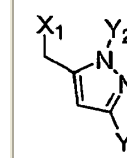
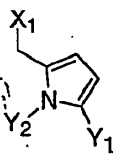
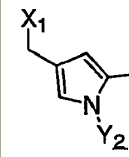
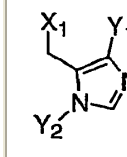
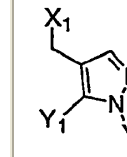
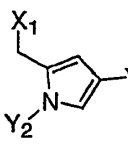
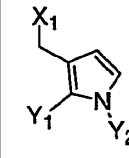
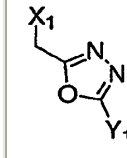
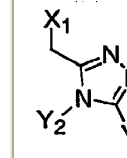
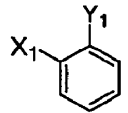
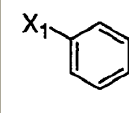
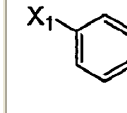
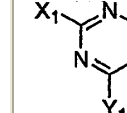
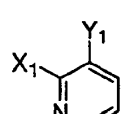
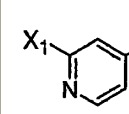
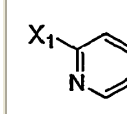
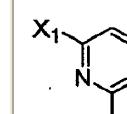
X ₁ -H	X ₁ -CH ₃		
			
5	6	7	8
			
9	10	11	12
			
13	14	15	16
			
17	18	19	20
			
21	22	23	24
			
25	26	27	28
			

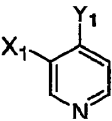
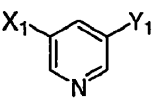
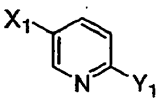
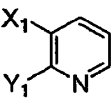
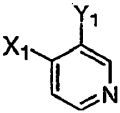
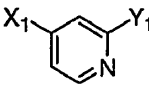
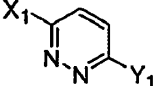
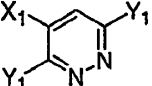
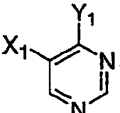
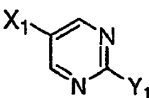
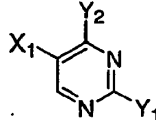
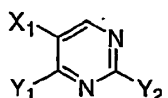
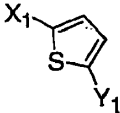
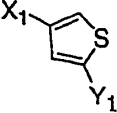
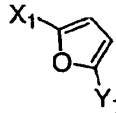
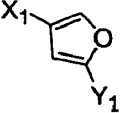
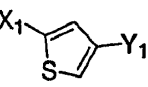
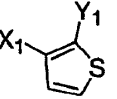
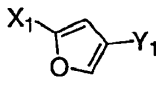
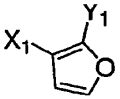
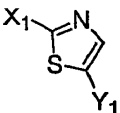
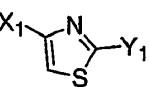
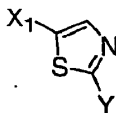
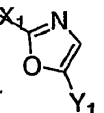
X_1-H	X_1-CH_3		
29	30	31	32
			
33	34	35	36
			
37	38	39	40
			
41	42	43	44
			
45	46	47	48

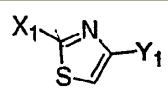
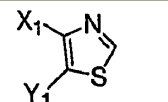
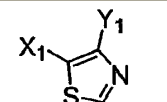
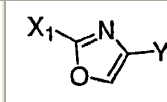
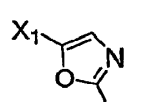
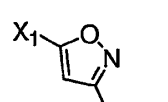
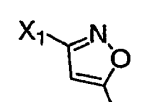
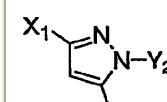
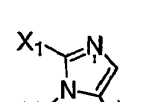
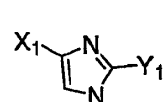
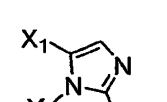
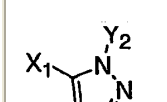
			
49	50	51	52

			
53	54	55	56
			
57	58	59	60
			
61	62	63	64
			
65	66	67	68
			
69	70	71	72
			
73	74	75	76

			
77	78	79	80
			
81	82	83	84
			
85	86	87	88
			
89	90	91	92
			
93	94	95	96
			
97	98	99	100

			
101	102	103	104
			
105	106	107	108
			
109	110	111	112
			
113	114	115	116
			
117	118	119	120
			
121	122	123	124

			
125	126	127	128
			
129	130	131	132
			
133	134	135	136
			
137	138	139	140
			
141	142	143	144
			
145	146	147	148

			
149	150	151	152
			
153	154	155	156
			
157	158	159	160

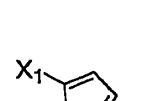
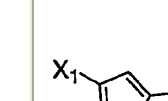
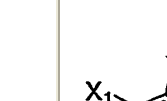
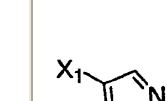
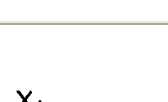
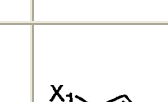
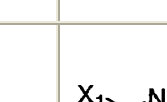
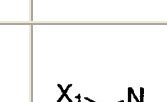
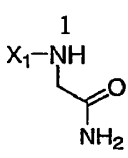
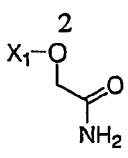
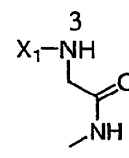
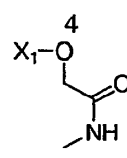
			
161	162	163	164
			
165	166	167	168

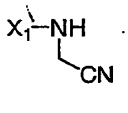
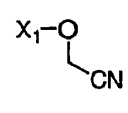
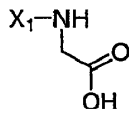
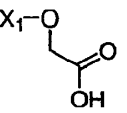
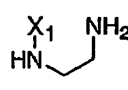
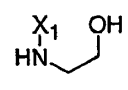
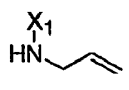
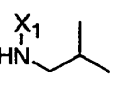
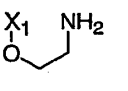
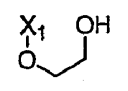
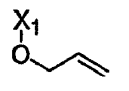
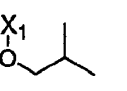
Tabla 3: Sustituyentes de Y₁ y Y₂

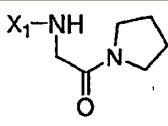
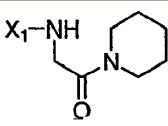
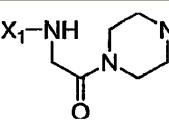
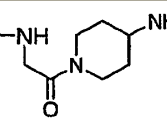
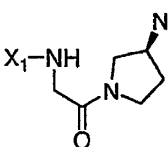
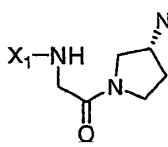
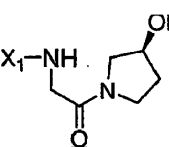
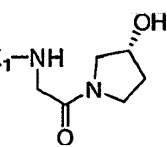
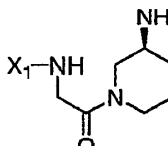
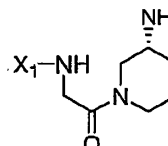
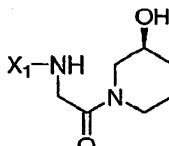
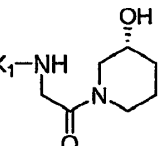
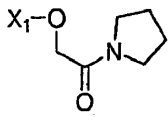
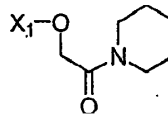
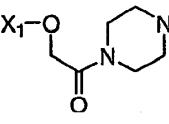
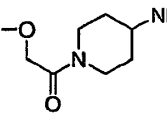
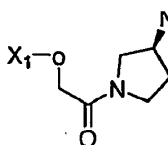
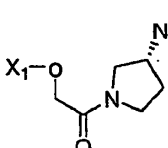
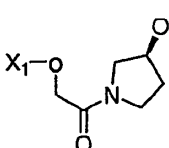
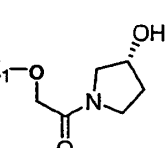
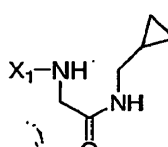
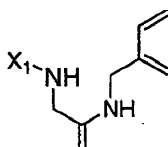
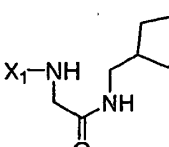
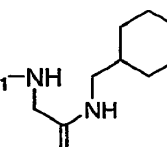
H	CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
-F	-Cl	-Br	NO ₂
-CN	-OCH ₃	-NHCH ₃	-N(CH ₃) ₂
-NH ₂	OH	-C(O)NH ₂	-NC(O)NH ₂

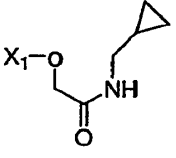
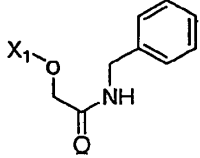
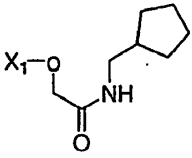
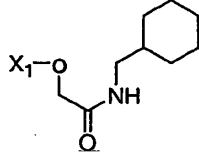
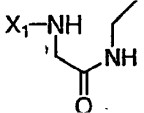
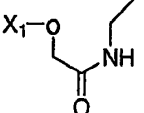
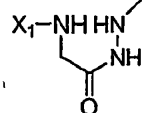
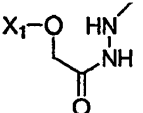
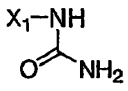
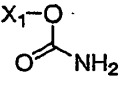
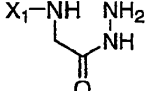
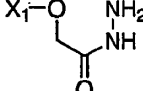
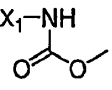
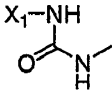
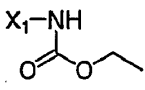
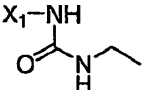
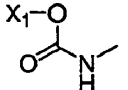
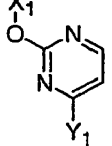
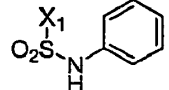
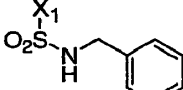
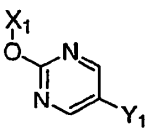
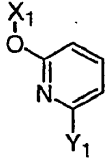
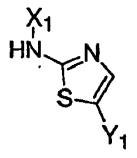
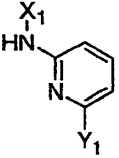
H	CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
Y ₂			
H	CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
-COCH ₃	-CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	-NC(O)NH ₂
-NH ₂	_OH	-C(O)NH ₂	

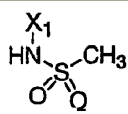
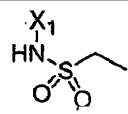
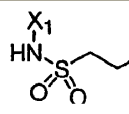
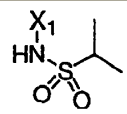
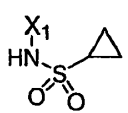
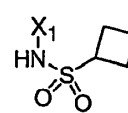
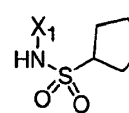
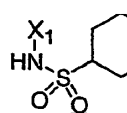
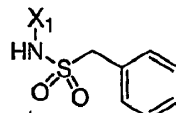
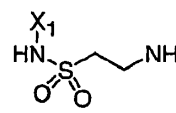
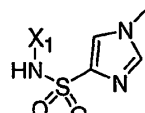
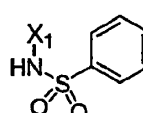
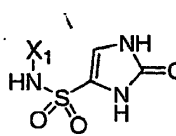
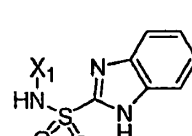
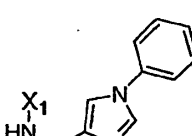
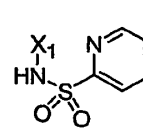
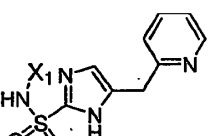
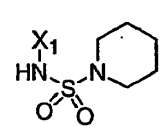
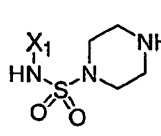
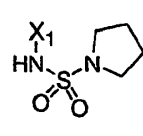
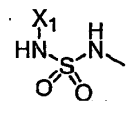
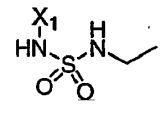
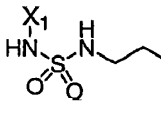
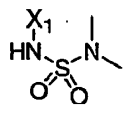
Tabla 4: Ejemplos de Y₃

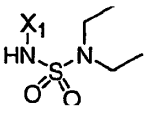
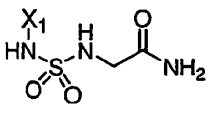
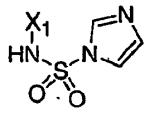
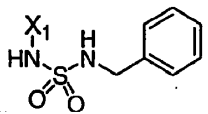
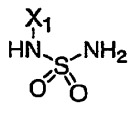
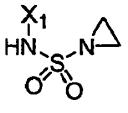
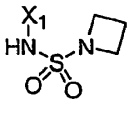
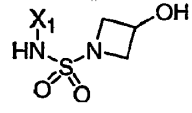
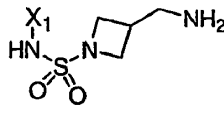
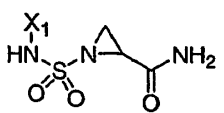
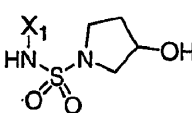
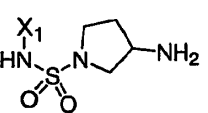
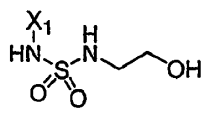
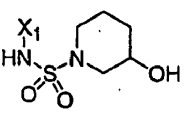
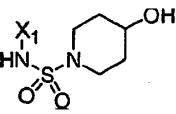
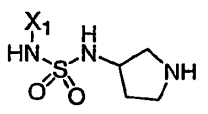
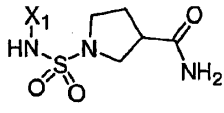
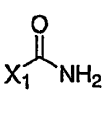
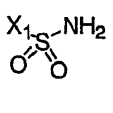
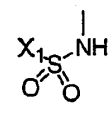
X ₁ -H	X ₁ -CH ₃	X ₁ -OH	X ₁ -NH ₂
			
5	6	7	8

			
9	10	11	12
X ₁ -Cl	X ₁ -F	X ₁ -NHCH ₃	X ₁ -OCH ₃
13	14	15	16
			
17	18	19	20
			
21	22	23	24

			
25	26	27	28
			
29	30	31	32
			
33	34	35	36
			
37	38	39	40
			
41	42	43	44
			
45	46	47	48

			
49	50	51	52
			
53	54	55	56
			
57	58	59	60
			
61	62	63	64
			
65	66	67	68
			
69	70	71	72

			
72	73	74	75
			
76	77	78	79
			
80	81	82	83
			
84	85	86	87
			
88	89	90	91
			
92	93	94	95

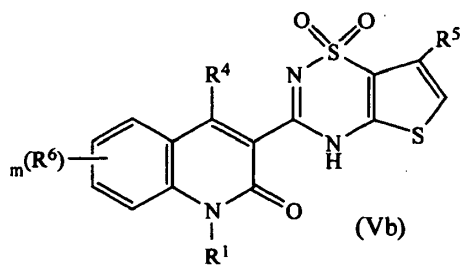
			
96	97	98	100
			
101	102	103	104
			
105	106	107	108
			
109	110	111	112
			
113	114	115	116

Resultará evidente para un experto en la técnica que la presente invención no se limita a los ejemplos ilustrativos precedentes, y que se puede expresar en otras formas específicas sin apartarse de sus atributos esenciales. Por lo tanto se desea que los ejemplos se consideren desde todos los puntos de vista ilustrativos y no restrictivos, haciéndose referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos precedentes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una de sus formas salinas, estereoisómeros, o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde:

el compuesto corresponde en estructura a la fórmula (Vb):



R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquino, arilo, arilalqueno, arilalquilo, arilsulfanilalquilo, arilsulfonilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alqueno, (cicloalquil)alquilo, formilalquilo, haloalcoxialquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, heterociclo, heterocicloalqueno, heterocicloalquilo, hidroxi, hidroxi, R_aR_bN- , $R_aR_bNalquil-$, $R_aR_bNC(O)alquil-$, $R_aR_bNC(O)Oalquil-$, $R_aR_bNC(O)NR_calquil-$, $R_fR_gC=N-$, y R_kO- , donde R^1 está sustituido con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxio, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

$-(alquil)(OR_c)$, $-(alquil)(NR_cR_e)$, $-SR_c$, $-(O)R_c$,
 $-S(O)_2R_c$, $-OR_c$, $-N(R_c)(R_e)$, $-C(O)R_c$, $-C(O)OR_c$, y
 $-C(O)NR_cR_e$;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi, arilalcoxio, ariloxio, halo, hidroxi, R_aR_bN- , N_3- , y R_eS- , donde R^4 está sustituido con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, $-OH$, $-NH_2$, y $-COOH$;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en $R_aSO_2N(R_f)-$, $R_aSO_2N(R_f)alquil-$, $R_aR_bNSO_2N(R_f)-$, y $R_aR_bSO_2N(R_f)alquil-$;

R^6 se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxio, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, $-(alquil)(OR_k)$, $-(alquil)(NR_aR_b)$, $-SR_a$, $-S(O)R_a$, $-S(O)_2R_a$, $-OR_k$, $-N(R_a)(R_b)$, $-C(O)R_a$,

$-C(O)OR_a$, y $-C(O)NR_aR_b$; donde cada R^6 está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-SR_a$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-C(O)OR_a$, $-C(O)NR_aR_b$, y $-NC(O)R_a$;

R_a y R_b , en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, alquilsulfanilalquilo, arilo, arilalqueno, arilalquilo, cianoalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalqueno, formilalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalqueno, heterocicloalquilo, hidroxi, alquilcarbonilo, nitroalquilo, R_cR_dN- , $R_cR_dNalquil-$, $R_cR_dNC(O)alquil-$, R_cSO_2- , $RSO_2alquil-$, $R_cC(O)-$, $R_cC(O)alquil-$, $R_cOC(O)-$, $R_cOC(O)alquil-$, $R_cR_dNalquilC(O)-$, $R_cR_dNC(O)-$, $R_cR_dNC(O)Oalquil-$, y $R_cR_dNC(O)N(R_e)alquil-$, donde R_a y R_b están sustituidos con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxio, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo, $-(alquil)(OR_c)$,

$-(alquil)(NR_cR_d)$, $-SR_c$, $-S(O)R_c$, $-S(O)_2R_c$, $-OR_c$,
 $-N(R_c)(R_d)$, $-C(O)R_c$, $-C(O)OR_c$, y $-C(O)NR_cR_d$;

alternativamente, R_a y R_b , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a seis miembros seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo y heterociclo, donde el heteroarilo y el heterociclo están sustituidos independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxio, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

-(alquil)(OR_c), -(alquil)(NR_cR_d), -alquilSO₂NR_cR_d,
 -alquilC(O)NR_cR_d, -SR_c, -S(O)R_c, -S(O)₂R_c, -OR_c,
 -N(R_c)(R_d), -C(O)R_c, -C(O)OR_c, y -C(O)NR_cR_d;

R_c y R_d, en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -NR_fR_h, -OR_f, -CO(R_f), -SR_f, -SOR_f, -SO₂R_f, -C(O)NR_fR_h, -SO₂NR_fR_h, -C(O)OR_f, alqueno, alquilo, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, arilo, arilalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, y heterocicloalquilo; donde cada R_c y R_d está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

-(alquil)(OR_f), -(alquil)(NR_fR_h), -SR_f, -S(O)R_f,
 -S(O)₂R_f, -OR_f, -N(R_f)(R_h), -C(O)R_f, -C(O)OR_f,
 -C(O)NR_fR_h, -C(O)N(H)NR_fR_h, -N(R_e)C(O)OR_f,
 -N(R_e)SO₂NR_fR_h, -N(R_e)C(O)NR_fR_h, -alquilN(R_e)C(O)OR_f,

-alquilN(R_e)SO₂NR_fR_h, y -alquilN(R_e)C(O)NR_fR_h;

alternativamente, R_c y R_d, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a seis miembros seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo y heterociclo, donde el heteroarilo y el heterociclo están sustituidos independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

-(alquil)(OR_f), -(alquil)(NR_fR_h), -SR_f, -S(O)R_f,
 -S(O)₂R_f, -OR_f, -N(R_f)(R_h), -C(O)R_f, -C(O)OR_f, y
 -C(O)NR_fR_h;

R_e se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, y cicloalquilo;

R_f, R_g, y R_h, en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, heterociclo, hetero-cicloalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo; donde cada R_f, R_g y R_h está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, ciano, halo, oxo, nitro, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -OH, -O(alquilo), -NH₂,

-N(H)(alquilo), -N(alquilo)₂, -S(alquilo),
 -S(O)(alquilo), -SO₂alquilo, -alquil-OH, -alquil-O-alquilo, -alquilNH₂, -alquilN(H)(alquilo),
 -alquilN(alquilo)₂, -alquilS(alquilo),
 -alquilS(O)(alquilo), -alquilSO₂alquilo,

-N(H)C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo),
 -C(O)alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH₂,
 -C(O)N(H)(alquilo), y -C(O)N(alquilo)₂;

alternativamente, R_f y R_g junto con el átomo de carbono al que están anclados, forman un anillo de tres a siete miembros seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalqueno, y heterociclo;

alternativamente, R_f y R_h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a siete miembros seleccionado del grupo que consiste en heterociclo y heteroarilo; donde cada uno del heterociclo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, ciano, halo, oxo, nitro, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -OH, -O(alquilo), -NH₂,

-N(H)(alquilo), -N(alquilo)₂, -S(alquilo),

-S(alquilo), -S(O)(alquilo), -alquil-OH, -alquil-O-alquilo, -alquilNH₂, -alquilN(H)(alquilo),
 -alquilS(alquilo), -alquilS(O)(alquilo),
 -alquilSO₂alquilo, -alquilN(alquilo)₂, -N(H)C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo), -C(O)alquilo, -C(O)NH₂,
 -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(alquilo), y -C(O)N(alquilo)₂;

R_k se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, alquilo, arilo, arilalquilo, cianoalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, nitroalquilo, R_aR_bNalquil-, R_aOalquil-, R_aR_bNC(O)-, R_aR_bNC(O)alquilo, R_aS-, R_aS(O)-, R_aSO₂-, R_eSalquil-, R_a(O)Salquil-, R_aSO₂alquil-, R_aOC(O)-,

R_aOC(O)alquil-, R_aC(O)-, y R_aC(O)alquil-, donde cada R_k está sustituido con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

-(alquil)(OR_c), -(alquil)(NR_cR_d), -SR_c, -S(O)R_c,

-S(O)₂R_c, -OR_c, -N(R_c)(R_d), -C(O)R_c, -C(O)OR_c, y

-C(O)NR_cR_d; y

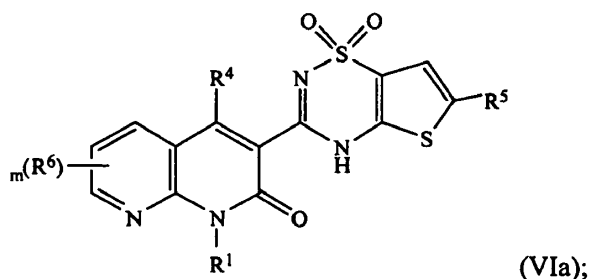
m es 0, 1, 2, 3, o 4.

2. El compuesto, sal, estereoisómero, o tautómero de la reivindicación 1, donde R⁴ es hidroxilo.

3. El compuesto, sal, estereoisómero, o tautómero de la reivindicación 2, donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquinilo, arilalquenilo, arilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, formilalquilo, haloalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquenilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, R_aR_bN-, R_aR_bNalquil-, R_aR_bNC(O)alquil-, R_iR_gC=N-, y R_kO-.

4. Un compuesto o una de sus formas salinas, estereoisómeros, o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde:

el compuesto corresponde en estructura a la fórmula (VIa):



R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquinilo, arilo, arilalquenilo, arilalquilo, arilsulfanilalquilo, arilsulfonilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquenilo, (cicloalquil)alquilo, formilalquilo, haloalcoxialquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, heterociclo, heterocicloalquenilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, nitroalquilo, R_aR_bN-, R_aR_bNalquil-, R_aR_bNC(O)alquil-, R_aR_bNC(O)Oalquil-, R_aR_bNC(O)NR_calquil-, R_iR_gC=N-, y R_kO-, donde R¹ está sustituido con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

-(alquil)(OR_c), -(alquil)(NR_cR_e), -SR_c, -S(O)R_c,

-S(O)₂R_c, -OR_c, -N(R_c)(R_e), -C(O)R_c, -C(O)OR_c, y

-C(O)NR_cR_e;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquinilo, arilo, arilalquenilo, arilalquilo, arilsulfanilalquilo, arilsulfonilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquenilo, (cicloalquil)alquilo, formilalquilo, haloalcoxialquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, heterociclo, heterocicloalquenilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, nitroalquilo, R_aR_bN-, R_aR_bNalquil-, R_aR_bNC(O)alquil-, R_aR_bNC(O)Oalquil-, R_aR_bNC(O)NR_calquil-, R_iR_gC=N-, y R_kO-, donde R⁴ está sustituido con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, -OH, -NH₂, y -COOH;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en $R_aSO_2N(R_f)-$, $R_aSO_2N(R_f)alquil-$, $R_aR_bNSO_2N(R_f)-$, y $R_aR_bNSO_2N(R_f)alquil-$;

R^6 se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, $-(alquil)(OR_k)$, $-(alquil)(NR_aR_b)$, $-SR_a$, $-S(O)R_a$, $-S(O)_2R_a$, $-OR_k$, $-N(R_a)(R_b)$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, y $-C(O)NR_aR_b$; donde cada R^6 está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-SR_a$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-C(O)OR_a$, $-C(O)NR_aR_b$, y $-NC(O)R_a$;

R_a y R_b , en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilsulfanil-alquilo, arilo, arilalquenilo, arilalquilo, cianoalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquil-alquenilo, formilalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquenilo, heterocicloalquilo, hidroxi-alquilcarbonilo, nitroalquilo, R_eR_dN- , $R_eR_dNalquil-$, $R_eR_dNC(O)alquil-$, R_cSO_2- , $R_cSO_2alquil-$, $R_cC(O)-$, $R_cC(O)alquil-$, $R_cOC(O)-$, $R_cOC(O)alquil-$, $R_eR_dNalquilC(O)-$, $R_eR_dNC(O)-$, $R_eR_dNC(O)Oalquil-$, y $R_eR_dNC(O)N(R_e)alquil-$, donde R_a y R_b están sustituidos con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo, $-(alquil)(OR_c)$,

$-(alquil)(NR_cR_d)$, $-SR_c$, $-S(O)R_c$, $-S(O)_2R_c$, $-OR_c$,

$-N(R_c)(R_d)$, $-C(O)R_c$, $-C(O)OR_c$, y $-C(O)NR_cR_d$;

alternativamente, R_a y R_b , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a seis miembros seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo y heterociclo, donde el heteroarilo y el heterociclo están sustituidos independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

$-(alquil)(OR_c)$, $-(alquil)(NR_cR_d)$, $-alquilSO_2NR_cR_d$,

$-alquilC(O)NR_cR_d$, $-SR_c$, $-S(O)R_c$, $-S(O)_2R_c$, $-OR_c$,

$-N(R_c)(R_d)$, $-C(O)R_c$, $-C(O)OR_c$, y $-C(O)NR_cR_d$;

R_c y R_d , en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-NR_fR_h$, $-OR_f$, $-CO(R_f)$, $-SR_f$, $-SOR_f$, $-SO_2R_f$, $-C(O)NR_fR_h$, $-SO_2NR_fR_h$, $-C(O)OR_f$, alquenilo, alquilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, arilalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, y heterocicloalquilo; donde cada R_c y R_d está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

$-(alquil)(OR_f)$, $-(alquil)(NR_fR_h)$, $-SR_f$, $-S(O)R_f$,

$-S(O)_2R_f$, $-OR_f$, $-N(R_f)(R_h)$, $-C(O)R_f$, $-C(O)OR_f$,

$-C(O)NR_fR_h$, $-C(O)N(H)NR_fR_h$, $-N(R_e)C(O)OR_f$,

$-N(R_e)SO_2NR_fR_h$, $-N(R_e)C(O)NR_fR_h$, $-alquilN(R_e)C(O)OR_f$,

$-alquilN(R_e)SO_2NR_fR_h$, y $-alquilN(R_e)C(O)NR_fR_h$;

alternativamente, R_c y R_d , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a seis miembros seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo y heterociclo, donde el heteroarilo y el heterociclo están sustituidos independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

$-(alquil)(OR_f)$, $-(alquil)(NR_fR_h)$, $-SR_f$, $-S(O)R_f$,

$-S(O)_2R_f$, $-OR_f$, $-N(R_f)(R_h)$, $-C(O)R_f$, $-C(O)OR_f$, y

$-C(O)NR_fR_h$;

R_e se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, alquilo, y cicloalquilo;

R_f , R_g , y R_h , en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, heterociclo,

heterociclo-alquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo; donde cada R_f , R_g , y R_h está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, ciano, halo, oxo, nitro, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -OH, -O(alquilo), -NH₂,

- 5 - N(H)(alquilo), -N(alquilo)₂, -S(alquilo),
 -S(O)(alquilo), -SO₂alquilo, -alquil-OH, -alquil-O-alquilo, -alquilNH₂, -alquilN(H)(alquilo),
 -alquilN(alquilo)₂, -alquilS(alquilo),
 -alquilS(O)(alquilo), -alquilSO₂alquilo,
 -N(H)C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo),

- 10 -C(O)alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH₂,
 -C(O)N(H)(alquilo), y -C(O)N(alquilo)₂;

alternativamente, R_f y R_g junto con el átomo de carbono al que están anclados, forman un anillo de tres a siete miembros seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalqueno, y heterociclo;

- 15 alternativamente, R_f y R_h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a siete miembros seleccionado del grupo que consiste en heterociclo y heteroarilo; donde cada uno del heterociclo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, ciano, halo, oxo, nitro, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -OH, -O(alquilo), -NH₂,

-N(H)(alquilo), -N(alquilo)₂, -S(alquilo),

- 20 -S(alquilo), -S(O)(alquilo), -alquil-OH, -alquil-O-alquilo, -alquilNH₂, -alquilN(H)(alquilo),
 -alquilS(alquilo), -alquilS(O)(alquilo),
 -alquilSO₂alquilo, -alquilN(alquilo)₂, -N(H)C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo), -C(O)alquilo, -C(O)NH₂,
 -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(alquilo), y -C(O)N(alquilo)₂;

- 25 R_k se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, arilo, arilalquilo, cianoalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, nitroalquilo, R_aR_bN alquil-, R_aO alquil-, $R_aR_bNC(O)$ -, $R_aR_bNC(O)$ alquilo, R_aS -, $R_aS(O)$ -, R_aSO_2 -, R_aS alquil-, $R_a(O)$ alquil-, R_aSO_2 alquil-, $R_aOC(O)$ -,

$R_aOC(O)$ alquil-, $R_aC(O)$ -, y $R_aC(O)$ alquil-, donde cada R_k está sustituido con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

- 30 -(alquil)(OR_c), -(alquil)(NR_cR_d), -SR_c, -S(O)R_c,
 -S(O)₂R_c, -OR_c, -N(R_c)(R_d), -C(O)R_c, -C(O)OR_c, y
 -C(O)NR_cR_d; y
 m es 0, 1, 2, 3, o 4;

- 35 con la condición de que cuando R^4 es alcoxi, ariloxi, hidroxilo o R_eS -, y R^5 es $R_eSO_2N(R_f)$ -, y R^6 es alquilo, alqueno, alquino, halo, ciano, nitro, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, -SR_a,

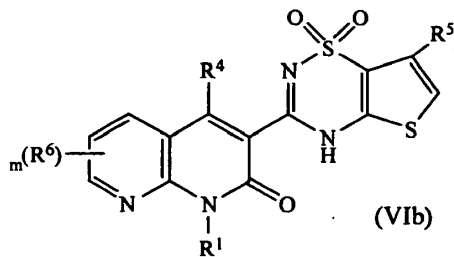
-S(O)R_a, -S(O)₂R_a, -OR_k, -N(R_a)(R_b), -C(O)R_a, -C(O)OR_a y -C(O)NR_aR_b, después R^1 no es hidrógeno, alqueno, alquilo, alquino, arilo, arilalqueno, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alqueno, (cicloalquil)alquilo, heteroarilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquilo, heterocicloalqueno, o heterocicloalquilo.

- 40 5. El compuesto, sal, estereoisómero, o tautómero de la reivindicación 4, donde R^4 es hidroxilo.

6. El compuesto, sal, estereoisómero, o tautómero de la reivindicación 5, donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquino, arilalqueno, arilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalqueno, cicloalquilalquilo, formilalquilo, haloalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalqueno, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, R_aR_bN -, R_aR_bN alquil-, $R_aR_bNC(O)$ alquil-, $R_fR_gC=N$ -, y R_kO -.

7. Un compuesto o una de sus formas salinas, estereoisómeros, o tautómeros farmacéuticamente aceptables, donde:

el compuesto corresponde en estructura a la fórmula (VIb):



5 R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxialquilo, alcoxi-carbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquino, arilo, arilalqueno, arilalquilo, arilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alqueno, (cicloalquil)alquilo, formilalquilo, haloalcoxialquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, heterociclo, heterociclo-alqueno, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, nitroalquilo, R_aR_bN- , $R_aR_bNalquil-$, $R_aR_bNC(O)alquil-$, $R_aR_bNC(O)Oalquil-$, $R_aR_bNC(O)NR_calquil-$, $R_fR_gC=N-$, y R_kO- , donde R^1 está sustituido con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

-(alquil)(OR_c), -(alquil)(NR_cR_e), -SR_c, -S(O)R_c,

15 -S(O)₂R_c, -OR_c, -N(R_c)(R_e), -C(O)R_c, -C(O)OR_c, y

-C(O)NR_cR_e;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi, arilalcoxi, ariloxi, halo, hidroxilo, R_aR_bN- , N_3- , y R_eS- , donde R^4 está sustituido con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, -OH, -NH₂, y -COOH;

20 R^5 se selecciona del grupo que consiste en $R_aSO_2N(R_f)-$, $R_aSO_2N(R_f)alquil-$, $R_aR_bNSO_2N(R_f)-$, y $R_aR_bNSO_2N(R_f)alquil-$;

R^6 se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, -(alquil)(OR_k), -(alquil)(NR_aR_b), -SR_a, -S(O)R_a, -S(O)₂R_a, -OR_k, -N(R_a)(R_b), -C(O)R_a,

25 -C(O)OR_a, y -C(O)NR_aR_b; donde cada R^6 está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, -OR_a, -NR_aR_b, -SR_a, -SOR_a, -SO₂R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, y -NC(O)R_a;

30 R_a y R_b , en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, alquilsulfonilalquilo, arilo, arilalqueno, arilalquilo, cianoalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalqueno, formilalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalqueno, heterocicloalquilo, hidroxilalquilcarbonilo, nitroalquilo, R_cR_dN- , $R_cR_dNalquil-$, $R_cR_dNC(O)alquil-$, R_cSO_2- , $R_cSO_2alquil-$, $R_cC(O)-$, $R_cC(O)alquil-$, $R_cOC(O)-$, $R_cOC(O)alquil-$, $R_cR_dNalquilC(O)-$, $R_cR_dNC(O)-$, $R_cR_dNC(O)Oalquil-$, y $R_cR_dNC(O)N(R_e)alquil-$, donde R_a y R_b están sustituidos con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo, -(alquil)(OR_c),

-(alquil)(NR_cR_d), -SR_c, -S(O)R_c, -S(O)₂R_c, -OR_c,

-N(R_c)(R_d), -C(O)R_c, -C(O)OR_c, y -C(O)NR_cR_d;

40 alternativamente, R_a y R_b , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a seis miembros seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo y heterociclo, donde el heteroarilo y el heterociclo están sustituidos independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

-(alquil)(OR_c), -(alquil)(NR_cR_d), -alquilSO₂NR_cR_d,

-alquilC(O)NR_cR_d, -SR_c, -S(O)R_c, -S(O)₂R_c, -OR_c,

-N(R_c)(R_d), -C(O)R_c, -C(O)OR_c, y -C(O)NR_cR_d;

R_c y R_d, en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -NR_fR_h, -OR_f, -CO(R_f), -SR_f, -SOR_f, -SO₂R_f, -C(O)NR_fR_h, -SO₂NR_fR_h, -C(O)OR_f, alqueno, alquilo, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, arilo, arilalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, y heterociclo-alquilo; donde cada R_c y R_d está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

-(alquil)(OR_f), -(alquil)(NR_fR_h), -SR_f, -S(O)R_f,

-S(O)₂R_f, -OR_f, -N(R_f)(R_h), -C(O)R_f, -C(O)OR_f,

-C(O)NR_fR_h, -C(O)N(H)NR_fR_h, -N(R_e)C(O)OR_f,

-N(R_e)SO₂NR_fR_h, -N(R_e)C(O)NR_fR_h, -alquilN(R_e)C(O)OR_f,

-alquilN(R_e)SO₂NR_fR_h, y -alquilN(R_e)C(O)NR_fR_h;

alternativamente, R_c y R_d, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a seis miembros seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo y heterociclo, donde el heteroarilo y el heterociclo están sustituidos independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

-(alquil)(OR_f), -(alquil)(NR_fR_h), -SR_f, -S(O)R_f,

-S(O)₂R_f, -OR_f, -N(R_f)(R_h), -C(O)R_f, -C(O)OR_f, y

-C(O)NR_fR_h;

R_e se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, y cicloalquilo;

R_f, R_g, y R_h, en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, heterociclo, heterociclo-alquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo; donde cada R_f, R_g y R_h está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, ciano, halo, oxo, nitro, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -OH, -O(alquilo), -NH₂,

-N(H)(alquilo), -N(alquilo)₂, -S(alquilo),

-S(O)(alquilo), -SO₂alquilo, -alquil-OH, -alquil-O-alquilo, -alquilNH₂, -alquilN(H)(alquilo),

-alquilN(alquilo)₂, -alquilS(alquilo),

-alquilS(O)(alquilo), -alquilSO₂alquilo,

-N(H)C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo),

-C(O)alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH₂,

-C(O)N(H)(alquilo), y -C(O)N(alquilo)₂;

alternativamente, R_f y R_g junto con el átomo de carbono al que están anclados, forman un anillo de tres a siete miembros seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalqueno, y heterociclo;

alternativamente, R_f y R_h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a siete miembros seleccionado del grupo que consiste en heterociclo y heteroarilo; donde cada uno del heterociclo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, ciano, halo, oxo, nitro, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -OH, -O(alquilo), -NH₂,

-N(H)(alquilo), -N(alquilo)₂, -S(alquilo),

-S(alquilo), -S(O)(alquilo), -alquil-OH, -alquil-O-alquilo, -alquilNH₂, -alquilN(H)(alquilo),

-alquilS(alquilo), - alquilS(O)(alquilo),

-alquilSO₂alquilo, -alquilN(alquilo)₂, -N(H)C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo), - C(O)alquilo, -C(O)NH₂,

-C(O)NH₂, -C(O)N(H)(alquilo), y -C(O)N(alquilo)₂;

R_k se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquenoilo, alquilo, arilo, arilalquilo, cianoalquilo, cicloalquenoilo, cicloalquenoilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, nitroalquilo, R_aR_bNalquil-, R_aOalquil-, R_aR_bNC(O)-, R_aR_bNC(O)alquilo, R_aS-, R_aS(O)-, R_aSO₂-, R_aSalquil-, R_a(O)Salquil-, R_aSO₂alquil-, R_aOC(O)-,

R_aOC(O)alquil-, R_aC(O)-, y R_aC(O)alquil-, donde cada R_k está sustituido con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinoilo, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

-(alquil)(OR_c), -(alquil)(NR_cR_d), -SR_c, -S(O)R_c,

-S(O)₂R_c, - OR_c, -N(R_c)(R_d), -C(O)R_c, -C(O)OR_c, y

-C(O)NR_cR_d; y

m es 0, 1, 2, 3, o 4.

8. El compuesto, sal, estereoisómero, o tautómero de la reivindicación 7, donde R⁴ es hidroxilo.

9. El compuesto, sal, estereoisómero, o tautómero de la reivindicación 8, donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquenoilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquinoilo, arilalquenoilo, arilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalquenoilo, cicloalquenoilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquenoilo, cicloalquilalquilo, formilalquilo, haloalquilo, heteroarilalquenoilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquenoilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, R_aR_bN-, R_aR_bNalquil-, R_aR_bNC(O)alquil-, R_rR_gC=N-, y R_kO-.

10. El compuesto, sal, estereoisómero, o tautómero de la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en of:

N-[[3-(1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinol in-3-il)-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-7-il]metil] metanosulfonamida;

N-[(3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-7-il)metil]metanosulfonamida;

N-[(3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-7-il)metil]jetanosulfonamida;

N-[(3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-7-il)metil]propano-1-sulfonamida;

N-[(3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-7-il)metil]propano-2-sulfonamida;

N-[(3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-7-il)metil]bencenosulfonamida; y

N-[(3-{1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}-1,1-dioxido-4H-tieno[2,3-e][1,2,4]tiadiazin-7-il)metil]-1-fenilmetanosulfonamida.

11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos, sales, estereoisómeros, o tautómeros enumerados en una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un portador farmacéuticamente aceptable.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, donde la composición comprende adicionalmente uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en un modulador de la respuesta inmunitaria del anfitrión y un segundo agente antiviral.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, donde cada uno de los uno o más moduladores de la respuesta inmunitaria del anfitrión se selecciona del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante.

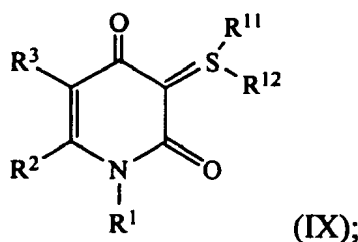
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, donde el segundo agente antiviral inhibe la replicación del HCV inhibiendo las funciones celulares del anfitrión asociadas con la replicación viral.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, donde el segundo agente antiviral inhibe la replicación del HCV eligiendo como diana la proteínas del genoma viral.
16. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, donde la composición comprende adicionalmente un agente o combinación de agentes que tratan o alivian los síntomas de una infección por HCV.
- 5 17. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, donde la composición comprende adicionalmente uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por hepatitis B (HBV).
18. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, donde cada uno de los uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por hepatitis B (HBV) se selecciona del grupo que consiste en L-desoxitimidina, adefovir, lamivudina, y tenofovir.
- 10 19. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, donde la composición comprende adicionalmente uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).
20. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, donde cada uno del uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por HIV se selecciona del grupo que consiste en ritonavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir, tipranavir, TMC-114, fosamprenavir, zidovudina, lamivudina, didanosina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, abacavir, efavirenz, nevirapina, delavirdina, TMC-125, L-870812, S-1360, enfuvirtida (T-20), y T-1249.
- 15 21. El uso de una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 11-20 para preparar un medicamento para tratar o prevenir infección causada por un virus que contiene ARN mediante la administración a un paciente que necesite tal tratamiento o prevención.
- 20 22. El uso de uno o más compuestos, sales, estereoisómeros, o tautómeros de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para fabricar un medicamento para inhibir la replicación de un virus que contiene ARN poniendo en contacto el virus con una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o combinación.
23. El uso de uno o más compuestos, sales, estereoisómeros, o tautómeros de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para fabricar un medicamento para tratar o prevenir infección causada por un virus que contiene ARN mediante la administración a un paciente que necesite tal tratamiento o prevención de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o combinación.
- 25 24. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 21-23, donde el virus que contiene ARN es el virus de la hepatitis C.
- 30 25. El uso de la reivindicación 24, donde la administración comprende adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en un modulador de la respuesta inmunitaria del anfitrión y un segundo agente antiviral.
26. El uso de la reivindicación 25, donde cada modulador de la respuesta inmunitaria del anfitrión se selecciona independientemente del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, y una vacuna que comprende opcionalmente un antígeno y un coadyuvante.
- 35 27. El uso de la reivindicación 25, donde el segundo agente antiviral inhibe la replicación de HCV inhibiendo las funciones celulares del anfitrión asociadas con la replicación viral.
28. El uso de la reivindicación 25, donde el segundo agente antiviral inhibe la replicación de HCV eligiendo como diana la proteínas del genoma viral.
- 40 29. El uso de la reivindicación 24, donde la administración comprende adicionalmente la etapa de co-administración de un agente o combinación de agentes que tratan o alivian los síntomas de una infección por HCV.
30. El uso de la reivindicación 24, donde la administración comprende adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por hepatitis B (HBV).
- 45 31. El uso de la reivindicación 30, donde cada uno del uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por hepatitis B (HBV) se selecciona del grupo que consiste en L-desoxitimidina, adefovir, lamivudina, y tenofovir.
32. El uso de la reivindicación 24, donde la administración comprende adicionalmente la etapa de co-administración de uno o más agentes que tratan pacientes de una enfermedad ocasionada mediante infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).
- 50 33. El uso de la reivindicación 32, donde cada uno del uno o más agentes que tratan pacientes de una

enfermedad ocasionada mediante infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) se selecciona del grupo que consiste en ofritonavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir, tipranavir, TMC-114, fosamprenavir, zidovudina, lamivudina, didanosina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, abacavir, efavirenz, nevirapina, delavirdina, TMC-125, L-870812, S-1360, enfuvirtida (T-20), y T-1249.

5 34. Un compuesto o una de sus formas salinas, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, donde:

el compuesto corresponde en estructura a la fórmula (IX):



10 R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxialquilo, alcoxi-carbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquino, arilo, arilalqueno, arilalquilo, arilsulfanilalquilo, arilsulfonilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alqueno, (cicloalquil)alquilo, formilalquilo, haloalcoxialquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, heterociclo, heterociclo-alqueno, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, nitroalquilo, R_aR_bN -, R_aR_bN alquil-, $R_aR_bNC(O)$ alquil-, $R_eR_bNC(O)$ Oalquil-, $R_aR_bNC(O)NR_c$ alquil-, $R_fR_gC=N$ -, y R_kO -, donde R^1 está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo, -(alquil)(OR_c),

-(alquil)(NR_cR_e), $-SR_c$, $-S(O)R_c$, $-S(O)_2R_c$, $-OR_c$,

20 $-N(R_c)(R_e)$, $-C(O)R_c$, $-C(O)OR_c$, y $-C(O)NR_cR_e$;

R^2 y R^3 , junto con los átomos de carbono a los que están anclados, forman un anillo de cinco o seis miembros seleccionado del grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterociclo, donde el arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterociclo está sustituido opcionalmente con $(R^6)_m$;

25 R^6 se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, -(alquil)(OR_k), -(alquil)(NR_aR_b), $-SR_a$, $-S(O)R_a$, $-S(O)_2R_a$, $-OR_k$, $-N(R_a)(R_b)$, $-C(O)R_a$,

$-C(O)OR_a$, y $-C(O)NR_aR_b$; donde cada R^6 está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-SR_a$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-C(O)OR_a$, $-C(O)NR_aR_b$, y $-NC(O)R_a$;

30 R_a y R_b , en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, alquilsulfanilalquilo, arilo, arilalqueno, arilalquilo, cianoalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalqueno, formilalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalqueno, heterocicloalquilo, hidroxialquilcarbonilo, nitroalquilo, R_cR_dN -, R_cR_dN alquil-, $R_cR_dNC(O)$ alquil-, R_cSO_2 -, R_cSO_2 alquil-, $R_cC(O)$ -, $R_cC(O)$ alquil-, $R_cOC(O)$ -, $R_cOC(O)$ alquil-, R_cR_dN alquilC(O)-, $R_cR_dNC(O)$ -, $R_cR_dNC(O)$ Oalquil-, y $R_cR_dNC(O)N(R_e)$ alquil-, donde R_a y R_b están sustituidos con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo, -(alquil)(OR_c),

-(alquil)(NR_cR_d), $-SR_c$, $-S(O)R_c$, $-S(O)_2R_c$, $-OR_c$,

40 $-N(R_c)(R_d)$, $-C(O)R_c$, $-C(O)OR_c$, y $-C(O)NR_cR_d$;

alternativamente, R_a y R_b , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a seis miembros seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo y heterociclo, donde el heteroarilo y el heterociclo están sustituidos independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

-(alquil)(OR_c), -(alquil)(NR_cR_d), -alquilSO₂NR_cR_d,
 -alquilC(O)NR_cR_d, -SR_c, -S(O)R_c, -S(O)₂R_c, -OR_c,
 -N(R_c)(R_d), -C(O)R_c, -C(O)OR_c, y -C(O)NR_cR_d;

R_c y R_d, en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -NR_fR_h, -OR_f, -CO(R_f), -SR_f, -SOR_f, -SO₂R_f, -C(O)NR_fR_h, -SO₂NR_fR_h, -C(O)OR_f, alquenilo, alquilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, arilalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, y heterocicloalquilo; donde cada R_c y R_d está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

-(alquil)(OR_f), -(alquil)(NR_fR_h), -SR_f, -S(O)R_f,
 -S(O)₂R_f, -OR_f, -N(R_f)(R_h), -C(O)R_f, -C(O)OR_f,
 -C(O)NR_fR_h, -C(O)N(H)NR_fR_h, -N(R_e)C(O)OR_f,
 -N(R_e)SO₂NR_fR_h, -N(R_e)C(O)NR_fR_h, -alquilN(R_e)C(O)OR_f,

- alquilN(R_e)SO₂NR_fR_h, y -alquilN(R_e)C(O)NR_fR_h;

alternativamente, R_c y R_d, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a seis miembros seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo y heterociclo, donde el heteroarilo y el heterociclo están sustituidos independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

-(alquil)(OR_f), -(alquil)(NR_fR_h), -SR_f, -S(O)R_f,
 -S(O)₂R_f, -OR_f, -N(R_f)(R_h), -C(O)R_f, -C(O)OR_f, y
 -C(O)NR_fR_h;

R_e se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, alquilo, y cicloalquilo;

R_f, R_g, y R_h, en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, heterociclo, heterociclo-alquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo; donde cada R_f, R_g, y R_h está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, halo, oxo, nitro, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -OH, -O(alquilo), -NH₂,

- N(H)(alquilo), -N(alquilo)₂, -S(alquilo),
 -S(O)(alquilo), -SO₂alquilo, -alquil-OH, -alquil-O-alquilo, - alquilNH₂, -alquilN(H)(alquilo),
 -alquilN(alquilo)₂, -alquilS(alquilo),
 -alquilS(O)(alquilo), -alquilSO₂alquilo,

- N(H)C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo),
 -C(O)alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH₂,
 -C(O)N(H)(alquilo), y -C(O)N(alquilo)₂;

alternativamente, R_f y R_g junto con el átomo de carbono al que están anclados, forman un anillo de tres a siete miembros seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalquenilo, y heterociclo;

alternativamente, R_f y R_h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a siete miembros seleccionado del grupo que consiste en heterociclo y heteroarilo; donde cada uno del heterociclo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, halo, oxo, nitro, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -OH, -O(alquilo), -NH₂,

-N(H)(alquilo), -N(alquilo)₂, -S(alquilo),

-S(alquilo), -S(O)(alquilo), -alquil-OH, -alquil-O-alquilo, -alquilNH₂, -alquilN(H)(alquilo),
 -alquilS(alquilo), -alquilS(O)(alquilo),
 -alquilSO₂alquilo, -alquilN(alquilo)₂, -N(H)C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo), -C(O)alquilo, -C(O)NH₂,
 -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(alquilo), y -C(O)N(alquilo)₂;

5 R_k se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, alquilo, arilo, arilalquilo, cianoalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, nitroalquilo, R_aR_bNalquil-, R_aOalquil-, R_aR_bNC(O)-, R_aR_bNC(O)alquilo, R_aS-, R_aS(O)-, R_aSO₂-, R_aSalquil-, R_a(O)Salquil-, R_aSO₂alquil-, R_aOC(O)-,

10 R_aOC(O)alquil-, R_aC(O)-, y R_aC(O)alquil-, donde cada R_k está sustituido con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialcoxialquilo,

-(alquil)(OR_c), -(alquil)(NR_cR_d), -SR_c, -S(O)R_c,

-S(O)₂R_c, -OR_c, -N(R_c)(R_d), -C(O)R_c, -C(O)OR_c, y

-C(O)NR_cR_d;

15 m es 0, 1, 2, 3, o 4; y

R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo.

35. El compuesto, sal, estereoisómero, o tautómero de la reivindicación 34, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

1-bencil-3-(bis(metiltio)metilen)-1H-quinolino-2,4(1H,3H)-diona;

20 3-[bis(metiltio)metilen]-1-butil-1,8-naftiridino-2,4(1H,3H)-diona;

3-[bis(metiltio)metilen]-1-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)quinolino-2,4(1H,3H)-diona;

3-[bis(metiltio)metilen]-1-[(ciclopropilmetil)amino]quinolino-2,4(1H,3H)-diona; y

3-[bis(metiltio)metilen]-1-(ciclobutilamino)quinolino-2,4(1H,3H)-diona.